

UDK 616.83-005-053.4
DOI 10.7251/SCEPED1902029J
COBBISS-ID 8384024

REVIEW ARTICLE

KAWASAKI DISEASE

Dragana Janić

University Children's Clinic, Belgrade, Serbia

Introduction

Kawasaki disease (KD) is an acute systemic vasculitis that mainly affects medium-sized vessels, occurring predominately in children under 5 years of age. (Hedrich et al., 2018). It is one of the most frequent types of systemic vasculitis in childhood (after Henoch- Schönlein purpura). The disease is named after Dr Tomisaku Kawasaki who gave the detailed description of 50 children experiencing this form of vasculitis (Kawasaki, 1967). The Main symptoms include a high fever, changes to the skin and mucous membranes, conjunctivitis, and cervical lymphadenopathy. Although the inflammation tends to affect all blood vessels throughout the body, this process is most pronounced in the damage to coronary arteries, which subsequently leads to the formation of coronary aneurysms resulting in serious cardiovascular sequelae.

Kawasaki disease affects boys more often than girls. The mean annual incidence rate of KD in Europe is 5-10 per 100,000 children under the age of 5 (Singh et al., 2015), while the incidence rate in Japan have reached a plateau at around 250 per 100,000 children (Makino et al., 2015).

KAVASAKIJEVA BOLEST

Dragana Janić

Univerzitetna dečja klinika, Beograd, Srbija

Uvod

Kavasakijeva bolest (KB) je akutni sistemski vaskulitis krvnih sudova srednjeg kalibra koji prevashodno pogađa decu uzrasta do 5 godina (Hedrich i sar., 2018). Reč je o jednom od najčešćih oblika vaskulitisa u dečjoj dobi (uz Henoh-Šenlajnovu purpuru). Oboljenje je dobilo ime po Tomakisuu Kavasakiju, koji je 1967. godine izvorno opisao pedesetoro dece s ovim oblikom vaskulitisa (Kawasaki, 1967). Glavne odlike KB su povišena telesna temperatura, promene na koži i sluzokožama, konjunktivitis i vratna limfadenopatija. Mada svi arterijski krvni sudovi u organizmu mogu da budu zahvaćeni zapaljenjskim procesom, oboljenje najčešće pogađa koronarne arterije, čijim oštećenjem može da izazove ozbiljne sekvele usled stvaranja aneurizme.

KB češće pogađa dečake nego devojčice. Prosečna incidencija u Evropi iznosi 5-10 na 100.000 dece uzrasta do 5 godina (Singh i sar., 2015), dok u Japanu dostiže oko 250 na 100.000 (Makino i sar., 2015).

Etiologija i patogeneza

Etiologija KB je nepoznata i najverovatnije složena. Napori da se identifikuje infektivni uzročnik ostali su bez rezultata. Danas se u načelu smatra da ovo oboljenje nastaje usled specifičnih karakteristika imunskog odgovora na određeni mikroorganizam ili mikroorganizme kod posebno predisponiranih osoba (Nakamura, 2018). O genetičkoj komponenti etiologije svedoče grupisanje obolevanja u porodicama i upadljive razlike u geografskoj raspodeli incidencije (Dergun i sar., 2005). Studijama povezanosti u celokupnom genomu (*genome-wide association study*, GWAS) otkriveno je da polimorfizmi u mnogim genima (*FCGR2A*, *BLK*, *CD40*, *NAA-LADL2*, *ZFHX3*, *COPB2*, *ERAP1*, *IGH*, *SLC8A1*, MHC klase II) mogu da budu udruženi sa Kavasakijevom bolešću (Onouchi, 2018). Varijante gena za transformišući faktor rasta (TGF) β , njegov receptor ili komponente signalnog puta (*TGF β 2*, *TGF β R2*, *SMAD3*) su kod evropskih pacijenata obolelih od KB udružene s povećanim rizikom razvoja aneurizmi koronarnih arterija (Shimizu i sar., 2011), te se pretpostavlja da TGF β ima značajnu ulogu u imunopatogenezi arterijskih lezija. O potencijalnom infektivnom okidaču u nastanku KD, pak, svedoči zabeleženo sezonsko javljanje oboljenja i grupisanje incidencije u teritorijalne klastere (Kao i sar., 2008). Sumnja ponajpre pada na RNK viruse. Međutim,

pokušaji da se iz bioloških uzoraka pacijenata izoluje uzročni organizam ostali su bezuspešni (Rowley i sar., 1994), što bi posredno govorilo u prilog rasprostranjenom gledištu da KB nastaje usled izmenjenog individualnog imunskog odgovora na ubikvitarne mikroorganizme niske virulencije na terenu jake genetičke predispozicije. Druga mogućnost, koja se zasad ne može isključiti, glasila bi da je reč o primarnom autoinflamatornom oboljenju složene geneze.

S obzirom da je KB kod pojedine dece zabeležena nakon vakcinacije (posebno protiv rotavirusa), ispitivana je i potencijalna uloga vakcinacije kao okidača oboljenja. Uzročno-posledična veza, međutim, nije nađena u studijama odgovarajuće metodološke moći (Abrams i sar., 2015; Chang i Islam, 2018).

Kliničke manifestacije i dijagnoza

KB uvek otpočinje visokom febrilnošću uz poremećaj opšteg stanja. U česte simptome spadaju generalizovana polimorfna ospa, eritem dlanova i tabana, obostrani serozni konjunktivitis, vratna limfadenopatija i zapaljenjske promene na sluzokožama (enantem) uz malinast jezik i ispucale usne (Burns i sar., 1991). Nekada se javljaju i prednji uveitis i artritis koji zahvata male zglobove, dok se u fazi oporavka viđaju perianalna i/ili periungvalna deskvamacija i brazde na noktima (Boove linije; Wang i sar., 2009). Dijagnostički kriterijumi za KB pobrojani su u tabeli 1. Međutim, svi simptomi i znaci Kavasakijeve bolesti ne moraju da budu prisutni u početku, te čak i do 36% pacijenata pri inicijalnom javljanju lekaru ne ispunjava navedene dijagnostičke kriterijume (Witt i sar., 1999; Hsieh i sar., 2002). Posebno zabrinjava zapažanje da je rizik da se razviju aneurizme koronarnih arterija uvećan kod pacijenata sa nepotpunom prezentacijom, te da je to neretko slučaj kod odojčadi.

U kliničkoj slici KB ponekad postoje i nespecifični simptomi (rinoreja, kašalj, mučnina, povraćanje, dijareja), što može da zavara pedijatra i oteža postavljanje dijagnoze (Baker i sar., 2009). U akutnoj fazi oboljenja, kod većine pacijenata postoji supklinički miokarditis, ali je pojava aritmija ili srčane insuficijencije retka (Dominguez i sar., 2008). U ređe manifestacije KB spadaju pankreatitis, uretritis i pareza facijalnog živca.

Ultrazvučni pregled srca obavezan je u dijagnostičkom ispitivanju deteta kod koga postoji sumnja na KB. Aneurizme na koronarnim arterijama razvijaju se tek nakon više nedelja ili meseci, ali se u akutnoj fazi otkriva zadebljanje njihovog zida, a neretko i perikardni izliv (Lega i sar., 2013). Rezultati laboratorijskih ispitivanja svedoče o akutnom sistemskom zapaljenju (povišena sedimentacija eritrocita, povišen nivo C-reaktivnog proteina). U krvnoj slici se zapažaju leukocitoza i, što je posebno indikativno, trombocitoza. Nivo albumina u plazmi je po pravilu niži od 3 g/dl, a vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) mogu da budu povišene. Tipično se uočavaju i biohemijski znaciolestaze (povišen nivo γ -glutamilttransferaze, hiperbilirubinemija). Pleocitoza u cerebrospinalnoj tečnosti susreće se kod oko trećine pacijenata sa KB (Tremoulet et al., 2011).

Ponekad, kao komplikacija KB, može da nastupi sindrom aktivacije makrofaga – jedan vid sekundarne hemofagocitne histiocitoze (HLH), u čijoj podlozi počiva nekon-

trolisano lučenje proinflammatoryh citokina iz mononuklearnih fagocita („citokinska oluja“). Blagovremeno prepoznavanje ove komplikacije životno je važno, s obzirom da prognoza ponajpre zavisi od ranog započinjanja imunosupresivne terapije. S obzirom da između odlika HLH i kliničke slike KB postoji preklapanje, kao i da je nivo solubilnog receptora za interleukin 2 u plazmi (važnog dijagnostičkog markera HLH) po pravilu izrazito povišen kod dece sa KB (Barron i sar., 1990), u postavljanju dijagnoze sekundarne HLH veoma je korisno određivanje N-terminalnog pro-moždanog natriuretskog peptida (NT-proBNP), s obzirom na to da je njegov nivo znatno viši u slučaju HLH nego kod nekomplikovane KB (Choi i sar., 2018). Određivanje nivoa NT-BMP moglo bi da pomogne i u proceni rizika da se razviju aneurizme koronarnih arterija (Adjagba i sar., 2015).

Diferencijalna dijagnoza

Najznačajnije mesto u diferencijalnoj dijagnozi KB zauzimaju virusne infekcije, poglavito izazvane Adenovirusima, Parvovirusima i Herpesvirusima (na prvom mestu Epstein-Barovim virusom). Egzantem i enantem kod malih boginja može da podseća na promene karakteristične za KB, što dobija na značaju u svetlu povratka epidemijskog javljanja ove nekada eliminisane virusne osipne groznice u našoj sredini. Preklapanje sa kliničkom slikom KB takođe postoji i kod šarlaha, a u razgraničavanju mogu da pomognu gnojni tonzilitis i nepostojanje konjunktivitisa (Cox i Sallis, 2008). Diferencijalnoj dijagnozi KB pripadaju i sistemska (auto)inflammatoryna oboljenja, među kojima se ističe sistemski oblik juvenilnog reumatoidnog artritisa. I tu nepostojanje konjunktivitisa može da bude dragocena naznaka.

Lečenje

Okosnicu lečenja KB čini intravensko davanje imunoglobulina (IVIG) u dozi od 2 g/kg (Lo i Newburger, 2018). Ukoliko se primeni u roku od 10 dana od nastupanja febrilnosti, terapija IVIG petostruko smanjuje rizik da se razviju aneurizme koronarnih arterija: sa oko 25% na oko 5% (Newburger i sar., 1986). Preporučuje se istovremeno davanje acetil-salicilne kiseline (ASA) u dozi 80-100 mg/kg/dan podeljeno u četiri doze. Po pravilu, nakon što je pacijent afebrilan 48-72 sata prelazi se na dozu održavanja (3-5 mg/kg/dan), koja se zatim daje 6-8 nedelja. Upotreba ASA u lečenju KB nedavno je dovedena u pitanje, s obzirom na pomanjkanje definitivnih dokaza da ovaj lek doprinosi smanjenju rizika nastanka komplikacija (Sakulchit i sar., 2017).

Kod oko 30% pacijenata izostaje odgovarajući odgovor na terapiju, te febrilnost traje i nakon 48-72 sata. Ti pacijenti imaju uvećan rizik koronarnih aneurizmi (Wallace i sar., 2000). Mnogi od njih odgovoriće na ponovljenu dozu IVIG. Ostale opcije za lečenje refrakterne KB obuhvataju pulsnu primenu glukokortikoida (Miura, 2018), ciklosporin A, rapamicin ili biološke (anticitokinske) agense, na prvom mestu antagoniste faktora ne-

kroze tumora (Newburger, 2017). Svi pobrojani agensi pokazali su učinak u pojedinim slučajevima, ali i dalje postoji problem pomanjkanja randomizovanih kliničkih studija odgovarajućeg obima koje bi omogućile obrazovanje čvrstih i ujednačenih preporuka za terapijski pristup kod refrakterne KB. Ipak se preporučuje da svi pacijenti kod kojih je srce zahvaćeno već na početku bolesti ili postoji kardiogeni šok pored IVIG i ASA obavezno dobiju i glukokortikoide (Eleftheriou i sar., 2014).

Kontrolni ultrazvučni pregled radi otkrivanja koronarnih aneurizmi obavezno je obaviti 4-6 nedelja nakon početka bolesti (McCrindle i sar., 2014). Pojedini autori preporučuju redovne preglede kardiologa na svakih 5 godina radi blagovremenog otkrivanja eventualnih patoloških promena vezanih za arterosklerozu, kao i savetovanje pacijenta u vezi sa ublažavanjem ili otklanjanjem faktora rizika vezanih za način života (Cheung i sar., 2004).

Prognoza

Uz blagovremeno lečenje, aneurizme koronarnih arterija razvijaju se kod oko 5% dece koja prebole KB, dok ukupna stopa mortaliteta iznosi približno 0,1% (Nakamura i sar., 1998).

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za Kawasakijevu bolest.

(Prema: Newburger i sar., 2004).

Groznica nejasnog uzroka tokom 5 dana ili duže, plus četiri od navedenih pet kriterijuma:

- Obostrani konjunktivitis
- Promene na sluzokoži orofarinksa i/ili usne duplje
- Palmoplantarni eritem i/ili periungvalna deskvamacija
- Polimorfna ospa, pretežno na trupu, NE vezikularna
- Vratna limfadenopatija (barem jedan limfni čvor promera 1,5 cm ili veći)

Dijagnoza se može postaviti i nakon 4 dana ako su ispunjena najmanje 4 kriterijuma, naročito ako postoji crvenilo i otok šaka i stopala.

Literatura:

1. Abrams JY, Weintraub ES, Baggs JM, McCarthy NL, Schonberger LB, Lee GM. Childhood vaccines and Kawasaki disease, Vaccine Safety Datalink, 1996-2006. *Vaccine* 2015; 33(2):382-7. Doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.044.
2. Adjagba PM, Desjardins L, Fournier A, Spigelblatt L, Montigny M, Dahdah N. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute Kawasaki disease correlates with coronary artery involvement. *Cardiol Young* 2015; 25(7):1311-8. Doi: 10.1017/S1047951114002431.

3. Baker AL, Lu M, Minich LL, Atz AM, Klein GL, Korsin R. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2009; 154(4):592-595.e2. Doi: 10.1016/j.jpeds.2008.10.006.
4. Barron KS, Montalvo JF, Joseph AK, Hilario MO, Saadeh C, Giannini EH, et al. Soluble interleukin-2 receptors in children with Kawasaki syndrome. *Arthritis Rheum*. 1990; 33(9):1371-7.
5. Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Mellish ME, Meissner C, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr* 1991; 118(5):680-6.
6. Chang A, Islam S. Kawasaki disease and vasculitis associated with immunization. *Pediatr Int*. 2018; 60(7):613-617. Doi: 10.1111/ped.13590.
7. Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease: implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(1):120-4.
8. Choi JE, Kwak Y, Huh JW, Yoo S, Ryu KH, Sohn S, et al. Differentiation between incomplete Kawasaki disease and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis following Kawasaki disease using N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Korean J Pediatr* 2018; 61(5):167-173. Doi: 10.3345/kjp.2018.61.5.167.
9. Cox JR, Sallis RE. Recognition of Kawasaki disease. *Perm J*. 2009; 13(1):57-61.
10. Dergun M, Kao A, Hauger SB, Newburger JW, Burns JC. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(9):876-81.
11. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glode MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics* 2008; 122(4):e786-90. Doi: 10.1542/peds.2008-1275.
12. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014; 99(1):74-83. Doi: 10.1136/archdischild-2012-302841.
13. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki disease. *Front Pediatr*. 2018; 6:198. Doi: 10.3389/fped.2018.00198.
14. Hsieh YC, Wu MH, Wang JK, Lee PI, Lee CY, Huang LM. Clinical features of atypical Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect*. 2002; 35(1):57-60.
15. Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and temporal clustering of Kawasaki syndrome cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(11):981-5. Doi: 10.1097/INF.0b013e31817acf4f.
16. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967; 16(3):178-222.
17. Lega JC, Bozio A, Cimaz R, Veyrier M, Floret D, Ducreux X. Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2013; 98(2):97-102. Doi: 10.1136/archdischild-2011-301256.
18. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018; 21(1):64-69. Doi: 10.1111/1756-185X.13220.
19. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015; 25(3):239-45. Doi: 10.2188/jea.JE20140089.
20. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(17):e927-e999. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.

21. Miura M. Role of glucocorticoids in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21(1):70-75. Doi: 10.1111/1756-185X.13209.
22. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Eng J Med.* 1986; 315(6):341-7.
23. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114(6):1708-33.
24. Newburger JW. Kawasaki disease: medical therapies. *Congenit Heart Dis* 2017; 12(5):641-643. Doi: 10.1111/chd.12502.
25. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and the recurrence in the same patients. *Pediatrics* 1998; 102(2):E66.
26. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis* 2018; 21(1):16-19. Doi: 10.1111/1756-185X.13211.
27. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 21(1):26-30. Doi: 10.1111/1756-185X.13218.
28. Rowley AH, Wolinsky SM, Relman DA, Sambol SP, Sullivan J, Terai M, et al. Search for highly conserved viral and bacterial nucleic acid sequences corresponding to an etiologic agent of Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 1994; 36(5):567-71.
29. Sakulchit T, Benseler SM, Goldman RD. Acetylsalicylic acid for children with Kawasaki disease. *Can Fam Physician* 2017;63(8):607-609.
30. Shimizu C, Jain S, Davila S, Hibberd ML, Lin KO, Molkara D, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway in patients with Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4(1):16-25. Doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.940858.
31. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child.* 2015; 100(11):1084-8. Doi: 10.1136/archdischild-2014-307536.
32. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(12):1022-6. Doi: 10.1097/INF.0b013e31822d4f56.
33. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous immunoglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105(6):E78.
34. Wang S, Best BM, Burns JC. Periungual desquamation in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(6):538-9. Doi: 10.1097/INF.0b013e3181945984.
35. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics* 1999; 104(1):e10.