

Zofia Szychowska, Jarosław Gruszka, Ernest Kuchar

ZESPÓŁ SKÓRNO – ŚLUZÓWKOWO – WĘZŁOWY (CHOROBA KAWASAKI) U 2 DZIECI

Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci AM we Wrocławiu
Kierownik: Prof. dr hab. Z. Rudkowski

Opisano 2 chorych dzieci (chłopca w wieku 2,5 lat i dziewczynkę – 3 lat), u których wystąpiły objawy odpowiadające kryteriom rozpoznania zespołu skórno – śluzówkowo – węzłowego (choroba Kawasaki).

Choroba Kawasaki (ChK) jest to ostry zespół gorączkowy o nieznannej etiologii, rozpoznawany głównie u dzieci poniżej 9. roku życia. Rozpoznanie stawia się na podstawie objawów klinicznych skórnych i śluzówkowych, a także powiększenia węzłów chłonnych, stąd synonim tego zespołu: „mucocutaneous lymph node syndrome MCLS”, czyli „zespół śluzówkowo-skórno-węzłowy”. W polskim piśmiennictwie opisano dotąd zaledwie 4 przypadki ChK (4, 6), co nie świadczy o tym, że jest to jednostka egzotyczna. Prawdopodobnie zbyt rzadko rozpoznaje się ten zespół, nie biorąc go pod uwagę w diagnostyce, lub myli się go z chorobami wysypkowymi, najczęściej płonicą (4). Poniżej przedstawiamy dwa przypadki choroby Kawasaki, obserwowane w naszej Klinice w ostatnim dziesięcioleciu.

Przypadek 1. D.K. (nr hist. chor. 283/85), 3-letnia dziewczynka, u której choroba zaczęła się ostro gorączką powyżej 38°C i zapaleniem gardła. W następnym dniu pojawiła się wysypka: obfita, gruboplamista, zlewająca się, żywoczerwona na tułowiu, a na kończynach podbarwiona sino. Następnie wystąpiły obrzęki odsiebnych części kończyn dolnych i górnych, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i podżuchwowych, nieropne zapalenie spojówek gałkowych z wylewami krwawymi. Obserwowano obrzęknięte, żywoczerwone, rozpułchnione śluzówki jamy ustnej i gardła oraz powiększenie wątroby do 2 cm poniżej łuku żebrowego. Gorączka wzrosła do 40°C.

Z takimi objawami dziewczynka została przyjęta do Kliniki w 4. dniu choroby. W badaniach dodatkowych z odchyień od normy wykazano: leukocytozę do 20, 2 G/l z przesunięciem w lewo (meta. 2%, pał. 38%, seg. 53%, kwas. 1%, limf. 5%, mon. 1%), ziarnistości toksyczne w granulocytach, podwyższony OB (80 mm/1 godz.), podwyższona aktywność aminotransferaz (AspAT 176 UI/l, AlAT 189 U/l, bilirubinemię 75, 24 $\mu\text{mol/l}$ (bezp. 46,17 $\mu\text{mol/l}$), poziom białka całkowitego w sur. 60 g/l, albuminy 32,76 g/l, globuliny α 1–4,38 g/l, globuliny α 2–8,76 g/l, przejściową hypokaliemię (3,7 mmol/l). W badaniach ogólnych moczu wykazano śladowy białkomocz,



Ryc. 1. Łuszczenie skóry stóp u dziecka nr 1 w 2. tygodniu choroby Kawasaki.

leukocyturę do 28 komórek w polu widzenia i erytrocyturę (erytrocyty świeże 3–6, zaś wyługowane 1–2 w polu widzenia). Badaniem Ekg stwierdzono przyspieszenie rytmu serca i cechy zaburzenia okresu repolaryzacji mięśnia sercowego (ujemny załamek T w III odprowadzeniu kończynowym i wszystkich przedsercowych). Posiewy krwi, moczu, płynu m.-rdz. były ujemne, HBsAg, odczyn Paula-Bunella-Dawidsohna, odczyn lateksowy i Waalera-Rosego – również ujemne. Badania OWD w kierunku *Mycoplasma pneumoniae* były trzykrotnie ujemne. Odczyn ASO wynosił 50 j. w kilku badaniach, zaś z posiewu gardła nie hodowano paciorkowców.

Przez 5 dni stan dziecka był dość ciężki, dominowała apatia, utrata apetytu, znaczne osłabienie, wysoka gorączka (do 39,5°C), utrzymująca się 14 dni mimo antybiotykoterapii i kortykoterapii. Nadal obserwowano wysypkę, „lakierowane”, popękane usta, silne zapalenie spojówek. W 12 dobie hospitalizacji zaobserwowano łuszczenie się skóry na dłoniach i stopach, które nasiliło się w następnych dniach (ryc. 1). W 17 dobie język przybrał postać „malinowego”. W 26 dobie hospitalizacji

pojawił się nad sercem szmer skurczowy. Obserwowano spadek hemoglobiny i erytrocytów (do 5,2 mmol/l i 3,4 T/l w 19 dobie choroby). Normalizację enzymów wątrobowych i bilirubiny obserwowano po około 2 tygodniach.

W leczeniu stosowano netromycynę, hydrokortizon, diphergan, phenazolinę, calcium, rutinascorbin, rifampicynę, encorton, cefuroksym, erytromycynę.

Po 26-dniowej hospitalizacji dziewczynka opuściła klinikę w dobrym stanie, zgłaszając się jeszcze dwukrotnie do kontroli. Kontrolne badania ekg serca były prawidłowe. Retrospektywnie rozpoznano chorobę Kawasaki.

Przypadek 2. P.M. (nr hist. chor. 831/91), 2,5 letni chłopczyk, dziecko bardzo dobrze sytuowanych rodziców, przyjęty do kliniki z podejrzeniem płonicy, w 3 dniu wysokiej gorączki (40°C), nie ustępującej po lekach przeciwgorączkowych. Dziecko całkowicie straciło apetyt, skarżyło się na silny ból głowy i stawów kolanowych. Stan ogólny przy przyjęciu był średniociężki. Na skórze stwierdzono ślady po ospie wietrznej, którą chłopiec przeżył przed tygodniem, a w okolicach wyprostnych kończyn górnych i dolnych wielopostaciowe plamisto-grudkowe, rumieniowe i obrączkowate wykwity o średnicy około 4 cm. Stwierdzono również uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, szczególnie szyjnych i pachwinowych o średnicy ok. 1,5 cm. Spojówki obu oczu były silnie przekrwione (ryc. 2), wargi zaczerwienione, spierzchnięte, luszczące się, z zajadami w kącikach ust (ryc. 3), język „malinowy”. Ponadto stwierdzono zapalenie gardła bez nalotów i przekrwienie śluzówek jamy ustnej. Nad sercem wysłuchiowano szorstki szmer skurczowy 3/6 w skali *Levina*. Wątroba była macalna 1 cm pod łukiem żebrowym, śledziona – na równi z łukiem żebrowym.



Ryc. 2. Przekrwienie spojówek gałkowych u dziecka nr 2 w 1. okresie choroby Kawasaki.



Ryc. 3. Suche, popękane, „lakierowane” wargi i zajady u dziecka nr 2 w 1. okresie choroby Kawasaki.

W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono leukocytozę 6,2 G/l, z odmłodzeniem układu granulocytarnego (meta. 3%, pał. 13%, seg. 44%, kwas. 2%, limf. 34%, mon. 4%) i obecnością ziarnistości toksycznych w granulocytach, płytki krwi 240,5 G/l, podniesioną nieznacznie pleocytozę w płynie (19 kom. w mm^3), OB 20 mm/1 godz., poziom białka całkowitego 57 g/l, albumin 30,2 g/l, globulin α 1-4,7 g/l, glob. α 2 - 9,1 g/l, A1AT 52 IU/l. Badanie ekg serca, poza tachykardią i nietypowego dla wieku normogramu, było prawidłowe.

W badaniach kontrolnych, na początku drugiego tygodnia choroby obserwowano trombocytozę do wartości maksymalnych 861 G/l ($861000/\text{mm}^3$), a także narastanie leukocytozy (do 17,4 G/l) oraz spadek Hb do 6,2 mmol/l. W 11. dniu choroby pojawiło się łuszczenie skóry dłoni i stóp.

Na podstawie badań serologicznych i bakteriologicznych wykluczono: zakażenia paciorkowcowe (miano ASO nie przekraczało 60 j w kilku badaniach), gronkowcowe, leptospirozę, listeriozę, jersiniozę, zakażenie pałeczkami *Salmonella* i *Shigella*, dury, bakteriemie o innej etiologii, chlamydie, mykoplazmozę, toksoplazmozę, zakażenia wirusowe (różyczkę, odrę, cytomegalię, mononukleozę, wzv B, zakażenie wirusami *Coxsackie* B1-B6, A9 i E7). Posiewy z gardła, moczu, krwi i płynu m.-rdz. były ujemne. Wykluczono również choroby układowe.

Na podstawie zespołu objawów klinicznych oraz wykonanych badań dodatkowych rozpoznano ChK i w 3. dobie choroby włączono leczenie kwasem acetylosalicylowym w dawce 30 mg/kg/dobę, utrzymując jednak antybiotykoterapię doustną penicyliną. Objawy stopniowo cofały się. Gorączka i znaczne powiększenie węzłów chłonnych trwały 6 dni, hepatosplenomegalia 30 dni, zapalenie spojówek 5 dni,

wysypka 5 dni, „malinowy” język 30 dni, łuszczenie wkoło ust 22 dni, łuszczenie skóry dłoni i stóp utrzymywało się 17 dni. Szmer skurczowy nad sercem nie ustąpił przez cały czas obserwacji. W badaniu USg stwierdzono niedomykalność zastawki ujścia żylnego prawego – wadę bez znaczenia hemodynamicznego. Dziecko pozostaje pod stałą kontrolą kardiologiczną.

OMÓWIENIE

Rozpoznanie choroby Kawasaki opiera się jak dotąd wyłącznie na obrazie klinicznym. Do rozpoznania tego zespołu upoważnia stwierdzenie poniżej przedstawionych kryteriów diagnostycznych A, B i C. Główne kryteria choroby Kawasaki to:

A. Gorączka do 40°C, utrzymująca się co najmniej 5 dni, nie reagująca na podawane antybiotyki.

B. Obecność co najmniej 4 spośród 5 następujących objawów:

1. obuoczne nieropne zapalenie spojówek
2. zmiany błony śluzowej jamy ustnej (co najmniej jedna): zapalenie gardła, zaczerwienienie, suchość i pęknięcia warg, „malinowy” język
3. zmiany w obrębie kończyn (co najmniej jedna): zaczerwienienie dłoni i stóp, obrzęk i stwardnienie dłoni i stóp, złuszczenie naskórka dłoni i stóp
4. wielopostaciowa wysypka szkarlatyno- lub odropodobna, niepęcherzowa, najbardziej widoczna na tułowiu, ale mogąca również występować na twarzy i kończynach
5. limfadenopatia szyjna

C. Wykluczenie innych jednostek chorobowych (8).

U obojga dzieci wystąpiły wszystkie z powyższych objawów, zaliczanych do głównych kryteriów diagnostycznych ChK. U obserwowanych dzieci wystąpiły również inne objawy pochodzące ze strony różnych narządów i układów, które opisywano w ChK (7, 8): bóle stawowe, wzrost pleocytozy w płynie m.-rdz, hepatosplenomegalia (dziecko 2), hepatomegalia, jałowa leukocyturia i erytrocyturia (dziecko 1). Ponadto u obojga dzieci wystąpiły zmiany w obrazie krwi obwodowej i zaburzenia biochemiczne charakterystyczne dla ChK: leukocytoza z przesunięciem w lewo, obecność ziarnistości toksycznych w granulocytach, przyspieszenie OB, anemizacja, wzrost α -globulin. Ponadto obserwowano hypoalbuminemię i przejściowy wzrost transaminaz u obojga pacjentów, a u dziecka nr 1 wzrost bilirubinemii, co również opisywane jest w tej chorobie. U dziecka nr 2 w drugim tygodniu choroby wystąpiła często opisywana w tym okresie choroby Kawasaki trombocytoza (w przypadku nr 1 nie wykonywano systematycznych oznaczeń płytek krwi). U obojga dzieci stwierdzano w Ekg typową dla choroby Kawasaki tachykardię zatokową, a u dziewczynki – zaburzenia okresu repolaryzacji. Przejściowe zmiany w Ekg (niecharakterystyczne zmiany odcinka ST, spłaszczenie lub inwersja załamka T, a także wydłużenie odcinków PR lub QT) występują u większości dzieci z ChK. Pojawienie się patologicznego załamka Q zwiastuje wystąpienie zawału, będącego najczęstszą przyczyną śmierci (śmiertelność wynosi 1–2%) w ChK. U około 10–40% pacjentów dochodzi do zapalenia naczyń wieńcowych z tworzeniem się tętniaków i zakrzepów (8).

U żadnego z opisanych dzieci nie udało się ustalić etiologii choroby, która pozostaje nadal niejasna od czasu opisania zespołu przez *Tomisaku Kawasaki* w 1967 roku u dzieci japońskich. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że ChK wywołuje najprawdopodobniej jakiś czynnik infekcyjny, stymulujący odpowiedź immunologiczną gospodarza, która odpowiada za procesy zapalne w ścianach naczyń krwionośnych i w otaczających tkankach. Obecnie opisywane są przypadki tej choroby u dzieci różnych ras na całym świecie, szczególnie z rodzin dobrze sytuowanych, co miało miejsce w przypadku nr 2. Zespół objawów klinicznych, przypominający płonicę, powoduje, że ciągle rozważa się etiologię paciorkowcową (2). Jednakże w świetle obowiązujących obecnie kryteriów, stwierdzenie zakażenia paciorkowcem grupy A wyklucza rozpoznanie choroby Kawasaki. Istnieją przypuszczenia, że choroba Kawasaki jest wywołana toksynami bakteryjnymi (np. enterotoksyną gronkowcową), które działają jak superantygen, prowadząc do aktywacji i znacznej proliferacji limfocytów T za pośrednictwem receptorów V- β (3). *Hoare* i wsp. (5), którzy obserwowali u dzieci z potwierdzonym bakteriologicznie zakażeniem paciorkowcem grupy A pełnoobjawowy zespół Kawasaki (w tym z zajęciem naczyń wieńcowych) twierdzą, że ChK może być wywołana szczepami paciorkowca produkującymi toksynę, działającą jak superantygen. W związku z tym autorzy postulują rewizję dotychczasowych kryteriów choroby Kawasaki i uważają, że u dzieci ze stwierdzonym zakażeniem paciorkowcem grupy A, a które jednocześnie spełniają pozostałe kryteria zespołu, należy jak najszybciej wdrożyć zalecane leczenie wraz z antybiotykoterapią.

Leczenie ChK, które łagodzi objawy, a wcześniej zastosowane zapobiega zajęciu naczyń wieńcowych, polega na podaniu wysokich dawek immunoglobulin dożylnych (2 g/kg jednorazowo przez 10–12 godzin) oraz kwasu acetylosalicylowego w zmniejszonych dawkach przez 6–8 tygodni (8). Jest bardzo interesującą obserwacją, że w wielu sytuacjach, kiedy podejrzewa się udział superantygenów, stwierdza się jednocześnie skuteczność immunoterapii wysokimi dawkami dożylnych immunoglobulin. Prawdopodobnie wiąże się to z wpływem immunoglobulin na proliferację limfocytów T wtórnie do ich aktywacji przez superantygen (3). W opisanym przypadku nr 2 zastosowano wcześniej (w 3. dniu) kwas acetylosalicylowy w dawce 30 mg/kg/dobę, kierując się opinią wielu ekspertów, że diagnoza choroby Kawasaki powinna być postawiona (i włączone leczenie) przed 5. dniem gorączki na podstawie klasycznych objawów (8). Sprawa wyboru dawki aspiryny w leczeniu przeciwzakrzepowym ChK jest kwestią dyskusyjną. Wielu autorów zaleca zastosowanie wysokiej dawki aspiryny (100 mg/kg) w ostrym okresie. *Akaga* i wsp. (1) wykazali, że wysokość dawki nie wpływa na częstość powikłań zakrzepowych ze strony naczyń wieńcowych w ChK. W świetle ich badań małe dawki aspiryny (30 mg/kg) mogą być bardziej korzystne w leczeniu przeciwzakrzepowym ChK niż wysokie (100 mg/kg), gdyż rzadziej powodują uszkodzenie wątroby. Ponadto małe dawki aspiryny wywierały słabsze (korzystniejsze), niż duże, działanie hamujące syntezę prostacykliny, przy podobnym efekcie blokującym produkcję tromboksanu A₂. Kortykosteroidy wg niektórych autorów są przeciwwskazane w leczeniu ChK (8). U dziecka nr 1 zastosowano sterydy wobec ciężkości obrazu klinicznego, ale chorobę Kawasaki u tego dziecka rozpoznano dopiero retrospektywnie, po ustąpieniu wszystkich objawów.

Z. Szychowska, J. Gruszka, E. Kuchar

MUCOCUTANEOUS LYMPH NODE SYNDROME
(KAWASAKI DISEASE) IN 2 CHILDREN

SUMMARY

Two children with Kawasaki disease (KD), a girl 3 yrs. and a boy 2,5 yrs., were described. The children met all criteria for the diagnosis of KD (fever, conjunctivitis, oral changes, extremity changes, rash, lymphadenopathy), and other diseases were excluded. In both children or one of them other clinical and laboratory findings occasionally detected in KD were observed: arthralgia, hepatomegaly and splenomegaly, slight elevation of transaminases and bilirubin level, slight elevation of CSF pleocytosis, sterile pyuria and hematuria. Electrocardiograms revealed sinus tachycardia and transient disturbances of heart repolarization. In both children changes in blood morphology and biochemical disturbances typical for inflammatory processes were noted. Thrombocytosis was seen in the 2nd week of the illness in the child in whom platelet counts were controlled. The child in whom diagnosis of KD was established in the first week of symptoms was treated with acetylosalicylic acid along with an oral penicillin. A child with retrospectively diagnosed KD was treated with antibiotics and corticosteroids. Clinical and laboratory findings of KD resolved in both children within 4-6 weeks without complications from coronary blood vessels.

PIŚMIENICTWO

1. Akagi T., Kato H., Inoue O. i in.: Eur. J. Pediatr., 1991, 150, 642. – 2. Akiyama T., Yashiro K.: Eur. J. Pediatr., 1993, 152, 82. – 3. Delire M.: Teoretyczne podstawy stosowania preparatów ludzkich immunoglobulin poliwalentnych i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej. Marcel Delire MD, Warszawa, 1994. 4. Gietko M., Osiecka E., Rowińska E.: Ped. Pol., 1981, 56, 11. – 5. Hoare S., Clark J.E., Abinum M. i in.: Overlap between Kawasaki syndrome and group A streptococcal infection. 13th Meeting of ESPID, 19-21.04.1995 Birmingham, Anglia, Abstract Book, abstr. 40. – 6. Korczowski R., Niżankowska-Błaż T., Mazur G.: Ped. Pol., 1993, 68, 65. – 7. Morens D.M., Melish M.E.: Unclassified infectious diseases. w: Textbook of pediatric infectious diseases. (Red. R.D. Feigin i J.D. Cherry) W.B. Saunders Comp., Philadelphia, USA, 1992 – 8. Schaller J.G.: Kawasaki Disease. W: Nelson textbook of pediatrics. (Red. R.E. Behrman i in.) W.B. Saunders Comp., Philadelphia, USA, 1992.

Adres: Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego AM
ul. Bujwida 44, 50-345 Wrocław