

KAVASAKIJEVA BOLEST

KORESPONDENT

Sladana Anđelić
E-mail: sandjelic94@gmail.com

AUTOR

Sladana Anđelić
Zavod za urgentnu medicinu Beograd, Srbija.

SAŽETAK

Kavasakijeva bolest (KB) je akutni sistemski vaskulitis koji se prvenstveno javlja kod dece mlađe od 5 godina. I pored napretka savremene medicine, trenutno je nepoznat uzrok bolesti i nedostaju specifični dijagnostički testovi za definitivno postavljanje dijagnoze. Diferencijalno-dijagnostička enigma je isključivanje drugih bolesti koje liče na KB. Lečenje je simptomatsko, sprovodi se primenom intravenskog imunoglobulina (IVIG) i aspirina (ASA) u akutnoj fazi KB. Nedostaju preporuke koje bi doprinele ujednačenom terapijskom pristupu kod refrakterne KB. Uloga kortikosteroida je još uvek kontroverzna, ali postoje studije koje podržavaju njihovu primenu kao adjuvantnu terapiju. Kod većine obolelih prognoza je dobra. U fokusu budućih istraživanja trebala bi se naći formulacija novih algoritama za detekciju, diferencijalno-dijagnostičku trijažu i lečenje KB.

Ključne reči: Kavasakijeva bolest, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza, terapija, prognoza.

ENGLISH

KAWASAKI DISEASE

Sladana Anđelić
Institute for Emergency Medicine, Belgrade, Serbia.

SUMMARY

Kawasaki disease (KD) is an acute, self-limited vasculitis of unknown etiology that occurs predominantly in children under the age of 5 years. In addition to the progress of modern medicine, the cause of KD is currently unknown and specific diagnostic tests for definitive diagnosis does not exist. The differential-diagnostic enigma is the exclusion of other diseases with similar clinical features. The primary treatment in the acute phase of KD is intravenous immunoglobulin (IVIG) and acetylsalicylic acid (ASA/aspirin). There is not a recommendation to a uniform therapeutic approach in refractory KD. The role of corticosteroids is still controversial, but there are studies that support its use as adjuvant treatment. Most patients have a good prognosis. The focus of future research should be the formulation of new algorithms for detection, differential-diagnostic triage and treatment of KD.

Key words: Kawasaki disease, diagnosis, differential-diagnosis, therapy, prognosis.

Japanski pedijatar Tomisaku Kawasaki je 1961. opisao novi klinički entitet, preteču Kawasakijeve bolesti (KB), pod nazivom „mukokutani limfonodularni sindrom“ [1]. Inicijalno je prikazao četvorogodišnjeg dečaka sa do tada neobičnom bolešću prezentovanom dvonedeljnom febrilnošću, konjuktivitisom, crvenim, suvim, ispučalim usnama, difuznim crvenilom sluzokože jezika i orofaringsa, jagodičastim jezikom, bilateralnom, nepurulentnom, cervikalnom adenopatijom, polimorfnim kožnim osipom na telu, i jarko crvenim dlanovima i tabanima sa indurativnim edemom tokom deskvamacije kože sa vrhova prstiju. Do objavljivanja prvog rada na engleskom 1974., Kawasaki je uzorkovao 50 dece sa istim simptomima.

Termin KB prvi put upotrebljava Melish-a 1976. godine [2]. Nakon usvajanja naziva, glavni predmet naučne debate predstavljalo je pitanje da li je KB potpuno benigna ili je povezana sa srčanim komplikacijama zabeleženim u pojedinim slučajevima. Sprovedena istraga na nacionalnom nivou je autopsijskim nalazima identifikovala desetoro dece sa KB, od kojih je kod četvoro uzrok smrti bila aneurizma koronarnih arterija (AKA) sa trombozom [1,3]. U godini, kada je rad Kawasakija konačno objavljen na engleskom jeziku, uveliko je već bila poznata sprega između KB i vaskulitisa koronarnih arterija koji prethodi formiranju AKA.

KB je nakon Henoh-Šenlajnova purpure drugi najčešći uzrok sistemskog vaskulitisa (SV) u dečijem uzrastu [4]. Definisana je kao generalizovani akutni SV koji može dovesti do pojave aneurizmi bilo koje arterije srednje veličine u telu, pre svega koronarnih arterija, koje predstavljaju rizik za nastanak tromboze i progresivne stenozе. Tromboza i stenozа AKA, povećava rizik za nastanak ishemijske bolesti srca, infarkta miokarda (IM), srčanih aritmija i iznenadne srčane smrti [5,6]. U razvijenim zemljama, KB je vodeći uzrok stečenih srčanih mana [7].

EPIDEMIOLOGIJA

Prisutna je globalna distribucija KB na svim kontinentima i u svim etničkim grupama, incidencije značajno veće među decom azijskog porekla nego kod dece druge rasne pripadnosti [8]. Broj obolelih je u svakodnevnom porastu, kao i broj inkompetnih kliničkih prezentacija KB. Bolest je ranog detinjstva, češće kod dečaka nego kod devojčica (1,5 : 1) [1], a 85% je mlađe od 5 godina. Okazaki prikazuje kao raritet prevremeno novorođeno muško dete sa simptomima KB ispoljenom 19. dana života [9].

Opisani su pojedinačni slučajevi KB i kod odraslih. O'Connor iz Irse [10] prikazuje 40-godišnjeg muškarca sa perzistentnom temperaturom, osipom i unilateralnim otokom vrata kao atipičnom kliničkom prezentacijom KB. Autor zaključuje da dijagnostikovanje KB kod odraslih predstavlja veliki klinički izazov zbog sekvencionalnog javljanja simptoma, nedostatka specifičnog dijagnostičkog testa i kliničke prezentacije slične pojedinim infektivnim bolestima.

ETIOLOGIJA

Etiologija je nepoznata, napori da se identifikuje infektivni uzročnik KB ostali su bez rezultata. Epidemiološke studije sugerišu da KB nastaje usled izmenjenog individualnog imunog odgovora na ubikvitarne mikroorganizme niske virulencije na terenu jake genetičke predispozicije [11]. O potencijalnom infektivnom okidaču svedoče sledeće postavke:

- sezonski pikovi i grupisanje incidencije u teritorijalne klastere,
- najveća incidencija u ranom detinjstvu ukazuje primarno na prisustvo transplacentarnih antitela kao vid prirodnog pasivnog imuniteta, koja štite odojčad od oboljevanja, a sekundarno na postojanje stečenog imuniteta kod odraslih na asimptomatske infekcije,
- pojava rekurentnih infekcija,
- kliničke manifestacije KB podsećaju na infektivna oboljenja.

Infektivna etiologija bolesti je uzdrmana radom Lee J-K koji kroz tri moguće hipoteze predstavlja moguće etiološke uzroke: hipoteza o infekciji; imunološka hipoteza i hipoteza higijene (po autoru najprihvatljivija) [12]. Tako da i nakon 50 godina od prvog slučaja KB, na raspolaganju imamo samo dužu listu mogućih patogena kao infektivnog uzročnika bolesti. Uloga vakcinacije kao potencijalnog triggera KB, bila je bez utvrđene uzročno-posledične veze [13].

O genetičkoj komponenti bolesti svedoče grupisanje oboljevanja u porodice i upadljive razlike u geografskoj raspodeli incidencije [13,14].

SV zahvata zidove arterijskih i venskih krvnih sudova (KS) u čitavom organizmu, i mogu biti klasifikovani prema vrsti ćelija uključenih u zapaljenski proces i tipu tkivnog oštećenja. U ovakvoj klasifikaciji, KB se smatra sistemskim nekrotizirajućim vaskulitisom [15]. Malobrojnost objavljenih studija limitira definitivno razumevanje patoloških promena u SV nastalih u samom KS. U KB kao i u adultnom nodoznom poliarteritisu može doći do formiranja AKA [16]. Najranija promena u zidu KS je akumulacija mononuklearnih ćelija. Transmuralna inflamacija započinje kada se zapaljenski infiltrati iz adventicije i lumena spoje u mediji zida KS. Napredovanjem inflamatornog procesa, IgA sekretujuće plazma ćelije su takođe prisutne, pri čemu usled destrukcije medije konačno dolazi do formiranja aneurizme. Autopsijskim nalazom zahvaćenih arterija uočeni su procesi formiranja tromba, kao i miointimalna proliferacija sa zadebljanjem intime, i istanjem i fibrozom medije.

Ključni trenutak u nastanku KB je koncentrisanje različitih proinflamatornih medijatora i aktiviranje imunog sistema [17,18]. Biopsijski nalaz monocita i makrofaga dobijen sa uzoraka kože preminulih pacijenata potvrđuje njihovu ulogu u akutnoj fazi KB i SV. Nedavno se došlo do interesantnih podataka o važnosti IgA antitela u imunom odgovoru u KB [19], što ukazuje na verovatan ulazak patogena preko respiratornog sistema.

FAZE BOLESTI

Bolest napreduje kroz tri faze [20]:

1. akutna faza, prve dve nedelje bolesti. Skrining KB se u ovoj fazi zasniva na težini akutno ispoljenih simptoma bolesti,
2. subakutna faza, 2.- 4. nedelja bolesti. Dolazi do sniženja temperature, deskvamacije u perinealnoj regiji, dlanovima, periungvalne deskvamacije, porasta broja trombocita ali je moguća pojava sekvela (AKA ili IM, artritis/artralgijska).
3. faza oporavka, od kraja prvog do kraja trećeg meseca. Normalizuju se svi laboratorijski testovi i delimično ili potpuno povlače promene na KS srca.

LABORATORIJSKE ANALIZE

I pored napretka savremene medicine, nedostaju ciljani laboratorijski testovi za definitivno postavljanje dijagnoze. Preporučuje se određivanje kompletne krvne slike, antinuklearnih antitela (ANA), reumatoidnog faktora (RF), sedimentacije eritrocita (SE), brisa ždrele i hemokulture. Rezultati ispitivanja mogu da osvedoče akutnu sistemsku inflamaciju (ubrzana SE, povišen C-reaktivni protein) [21]. U krvnoj slici se verifikuju leukocitoza sa skretanjem u levo, blaga ili umerena normocitna anemija i, kao posebno indikativno, trombocitoza u 2. ili 3. nedelji bolesti. Nivo albumina u plazmi je niži od 3 g/dl, dok vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) mogu biti povišene. Tipični su i biohemijski znaci holestaze (povišene γ -glutamilttransferaze, hiperbilirubinemija). Kod trećine obolelih, identifikuje se pleocitoza u cerebrospinalnoj tečnosti. Nalaz ANA, RF i kulture su negativni. Druge moguće laboratorijske promene zavise od toga koji je sistem zahvaćen KB [22].

Preporučuju se periodični pregledi, i analize krvi do normalizacije vrednosti SE i broja trombocita.

DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Fizikalni pregled je od neprocenjive vrednosti. Auskultacijom srca mogu se detektovati šum na srcu ili iregularnosti srčanog ritma. Indikovani su elektrokardiogram i ehokardiogram (EHO) [23]. Prema trenutnim smernica, dijagnoza KB je bazirana na EHO nalazu, kao primarnoj kardiološkoj imidžing metodi u akutnoj i subakutnoj fazi bolesti kod dece koja ukazuje na zahvaćenost koronarnih arterija [24]. EHO je koristan i u detekciji i praćenju AKA koja u slučaju rupture može postati životno-ugrožavajuća [24]. Incidencija abnormalnih nalaza na inicijalnom EHO je 44%. Kontrolni EHO je obavezan nakon 4-6 nedelja od početka bolesti [26]. U daljem periodu, predlaže se EHO na svakih 5 godina radi blagovremenog otkrivanja eventualnih aterosklerotskih promena.

Modaliteti za dugoročno praćenje oštećenja koronarnih arterija jesu: a) Strukturne imidžing metode: RTG angiografija, Intravaskularna ultrasonografija, MRI angiografija i Elektron zračni CT; b) Funkcionalne imidžing metode: Dobutamin stres ehokardiografija, Transtorakalna ultrasonografija, Pozitron emisivna tomografija i Dipiridamol stres

talijum 201 - monofoton emisivna kompjuterizovana tomografija

Koronarno CR angiografija je korisna u bolesnika sa aneurizmama [25] i patološkim rezultatima ergometrije.

KLINIČKA PREZENTACIJA

U revidiranim dijagnostičkim smernicama za KB [25], kliničku prezentaciju bolesti (Slika 1) čini 6 kriterijuma (mnemotehnički TOPLI-KREAM) [26]:



Odložena ili pogrešno postavljena dijagnoza KB, povećava incidencu nastanka AKA i sledstvenu ishemijsku miokarda kao devastirajuće dugotrajne posledice bolesti. 5% akutnih koronarnih sindroma (AKS) kod mlađih od 40 godina, posledica je AKA [26]. Za razliku od AKA kao kardiovaskularne komplikacije KB, iz histološke perspektive je češći miokarditis.

DEFINICIJA KOMPLETNE I NEKOMPLETNE KB [27]

Kompletna KB se definiše kao prisustvo najmanje 5 od 6 kliničkih kriterijuma, ili kao prisustvo najmanje 4 kliničke karakteristike i prisutan EHO nalaz AKA, uz odsustvo drugih febrilnih stanja [27,28].

Definicija nekompletne, nepotpune ili atipične forma KB je prisustvo 3 od 6 kliničkih karakteristika sa AKA, uz odsustvo drugih uzroka febrilnosti, ili prisustvo 3 ili 4 kliničkih kriterijuma bez AKA, kada se verifikuju:

1. povišenje jetrenih transaminaza na početku bolesti,
2. povišeni leukociti u sedimentu urina kod novorođenčadi,
3. trombocitoza u fazi rekonvalescencije,
4. elevacija natriuretčkog peptida u mozgu,
5. EHO nalaz mitralne regurgitacije ili perikardnog izliva,
6. uvećana žučna kesa, hipoalbuminemija ili hiponatremija.
- 7.

I na kraju, nepotpuna KB se definiše i kao prisustvo ≤ 2 glavna klinička obeležja nakon isključivanja drugih diferencijalnih dijagnoza.

Kada nije moguće postaviti definitivnu dijagnozu, razmatra se nepotpuna (atipična) forma bolesti [28,29]. Iskusniji kliničari dijagnozu atipične KB postavljaju na osnovu EHO nalaza baziranom na prisustvu koronarnih abnormaliteta i pozitivnih znakova inflamacije uprkos diskrepanci između težine kliničke slike i prezentovanih simptoma. Najčešće odsutni klinički kriterijumi u nepotpunoj KB su cervikalna limfadenopatija i osip, dok su promene na sluzokoži redovan nalaz [30].

Dodatni dijagnostički kriterijumi su:

1. Razdražljivost,
2. Kardiovaskularni: abnormalni srčani tonovi, EKG promene, aneurizma perifernih arterija
3. Gastrointestinalni: bol u stomaku, povraćanje, dijareja
4. Hematološki: ubrzana SE, anemija
5. Dermatološki: mikropustularni osip, poprečne brazed na noktima
6. Respiratorni: kašalj, rinoreja, retrofaringealni edem, infiltrati na RTG nalazu pluća
7. Reumatološki: bol, otok
8. Neurološki: pleocitoza limfocita u cerebrospinalnoj tečnosti, konvulzije, paraliza facijalnog nerva, paraliza ekstremiteta.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Klinički izazov predstavlja isključivanje iz diferencijalne dijagnoze bolesti koje liče na KB [28]. Tu spadaju virusne infekcije (adenovirus, ehovirus, mononukleoza, rubeola), bakterijske infekcije (šarlah, reumatska groznica, pegava groznica Stenovitih planina, leptospiroza), bolesti izazvane toksinima (sindrom toksičnog šoka, trovanje živom), hipersenzitivne reakcije (npr. Stevens-Johnson sindrom), reumatske bolesti (juvenilni idiopatski artritis, poliarteritis nodosa, reaktivni artritis), i multisistemski inflamatorni sindrom kod dece udružen sa SARS-CoV-2 virus [13,29]. Postoji mogućnost istovremene virusne i bakterijske infekcije.

KB može da se previdi ili ne detektuje pravovremeno (zaživotno). Postoji verovatnoća i da simptomi nekog drugog oboljenja maskiraju kliničku sliku, kada se postavi pogrešna dijagnoza. Pojedine sistemske manifestacije mogu da zavaravaju lekare pri postavljanju dijagnoze, kao što su: sterilna piurija (proglašena se infekcijom urinarnog trakta), pleocitoza cerebrospinalne tečnosti (pogrešno povezana sa aseptičnim meningitisom), osip (greškom protumačen kao reakcija na lek ili kao posledica virusne infekcije), ili cervikalna adenopatija (protumačena kao bakterijski adenitis) [3]. Zato, uvek kada postoje simptomi febrilnosti i osipa, treba koristiti specifične markere inflamacije i druge dijagnostičke testove kako bi se opredelili za ili protiv dijagnoze KB. Od koristi može biti i EKG nalaz ventrikularne miokardne disfunkcije ili aritmije uzrokovane miokarditisom [31].

TERAPIJA

Svako dete sa potvrđenom ili sumnjivom dijagnozom KB zahteva hospitalizaciju uz kontinuirani monitoring tokom intravenske primene imunoglobulina (IVIG). Preko 20% dece bude hospitalizovano nakon četiri dana od pojave simptoma [32]. Kriterijumi za prijem pacijenata sa KB u Jedinici intenzivne nege su [33]: poremećaj stanja svesti, paralitički ileus, šok i hemodinamski značajan miokarditis.

Terapija KB podrazumeva [34]:

1. Inicijalnu terapiju.
2. Terapiju rezistentnih i rekrudescenčnih groznica.
3. Terapiju kardiovaskularnih komplikacija.

1. Inicijalna terapija ima za cilj redukciju inflamacije i prevenciju potencijalno fatalne tromboze nastale na terenu abnormalnih koronarnih arterija. Redukcija inflamacije, u literaturi nazvana "gašenje požara" predstavlja ključnu kariku u inicijalnom terapijskom pristupu KB [36]. Postiže se ranom aplikacijom jedne visoke doze IVIG, kao farmakološkog "aparata za gašenje požara", uz istovremenu peroralnu upotrebu acetil-salicilne kiseline (ASA).

Intravenski imunoglobulin

Primena visoke doze IVIG je najefikasnija i krucijalna terapijska opcija u KB u sprečavanju nastanka srčanih komplikacija. Kod većine obolelih već prvih 24 h lečenja dolazi do pozitivnog terapijskog odgovora. Nadig i saradnici [35] su uočili da oboleli od KB lečeni IVIG-om, imaju progresivniji oporavak i niži rizik od razvoja AKA. Po njima je IVIG zlatni standard u terapiji KB.

Mehanizam dejstva IVIG je diskutabilan [29]. In vitro dokazi ukazuju da blokira proliferaciju endotelinih ćelija i sintezu adhezivnih molekula hemokina i citokina. Preporučuje se kod svih obolelih u akutnoj fazi KB koji imaju pozitivne dijagnostičke kriterijume i povećani rizik za nastanak AKA, kao i u atipičnoj KB [29]. Terapiju treba započeti do 7. dana bolesti, kako bi se smanjila visoka febrilnost i ublažio bol do 9. dana, tj. do pre početka formiranja AKA. Preporučene IVIG doze u akutnoj fazi KB su 2 g/kg/dan (pojedinačna doza), ili 200-400 mg/kg/dan tokom 3 do 5 dana (podeljen dozni režim). Poslednjih godina, u nedostatku jasnih konsenzusa o doznom režimu, kod 90-95% obolelih korišćen je IVIG u pojedinačnoj dozi [35].

Inicijalna brzina primene IVIG-a je 0,46-0,92 mL/kg/h (10-20 kapi/min) tokom 20-30 minuta [36], sa mogućnošću postepenog povećanja do maksimalno 1,85 mL/kg/h (40 kapi/minut). Pojedinačna doza IVIG-a se u Japanu dozira tokom 12 - 24h, a u SAD, Evropi, Australiji i mnogim delovima Azije tokom 10 - 12h [36].

O potentnosti i efikasnosti IVIG-a sugerišu i izveštaji evropskih naučnika koji su utvrdili moguć terapijski benefit čak i ako se IVIG primeni 10. dana od početka KB [11]. Primena IVIG-a zahteva [11]: prethodnu hidrataciju, praćenje diureze, praćenje koncentracije kreatinina, i izbegavanje istovremene upotrebe diuretika Henleove petlje. Kontinuirani monitoring je neophodan tokom primene IVIG, jer se

pojedine neželjene reakcije dovode u vezu sa brzim protokom infuzije [36].

Postoje sporadični prikazi nastanka tromboembolijskih (TE) događaja (IM, moždani udar, plućna embolija i tromboza dubokih vena) tokom primene IVIG-a [37] kod osoba sa povišenim rizikom od nastanka AKA. Prijavljeni su i slučajevi akutne bubrežne insuficijencije, sindroma aseptičnog meningitisa, hemolitičke anemije, neutropenije/leukopenije i akutno oštećenje pluća uzrokovano transfuzijom. Neophodan je oprez i pri primeni IVIG kod gojaznih, kao i onih sa povećanim rizikom za razvoj TE (starije osobe, hipertenzija, dijabetes, prethodne vaskularne bolesti ili TE, stečeni ili nasledni TE poremećaj, duži period imobilizacije, ozbiljna hipovolemija ili bolesti sa povećanim viskozitetom krvi). Kod osoba sa rizikom od TE neželjenih reakcija, IVIG treba primenjivati u najnižoj dozi i minimalnom brzinom infuzije [35].

Aspirin

U akutnoj fazi bolesti ASA je deo preporučene terapije. Njegova primena je nedavno dovedena u pitanje, zbog pomanjkanja naučnih dokaza da doprinosi smanjenju nastanka mogućih komplikacija [23]. Čak i ako se primeni, postoje kontroverze o optimalnoj dozi za postizanje terapijskog efekta. Prema studiji Kwon JE [38], umerena doza ASA (30–50 mg/kg/dnevno, podeljena u tri doze), ima primat nad visokom dozom (80–100 mg/kg dnevno, podeljeno u četiri doze) koja može ispoljiti neželjene efekte opasne po život. Jedan od pacijenata iz ove studije, je nakon visoke doze ASA i razvoja Reyevog sindroma, egzistirao. Kombinacija ASA i alkohola, može dovesti do smrtonosno obilnog abdominalnog ili cerebralnog krvarenja [39]. Zaključak retrospektivne studije iz Koreje je da aspirin ni u umerenim ali ni u visokim dozama ne smanjuje rizik od nastanka lezije koronarne arterije (LKA) u KB [40].

Prema kolegama iz Japana, čak i terapija bez, ili sa niskim dozama ASA (3–5 mg/kg/dan) u inicijalnom tretmanu KB smanjuje incidenciju nastanka LKA [41]. Niskodozna ASA ima antitrombotično dejstvo, dok ASA u dozama većim od 30 mg/kg/dnevno ASA ima antiinflamatorno, analgetičko, i antipiretičko dejstvo [42].

Huang [43] je mišljenja je da primena različitih doza ASA ne dovodi do značajne razlike u pogledu njene efikasnosti na nastanak LKA-a, sekundarnih ishoda IVIG rezistencije ili dužine hospitalizacije bolesnika sa KB. Glavni zaključak je da tretman KB bez ASA nije inferiorniji u odnosu na primenu bilo koje pojedinačne doze.

U akutnoj fazi KB, metabolizam ASA je nepravilan te pristalice visokodozne ASA [43] predlažu njegovu primenu u akutnoj fazi bolesti, sa postepenim smanjivanjem dnevne doze na 3–5 mg/kg po postizanju afebrilnosti. Antiagregaciona terapija nastavlja se narednih 4–6 nedelja do normalizacije svih markera inflamacije i pozitivizacije EHO nalaza. Deci sa AKA treba pod nadzorom lekara dati ASA u jednoj dnevnoj dozi, u dužem vremenskom periodu, ponekad i doživotno.

Kod tromboze koronarnih krvnih sudova razmotriti primenu fibrinolize ili perkutane koronarne intervencije, a kod gigantskih AKA, antikoagulanasa (varfarin, dipiridamol).

2. Terapija rezistentne i rekurentne febrilnosti U literaturi se definicija IVIG rezistencije razlikuje u zavisnosti od vremenu ispoljavanja. Prema prvoj definiciji, perzistentna ili refraktorna KB predstavlja rekrudescenciju ili upornu febrilnost koja traje 24–48h, dok prema drugoj definiciji traje 36h nakon prve IVIG infuzije [44]. Kod 10–15% dece sa dijagnozom KB lečene visokim dozama aspirina i 2 g/kg IVIG izostaje pozitivan terapijski efekat i ispoljiti se rekurentna ili perzistentna febrilnost. Deca koja ne postanu afebrilna nakon prve doze IVIG, imaju povećan rizik za nastanak AKA. Mnoga od njih pozitivno terapijski reaguju tek na ponovljenu dozu IVIG. Ostale terapijske opcije za refraktornu KB su primena pulsni doza glukokortikoida, ciklosporina A, rifampicina ili bioloških agenasa, na prvom mestu antagonista faktora nekroze tumora.

3. Terapija kardiovaskularnih komplikacija [11] Ciljevi terapije kod bolesnika koji su razvili AKA jesu sprečavanje tromboze i miointimalne proliferacije koja vodi ka stenozama. Niske doze ASA terapijski su standard kod dece sa malim do srednjih aneurizmima. Kod pojedinih, korišćenje drugih antiagregacionih lekova (klopidogrel i tiklopidin) zajedno sa ASA, ili individualno, imaju terapijski benefit. Neophodna su dalja ispitivanja kako bi se utvrdila uloga niskomolekularnih heparina, monoklonskih imunoglobulina protiv trombocitnih lib/IIIa receptora i varfarina u dugoročnom lečenju dece sa gigantskim AKA.

Adjuvantna i druga linija terapije

Iako su kortikosteroidi kod SV dokazano efikasni, podeljena su mišljenja o njihovom terapijskom značaju u KB. Multicentrična, prospektivna, duplo-slepa studija, nije utvrdila benefit u smanjenju prevalencije nastanka AKA ili dužini hospitalizacije nakon primene kortikosteroida kao adjuvantne terapije uz IVIG i aspirin [45]. Nasuprot ovim, prema Cochrane Database podacima, dodatna kortikosteroidna terapija može smanjiti naknadnu pojavu AKA za 30% [46]. Kortikosteroidi se mogu primeniti kao druga linija terapije, sami ili u kombinaciji sa ponovljenom IVIG dozom kod osoba sa povećanim faktorima rizika za AKA.

KOMPLIKACIJE

Pored AKA, evidentirane su i druge komplikacije KB: miokarditis, perikarditis sa perikardijalnim izlivom, mitralni valvulitis. Pacijenti kojima EHO-m nisu uočene AKA u akutnoj i subakutnoj fazi bolesti, klinički ostaju asimptomatski najmanje 10 godina. Više od 20% pacijenata koji razviju AKA u akutnoj fazi KB razvije i stenozu koronarnih arterija, koja zahteva terapiju za miokardijalnu ishemiju [14]. Retka, ne i nemoguća, komplikacija je sindrom aktivacije makrofaga, u čijoj potki počiva nekontrolisano lučenje proinflamatornih citokina iz mononuklearnih fagocita („citokinska oluja“) [23].

PROGNOZA

Priroda KB je samolimitirajuća, znaci i simptomi bolesti koji se razvijaju tokom 10 dana spontano se povlače [29]. Deca sa KB se uglavnom potpuno izleče, ali, sporadično i pored odgovarajućeg lečenja, može doći do razvoja komplikacija. Zabrinjavajući podatak je da se AKA u KB razvija neprimetno, i da može biti uočena tek godinama kasnije. Rano postavljanje dijagnoze i rano započinjanje terapije su najbolji načini prevencije nastanka komplikacija.

Uz odgovarajuće lečenje stopa mortaliteta je manje od 0,1–0,3%, ali bez lečenja se povećava na približno 1%. Letalan ishod, kao posledica srčanih komplikacija [20], je moguć u prvih 6 nedelja bolesti.

ZAKLJUČAK

Razumevanje KB od otkrića do danas, prešlo je značajno dug put. Nesporno je da KB predstavlja fascinanto oboljenje, koje sada umemo bolje da detektujemo, lečimo i pratimo razvoj mogućih komplikacija. Međutim, poput matematičke formule sa puno nepoznatih, KB ima svoje misteriozne parametre: etiologija, patofiziologija, imunologija, dijagnoza, itd. I pored napretka savremene medicine, insuficijentni su ciljani dijagnostički testovi dovoljne specifičnosti i senzitivnosti za definitivno postavljanje dijagnoze KB, te se ona trenutno oslanja na rano prepoznavanje kliničkih znakova bolesti.

Diferencijalno-dijagnostička enigma je isključivanje drugih bolesti koje liče na KB.

Okosnicu lečenja čini primena IVIG-a i aspirina kao prve terapijske linije u akutnoj fazi KB. Kod većine obolelih prognoza je dobra.

Buduća istraživanja imaju ultimativni cilj da otkriju uzročnika KB. Neophodna je i formulacija novih algoritama za zbrinjavanje KB, zasnovanim na prognostičkim i dijagnostičkim merama, u cilju preciznije stratifikacije rizika za nastanak i identifikaciju svih obolelih od KB u populaciji.

Glavni istraživački fokus budućih studija treba usmeriti na konstrukciju validnog terapijskog modaliteta u zbrinjavanju KB.

U pomanjkanju randomizovanih kliničkih studija na internacionalnom i nacionalnom nivou, koje bi omogućile obrazovanje čvrstih i ujednačenih preporuka za terapijski pristup KB, ostaje kao opcija da svaki lekar obolelog sa KB leči u skladu sa svojim znanjem i prethodnim iskustvom.

Sukob interesa: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

LITERATURA

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi Allergy*. 1967; 16 (3): 178-222.
2. Melish ME, Hicks RM, Larson EJ. Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States. *External Am J Dis Child*. 1976;130:599-607.
3. Kosaki F, Kawasaki T, Okawa S. [Clinicopathological conference on 10 fatal cases with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome]. *Shonika Rinsho (Jpn J Pediatr)*. 1971;24:2545-9.
4. Cannon L, Campbell MJ & Wu EY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Parallels in Pathogenesis and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*.2023; 23, 341-50. doi:10.1007/s11882-023-01083-0.
5. Anđelić S. ABCDE u urgentnoj medicini. Beograd: Univerzitet Singidunum, 2020.
6. Milutinović-Puača J, Anđelić S. The frequency of heart rhythm disorders in prehospital phase of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(4-ENG):15-21. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-4-ENG-15-21>.
7. Victor S, McKillion KC, Puette JA, McKillion P, Ellison MB. Unexpected Evolution After Multivessel Coronary Artery Bypass Grafting in a Patient With Kawasaki Disease. *Cureus*. 2021; 13(6): e15927. doi:10.7759/cureus.15927.
8. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr*. 2019;62(8):292-6. doi: 10.3345/kjp.2019.00157. PMID: 31319643.
9. Okazaki K, Matsui K, Takahashi N, Miura M, Kondo M. Kawasaki disease in a preterm neonate: case report and cytokine profile. *Pediatr Int*. 2018; 60:1037-9. doi:10.1111/ped.13694
10. O' Connor T, McNally C, Kennedy MW. Adult Kawasaki disease: a rare and challenging diagnosis-a case report. *European Heart Journal - Case Reports*. 2023;7(9): 1-5. doi: 10.1093/ehjcr/ytad397.
11. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. 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. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(5): e181-e184. PMID: 28356445.
12. Lee J-K. Hygiene Hypothesis as the Etiology of Kawasaki Disease: Dysregulation of Early B Cell Development. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(22): 12334. <https://doi.org/10.3390/ijms222212334>.
13. Todorović G, Joldžić A, Anđelić S, Nedeljković D. Transmisija virusa SARS-COV-2 u porodici. *Halo* 194. 2020, 26(3): 143-8. doi: 10.5937/halo26-28178.
14. Janić D. Kavasakijeva bolest. *Scripta pediatrica*. 2019; 2(1-2): 27-33. doi: 10.7251/SCEPED1902029J.
15. Mohankumar SP, Das S, Likitha P, Naranje P, Jana M, Gupta SK, et al. Kawasaki disease or polyarteritis nodosa: coronary involvement, a diagnostic conundrum. *Rheumatology International*. 2023;43(12):2327-31. DOI: 10.1007/s00296-023-05388-1. PMID: 37430128.
16. Noval Rivas, M., Arditi, M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16, 391-405. doi: 10.1038/s41584-020-0426-0.
17. Amano S, Hazama F, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease: I. pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Japanese Circulation Journal*. 1979; 43(7): 633-43. <https://doi.org/10.1253/jcj.43.633>.
18. Lindquist ME, Hicar MD. B Cells and Antibodies in Kawasaki Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(8):1834. doi: 10.3390/ijms20081834.
19. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(10):75. doi: 10.1007/s11926-020-00941-4. PMID: 32924089.
20. Soni PR, Noval Rivas M. & Arditi M A. Comprehensive Update on Kawasaki Disease Vasculitis and Myocarditis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22(2): 6. doi:10.1007/s11926-020-0882-1. PMID: 32020498
21. Emiš-Vandlik N, Anđelić S, Čolaković G, Bogunović S. Infarkt miokarda bez opstrukcije koronarnih arterija (MINOCA). *Halo* 194. 2019, 25 (3): 165-72. doi: 10.5937/Halo1903165E.
22. Kuo H-C. Diagnosis, Progress, and Treatment Update of Kawasaki Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(18):13948. doi: 10.3390/ijms241813948.
23. Pilania RK, Singh S. Kawasaki Disease. *Periodic and Non-Periodic Fevers*. 2019; 30:45-63. doi: 10.1007/978-3-030-19055-2_4.
24. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 2020; 84: 1348-407. doi:10.1253/circj.CJ-19-1094.
25. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int*. 2020; 62(10): 1135-8. doi: 10.1111/ped.14326.
26. Owens AM, Plewa MC. Kawasaki Disease. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/>
27. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 2020;84(8):1348-1407. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1094. PMID: 32641591.
28. Park WY, Lee SY, Kim GB, Song MK, Kwon HW, Bae EJ, et al. Clinical aspects for differential diagnosis of Kawasaki disease shock syndrome: a case control study. *BMC Pediatr*. 2021; 21: 25. doi:10.1186/s12887-020-02488-w.
29. Ristovski Lj, Milankov O, Vislavski M, Savić R, Bjelica M. Atypical Kawasaki disease. *Med Pregl*. 2016; LXIX (1-2): 53-7. doi: 10.2298/MPNS1602053R.
30. Stefanović I, Sindelić V, Anđelić S, Tasić-Uroš D, Milivojević Bevc I, Čolaković G. Zaživotno neprepoznat miokarditis kao uzrok iznenadne srčane smrti radnika dostave hrane. *Halo* 194. 2023; 29(2-3): 63-7. doi: 10.5937/halo29-46915.
31. Robinson C, Chanchlani R, Gayowsky A, Darling E, Seow H, Batthish M. Health care utilization and costs following Kawasaki disease. *Paediatr Child Health*. 2022;27(3):160-8. doi: 10.1093/pch/pxab092. PMID: 35712030.
32. Marchesi A, Rigante D, Cimaz R, Ravelli A, de Jacobis IT, Rimini A, et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease. *Ital J Pediatr*. 2021; 47: 16. doi: 10.1186/s13052-021-00962-4.
33. Zhu F, Ang JY. 2021 Update on the Clinical Management and Diagnosis of Kawasaki Disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2021; 23: 3. doi:10.1007/s11908-021-00746-1.
34. Gringani R, Quek SC. Kawasaki disease in 2019 - past, present insights and future direction: a narrative review. *Pediatr Med*. 2019; 2:10. doi: 10.21037/pm.2019.03.03.
35. Nadig PL, Joshi V, Pilania RK, Kumrah R, Kabeerdoss J, Sharma S, et al. Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease - Evolution and Pathogenic Mechanisms. *Diagnostics*. 2023; 13(14): 2338. doi: 10.3390/diagnostics13142338.
36. Miura M, Ayusawa M, Fukazawa R, Hamada H, Ikeda S, Ito S, et al. Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease (2020 Revised Version). *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 2021;5(1):41-73.
37. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao, Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front. Immunol*. 2018; 9:1299. doi: 10.3389/fimmu.2018.01299. PMID: 29951056.
38. Kwon JE, Roh DE, Kim YH. The Impact of Moderate-Dose Acetylsalicylic Acid in the Reduction of Inflammatory Cytokine and Prevention of Complication in Acute Phase of Kawasaki Disease: The Benefit of Moderate-Dose Acetylsalicylic Acid. *Children*. 2020; 7, 185. doi: 10.3390/children7100185.

LITERATURA

39. Matsumoto K, Hasegawa S, Nakao S, Shimada K, Mukai R, Tanaka M, et al. Assessment of Reye's Syndrome Profile with Data from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System and the Japanese Adverse Drug Event Report Databases Using the Disproportionality Analysis. *SAGE Open Med.* 2020; 8: 205031212097417. doi:10.1177/2050312120974176.
40. Kim GB, Yu JJ, Yoon KL, Jeong SI, Song YH, Han JW, et al. Medium- or Higher-Dose Acetylsalicylic Acid for Acute Kawasaki Disease and Patient Outcomes. *J. Pediatr.* 2017; 184, 125-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.12.019.
41. Jia X, Du X, Bie S, Li X, Bao Y, Jiang M. What Dose of Aspirin Should Be Used in the Initial Treatment of Kawasaki Disease? A Meta-Analysis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2020; 59, 1826-33. 10.1093/rheumatology/keaa050.
42. Tanoshima R, Hashimoto R, Suzuki T, Ishiguro A, Kobayashi T. Effectiveness of Antiplatelet Therapy for Kawasaki Disease: a Systematic Review. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178, 947-55. doi: 10.1007/s00431-019-03368-x.
43. Huang YH, Hsin YC, Wang LJ, Feng WL, Guo MMH, Chang LS, et al. Treatment of Kawasaki Disease: A Network Meta-Analysis of Four Dosage Regimens of Aspirin Combined With Recommended Intravenous Immunoglobulin. *Front. Pharmacol.* 2021; 12:725126. doi: 10.3389/fphar.2021.725126.
44. Duignan S, Doyle SL, McMahon CJ. Refractory Kawasaki disease: diagnostic and management challenges. *Pediatric Health Med Ther.* 2019; 10: 131-9. doi: 10.2147/PHMT.S165935.
45. Aslani N, Raeeskarami S, Aghaei-Moghadam E, Tahghighi F, Assari R, Sadeghi P, et al. Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy Versus Intravenous Immunoglobulin in the Prevention of Coronary Artery Disease in Children with Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2022; 14(6): e26252. doi:10.7759/cureus.26252.
46. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;27(1):CD011188.