

Νόσος Kawasaki 46 χρόνια μετά

Τι πρέπει να γνωρίζουμε

Γρηγόρης Παρδαλός



Tomisaku Kawasaki

Νόσος Kawasaki

σοβαρή αγγειίτιδα μέσου μεγέθους αρτηριών

με προτίμηση τις στεφανιαίες αρτηρίες

Συχνότητα προσβολής στεφανιαίων:

- χωρίς θεραπεία: 20-40 %

- μετά θεραπεία : < 5 %

Kawasaki T. Acute febrile muco-cutaneous lymph node syndrome in young children with unique digital desquamation. *Jpn J Allergol.* **1967**;16:178–222 (in Japanese).

[Clinical observation of 50 cases over a period of 6 years]

Νόσος Kawasaki

σοβαρή αγγειίτιδα μέσου μεγέθους αρτηριών
με προτίμηση τις στεφανιαίες αρτηρίες

σήμερα αποτελεί το συχνότερο αίτιο
επίκτητης καρδιοπάθειας της παιδικής ηλικίας
στις ανεπτυγμένες χώρες

Νόσος Kawasaki

- Η δεύτερη σε συχνότητα (23%) αγγειίτιδα στα παιδιά
- Συχνότητα ανά 100.000 πληθυσμού < 5 ετών:

Ευρώπη: **5-15**, USA: **10-20**, Ν. Κορέα: **50-100**, Ιαπωνία: **> 200**

γενετική προδιάθεση

ενισχύεται

- αδέρφια παιδιών με ΝΚ: έχουν 10πλάσιο κίνδυνο νόσησης
- γονείς παιδιών με ΝΚ: σε 2πλάσιο ποσοστό νόσησαν ως παιδιά

Νόσος Kawasaki

- Η δεύτερη σε συχνότητα (23%) αγγειίτιδα στα παιδιά
- Συχνότητα ανά 100.000 πληθυσμού < 5 ετών:

Ευρώπη: **5-15**, USA: **10-20**, Ν. Κορέα: **50-100**, Ιαπωνία: **> 200**

γενετική προδιάθεση

παρά την έντονη ερευνητική προσπάθεια

το πεδίο παραμένει αχαρτογράφητο

Νόσος Kawasaki

- Η δεύτερη σε συχνότητα (23%) αγγειίτιδα στα παιδιά

- Συχνότητα ανά 100.000 πληθυσμού < 5 ετών:

Ευρώπη: 5-15, USA: 10-20, Ν. Κορέα: 50-100, Ιαπωνία: > 200

- Συχνότερη στα αγόρια: 1.3 - 1.7 : 1

- Νόσος βρεφονηπιακής ηλικίας (85 % < 5 ετών)

- η κορυφή της συχνότητας στην ηλικία: 1 έτους (Ιαπωνία)
2 ετών (ΗΠΑ)

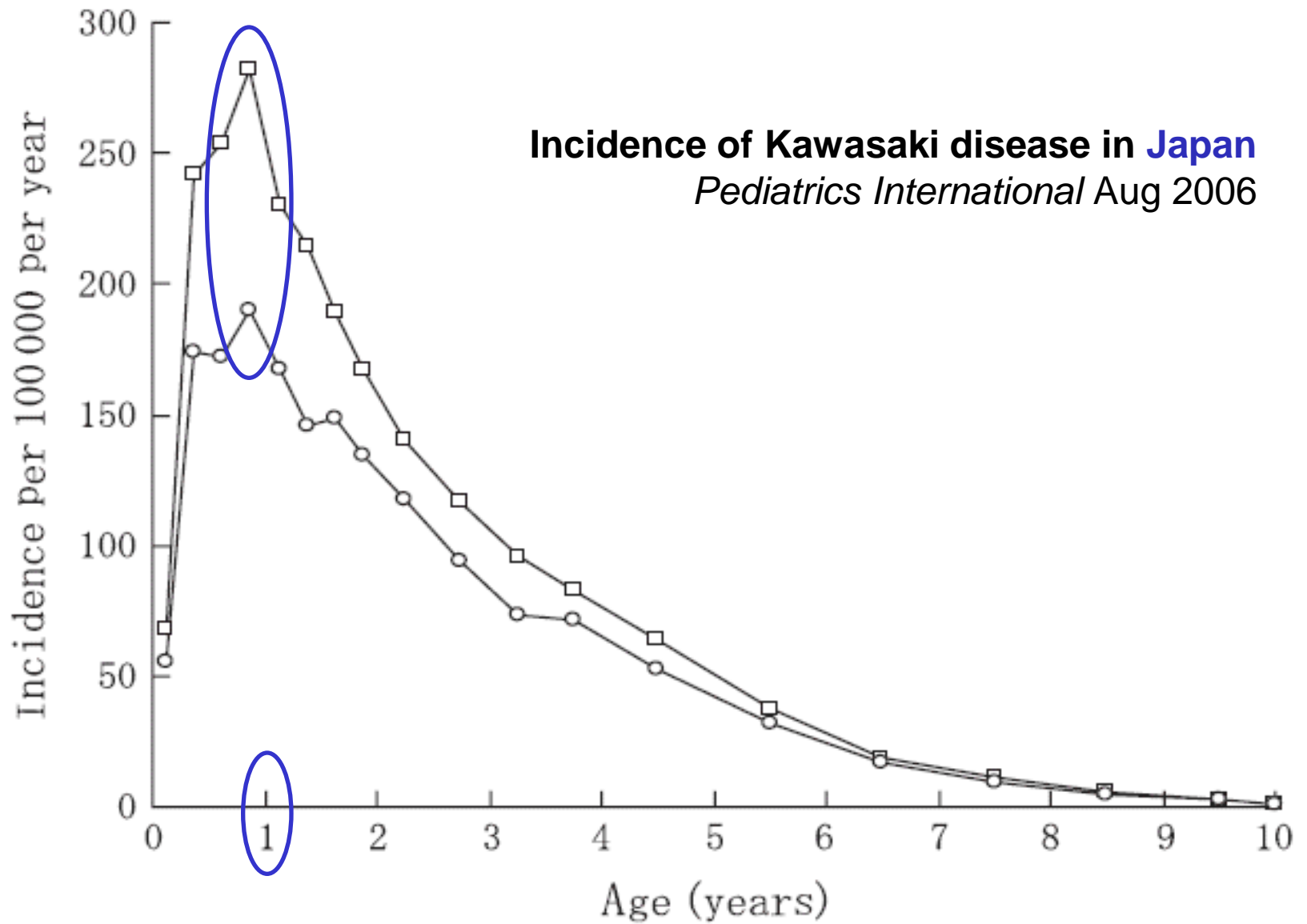


Fig. 1 Age-specific incidence by sex (average of years of 1999–2002). (□) Boys; (○) girls.

Νόσος Kawasaki

Παθογένεση

ΠΙΣΤΕΥΕΤΑΙ ΟΤΙ ΈΝΑ ΑΓΝΩΣΤΟ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ ΑΝΤΙΓΟΝΟ
(πιθανόν λοιμώδους αιτιολογίας)

↓ προκαλεί

έντονη διέγερση του ανοσιακού συστήματος
(έντονες φλεγμονώδεις συστηματικές αντιδράσεις – πυρετός κá)
λόγω διαταραχής Th-17/ T-reg και υπερέκκρισης IL-17 και άλλων κυτταροκινών

↓ δρα

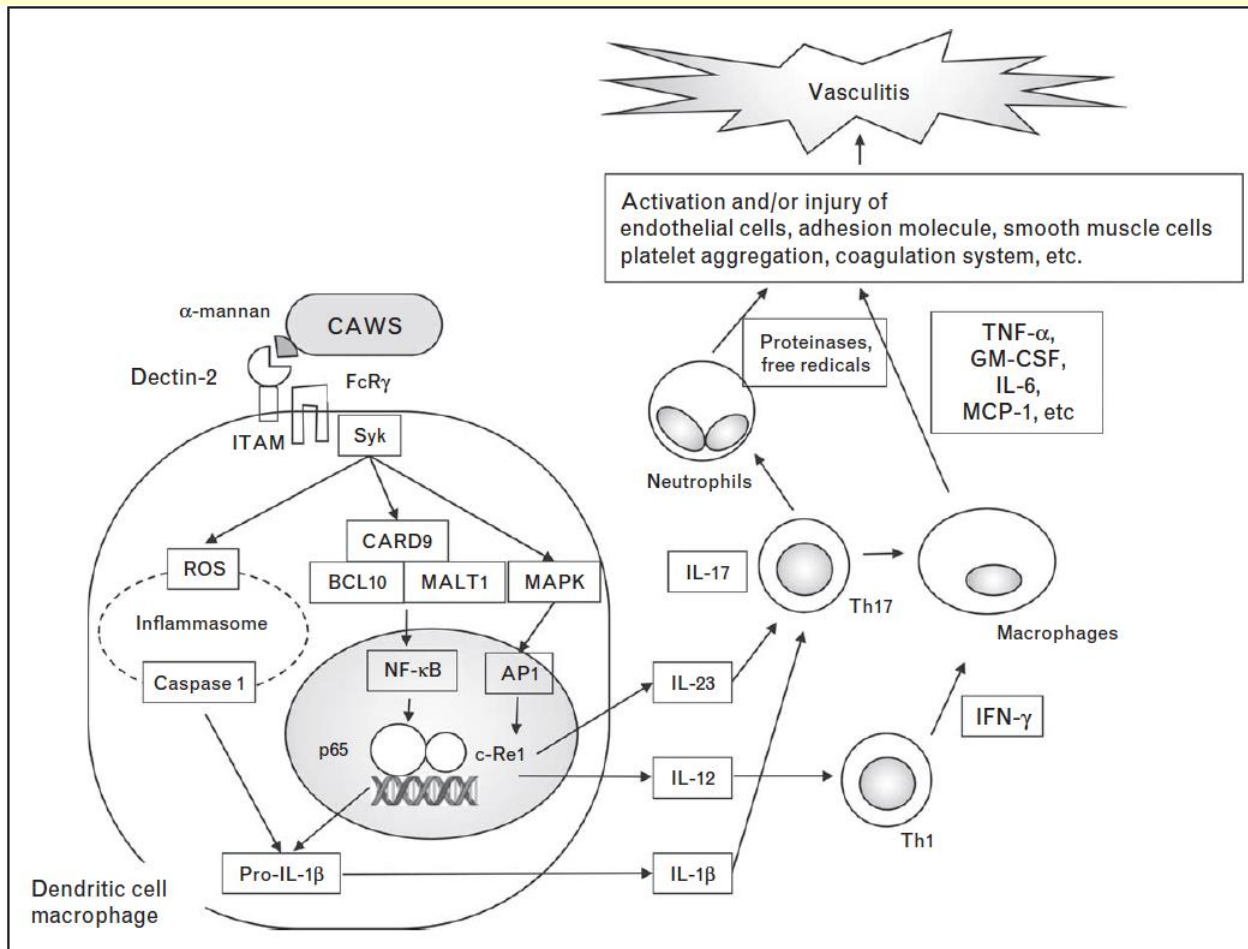
γενετικά καθορισμένο υπόστρωμα (αδιευκρίνιστο μέχρι σήμερα)

↓ οδηγεί

υπέρμετρη και παρατεταμένη ανοσιακή απάντηση
εναντίον των εαυτών στεφανιαίων αρτηριών

↓ αποτέλεσμα

επίμονη φλεγμονή και βλάβη των στεφανιαίων αρτηριών



Hypothesized mechanism for the development of vasculitis in KD

Kei Takahashi, Toshiaki Oharaseki, and Yuki Yokouchi.

Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease.

Current Opinion In Rheumatology 2013 Nov 17. [Epub ahead of print]

DOI:10.1097/BOR.000000000000010

REVIEW



Νόσος Kawasaki

Κλινική πορεία

1. Οξεία φάση (διάρκεια: 1-2 βδομάδες)

έντονα φλεγμονώδη φαινόμενα με κυρίαρχο τον πυρετό

2. Υποξεία φάση (διάρκεια: 2-4 βδομάδες)

- υποχώρηση πυρετού, αλλά κακουχία, ανορεξία
- απολέπιση, θρομβοκυττάρωση
- φλεγμονή-διάταση-ανεύρυσμα στεφανιαίων

3. Φάση ανάρρωσης

- αρχίζει 6-8 βδομάδες μετά την έναρξη της νόσου
- πλήρη υποχώρηση κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων
- υποστροφή ή σταθεροποίηση ανευρυσμάτων

Νόσος Kawasaki

Διάγνωση



- δυσχερής λόγω άγνωστης αιτιολογίας

**δεν υπάρχει ειδική εργαστηριακή εξέταση
για να την τεκμηριώσει**

- στηρίζεται αναγκαστικά στη θέσπιση

διαγνωστικών κριτηρίων

Νόσος Kawasaki

Κριτήρια διάγνωσης της τυπικής νόσου

Πυρετός ≥ 5 ημέρες

- κυρίαρχο σύμπτωμα, συνεχής, καθημερινός
- υψηλός ($39-40^{\circ}$ C), ανθεκτικός στα αντιπυρετικά
- συνοδεύεται από καταβολή, ανορεξία, ανησυχία, ευερεθιστότητα, υπνηλία, όψη πάσχοντος

Νόσος Kawasaki

Κριτήρια διάγνωσης της τυπικής νόσου

Πυρετός ≥ 5 ημέρες

και 4 από τα ακόλουθα 5 κλινικά ευρήματα:



1. Επιπεφυκίτιδα (αμφοτερόπλευρη, μη πυώδη)



1. **Επιπεφυκίτιδα** (αμφοτερόπλευρη, μη πυώδη)
συνήθως αφήνει μικρή λευκή άλω γύρω από την ίριδα



2. Στοματοφαρυγγικές αλλοιώσεις: α. ερύθημα και σχάση χειλέων



2. Στοματοφαρυγγικές αλλοιώσεις:

α. ερύθημα και σχάση χειλέων, β. μοροειδής γλώσσα



3. Αλλοιώσεις από τα περιφερικά άκρα
α. ερύθημα παλαμών, β. οίδημα άκρων χεριών



3. Αλλοιώσεις από τα περιφερικά άκρα
β. οίδημα άκρων χεριών, γ. απολέπιση δακτύλων



3. Αλλοιώσεις από τα περιφερικά άκρα
α. ερύθημα πελμάτων, β. οίδημα άκρων ποδιών



**3. Αλλοιώσεις από τα περιφερικά άκρα
γ. απολέπιση δακτύλων**



4. Εξάνθημα (κηλιδοβλατιδώδες συρρέον)



4. Εξάνθημα



5. Διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων (≥ 1.5 cm)

Κριτήρια διάγνωσης της τυπικής νόσου Kawasaki

□ **Πυρετός ≥ 5 ημέρες**

□ 4 από τα ακόλουθα 5 κλινικά ευρήματα:

1. Αμφοτερόπλευρη επιπεφυκίτιδα (μη πυώδη)

2. Στοματοφαρυγγικές αλλοιώσεις

- ερύθημα και σχάση χειλέων
- μοροειδής γλώσσα
- διάχυτο στοματοφαρυγγικό ερύθημα

3. Αλλοιώσεις από τα περιφερικά άκρα

- ερύθημα παλαμών και πελμάτων
- οίδημα άκρων χεριών και ποδιών
- απολέπιση δακτύλων χεριών + ποδιών (μετά την οξεία φάση)

4. Εξάνθημα (κηλιδοβλατιδώδες συρρέον)

5. Διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων (≥ 1.5 cm)

□ **Αποκλεισμός άλλων αιτίων με παρόμοια ευρήματα**

Κριτήρια διάγνωσης της τυπικής νόσου Kawasaki

Πυρετός ≥ 5 ημέρες

και 4 από τα ακόλουθα 5 κλινικά ευρήματα:

1. Αμφοτερόπλευρη επιπεφυκίτιδα (μη πυώδη)
2. Στοματοφαρυγγικές αλλοιώσεις
3. Αλλοιώσεις από τα περιφερικά άκρα
4. Εξάνθημα (κηλιδοβλατιδώδες συρρέον)
5. Διόγκωση τραχηλικών λεμφαδένων (≥ 1.5 cm)

Προσοχή !! πολύ καλό ιστορικό και παρακολούθηση

τα διαγνωστικά αυτά κλινικά ευρήματα

- **εμφανίζονται διαδοχικά**
- **ορισμένα είναι πολύ παροδικά** (επιπεφυκίτιδα, εξάνθημα)

**μπορεί να έχουν ήδη υποχωρήσει κατά την εξέταση
ή άλλα να εμφανιστούν μετά την εξέταση**

Άλλες κοινές κλινικές εκδηλώσεις N. Kawasaki

(εκτός από τα κλασικά διαγνωστικά κριτήρια)

Καρδιαγγειακό

- βλάβες στεφανιαίων (διάταση, ανευρύσματα, σπάνια θρόμβωση)
- σπάνια ανευρύσματα περιφερικών αρτηριών
- συσταλτική δυσλειτουργία αρ. κοιλίας - κλάσμα εξώθησης ↓ (20%)
μυοκαρδίτιδα, ανεπάρκεια βαλβίδων, ήπια περικαρδίτιδα

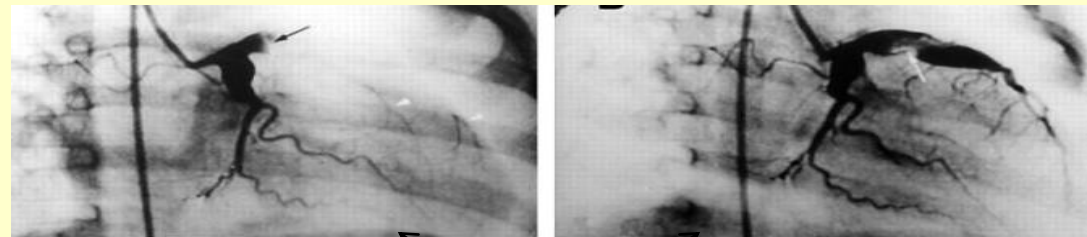
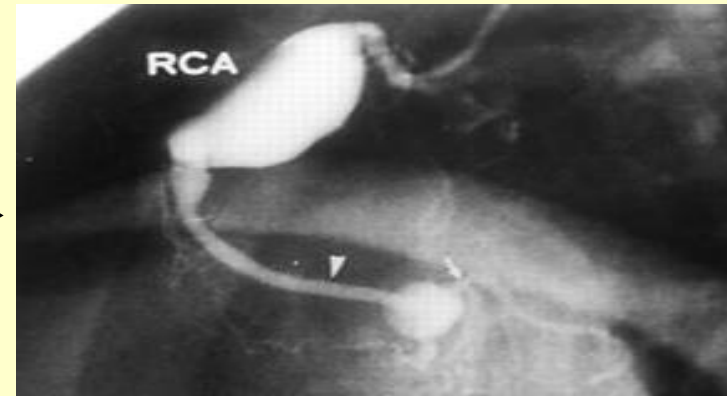
υποξεία φάση

οξεία φάση



right coronary angiogram (RCA)

← multiple aneurysms →



θρόμβωση

πριν και μετά τη θρομβόλυση

Άλλες κοινές κλινικές εκδηλώσεις N. Kawasaki

(εκτός από τα κλασικά διαγνωστικά κριτήρια)

Καρδιαγγειακό

- βλάβες στεφανιαίων (διάταση, ανευρύσματα, σπάνια θρόμβωση)
- σπάνια ανευρύσματα περιφερικών αρτηριών
- συσταλτική δυσλειτουργία αρ. κοιλίας - κλάσμα εξώθησης ↓ (20%)
μυοκαρδίτιδα, ανεπάρκεια βαλβίδων, ήπια περικαρδίτιδα

ΚΝΣ

- ευερεθιστότητα, άσηπτη μηνιγγίτιδα, πάρεση προσωπικού

Γαστρεντερικό

- διάρροια (γαστρεντερίτιδα), ηπατίτιδα, σπάνια ύδρωπας χοληδόχου

Αναπνευστικό

- βήχας, ρινίτιδα, σπάνια βρογχοπνευμονικές διηθήσεις

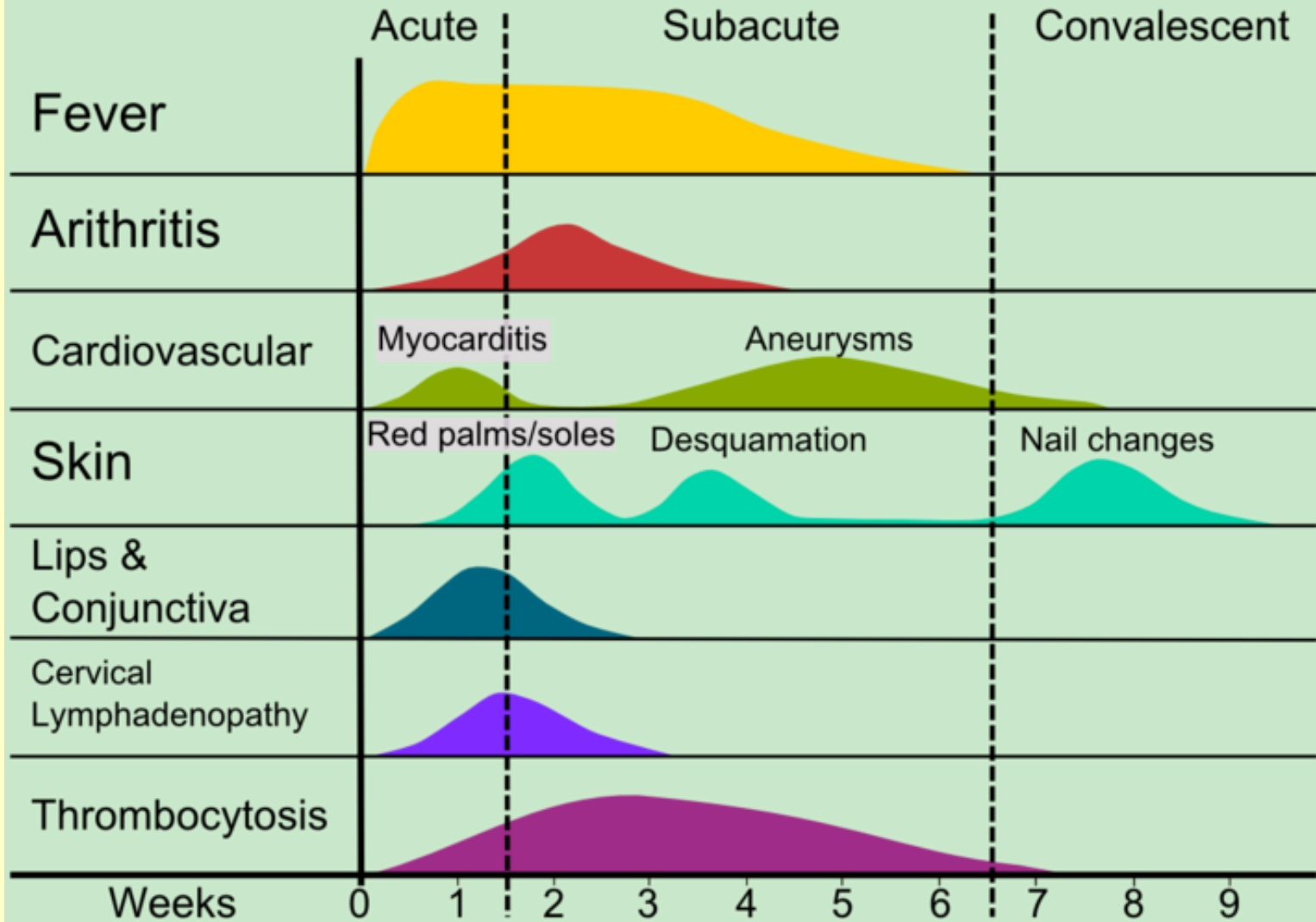
Μυοσκελετικό

- αρθραλγίες, αρθρίτιδα, σπάνια μυοσίτιδα

Ουροποιητικό

- άσηπτη προυρία, σπάνια λευκωματουρία

Clinical manifestations of Kawasaki Disease



Διαφορική διάγνωση N. Kawasaki

(παθήσεις με παρόμοια κλινικά ευρήματα)

- Λοιμώξεις

Ιογενείς: Ιλαρά, E-BV, HHV-6, αδενοϊοί, εντεροϊοί, παρβοϊοί κá

ΣΤΡΕΠΤΟΚΟΚΚΙΚΕΣ: Οστρακιά, toxic shock-like syndrome

Σταφυλοκοκκικές: scalded skin syndrome, toxic shock syndrome

Ουρολοίμωξη (λόγω πυουρίας), βακτηριακή τραχ. λεμφαδενίτιδα

Μυκόπλασμα πνευμονίας και Stevens Johnson syndrome

- Υπερευαισθησία σε φάρμακα

- Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα



Η διάγνωση της τυπικής N. Kawasaki είναι καθαρά κλινική

- εύκολη όταν πληρούνται τα θεσπισθέντα κλινικά κριτήρια

- δύσκολη όμως όταν πληρούνται < 4 κλινικά κριτήρια



Ατελής N. Kawasaki
incomplete Kawasaki Disease



επιτακτική η διάγνωσή του
κίνδυνος ανευρυσμάτων εξίσου υψηλός με τυπική NK

Η διάγνωση της τυπικής N. Kawasaki είναι καθαρά κλινική

- εύκολη όταν πληρούνται τα θεσπισθέντα κλινικά κριτήρια

- δύσκολη όμως όταν πληρούνται < 4 κλινικά κριτήρια



Ατελής N. Kawasaki
incomplete Kawasaki Disease



Διαγνωστική διαδικασία

- αποκλεισμός άλλων παθολογικών καταστάσεων

- βοήθεια από παρακλινικό εργαστηριακό έλεγχο

Ατελής N. Kawasaki
Incomplete Kawasaki Disease

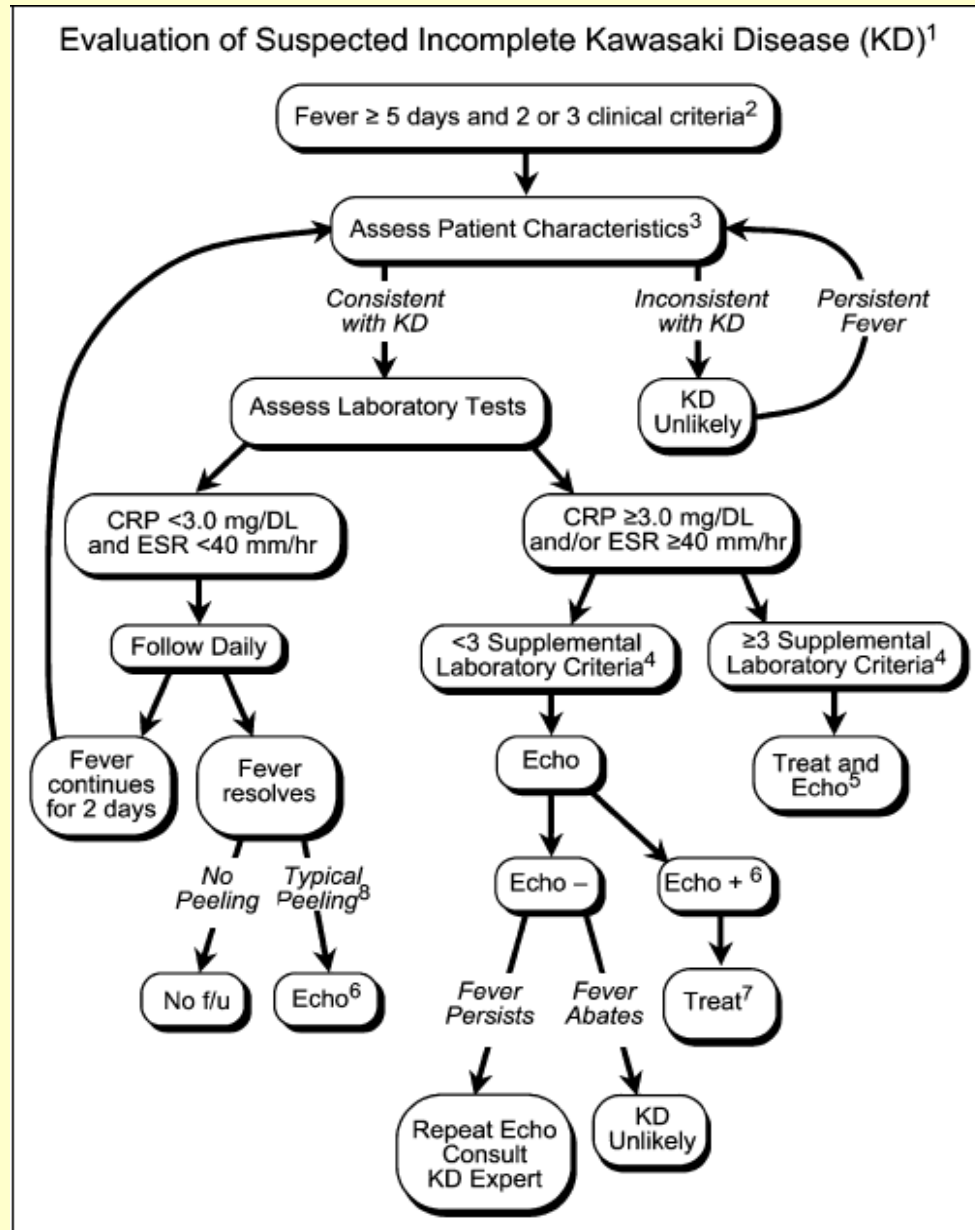
Διαγνωστική διαδικασία

Guidelines (a statement for health professionals)

Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. **Diagnosis, treatment, and longterm 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;110:2747e71 and **Pediatrics** 2004;114:1708-1733.

Ατελής N. Kawasaki

Διαγνωστικός
αλγόριθμος



Είναι N. Kawasaki ? Διαγνωστική προσέγγιση

Πυρετός για ≥ 5 μέρες και 2 ή 3 κλινικά κριτήρια NK

Βήμα 1. Κλινική εκτίμηση

Μη συμβατή με NK
Ο πυρετός επιμένει



επανεκτίμηση

Συμβατή με NK



Βήμα 2. Εργαστηριακός έλεγχος

Περιλαμβάνει: Τα κύρια και τα συμπληρωματικά εργαστηριακά κριτήρια

Κύρια κριτήρια (2):

TKE: > 40 mm/h

CRP: > 3 mg/dL

Θετικό αποτέλεσμα: ≥ 1

Συμπληρωματικά κριτήρια (6):

Λευκοκυττάρωση: $> 15 \times 10^3/\mu\text{L}$

Αναιμία (για την ηλικία του)

Θρομβοκυττάρωση: $> 450 \times 10^3/\mu\text{L}$
μετά από την 7 μέρα νόσου

Υπολευκωματιναιμία: $\leq 3\text{g/dL}$

Αύξηση ALT (SGPT)

Πυουρία: > 10 πυοσφαίρια κοπ

Θετικό αποτέλεσμα: ≥ 3

Είναι N. Kawasaki ? Διαγνωστική προσέγγιση

Πυρετός για ≥ 5 μέρες και 2 ή 3 κλινικά κριτήρια NK

Βήμα 1. Κλινική εκτίμηση

Μη συμβατή με NK
Ο πυρετός επιμένει

επανεκτίμηση

πληρεί τα κύρια και
 ≥ 3 συμπληρωματικά
κριτήρια

Θεραπεία και ΥΚ

Συμβατή με NK

Βήμα 2. Εργαστηριακός έλεγχος

πληρεί τα κύρια και
< 3 συμπληρωματικά
κριτήρια

δεν πληρεί τα κύρια
εργαστηριακά κριτήρια

Βήμα 3. Υπέρηχο καρδιάς (ΥΚ)

θετικό

θεραπεία

αρνητικό

πυρετός
υποχωρεί

μη πιθανή
διάγνωση NK

πυρετός
επιμένει

επανάληψη ΥΚ
επανεκτίμηση

Βήμα 4. Καθημερινή παρακολούθηση

πυρετός
επιμένει
> 2 μέρες

επανεκτίμηση
κλινική + εργαστ.

πυρετός
υποχωρεί

απολέπιση ?

ΥΚ

ναι

όχι

όχι παρακολούθηση

**Ατελής N. Kawasaki
κριτήρια διάγνωσης**

1. Πυρετός ≥ 5 ημέρες

2. Παρουσία 2/5 κλινικών κριτηρίων διάγνωσης

3. Αύξηση ΤΚΕ (>40) ή CRP (>3)

4. Παρουσία 3/6 ελασσόνων εργαστηριακών ευρημάτων

(λευκά \uparrow , Hb \downarrow , αιμοπετάλια \uparrow , λευκωματίνη \downarrow , SGOT \uparrow , πυουρία)

ή

παθολογικό υπερηχοκαρδιογράφημα (διάταση στεφανιαίων)

Πρέπει να πληρούνται και τα 4 κριτήρια

Ατελής N. Kawasaki: Διαγνωστική προσέγγιση

Ιδιαίτερη προσοχή σε βρέφη <6 μηνών

- πυρετός > 6 μέρες και αύξηση ΤΚΕ ή/και CRP
- χωρίς κανένα άλλο κλινικό κριτήριο N. Kawasaki (0/5)
- έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια (κυρίως λοιμώξεις)



Υποχρεωτικό το υπερηχογράφημα καρδιάς



όσο πιο μικρή η ηλικία του βρέφους

- *τόσο πιο ατελής η κλινική έκφραση της νόσου*
- *τόσο πιο υψηλός ο κίνδυνος των ανευρυσμάτων*

Με βάση τα βήματα διαγνωστικής προσέγγισης

**ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος της μη διάγνωσης
του ατελούς N. Kawasaki**

**και αποφεύγονται τα διαγνωστικά σφάλματα
όπως**

Συχνότερα διαγνωστικά σφάλματα

- Προέχει η τραχηλική λεμφαδενίτιδα: αντιβιοτική αγωγή
- Η πυουρία αντιμετωπίζεται ως ουρολοίμωξη με αντιβίωση
- Έντονα συμπτώματα από ΓΕΝ, εικόνα οξείας κοιλίας χειρουργική αντιμετώπιση, αντιβιοτική αγωγή



ακολουθούν: εξάνθημα και διαταραχές από στόμα και άκρα



εκλαμβάνονται ως ανεπιθύμητη αντίδραση στο αντιβιοτικό

-
- Ο πυρετός το εξάνθημα και η λεμφοκυττάρωση στο ΕΝΥ



εκλαμβάνονται ως ιογενής μηνιγγίτιδα

**ακολουθώντας τα βήματα της διαγνωστικής διαδικασίας
που συστήνεται για το ατελές N. Kawasaki**



ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος

- μη διάγνωσης ή

- καθυστέρησης διάγνωσης της NK



- αρχίζει έγκαιρα η θεραπεία

- αποτρέπονται σοβαρές βλάβες στεφανιαίων

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

Στρατηγική μακροχρόνιας αντιμετώπισης

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

1. IVIG: 2 g/KBΣ σε μία συνεχή έγχυση

2. Ασπιρίνη:

- **έναρξη με αντιφλεγμονώδη αγωγή** (υψηλή δόση)

USA, Japan: **80-100mg/KBΣ** σε 4 ίσες δόσεις peros

UK: **30-50 mg/KBΣ** σε 3 ίσες δόσεις peros

διάρκεια:

α) έως και 2-3 μέρες μετά πτώση πυρετού

β) 10-14 μέρες από έναρξη νόσου

- **ακολουθεί η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή** (χαμηλή δόση)

3-5 mg/KBΣ μια φορά ημερησίως για 6-8 εβδομάδες

έως ότου γίνει το υπέρηχο καρδιάς στο χρόνο αυτό

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

IVIG και ασπιρίνη

Πότε αρχίζουμε θεραπεία ?

Έγκαιρη διάγνωση: 5η – 10η μέρα νόσου
άμεση αντιμετώπιση

Πρώιμη διάγνωση: <5η μέρα νόσου
αποκλεισμός άλλων αιτίων και αντιμετώπιση από 4η μέρα

Καθυστέρηση στη διάγνωση: >10 μέρα νόσου

- αν επιμένει ο πυρετός ή/και ΤΚΕ-CRP ή/και βλάβες στεφανιαίων
άμεση αντιμετώπιση με IVIG και ασπιρίνη
- αν σε ύφεση η νόσος και απλώς καθυστέρησε η διάγνωση (απολέπιση)
αντιμετώπιση μόνο με μικρή δόση ασπιρίνης για 6-8 βδομάδες

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

IVIg και ασπιρίνη

Η αγωγή αυτή είναι η μόνη ενδεδειγμένη μέχρι σήμερα

Σε > 85% των περιπτώσεων επιτυχής

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

IVIG και ασπιρίνη

Η αγωγή αυτή είναι η μόνη ενδεδειγμένη μέχρι σήμερα

Σε > 85% των περιπτώσεων επιτυχής

Υπάρχουν ορισμένες συγκριτικές μελέτες που υποστηρίζουν:
η προσθήκη κορτικοειδών (pulse μεθυλπρεδνιζολόνη) μειώνει
διάρκεια πυρετού, ανευρυσμάτων και ποσοστό αποτυχίας

J Pediatrics, Sept 2006

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

IVIg και ασπιρίνη

Η αγωγή αυτή είναι η μόνη ενδεδειγμένη μέχρι σήμερα

Σε > 85% των περιπτώσεων επιτυχής

Πιο πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη από Ιαπωνία υποστηρίζει:

Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial

Tohru Kobayashi, Tsutomu Saji, Tetsuya Otani, Kazuo Takeuchi, Tetsuya Nakamura, Hirokazu Arakawa, Taichi Kato, Toshiro Hara, Kenji Hamaoka, Shunichi Ogawa, Masaru Miura, Yuichi Nomura, Shigeto Fuse, Fukiko Ichida, Mitsuru Seki, Ryuji Fukazawa, Chitose Ogawa, Kenji Furuno, Hirohide Tokunaga, Shinichi Takatsuki, Shinya Hara, Akihiro Morikawa, on behalf of the RAISE study group investigators

Lancet 2012; (Dec) 379: 1613–20

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

IVIG και ασπιρίνη

Η αγωγή αυτή είναι η μόνη ενδεδειγμένη μέχρι σήμερα

Σε > 85% των περιπτώσεων επιτυχής

Πιο πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη από Ιαπωνία υποστηρίζει:

Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial

Conclusion: In high-risk KD patients, **the addition of prednisolone to IVIG** treatment **results in a reduction of CA abnormalities. Also, fever and inflammation (based on CRP measurement) resolve quicker** with this treatment regimen than with IVIG alone.

Prospective Open-Label Trial of Etanercept as Adjunctive Therapy for Kawasaki Disease

Nadine F. Choueiter, MD,* Aaron K. Olson, MD,* Danny D. Shen, PhD, and Michael A. Portman, MD

Objective To determine the safety and pharmacokinetics of etanercept (Amgen, Thousand Oaks, California) a tumor necrosis factor- α receptor blocker, in children with acute Kawasaki disease (KD). Standard therapy of acute KD includes intravenous immunoglobulin (IVIG) and high-dose aspirin, but a substantial number of patients are refractory and require additional treatment. Tumor necrosis factor- α levels are elevated in children with KD, suggesting a role for etanercept in treatment.

Study design We performed a prospective open-label trial of etanercept in patients with KD (age range, 6 months-5 years; n = 17) meeting clinical criteria and with fever \leq 10 days. All received IVIG and high-dose aspirin. They received etanercept immediately after IVIG infusion and then weekly two times. For the initial safety evaluation, the first 5 patients received 0.4 mg/kg/dose. Subsequent subjects received 0.8 mg/kg/dose.

Results Fifteen patients completed the study. The pharmacokinetics were similar to that in older children in published series. No serious adverse events related to etanercept occurred. No patient demonstrated prolonged or recrudescence fever requiring re-treatment with IVIG. No patient showed an increase in coronary artery diameter or new coronary artery dilation/cardiac dysfunction.

Conclusion Etanercept appears to be safe and well tolerated in children with KD. The data support performance of a placebo-controlled trial. (*J Pediatr* 2010;157:960-6).

Etanercept as adjunctive treatment for acute kawasaki disease: Study design and rationale

Michael A. Portman, MD,^a Aaron Olson, MD,^a Brian Soriano, MD,^a Nagib Dahdah, MD,^b Richard Williams, MD,^c and Edward Kirkpatrick, DO^d *Seattle, WA; Montreal, Canada; Salt Lake City, UT; and Milwaukee, WI*

Background Kawasaki disease (KD) is a multisystem vasculitis affecting coronary arteries in children. Patients, refractory to standard treatment with intravenous immunoglobulin and aspirin, show higher rates of coronary artery dilation. Early tumor necrosis factor α receptor antagonism in KD may provide effective adjunctive therapy.

Study Design The EATAK trial is a multicenter, double-blind, randomized, and placebo-controlled trial intended to assess the efficacy of etanercept in reducing the intravenous immunoglobulin refractory rate during treatment of acute KD. Each arm will enroll 110 patients who will receive 3 doses of study drug over 2 weeks in conjunction with standard therapy. Coronary artery dilation parameters will serve as secondary end points.

Discussion The EATAK trial will test a new paradigm for treatment of acute KD involving tumor necrosis factor α antagonism by etanercept. (*Am Heart J* 2011;161:494-9.)

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

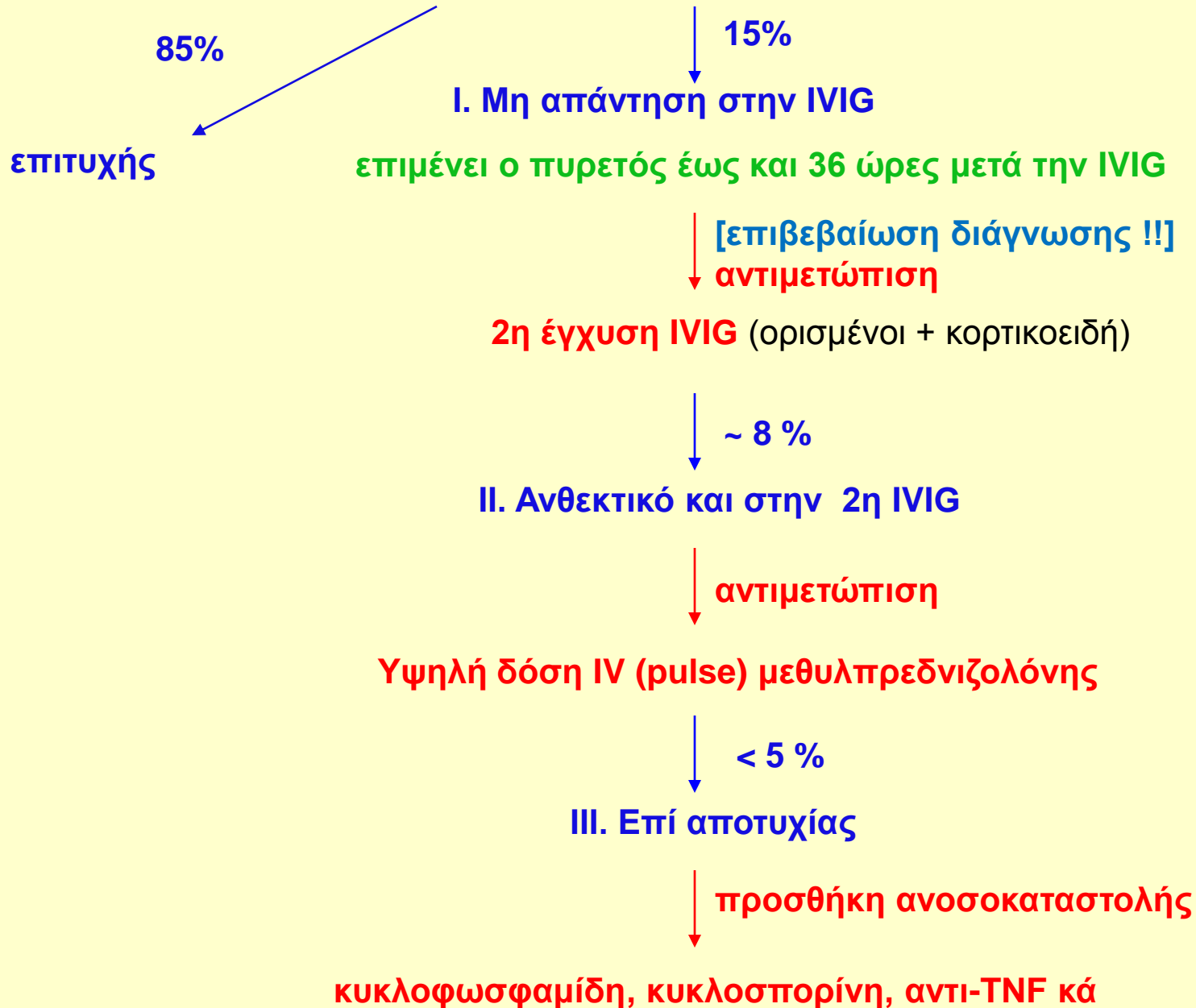
Αρχική θεραπεία

IVIg και ασπιρίνη

Η αγωγή αυτή είναι η μόνη ενδεδειγμένη μέχρι σήμερα

Σε > 85% των περιπτώσεων επιτυχής

Αρχική θεραπεία με IVIG και ασπιρίνη



Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις (υπό έρευνα)

Στατίνες

(hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors)

Abciximab (Αμπσιξιμάμπη)

(a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor)

Πλασμαφαίρεση

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις (υπό έρευνα)

Στατίνες

(hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors)

Οξεία φάση N.Kawasaki: Διαταραχές στο λιπιδαιμικό Profil

Στατίνες: μπορεί να είναι επωφελείς ως επιπρόσθετη αρχική θεραπεία σε ασθενείς με NK και μεγάλα ανευρύσματα

Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RS. The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. Clin Exp Immunol 2011;164:193e201.

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις (υπό έρευνα)

Αμπσιξιμάμπη

Abciximab a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor
αναστολέας του υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa των αιμοπεταλίων

*Χρησιμοποιείται ως θρομβολυτικό και αναπλαστικό
των στεφανιαίων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο*

Abciximab: φαίνεται ότι βοηθάει ως επιπρόσθετη αρχική
θεραπεία τους ασθενείς με NK και μεγάλα ανευρύσματα

McCandless RT, Minich LL, Tani LY, Williams RV. Does abciximab promote coronary artery remodeling in patients with Kawasaki disease?
Am J Cardiol 2010;105:1625e8.

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις (υπό έρευνα)

Πλασμαφαίρεση

Σκεπτικό: Υπερδιέγερση ανοσιακού στη N. Kawasaki με **υπέρμετρη αύξηση κυτταροκινών και άλλων φλεγμονωδών δεικτών**
[WBC, CRP, TNF, IL-1, IL-6, IL-17, sIL-2 receptor, Th-17/ T-reg, etc]
διαταράσσουν την ανοσολογική ομοιόσταση και οδηγούν σε ανθεκτικό στην IVIG NK και δημιουργία ανευρυσμάτων

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις (υπό έρευνα)

Πλασμαφαίρεση

Σκεπτικό: Υπερδιέγερση ανοσιακού στη N. Kawasaki με
υπέρμετρη αύξηση κυτταροκινών και άλλων φλεγμονωδών δεικτών

Πλασμαφαίρεση: απομακρύνει τους παθολογικούς αυτούς δείκτες και βοηθάει στο βαρύ, ανθεκτικό στην IVIG N. Kawasaki με έντονες συστηματικές εκδηλώσεις (πολυοργανική συμμετοχή - ανεπάκεια) και μεγάλα ανευρύσματα

Mori M, Imagawa T, Katakura S, et al. Efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease intractable to intravenous gamma-globulin. Mod Rheumatol 2004;14:43e7.

Θεραπευτική αντιμετώπιση N. Kawasaki

Αρχική θεραπεία

IVIg και ασπιρίνη

Η αγωγή αυτή είναι η μόνη ενδεδειγμένη μέχρι σήμερα

Σε > 85% των περιπτώσεων επιτυχής

Στρατηγική μακροχρόνιας αντιμετώπισης παιδιών με ΝΚ

**Καθορίζεται από την παρουσία και το βαθμό διαταραχών
στα στεφανιαία αγγεία**

coronary artery lesions (CAL ή CALs)
coronary artery abnormality (CAA)

Επίπεδα κινδύνου: 5 (I-V)

Guidelines

American Heart Association

American Academy of Pediatrics – *Pediatrics Dec 2004*

Επίπεδα κινδύνου: 5 (I-V)

Επίπεδο κινδύνου I

Απουσία βλαβών στα στεφανιαία αγγεία

Επίπεδο κινδύνου II

Transient ectasia (<3mm) or dilatation (transient CAL)

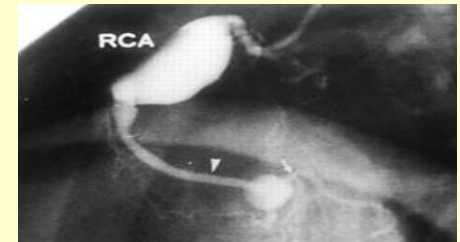
Παροδικές βλάβες στα στεφανιαία - υποχωρούν πριν την 8 εβδομάδα

Επίπεδο κινδύνου III

Μικρού ή μεσαίου μεγέθους ανευρύσματα (>3mm) σε μία κύρια στεφανιαία αρτηρία

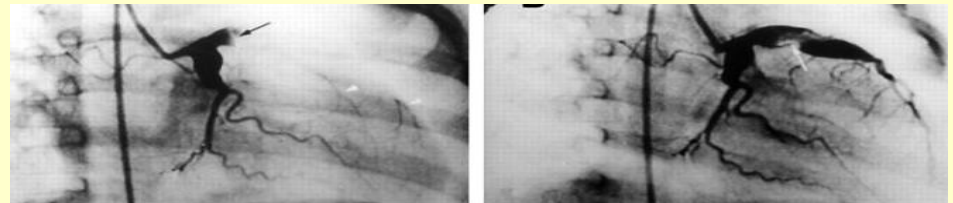
Επίπεδο κινδύνου IV

Ένα ή περισσότερα γιγαντιαία ή πολλαπλά ανευρύσματα στην ίδια στεφανιαία αρτηρία



Επίπεδο κινδύνου V

Θρόμβωση στεφανιαίας αρτηρίας



Στρατηγική μακροχρόνιας αντιμετώπισης παιδιών με ΝΚ

Επίπεδα κινδύνου

Ανάλογα με το επίπεδο κινδύνου καθορίζεται:

- η φαρμακευτική αγωγή

αντιαιμοπεταλιακή (ασπιρίνη)

ή και αντιθρομβωτική (Warfarin peros ή ηπαρίνη MMB ΥΔ)

- οι αθλητικές δραστηριότητες (τι επιτρέπεται)

- η καρδιολογική παρακολούθηση (συχνότητα, είδος)

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Επίπεδο κινδύνου I

Απουσία βλαβών στα στεφανιαία αγγεία

- Όχι αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή περιορισμός δραστηριοτήτων πέραν της 8 εβδομάδας
- Καρδιολογική εκτίμηση κάθε 5 χρόνια

Επίπεδο κινδύνου II

Transient ectasia or dilatation (transient CAL)

Παροδικές βλάβες στα στεφανιαία - υποχωρούν πριν 8 εβδομάδα

- Όχι αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή περιορισμός δραστηριοτήτων πέραν της 8 εβδομάδας
- Καρδιολογική εκτίμηση κάθε 3-5 χρόνια

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Επίπεδο κινδύνου III

Μικρού ή μεσαίου μεγέθους ανευρύσματα
σε μία κύρια στεφανιαία αρτηρία

- **Μακροχρόνια, χαμηλή δόση ασπιρίνης**
(τουλάχιστον μέχρι την υποστροφή ανευρυσμάτων)
- Ετήσια καρδιολογική παρακολούθηση με υπέρηχο καρδιάς και ΗΚΓ
- Δοκιμασία κόπωσης με απεικονιστική μέθοδο αιμάτωσης μυοκαρδίου
κάθε 2 χρόνια, σε αρρώστους > 10 ετών
για καθορισμό οδηγιών φυσικής άσκησης που θ' αρχίσουν τη 2η δεκαετία της ζωής
- **Αποφυγή έντονης άσκησης και αθλημάτων με επαφή**
καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με ασπιρίνη

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Επίπεδο κινδύνου IV

Ένα ή περισσότερα γιγαντιαία ανευρύσματα
ή πολλαπλά ανευρύσματα στην ίδια στεφανιαία αρτηρία

- **Αντιθρομβωτική αγωγή με Warfarin peros ή ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους ΥΔ και μακροχρόνια αντιαιμοπεταλιακή αγωγή**
- Καρδιολογική παρακολούθηση με υπέρηχο καρδιάς και ΗΚΓ δύο φορές το χρόνο και ετήσια δοκιμασία κόπωσης για εκτίμηση αιμάτωσης μυοκαρδίου
- **Αποφυγή έντονης άσκησης και αθλημάτων με επαφή**
επιτρέπεται η ήπια άσκηση
αν δεν υπάρχει ισχαιμία κατά την κόπωση
- Καρδιακός καθετηριασμός 6-12 μήνες μετά την ανάρρωση
και παρακολούθηση με αγγειογραφία αν υπάρχει ισχαιμία

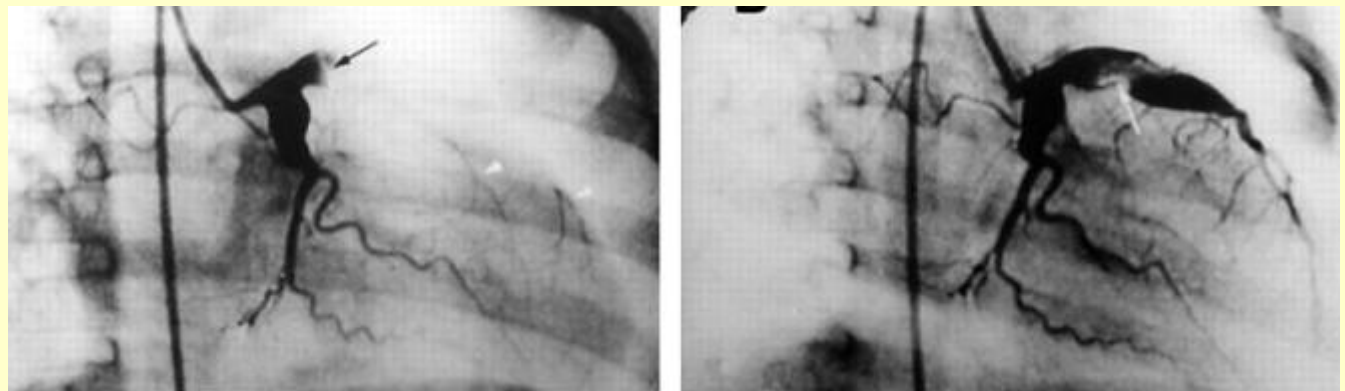


Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Επίπεδο κινδύνου V

Θρόμβωση στεφανιαίας αρτηρίας

- Ίδια στρατηγική με το επίπεδο κινδύνου IV
- Εκτίμηση αρρώστου για χορήγηση β-blockers ώστε να μειωθεί η κατανάλωση οξυγόνου στο μυοκάρδιο



πριν και μετά τη θρομβόλυση

Στρατηγική μακροχρόνιας αντιμετώπισης παιδιών με ΝΚ

Την εφαρμογή της αναλαμβάνουν οι παιδοκαρδιολόγοι

Table 4 Cardiovascular risk stratification for patients with Kawasaki syndrome

Risk level	Therapy	Physical activity	Follow-up	Invasive testing
I (no coronary artery changes)	None beyond first 6-8 weeks	No restrictions beyond first 6-8 weeks	Counseling at 5-year-intervals	None
II (transient coronary artery ectasia)	None beyond first 6-8 weeks	No restrictions beyond first 6-8 weeks	Counseling at 3-to-5-year intervals	None
III (one small medium coronary artery aneurysm)	Low-dose aspirin at least until aneurysm regression is documented	For patients < 11 years: no restrictions; for patients of 11-20 years: physical activity must be guided by stress test and myocardial perfusion scan; discouraged contact or high-impact sports	Annual echocardiogram + ECG; biannual stress test and myocardial perfusion scan	Angiography, if non invasive tests suggest ischemia
IV (≥1 large or giant coronary artery aneurysm or multiple aneurysms without obstruction)	Long term antiplatelet therapy and warfarin or low molecular weight heparin	Contact or high-impact sports should be avoided because of risk of bleeding; other physical activity recommendations must be guided by stress test and myocardial perfusion scan	Biannual echocardiogram + ECG; annual stress test and myocardial perfusion scan	Angiography at 6-12 months after the disease
V (coronary artery obstruction)	Long term low-dose aspirin, warfarin or low molecular weight heparin if giant aneurysms persist	Contact or high-impact sports should be avoided because of risk of bleeding; other physical activity recommendations must be guided by stress test and myocardial perfusion scan	Biannual echocardiogram + ECG; annual stress test and myocardial perfusion scan	Angiography is recommended to address the best personalized therapeutic option

Στρατηγική μακροχρόνιας αντιμετώπισης παιδιών με ΝΚ

Την εφαρμογή της αναλαμβάνουν οι παιδοκαρδιολόγοι

Ο παιδίατρος οφείλει

- γνωρίζει επίπεδο κινδύνου παιδιού με ΝΚ που παρακολουθεί
- συνεργάζεται στενά με τον παιδοκαρδιολόγο
- ελέγχει αν εφαρμόζεται σωστά το πρόγραμμα:

φαρμακευτικής αγωγής

αθλητικών δραστηριοτήτων

τακτικής καρδιολογικής παρακολούθησης

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Τα επίπεδα κινδύνου αφορούν κυρίως τους παιδοκαρδιολόγους

Πιο συχνόι προβληματισμοί για το γενικό παιδίατρο

- Ασπιρίνη και σ. Reye

- Εμβολιασμοί μετά τη χορήγηση IVIG

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Πιο συχνόί προβληματισμοί για το γενικό παιδίατρο

- Ασπιρίνη και σ. Reye

Άγνωστο αν η τόσο μικρή δόση της ασπιρίνης
μπορεί να ενοχοποιηθεί στην έκλυση του συνδρόμου

Μέχρι σήμερα δεν έχει περιγραφεί τέτοια σχέση

Παρόλα αυτά συστήνεται:

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Πιο συχνό πρόβλημα για το γενικό παιδίατρο

- Ασπιρίνη και σ. Reye

1. Απαραίτητος ο ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός

2. Εμβόλιο ανεμευλογιάς

- **ναι** μετά 6-11 μήνες από έγχυση IVIG
- **αλλά διακοπή ασπιρίνης για 6 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό** (οδηγίες εμβολίου) και αντικατάστασή της με άλλη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή

Να αποφεύγεται η συγχόρηξη με ασπιρίνη της ιμπουπροφένης (Algofren ή Nurofen®)
γιατί ανταγωνίζεται την αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης
- να προτιμάται η παρακεταμόλη

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με NK

Πιο συχνό προβληματισμό για το γενικό παιδίατρο

- Εμβολιασμοί μετά τη χορήγηση IVIG

IVIG = αύξηση εξουδετερωτικών αντισωμάτων



καταστέλλει

αποτελεσματικότητα ζώντων εξασθενημένων εμβολίων

Σύσταση χρόνου εμβολιασμού μετά IVIG:

UK: MMR μετά από 3 μήνες
ανεμευλογιάς μετά από 6-9 μήνες

USA: MMR και ανεμευλογιάς μετά από 11 μήνες

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Πιο συχνοί προβληματισμοί για το γενικό παιδίατρο

πρόγνωση

Πολύ καλή μετά την εφαρμογή IVIG

Θνητότητα: < 0,5%

Αιτία θανάτου:

- έμφραγμα μυοκαρδίου τον πρώτο χρόνο μετά νόσηση
- μυοκαρδίτιδα - καρδιογενές shock κατά την οξεία φάση

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Πιο συχνοί προβληματισμοί για το γενικό παιδίατρο

κίνδυνος πρόωμης αθηροσκλήρωσης

σε ασθενείς με ΝΚ και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία

δεν είναι γνωστό αν υφίσταται τέτοιος κίνδυνος

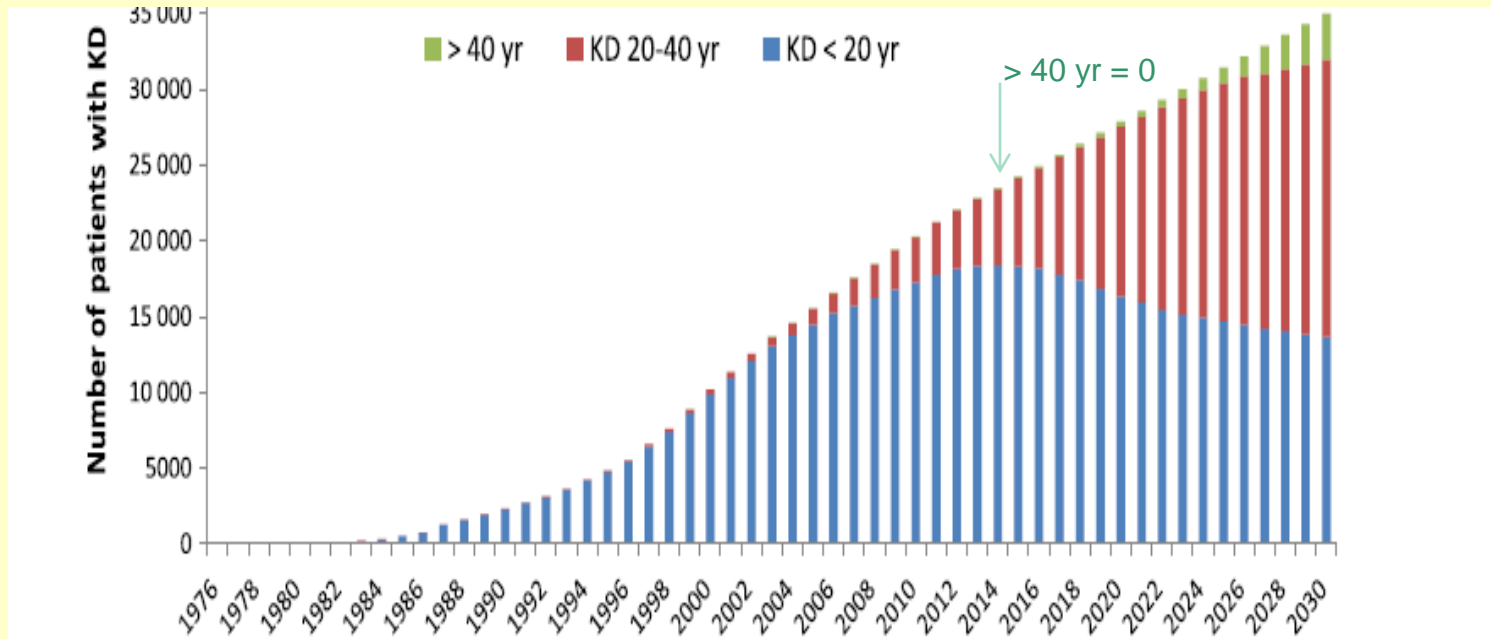
αναμονή μέχρι να ολοκληρωθούν μελέτες
σε μεσήλικες που νόσησαν από ΝΚ

Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Πιο συχνό προβληματισμό για το γενικό παιδίατρο

κίνδυνος πρώιμης αθηροσκλήρωσης

αναμονή μέχρι να ολοκληρωθούν μελέτες σε μεσήλικες που νόσησαν από ΝΚ



Στρατηγική μακροχρόνιας παρακολούθησης παιδιών με ΝΚ

Πιο συχνοί προβληματισμοί για το γενικό παιδίατρο

Μέχρι τότε:

**σε ασθενείς με ιστορικό Νόσου Kawasaki
με ή χωρίς προσβολή στεφανιαίων αγγείων**

συστήνεται

- παρακολούθηση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου
(υπερλιπιδαιμία και υπέρταση)
- υγιεινή διαβίωση
- αποφυγή παχυσαρκίας, καθιστικής ζωής, καπνίσματος

Νόσος Kawasaki 46 years after

Decades after its discovery, the disease remains an enigma

αναπάντητα μέχρι σήμερα ερωτήματα

αιτιολογία, γενετική προδιάθεση, παθογένεση,

ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις,

IVIg μη απαντητές, στοχευμένες θεραπείες κά

αλλά και έντονη ερευνητική δραστηριότητα

Νόσος Kawasaki 46 years after

Σταθμοί της νόσου

1967: first described in Japan by Tomisaku Kawasaki
as mucocutaneous lymph node syndrome

Kawasaki T. Acute febrile muco-cutaneous lymph node syndrome in young children with unique digital desquamation.

Jpn J Allergol. 1967;16:178–222 (in Japanese).

[Clinical observation of 50 cases over a period of 6 years]



Tomisaku Kawasaki
Born 7/2/1925

Νόσος Kawasaki 46 years after

Σταθμοί της νόσου

1967: first described in Japan by Tomisaku Kawasaki
as mucocutaneous lymph node syndrome

Cassimos c, Papaioannou AC.

Symmetrical multilocular aneurysms of the peripheral arteries.

Report of a case in a four-month-old infant.

Angiology. 1962 Aug;13:356-9.

Ο αείμνηστος καθηγητής Χρήστος Κασίμος
και ιδρυτής της Α' Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ
δημοσίευσε 5 χρόνια πριν τον Kawasaki (1962)
1 περίπτωση περιφερικών ανευρυσμάτων
σε βρέφος 4 μηνών με επιμένοντα πυρετό
που παραπέμπει σε νόσο Kawasaki.

SYMMETRICAL MULTILOCULAR ANEURYSMS OF THE PERIPHERAL ARTERIES

REPORT OF A CASE IN A FOUR-MONTH-OLD INFANT

CHRISTOS CASSIMOS, M.D., AND ANGELOS C. PAPAIOANNOU, M.D.

Aneurysms of any etiology are uncommon in children.¹ With reference to peripheral arteries specifically, these lesions are exceedingly rare.^{2, 3} The purpose of this paper is to report a case in a 4-month-old infant, in whom multiple peripheral aneurysms developed after an episode of pericarditis. We were not able to find a report of a similar case at this very early age.

CASE REPORT

History

G. M., a 3-month-old infant, was admitted to our hospital with a history of fever, anorexia and progressive difficulty in breathing. The mother's pregnancy and delivery had been normal, and the infant had been apparently well until 10 days prior to his admission, when he developed the aforementioned symptoms. He had received a few injections of penicillin before entering the hospital.

Physical findings

Examination revealed an acutely sick infant, slightly cyanotic and with marked respiratory distress. There was a mild edema in the extremities, but no clubbing in the fingers or toes. The temperature was 39.5° C. The respiratory rate was 55 per min, and the heart rate 160 per min. The heart was enlarged to percussion and palpation. The heart sounds were normal but slightly diminished in intensity. A grade II short systolic murmur was heard over the left upper sternal border. No friction rub was detected. Lung examination revealed moist rales bilaterally. The liver was enlarged 2 to 3 fingerbreadths below the right costal margin. The peripheral pulses were normal. The rest of the physical examination was not contributory.

From the Department of Pediatrics of the University of Athens (St. Sophia Children's Hospital, Professor C. Chorenis, Director).

Laboratory findings

Roentgenogram of the chest revealed a massive cardiac enlargement (fig. 1). No pleural effusion was seen. The electrocardiogram, however, appeared to be within normal limits (fig. 2). Examination of the blood showed an erythrocyte count of 3,000,000 per cu mm., hemoglobin of 7.5 gm per 100 ml and a leukocyte count of 12,000 per cu mm, with 60 per cent lymphocytes. The total proteins in serum were 6.2 gm per 100 ml. A serologic test for syphilis and a Mantoux test were negative. Blood cultures were negative. Urinalysis showed only slight albuminuria. A pericardial tap was performed, and about 60 cc of clear pericardial fluid were obtained. This fluid contained 0.25 gm protein per 100 ml and a few cells, predominantly lymphocytes. Cultures were also negative.

Course and treatment

The patient was digitalized, and oxygen, diuretics and antibiotics were administered. The respiratory distress improved markedly immediately after the pericardial tap. The edema disappeared and the patient was afebrile on the seventh hospital day. Penicillin and terramycin were continued for a total of 3 weeks. Repeated pericardial tap failed to remove any fluid, but the heart appeared to remain moderately enlarged (fig. 3). At the end of the 4th week the patient was discharged from the hospital in good condition.

Second admission

Twenty days after discharge the infant, was brought back to the hospital by his mother, who had noticed "lumps" growing in his axillae. The patient was readmitted to the hospital. On examination his general condition was good and he was afebrile. There were two palpable and visible bulging masses, each the size of a walnut (4 by 2 cm), one on each side in the axillar areas (fig. 4). These masses were soft and slightly

Νόσος Kawasaki 46 years after

Σταθμοί της νόσου

1967: first described in Japan by Tomisaku Kawasaki
as mucocutaneous lymph node syndrome

1974: KD had arrived in the United States

1979: 2-dimensional echocardiography

1980: referred as Kawasaki syndrome or Kawasaki disease

1986: IVIG 400 mg/kg per day administered over 4 days

1991: IVIG 2 g/kg given once, within 10 days of illness onset

2004: Newburger JW, 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, *Circulation* 2004;110:2747e71

**American
Heart
Association**

Νόσος Kawasaki 46 years after

παράμενει πάντα στην επικαιρότητα



PubMed: biomedical literature from MEDLINE

Filters activated: Publication date from 2013/01/01 to 2013/11/29

kawasaki disease: Results 453



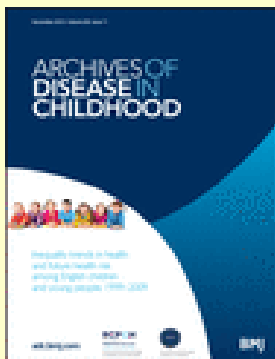
American Academy of Pediatrics

DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



Mary Beth F. Son and Jane W. Newburger
Kawasaki Disease

Pediatrics in Review 2013 (April); 34;151-162



RCPCH

Royal College of
Paediatrics and Child Health
Leading the way in Children's Health



European Academy of Paediatrics

Paediatric Section of U.E.M.S.
Union Européenne des Médecins Spécialistes



D Eleftheriou, M Levin, D Shingadia, R Tulloh, NJ Klein, PA Brogan
Management of Kawasaki disease

Arch Dis Child published online October 25, 2013