

A Kawasaki-betegség kezelésének hazai gyakorlatáról

Tróbert-Sipos Diána

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Budapest

dianasipos5@gmail.com

Összefoglalás

A Kawasaki-betegség (KB) korai felismerése rendkívül fontos. A szövődményként kialakuló coronaria-elváltozások kialakulását csak a mielőbb indított nagy dózisú intravénás immunglobulin (IVIG) - és acetyl-szalicilsav kezeléssel előzhetjük meg. Kutatásunk során 59 Kawasaki-betegségben szenvedő gyermek adatait elemeztük a 2007 - 2016. közötti időszakban, különös figyelmet fordítva a prezentációs tünetek megjelenése és a terápia megkezdésének időpontja között eltelt napok számára. Ezen kívül a késedelmes terápia coronaria-szövődményekre gyakorolt hatását is vizsgáltuk.

Kulcsszavak

Kawasaki, prezentációs tünet, IVIG, coronaria aneurysma

Bevezetés. A Kawasaki-betegségről

A Kawasaki-betegség szisztémás gyulladással járó vasculitis szindróma, melynek legveszélyesebb szövődménye a coronariák érintettsége következtében kialakuló aneurysma. A betegek többsége 5 év alatti. Európában incidenciája 3-6:100 000 5 év alatti gyermek. Kóreredete ismeretlen, bár a klinikum mikrobiális ágens szerepére utal, mind ez ideig nem sikerült a betegséggel konzisztens kórokozót azonosítani (1,2).

A gyermek általában súlyos beteg benyomását kelti, elesett általános állapotú. Magas láza van, mely többnyire continua jellegű, és rosszul reagál szokványos lázcsillapításra. Majdnem minden beteg esetében megfigyelhető non-szuppuratív conjunctivitis. Szintén gyakori tünetek a szájnyalvárhártya elváltozásai (cheilitis, belövellt garat stomatitis-szel, málnanyelv). Hasonlóan jellegzetes, hogy polimorf (de nem vesiculobullosus!) kiütések tűnnek fel a betegen, illetve az akrális részeken oedemas duzzanat, erythema jelenik meg (3). Az esetek 50-60%-ában a nyaki nyirokcsomók lymphadenopathiája is megfigyelhető (4).

A KB mielőbbi kórismézése rendkívül fontos. A diagnózis megállapítása a lázon és az előbb említett – ún. major – tüneteken alapszik (az 5 főtünetből négy vagy öt megléte). A betegség kezdetét az első major tünet megjelenésétől számítjuk, mely legtöbbször a hirtelen fellépő magas láz. Nagyon ritkán azonban hiányozhat a láz. Főleg a távol-keleti országokban számoltak be láztalanul zajló megbetegedésekről. Így újabban hat fő tünetet említenek; ezek egyike a láz. Japán közlemények és ajánlások nyomán a kórismézés módosult: a láz a hat klinikai tünet egyikeként szerepel (5/6 tünet megléte szükséges a kórisméhez; alternatív kórkép hiányában) (5). A betegségnek létezik inkomplett formája, mely nem teljesíti a korábban említett kritériumokat. Ez részben a kórismézés nehéz volta, részben a coronaria aneurysma magas kockázata miatt különös jelentőségű. Az echokardiográfiás vizsgálat elvégzése elengedhetetlen. A diagnózis megállapításakor a kezelést haladéktalanul meg kell

kezdeni, akár már a betegség ötödik napja előtt (1). A típusos és az inkomplett KB kezdeti, standard kezelése egyaránt a nagy dózisú IVIG és acetyl-salicilsav adása. Az IVIG-kezelés az értágulatok gyakoriságát 20-25%-ról 5%-ra csökkenti, hatékonysága azonban csak a betegség első 10-12 napjában bizonyított (6). A koszorúerek védelme érdekében a kórisme megállapításakor közvetlenül javasolják a terápia megkezdését, már nem ajánlatos megvárni az 5. lázas napot (7,8). Terápiarezisztens esetekben és súlyos állapotokban az IVIG-et kortikoszteroiddal kombináltan kell alkalmazni, illetve anti-TNF α kezelés is szóba jöhet (2).

Célkitűzések

Kitűzött célunk volt, hogy a Kawasaki-betegségben szenvedő gyermekek adatait retrospektíve elemezzük, és tanulmányozzuk, hogyan változott a kórkép felismerése, vagyis a terápiát a betegség hányadik napján indították. Szerettük volna megismerni, hogy az elmúlt évtizedben hogyan változott a kezelőorvosok „diagnosztikus ébersége”, és ebből kifolyólag a terápia különböző napokon való – késedelmes – indítása hogyan befolyásolta a szövődmények kialakulásának gyakoriságát.

Módszerek

Kutatásunkban az I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika és az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Gyermekinfektológiai Osztálya Kawasaki-betegségben szenvedő gyermekeinek adatait vizsgáltuk a 2007 - 2016. közötti időintervallumban. Különös figyelmet fordítottunk a prezentációs tünetek megjelenése és a kórismézés, illetve a terápia megkezdésének időpontja között eltelt napok számának változására.

A vizsgálat során 59 KB-ben szenvedő gyermek klinikai adatait használtuk fel 10 évre visszamenőleg. A betegeket az I. sz. Gyermekgyógyászati Klinikán (n=5) és az Egyesített Szent István és Szent László Kórház Gyermekinfektológiai Osztályán (n=54) kezelték.

Az adatokat a kórházi adatbázisból (MedSolution rendszer) gyűjtöttük és Microsoft Excel programban rögzítettük.

A demográfiai jellemzőkön kívül (nem, életkor) a következő adatokat vizsgáltuk: a prezentációs tünet, a jelenlévő major tünetek, a betegséget kísérő egyéb tünetek, az IVIG-kezelésig eltelt napok száma, az IVIG-kezelések ismétlése, a kiegészítő szteroid terápia szükségessége, az echokardiográfiás vizsgálatokon igazolt eltérések, az intenzív osztályos terápiát igénylő szövődmények és a kórházban eltöltött napok száma.

Ezt követően elemeztük, hogy évről évre betegségük hányadik napján kezdődött a gyermekek IVIG-kezelése, illetve hogy ez az évek során milyen irányban és milyen mértékben változott. Végül a coronaria-élváltozások előfordulását az időben történő IVIG-kezelés függvényében vizsgáltuk.

Az adatok kiértékelését IBM SPSS Statistics 24 programcsomaggal végeztük. Az elemzések során frekvencia-elemzéseket, keresztábrás elemzéseket (mely során Pearson χ^2 próbát alkalmaztunk), valamint ANOVA-t (Analysis of Variance) végeztünk. Szignifikancia szintnek a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el.

Eredmények

1. Deskriptív statisztika

Az 59 beteg 61% (n=36) fiú és 39% (n=23) lány arányban oszlott meg. Életkoruk átlagosan $45,02 \pm 31,39$ hónap volt.

A betegség első tüneteként 84,7%-ban (n=50) láz, 8,5%-ban (n=5) kiütés, 6,8%-ban (n=4) pedig nyaki nyirokcsomó megnagyobbodás jelentkezett.

A major tünetek jelenlétének gyakoriságait az *1. táblázatban* láthatjuk.

A betegség 46 %-ban (n=27) hányással, 34%-ban (n=20) hasmenéssel, 32%-ban (n=19) légúti tünetekkel, 15%-ban (n=9) hasfájással, 14%-ban (n=8) fejfájással, 12%-ban (n=7) ízületi fájdalommal, 7%-ban (n=4) sötét vizelettel társult.

IVIG-terápiát legkorábban 5., legkésőbb 16. lázas napon kaptak a gyermekek. Átlagosan $8,17 \pm 2,33$. napon történt a kezelés. (*2. táblázat*) A késedelmes kezelés hátterében legtöbbször az állt, hogy a gyermek már több napja KB tüneteit mutatva, betegségének előrehaladott állapotában került a kórházi ellátásba.

Az esetek 84,7%-ában (n=50) egyszeri IVIG-kezelés történt. 5,1%-ban (n=3) kétszer, 1,7%-ban (n=1) háromszor kellett az IVIG-et adni. 8,5%-ban (n=5) spontán lázталanná válás miatt nem kezelték a betegeket.

Kiegészítő szteroid terápiára 19%-ban (n=11) volt szükség, melyet az első IVIG-kezelésnél észlelt elégtelen terápiás válasz, kedvezőtlen prognosztikai faktorok jelenléte, vagy az IVIG-re válaszul fellépő - magas lázzal, hidegrázással, urticariával járó - hyperreakció indokolt.

A kórházi tartózkodás ideje alatt történt echokardiográfiás vizsgálat 70%-ban (n=41) mutatott KB-re jellegzetes eltérést. 36%-ban (n=21) pericardialis effúzió, 39%-ban (n=23) coronaria-érintettség igazolódott. Ez a coronariák echodens, megvastagodott falában, egyenetlen lumenében, vagy enyhe/mérsékelt fokú ectasiájában nyilvánult meg, vascularis gyulladásra utalva. Szignifikáns coronaria tágulat egy alkalommal jelentkezett, mely eset egyben Kawasaki shock szindrómával szövődött. Az említetteken felül enyhe bal kamra funkciózavar, mitralis és tricuspidalis insufficiencia fordult elő a KB szívérintettségének finom morfológiai jeleként.

Hyperreakció 7%-ban (n=4) jelent meg az IVIG-kezelés indítását követően.

A betegek 9%-a (n=5) igényelt intenzív osztályos kezelést súlyosan zajló KB vagy az IVIG-kezelés kapcsán jelentkező túlérzékenységi reakció miatt.

Betegségük kapcsán a gyermekek átlagosan $9,42 \pm 3,88$ napot töltöttek kórházban.

2. Változott-e a betegség 1. napja és a terápia indítása között eltelt napok száma az elmúlt években?

A célkitűzésben meghatározott összefüggés kimutatására a statisztikai próbák közül az ANOVA-t választottuk. Kategóriaként az egyes éveket határoztuk meg, folytonos változóként pedig azt, hogy a gyermekek betegségük hányadik napján kapták meg az IVIG-et. A folytonos változóink azonban nem követték a normál eloszlást, így a paraméteres ANOVA-t nem értékelhettük. Az, hogy a folytonos változónk nem normál eloszlású, valószínűleg az alacsony esetszám következménye. Eredményeinket tekintve az átlagok csökkenő tendenciát mutattak (természetesen statisztikailag nem igazolható módon), kivéve az utolsó évet, ahol egy magasabb érték található, melyben lehet szerepe az adott évi alacsony - mindössze 3 - esetszámnak is. Az *1. ábrát* tekintve megfigyelhetjük ezt a csökkenő tendenciát. Ezek után a nemparaméteres Kruskal-Wallis tesztet is elvégeztük, amelynek eredménye ($F(9)=10,658$, $p=0,300$). A próba nem hozott szignifikáns eredményt, amihez szintén hozzájárulhatott a kis esetszámokat tartalmazó mintánk.

3. Keresztábrás elemzés

Késedelmes IVIG-kezelés és echokardiográfiával igazolt coronaria-eltérés kapcsolata (Ebben az esetben N=52, mert n=5 esetben nem történt IVIG-kezelés, n=2 esetben nem volt pontos információnk az IVIG-kezelés időpontjáról.)

Az időben történő terápia konkretizálására határt kellett húznunk, amit 10 nappal bezárólag határoztunk meg (utána ui. már alig számíthatunk terápiás effektusra).

A betegek 82,7%-a (n=43) betegsége 10. napja előtt IVIG-kezelésben részesült, 17,3%-a (n=9) pedig 10 napon túl. Az időben kezelt gyermekek között 44,2%-ban (n=19), a megkésve kezelték között 44,4%-ban (n=4) igazolódott coronaria-eltérés a kórházi ápolás ideje alatt (Fischer's exact: $p < 1,000$).

A 3. táblázatban az általunk vizsgált keresztábra eredményei láthatók.

Megbeszélés

Az általunk vizsgált 10 éves időtartamban, a két intézményben 59 beteg adatait gyűjtöttük össze. A mintában a fiúk aránya 61% volt, mely a nemzetközi adatokat tükrözi. Átlagéletkoruk 3,75 év, ami szintén megerősíti, hogy a KB a kisgyermekkor betegsége, főleg az 5 év alattiakat érinti (9).

A major tünetek gyakorisága is hasonló a szakirodalomban leírtakhoz: láz (100%-ban), kiütés (98%), száj-garatnyálkahártya gyulladása (97%), conjunctiva belövelltség (93%), végtagelváltozások (81%), nyirokcsomó megnagyobbodás (42%) (10,11). A vizsgált mintában a betegek 82,7%-a 10 napon belül IVIG-kezelésben részesült, az IVIG kezelés átlagosan a betegség 8. napján történt.

Statisztikailag szignifikáns módon nem volt igazolható, hogy az évek során egyre korábban kezdődött volna a betegek kezelése, azonban a grafikonon látható tendenciaszerű vonal (1. ábra) a csökkenés felé mutat. Elemzéseink során a késedelmes terápia cardiális szövődmények kialakulására gyakorolt hatása között sem mutatkozott szignifikáns összefüggés. Ennek hátterében is állhat a kis elemszám.

Következtetésként megállapíthatjuk, hogy bár a betegek többsége időben megkapja a kezelést, közel ötödénél késlekedik a terápia, legtöbbször a késői kórházba kerülés okán. Ez a nemzetközi irodalmi adatok alapján növeli a szövődmények kockázatát (12,13). Abban bízunk, hogy a jövőben ez a trend tovább javul, melynek hatása a KB miatti cardiális szövődmények ritkulásában is megmutatkozik.

Ábra- és táblázatjegyzék

1. táblázat – A major tünetek gyakorisága

2. táblázat – A betegség kezdete és az IVIG-kezelés között eltelt napok gyakorisága

1. ábra – A kezelés megkezdésének időpontja (a betegség 1. napjától számítva) az évek függvényében

3. táblázat - Késedelmes IVIG-kezelés és echokardiográfiával igazolt coronaria-eltérés kapcsolata

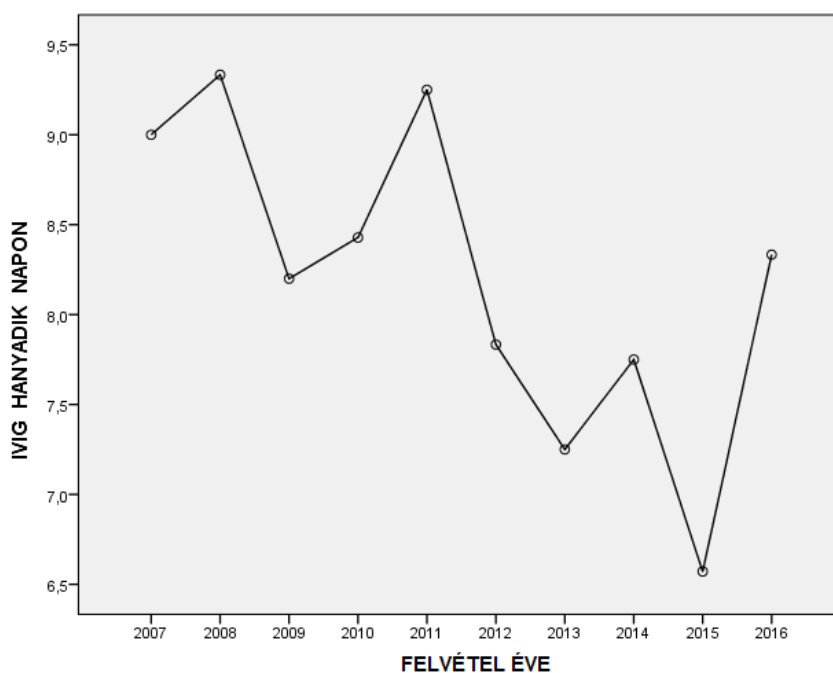
Ábrák, táblázatok

Tünet	Százalék (%)	Betegek száma
Láz	100	59
Kiütés	98	58
A száj-garatnyálkahártya gyulladása	97	57
Conjunctiva belövelltség	93	55
Acralis végtagelváltozások	81	48
Regionalis lymphadenopathia	42	25

1. táblázat – A major tünetek gyakorisága

A kezelésig eltelt napok száma	Százalék (%)	Betegek száma
5	6	3
6	21	11
7	19	10
8	17	9
9	15	8
10	4	2
11	8	4
12	4	2
13	4	2
16	2	1

2. táblázat – A betegség kezdete és az IVIG-kezelés között eltelt napok gyakorisága



1. ábra - A kezelés megkezdésének időpontja (a betegség 1. napjától számítva) az évek függvényében

	Coronaria-eltéréssel	Coronaria-eltérés nélkül	Összesen
IVIG 10 napon belül	44,2% (n=19)	55,8% (n=24)	100% (n=43)
IVIG 10 napon túl	44,4% (n=4)	55,6% (n=5)	100% (n=9)

3. táblázat - Késedelmes IVIG-kezelés és echokardiográfiával igazolt coronaria-eltérés kapcsolata

Summary

About the Treatment of Kawasaki Disease in practise in Hungary

The timely diagnosis of Kawasaki disease is extremely important. The development of coronaria lesions, which occur as complications, can be prevented by the intravenous immunoglobulin and acetylsalicylic acid treatments administered in high dose as soon as possible. During our research we analysed the data of 59 children suffering in Kawasaki disease between 2007 and 2016. We paid particular attention to the appearance of presentation symptoms and to the number of days between the beginning of the therapy. Furthermore, we examined the delayed treatment's impact on coronary lesions.

Keywords

Kawasaki, presentation symptom, IVIG, coronary aneurysm

Irodalom

1. Trethon A. Újdonságok a Kawasaki-betegség kórismezésében és kezelésében. *Gyermekgyógyászat*. 2014;65:327–32.
2. 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. *Circulation*. 2004;110(17):2747–71.
3. Tulassay T. *Klinikai Gyermekgyógyászat*. 2016. 269-271 p.
4. Nyúl Z. A Kawasaki-betegség. *Gyermekgyógyászati Továbbképző Szle*. 2016;21:111–4.
5. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease: Part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):501.e1-501.e11.
6. AH. R. Controversies in Kawasaki Syndrome. *Adv Ped Inf Dis*. 1998;13:127–41.
7. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2014;99(1):74–83.
8. Bayers S, Shulman ST PA. Kawasaki-disease: part II. Complications and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:513.
9. Huang WC, Huang LM, Chang IS et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Taiwan, 2003-2006. *Pediatrics*. 2009;123:e401.
10. April MM, Burns JC, Newburger JW HG. Kawasaki disease and cervical adenopathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:512.
11. Maggio MC, Corsello G, Prinzi E, Cimaz R. Kawasaki disease in Sicily: clinical description and markers of disease severity. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):92.
12. Furusho K, Nakano H, Shinomiya K, Tamura T, Manabe Y, Kawarano M, et al. High-Dose Intravenous Gammaglobulin for Kawasaki Disease. *Lancet*. 1984;324(8411):1055–8.
13. Newburger J, Takahashi M, Burns J. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341–7.

Köszönetnyilvánítás

Hálával tartozom Dr. Malik Anikónak (I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika) és Dr. Trethon Andrásnak (Egyesített Szent István és Szent László Kórház Gyermekinfektológiai Osztály) munkám során nyújtott nélkülözhetetlen szakmai tanácsaikért, illetve Dr. Horváth Ferencnek (Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet) a statisztikai elemzésben nyújtott segítségéért.