

Ενημερωτική Εκδοση για τις Λοιμώξεις

Ιανουάριος - Φεβρουάριος 2004
Τεύχος 109

Συντακτική Επιτροπή:
Β. ΣΥΡΙΟΠΟΥΛΟΥ
Γ. ΣΑΡΟΓΛΟΥ

ΤΜΗΜΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ - ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΧΩΡΕΜΕΙΟΥ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ

ΝΟΣΟΣ KAWASAKI: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Η νόσος περιγράφηκε το 1967 από τον Tomisaku Kawasaki. Πρόκειται για οξύ εμπύρετο νόσημα της παιδικής ηλικίας, αδιευκρίνιστης μέχρι σήμερα αιτιολογίας, παρόλο που τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά συνηγορούν υπέρ της λοιμώδους αιτιολογίας του. Η νόσος Kawasaki (NK) προσβάλλει μικρά και μέσου μεγέθους αγγεία και αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα σύνδρομο που προκαλεί συστηματική αγγειίτιδα στα παιδιά μετά την πορφύρα Henoch-Schonlein (Τ Kawasaki και συν. Pediatrics 54:271,1974).

Οι περισσότερες περιπτώσεις της NK εμφανίζονται σε παιδιά 1-8 ετών. Το 50% των περιπτώσεων αφορούν παιδιά <2 ετών και το 80% παιδιά <5 ετών. Τα αγόρια προσβάλλονται συχνότερα από ότι τα κορίτσια, σε αναλογία 1,5:1. Επίσης, η νόσος είναι συχνότερη σε άτομα ασιατικής καταγωγής. Επιδημίες γενικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του χειμώνα και της άνοιξης. Δεν υπάρχει απόδειξη ότι η NK μεταδίδεται από άτομο σε άτομο, παρ' όλο που η επίπτωση είναι μεγαλύτερη σε αδέρφια παιδιών που νόσησαν. Ο χρόνος επώασης της NK είναι άγνωστος.

Κλινικά χαρακτηριστικά. Τα κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση της NK είναι πυρετός διάρκειας >5 ημέρες και τέσσερα από τα ακόλουθα πέντε χαρακτηριστικά δηλαδή 1) πολύμορφο εξάνθημα, 2) αμφοτερόπλευρη μη πυώδης επιπεφυκίτιδα, 3) τραχηλική λεμφαδενοπάθεια η οποία μπορεί να είναι μονόπλευρη ή να αφορά μονήρη λεμφαδένα, 4) αλλαγές στους βλεννογόνους (χειλίτιδα, γλώσσα δίκην φράουλας) και 5) ερυθρότητα ή και οίδημα στις παλάμες και τα πέλματα που συνήθως συνοδεύεται από απολέπιση.

Επίσης πολλά παιδιά με NK εμφανίζουν ευερεθιστότητα, διάρροια, εμέτους, ουρηθρίτιδα με άσηπτη πυουρία (70% των περιπτώσεων), ηπατική δυσλειτουργία (40%) αρθρίτιδα και αρθραλγίες (35%), άσηπτη μηνιγγίτιδα (25%), ραγοειδίτιδα, πνευμονίτιδα, ύδρωπα της χοληδόχου, εγκεφαλοπάθεια, και μυοκαρδίτιδα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Η κλινική πορεία της NK περιλαμβάνει τρεις φάσεις:

- 1) Η πρώτη φάση χαρακτηρίζεται από υψηλό παρατεινόμενο πυρετό που διαρκεί περίπου δέκα ημέρες, εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, κόκκινη γλώσσα και χείλη, αδενίτιδα και καρδίτιδα. Οι ασθενείς είναι ευερέθιστοι και παραπονούνται για μυαλγίες και αρθραλγίες. Ανευρύσματα των στεφανιαίων αγγείων συνήθως δημιουργούνται κατά την περίοδο αυτή. Θρομβοκυττάρωση μπορεί να εμφανιστεί στη φάση αυτή, συνήθως όμως συμβαίνει κατά τη δεύτερη εβδομάδα της νόσου.
- 2) Η δεύτερη υποξεία φάση, διαρκεί 2-4 εβδομάδες και χαρακτηρίζεται από αρθρίτιδα,

απολέπιση στο περινεο και τα άκρα και σχηματισμό ανευρυσμάτων στις στεφανιαίες αρτηρίες.
3) Η τρίτη φάση, της ανάρρωσης, μπορεί να διαρκέσει για μήνες και να εμφανιστεί αρθρίτιδα στις μεγάλες αρθρώσεις αλλαγές στα νύχια και σχηματισμός ανευρυσμάτων.

Σε παιδιά μικρότερα του έτους η ΝΚ εκδηλώνεται με άτυπα συμπτώματα και η διάγνωση μπορεί να διαφύγει. Επειδή ο κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίων ανευρυσμάτων στα παιδιά αυτά είναι μεγαλύτερος, συνιστάται χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης και ασπιρίνης, εντός 10 ημερών από την έναρξη του πυρετού, ακόμα και επί υποψίας της ΝΚ. Χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση της ΝΚ ο πυρετός διαρκεί 2 εβδομάδες ή περισσότερο. Υποτροπή της νόσου συμβαίνει σπάνια, σε ποσοστό <2%.

Το υπερηχογράφημα καρδιάς, δύο διαστάσεων, ή η αγγειογραφία, δείχνουν ανευρύσματα των στεφανιαίων αρτηριών σε ποσοστό περίπου 20-25% των ασθενών που δεν παίρνουν θεραπεία. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ανευρυσμάτων των στεφανιαίων είναι τα αγόρια, τα βρέφη μικρότερα των 12 μηνών, τα παιδιά >8 ετών, τα παιδιά στα οποία ο πυρετός επιμένει πάνω από 10 ημέρες, τα άτομα με αυξημένα πολυμορφοπύρρηνα και κυρίως ραβδοπύρρηνα ή χαμηλή αιμοσφαιρίνη (<10 g/dL), τα άτομα με θρομβοκυττάρωση και εκείνα με επιμονή του πυρετού μετά τη χορήγηση γ-σφαιρίνης. Τα ανευρύσματα των στεφανιαίων συνήθως εμφανίζονται μεταξύ της 1ης και 4ης εβδομάδας από την έναρξη της νόσου και σπάνια πέραν των 6 εβδομάδων. Η ανεύρεση γιγαντιαίων ανευρυσμάτων των στεφανιαίων (διαμέτρου >8 mm) συχνά συσχετίζεται με την εμφάνιση χρονίων επιπλοκών. Άλλα αρτηριακά ανευρύσματα, σπάνια μπορούν να παρατηρηθούν, στα λαγόνια, μηριαία, νεφρικά, και μασχαλιαία αγγεία σε συνδυασμό όμως πάντοτε με τα ανευρύσματα των στεφανιαίων αγγείων.

Εκτός από τα στεφανιαία, μπορεί να προσβληθεί το περικάρδιο, το μυοκάρδιο ή το ενδοκάρδιο και μπορεί να αναπτυχθεί μιτροειδική ή αορτική ανεπάρκεια. Η καρδίτιδα συνήθως υποχωρεί μετά την ύφεση του πυρετού, ενώ η μέτριου βαθμού διάταση των στεφανιαίων αρτηριών εντός 6-8 εβδομάδων από την έναρξη της νόσου. Υπολογίζεται ότι το 50% των μετρίου μεγέθους ανευρυσμάτων επανέρχεται στο φυσιολογικό εντός 1-2 ετών και μπορεί να συνοδεύεται από στένωση των στεφανιαίων. Το ποσοστό θνησιμότητας στις ΗΠΑ υπολογίζεται σε μικρότερο από 0,01%. Ο θάνατος οφείλεται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και παρατηρείται εντός 6 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η αγγειίτιδα από τη ΝΚ μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πρόωρη εμφάνιση αθηρωματικής νόσου.

Αιτιολογία. Το αίτιο της ΝΚ παραμένει άγνωστο παρά τις ερευνητικές προσπάθειες. Πολλά από τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου συνηγορούν υπέρ της λοιμώδους αιτιολογίας της, όπως ο πυρετός, το εξάνθημα, η επιπεφυκίτιδα, η λεμφαδενοπάθεια, η εποχιακή κατανομή των περιστατικών, χειμώνα και άνοιξη και η αυτόματη ίαση της νόσου. Επιπλέον η εμφάνιση της νόσου στα παιδιά και όχι στους ενήλικες ενισχύει την άποψη ότι η νόσος οφείλεται σε μικροοργανισμό, ο οποίος, στα περισσότερα άτομα, φαίνεται να προκαλεί ασυμπτωματική λοίμωξη και ανοσία κατά την παιδική ηλικία, με αποτέλεσμα να μην νοσούν οι ενήλικες. Επίσης η σπανιότητα της ΝΚ σε βρέφη μικρότερα των τριών μηνών, μπορεί να συνεπάγεται παθητική ανοσοποίηση των παιδιών αυτών από αντισώματα της μητέρας. Η αναπνευστική ή η πεπτική οδός μόλυνσης με τον άγνωστο αυτό παράγοντα θεωρούνται πιθανές, αφού τα περισσότερα λοιμώδη αίτια μεταδίδονται με τον τρόπο αυτό.

Τα κλινικά ευρήματα της ΝΚ αποτελούν συμπτώματα που περιγράφονται σε μικροβιακές λοιμώξεις ή ρικετσιώσεις, όπως το τοξικό σύνδρομο καταπληξίας, η οστρακιά, ο ρευματικός πυρετός και ο πυρετός των βραχυδών ορέων, δεν έχει όμως αποδειχθεί, μέχρι σήμερα, συσχέτιση τους με τη ΝΚ. (ME Melish και συν. Nature 337:288, 1989). Το 1999 σε μία μόνο μελέτη η ΝΚ συσχετίστηκε με τα κορυνοβακτηρίδια της φυσιολογικής χλωρίδας. Σε 3 από 20 παιδιά που έπασχαν από ΝΚ ανιχνεύτηκε DNA των κορυνοβακτηριδίων, με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος (M Shibata και συν. Pediatrics 41:467, 1999). Επίσης, έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί ιοί, ως αιτιολογικοί παράγοντες της ΝΚ, όπως ο ιός της ιλαράς, Epstein-Barr, αδενοϊοί, παραϊνφλουέντζας, γρίπης, έρπητα απλού και ο παρβοϊός.

Πολλοί πιστεύουν ότι η ΝΚ σχετίζεται με μικρόβια που παράγουν τοξίνη, η οποία δρα ως υπεραντιγόνο και διεγείρει μεγάλο πληθυσμό Τ-λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα ελευθέρωση μεγάλης ποσότητας κυτταροκινών, που ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, όπως συμβαίνει και με το τοξικό σύνδρομο καταπληξίας στρεπτοκοκκικής ή σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας.

Εργαστηριακά ευρήματα-ανοσολογικές διαταραχές. Τα εργαστηριακά ευρήματα στη ΝΚ αντικατοπτρίζουν το βαθμό της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Στην αρχή της νόσου παρατηρείται λευκοκυττάρωση με αριστερά στροφή, επικράτηση των Β-κυττάρων και αύξηση των δεικτών λοίμωξης. Συνήθως αυξάνουν η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, η συγκέντρωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων (πάνω από 450.000/mm³), μετά τη 10η ημέρα της νόσου. Εκτός από την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων επίσης παρατηρείται ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και αύξηση των κυκλοφορούντων CD4+ και CD8+, καθώς και των κυτταροκινών, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF)-α, ιντερφερόνης-γ, IL-1, IL-6, IL-8. Κατά την οξεία φάση της ΝΚ δεν ανιχνεύονται αντισώματα που απαντούν σε κολλαγνώσεις, όπως ο ρευματοειδής παράγων, αντιπυρηνικά αντισώματα, αντι-DNA ή ANCA κυτταροπλασματικά αντισώματα, αλλά παρατηρούνται έντονες ανοσολογικές διαταραχές, αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II, που δείχνουν δυσλειτουργία των κυκλοφορούντων Τ-λεμφοκυττάρων.

Επίσης, κατά την οξεία φάση της ΝΚ κυκλοφορούν αντισώματα κυτταροτοξικά έναντι των αγγειακών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Η θεραπεία με ενδοφλέβια υπεράνοση γ-σφαιρίνη και ασπιρίνη ελαττώνει την παραγωγή κυτταροκινών και την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, σε αντίθεση με τους ασθενείς που θεραπεύονται μόνο με ασπιρίνη, οι οποίοι συνεχίζουν να έχουν μακρά διέγερση των Τ και Β-λεμφοκυττάρων. Παρατηρείται επίσης προσκολλητικότητα των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα φλεγμονώδη αντίδραση.

Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις. Η ΝΚ χαρακτηρίζεται από συστηματική αγγειίτιδα των μικρών και μεσαίου μεγέθους αρτηριών και κυρίως από ενδοθηλιακό οίδημα, νέκρωση και κυτταρική διήθηση του αρτηριακού τοιχώματος. Στην αρχή της φλεγμονώδους επεξεργασίας παρατηρείται αύξηση των πολυμορφοπυρήνων στις αγγειακές βλάβες και στη συνέχεια των μονοκυττάρων. Συνήθως παρατηρείται διήθηση από μακροφάγα και ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα. Η φλεγμονώδης επεξεργασία συχνά επεκτείνεται σε όλο το αγγειακό τοίχωμα. Το οίδημα και η νέκρωση προκαλούν καταστροφή του τοιχώματος των αγγείων και σχηματισμό ανευρυσμάτων. Ένα με δύο μήνες μετά την οξεία φάση της νόσου τα φλεγμονώδη στοιχεία υποχωρούν και αναπτύσσεται συνδετικός ιστός στο τοίχωμα των αγγείων. Ο έσω χιτών των αρτηριών παχύνεται και ο αυλός στενεύει ή μπορεί να αποφραχθεί από τη μεγάλη στένωση ή από θρόμβωση.

Θεραπεία. Η θεραπεία στη ΝΚ αποσκοπεί στον περιορισμό της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και στην πρόληψη της θνησιμότητας και θνητότητας με την ελάττωση του σχηματισμού ανευρυσμάτων, περιφερικής γάγγραινας και εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η σύγχρονη αντιμετώπιση της ΝΚ περιλαμβάνει ασπιρίνη και ενδοφλέβια υπεράνοση γ-σφαιρίνη, κορτικοειδή σε ορισμένες περιπτώσεις και σπάνια άλλη αντιμετώπιση όπως πλασμαφαίρεση ή κυκλοφοσφαμίδα.

Ασπιρίνη. Συνιστάται στην οξεία φάση της νόσου, ως αντιφλεγμονώδες και αντιπυρετικό, σε δόση 80-100 mg/kg/24ωρο, σε 4 δόσεις, μέχρι ο ασθενής να παραμείνει απύρετος για 4-5 ημέρες. Ακολούθως η ασπιρίνη χορηγείται, ως αντιθρομβωτικό, σε δόση 3-5 mg/kg για 6-8 εβδομάδες ή μέχρις ότου ο αριθμός των αιμοπεταλίων και η ταχύτητα καθίζησης επιστρέψουν στο φυσιολογικό. Η ασπιρίνη σε χαμηλή δόση συνεχίζεται επί'αόριστον στα άτομα με ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία. Εάν η ασπιρίνη χορηγηθεί μόνη, μέχρι και 30% των περιπτώσεων, έχει αναφερθεί σχηματισμός ανευρύσματος στα στεφανιαία στην οξεία φάση της νόσου και μέχρι 15% αργότερα. Με τη προσθήκη γ-σφαιρίνης ο σχηματισμός ανευρύσματος περιορίζεται στο 4% αν χορηγηθεί πριν τη 10η ημέρα από την έναρξη της νόσου.

Ενδοφλέβια υπεράνοση γ-σφαιρίνη (Immune Globulin Intravenous - IGIV). Η χορήγηση υψηλών δόσεων IGIV, 2 gr/kg, εφάπαξ σε 10 έως 12 ώρες ενδοφλέβια έγχυση, συνιστάται τις πρώτες 10 ημέρες από την έναρξη του πυρετού, σε συνδυασμό με ασπιρίνη, γιατί ελαττώνει την επίπτωση της διάτασης των στεφανιαίων και την δημιουργία ανευρυσμάτων. Παρόλο που δεν είναι γνωστός ο τρόπος δράσης της IGIV στη NK έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ταχεία υποχώρηση του πυρετού και των άλλων δεικτών της οξείας φλεγμονής. Πολλοί υποστηρίζουν ότι αδρανοποιεί τα κυτταροτοξικά αντισώματα έναντι των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και βοηθά στην κάθαρση των κυτταροκινών. Η θεραπεία με IGIV πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα γιατί εκτός από την υποχώρηση των συμπτωμάτων κατά την οξεία φάση της νόσου προλαμβάνει και τις υποτροπές (PP Sundel J Pediatr 123:657,1993, JC Burns Pediatr Infect Dis J 17:1140,1998).

Επανάληψη της Θεραπείας. Συνιστάται στο 5-10% περίπου των ασθενών που δεν απαντούν στην αρχική δόση της IGIV και εμφανίζουν συνεχή ή υποτροπιάζοντα πυρετό, μετά από 24 - 48 ώρες απυρεξία, ή άλλες κλινικές εκδηλώσεις, όπως η επιπεφυκίτιδα και το εξάνθημα. Στις περιπτώσεις αυτές θεωρείται απαραίτητη η επανάληψη της θεραπείας με χορήγηση δεύτερης έγχυσης IGIV, 2 gr/kg/εφάπαξ, ενδοφλέβια, σε 10 έως 12 ώρες και συνέχιση της ασπιρίνης.

Κορτικοστεροειδή. Οι γνώμες διίστανται ως προς τη χορήγηση κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση της NK. Ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν υψηλότερο ποσοστό στεφανιαίας νόσου σε άτομα που πήραν κορτικοειδή σε σχέση με αυτά που πήραν ασπιρίνη, ενώ άλλοι επισημαίνουν επιδείνωση των ασθενών (H Kato και συν J Pediatr 135:465,1999, M Sulaiman Clin Reumatol 23:11, 2004). Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα τα κορτικοστεροειδή πρέπει να χορηγούνται σε περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία με IGIV και ασπιρίνη, αφού είναι αποτελεσματικά σε άλλες αγγειίτιδες όπως η πολυαρτηρίτιδα nodosa που μοιάζει με τη NK.

Αντιμετώπιση των καρδιακών επιπλοκών: Καρδιολογική εξέταση και υπερηχογράφημα καρδιάς πρέπει να γίνεται, ενωρίς, κατά την οξεία φάση της νόσου, καθώς επίσης και μετά από 3 και 8 εβδομάδες. Η φροντίδα των ασθενών με καρδίτιδα πρέπει να γίνεται από καρδιολόγο με εμπειρία στην αντιμετώπιση ασθενών με NK, και στην ηχοκαρδιογραφική μελέτη των στεφανιαίων στα παιδιά. Η παρακολούθηση των ασθενών με NK εξαρτάται από το βαθμό συμμετοχής των στεφανιαίων. Στενή παρακολούθηση συνιστάται τους δύο πρώτους μήνες για τη διάγνωση αρρυθμιών, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, βαλβιδικής ανεπάρκειας και μυοκαρδίτιδας. Σε ασθενείς με ανωμαλίες των στεφανιαίων αγγείων εκτός από την παρατεταμένη θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης, για την αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων, ορισμένοι ειδικοί συνιστούν τη χορήγηση διπυριδαμόλης (persantin) 4 mg/kg/24ωρο, σε 3 δόσεις, ως ισχυρότερο αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα. Η ανάπτυξη γιγαντιαίων ανευρυσμάτων των στεφανιαίων μπορεί να απαιτεί την προσθήκη αντιπηκτικής θεραπείας με νατριούχο βαλφαρίνη για την πρόληψη των θρομβώσεων.

Εμβολιασμοί. Στα παιδιά με NK που χορηγείται μεγάλη δόση IGIV τα εμβόλια της ιλαράς και της ανεμυελογιάς πρέπει να αναβάλλονται τουλάχιστον 11 μήνες μετά από τη χορήγηση της γ-σφαιρίνης, για να μην επηρεάζεται η αντισωματική απάντηση. Εάν ο κίνδυνος έκθεσης του παιδιού στην ιλαρά είναι μεγάλος, τότε το παιδί μπορεί να εμβολιαστεί ενωρίτερα και να επανεμβολιασθεί 11 μήνες μετά τη χορήγηση της IGIV. Το πρόγραμμα χορήγησης των υπολοίπων συνήθων εμβολίων συνεχίζεται κανονικά. Ετήσιος εμβολιασμός έναντι της γρίπης συνιστάται για ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 18 ετών που χρειάζονται παρατεταμένη θεραπεία με ασπιρίνη, λόγω του πιθανού κινδύνου για ανάπτυξη συνδρόμου Reye

Η Ενημερωτική Έκδοση για τις Λοιμώξεις έχει σκοπό τη σύντομη και υπεύθυνη ενημέρωση γενικών γιατρών, παθολόγων, παιδίατρων και του παραϊατρικού υγειονομικού προσωπικού σε επίκαιρα θέματα λοιμώξεων με βάση την πρόσφατη βιβλιογραφία Έκδοση της Α' Παιδιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών - Υπεύθυνοι κατά νόμο: Β. Συριοπούλου και Γ. Σαρόγλου - Ετήσια συνδρομή: 20 Ευρώ (τεύχη 6) - Διανέμεται ΔΩΡΕΑΝ σε φοιτητές - Αποστολή συνδρομών: Ενημερωτική Έκδοση για τις Λοιμώξεις, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία", Αθήνα, 11527, τηλ. 210 7467478 e-mail: vsyriop@cc.uoa.gr. Επεξεργασία - σελιδοποίηση - εκτύπωση: Εκδόσεις Καυκάς, τηλ: 210 6777590, fax: 210 6756352, e-mail:kafkas@otenet.gr, www.iatrikionline.gr