

PIMS-TS VS CHOROBA KAWASAKIEGO

Szybka diagnoza kluczem do wyleczenia

Monika Stelmach

Około 300 dzieci na świecie zakażonych koronawirusem było hospitalizowanych z powodu objawów przypominających chorobę Kawasakię. Kilkoro z nich zmarło. – Na razie nie wiemy, czy mamy do czynienia z nową chorobą wywoływaną przez SARS-CoV-2 – mówi dr n. med. Monika Kowalczyk-Domagąła, kierownik Pracowni Diagnostyki Nieinwazyjnej Układu Krążenia w Klinice Kardiologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

chwili nie jesteśmy w stanie odpowiedzieć na te pytania. Potrzebujemy obserwacji klinicznych na większej grupie pacjentów oraz badań naukowych. Nie mamy jednak czasu, żeby czekać na ich wyniki, ponieważ już dzisiaj musimy diagnozować i leczyć dzieci, które chorują na PIMS-TS – mówi dr Monika Kowalczyk-Domagąła, kierownik Pracowni Diagnostyki Nieinwazyjnej Układu Krążenia w Klinice Kardiologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

PIMS-TS vs choroba Kawasakię

Choroba Kawasakię jest ostrym, uogólnionym zapaleniem naczyń. Najczęściej występuje u dzieci poniżej 5. roku życia. Po raz pierwszy opisał ją w 1967 r. japoński pediatra Tomisaku Kawasaki. Mimo upływu ponad 50 lat od tej publikacji etiologia choroby nie została do końca wyjaśniona. Dane kliniczne i epidemiologiczne wskazują na udział czynnika zakaźnego, którym może być wirus, np. SARS-CoV-2. Dzieci przechodzą chorobę Kawasakię bezobjawowo albo z objawami o różnym stopniu nasilenia. Przypuszcza się, że na chorobę Kawasakię mogą zachorować tylko osoby genetycznie predysponowane. Dotąd nie określono mechanizmów genetycznych, które odpowiadają za zapadalność na to schorzenie. Przypuszcza się jedynie, że podatność jest poligenowa (mutacje pojedynczych genów z wysoką penetracją). Zarówno w chorobie Kawasakię, jak i PIMS-TS zaobserwowano charakterystyczną odpowiedź immunologiczną oligoklonalną (zależną od antygeny) opartą na aktywacji limfocytów B wytwarzających IgA i limfocytów T CD8+, które wskazują reakcję immunologiczną na wewnątrzkomórkowy patogen, taki jak wirus wnikaający przez błonę śluzową. Proces zapalny obserwowany jest w układzie sercowo-naczyniowym, oddechowym, nerwowym, moczowo-płciowym, limforetikularnym, pokarmowym i skórze.

W obu chorobach aktywacja układu immunologicznego prowadzi do nacieku z komórek zapalnych (makrofagi, limfocyty, miofibroblasty), wytwarzania cytokin oraz enzymów, co powoduje uszkodzenie włókien kolagenowych i elastynowych, pogrubienie błony wewnętrznej, uszkodzenie wewnętrznej blaszki elastycznej,



Fot. Zx istockphoto

Z obserwacji klinicznych wynika, że dzieci przechodzą zakażenie SARS-CoV-2 w większości bezobjawowo albo z łagodnymi objawami. Jednak pod koniec kwietnia Brytyjskie Towarzystwo Intensywnej Terapii Dziecięcej (*Paediatric Intensive Care Society – PICS*) poinformowało, że wzrasta liczba dzieci zakażonych SARS-CoV-2, u których odnotowano „stan zapalny obejmujący wiele układów, objawy zespołu wstrząsu toksycznego i nietypowej choroby Kawasakię”. Podobne informacje z czasem przekazywali lekarze z Włoch, Hiszpanii, Francji i Stanów Zjednoczonych. Początkowo sądzono, że każde zdiagnozowane dziecko ma chorobę Kawasakię, jednak pozytywne wyniki testów na obecność przeciwciał przeciwko SARS-

-CoV-2 u części pacjentów wzbudziły wątpliwości lekarzy. W raporcie opublikowanym na łamach „The Lancet” schorzenie to roboczo nazwano „pediatrycznym wieloukładowym zespołem zapalnym związanym z zakażeniem SARS-CoV-2” (*paediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 infection – PIMS-TS*). Dzieci, u których diagnozowano PIMS-TS, na ogół nie miały objawów COVID-19 pomimo infekcji SARS-CoV-2 i były zdrowe przed pojawieniem się wieloukładowego zespołu zapalnego. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaapelowała do lekarzy na całym świecie o zgłaszanie wszystkich takich przypadków, co pozwoli na dalsze obserwacje i analizy.

”

Dr Monika Kowalczyk-Domagąła: *Cechą, która odróżnia PIMS-TS od choroby Kawasakię, poza zakażeniem SARS-CoV-2, jest większa liczba pacjentów z powikłaniami, takimi jak wstrząs kardiogeny i zespół aktywacji makrofagów, a także cięższy przebieg*

– W przebiegu PIMS-TS może dochodzić do bardzo ostrych objawów związanych ze wstrząsem oraz zespołem aktywacji makrofagów, co jest wspólne z chorobą Kawasakię. To jednak za mało, by wyciągać wiążące wnioski. PIMS-TS może być albo chorobą Kawasakię o cięższym przebiegu, albo odrębną jednostką chorobową. W tej

destrukcję i zmniejszenie grubości błony śródkowej, a w konsekwencji poszerzenie naczyń lub powstanie tętniaka. W przebiegu choroby może dochodzić do wstrząsu kardiogenego.

– *Cechą, która odróżnia PIMS-TS od choroby Kawasaki, poza zakażeniem SARS-CoV-2, jest większa liczba pacjentów z powikłaniami, takimi jak wstrząs kardiogeny i zespół aktywacji makrofagów, a także cięższy przebieg. W przypadku choroby Kawasaki również zdarza się ciężki przebieg kliniczny, ale liczba takich pacjentów jest mniejsza. Pamiętajmy jednak, że są to wstępne informacje z obserwacji stosunkowo niewielkiej liczby chorych z PIMS-TS, które w przyszłości mogą zostać zweryfikowane* – zauważa dr Monika Kowalczyk-Domagala.

Częstość występowania choroby Kawasaki w Polsce jest nieznana. Z wielośrodkowego badania prowadzonego w ramach Narodowego Programu Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na lata 2006–2008 (POLKARD 2006–2008) wiemy, że od stycznia do grudnia 2007 r. objętych opieką było 120 dzieci; 47 z nich zachorowało w 2007 r., pozostałe 73 przed 2007 r. Natomiast PIMS-TS dotychczas zdiagnozowano u ok. 300 dzieci.

Szybka diagnoza kluczem do wyleczenia

Rozpoznanie choroby Kawasaki opiera się na występowaniu objawów klinicznych: gorączki trwającej ponad 4–5 dni mimo stosowanego leczenia farmakologicznego. Do tego dochodzą zmiany na dłoniach i stopach, polimorficzna wysypka, obrzęki naczyniowe spojówek, zmian na wargach i błonach śluzowych jamy ustnej, powiększenie węzłów chłonnych szyjnych powyżej 1,5 cm. W diagnostyce istotne znaczenie mają badania laboratoryjne. Do objawów zarówno choroby Kawasaki, jak

i PIMS-TS należą wysokie parametry zapalne, w tym podwyższone OB (> 40 mm/godzinę), podwyższone CRP, prokalcytonina (PCT) oraz leukocytoza, anemia, podwyższony poziom ferrytyny, fibrynogenu i transaminaz.

– *Z mojego doświadczenia klinicznego wynika, że rzadko mamy do czynienia z chorobą Kawasaki, kiedy wartości OB są niskie. Zwykle jest to 70 i więcej. Dlatego tak ważne jest wykonanie tego badania. W medycynie zawsze najważniejsze jest całościowe spojrzenie na pacjenta* – podkreśla dr Monika Kowalczyk-Domagala.

Z definicji o PIMS-TS mówimy wtedy, kiedy zajęte są dwa lub więcej narządy, a w skrajnych przypadkach wszystkie organy. Dlatego objawami mogą być m.in. problemy z oddychaniem, a w przypadku zajęcia układu pokarmowego biegunka i wymioty.

– *Chociaż najczęściej chorują dzieci do 5. roku życia, to w codziennej praktyce pediatrycznej należy pamiętać o chorobie Kawasaki jako jednej z przyczyn przedłużającej się gorączki u dzieci w każdym wieku. Czujność lekarzy i rodziców ma znaczenie ze względu na dynamiczny przebieg choroby. Pamiętajmy, że każdy pacjent, który gorączkuje i nie reaguje na leki przeciwgorączkowe, powinien być diagnozowany w kierunku wieloukładowego zespołu zapalnego. Bardzo często rodzice w wywiadzie mówią, że dziecko zachowuje się zupełnie inaczej niż przy poprzednich infekcjach, jest bardziej rozdrażnione. Wywiad lekarski i zapytanie rodzica o reakcje dziecka w tym przypadku są bardzo ważne. Rozpoznanie tej choroby jest jak układanie puzzli – trzeba wziąć pod uwagę wiele elementów, aby zobaczyć cały obraz* – mówi dr Monika Kowalczyk-Domagala.

W diagnostyce obrazowej kluczową rolę odgrywa echokardiografia, która powinna być wykonana w chwili rozpoznania,

7–14 dni po zakończeniu podawania immunoglobulin i między 6. a 8. tygodniem w ostrej fazie choroby, a następnie w okresie obserwacji w zależności od zmian w tętnicach wieńcowych. Ograniczeniem tej metody jest uwidocznienie tylko początkowych odcinków tętnic wieńcowych. Lepszą wizualizację zmian w tętnicach umożliwia wielorzędowa tomografia komputerowa oraz koronarografia. Perfuzja mięśnia sercowego oceniana jest w badaniu scyntygraficznym.

Leczenie PIMS-TS

Na obecnym etapie wiedzy PIMS-TS leczy się tak samo jak chorobę Kawasaki. Przede wszystkim pacjentom podaje się immunoglobuliny (2 g/kg m.c. dożylnie) oraz kwas acetylosalicylowy w dużej dawce (30–50 mg/kg m.c./dobę w 4 dawkach) do 2–3 dni od ustąpienia gorączki, a następnie w mniejszej dawce (3–5 mg/kg m.c./dobę). Czas stosowania kwasu acetylosalicylowego zależy od stopnia zmian w tętnicach wieńcowych. Takie postępowanie powoduje zwykle, że przed 10. dniem choroby zmniejsza się ryzyko rozwoju zmian w tętnicach wieńcowych, a także innych poważnych powikłań kardiologicznych, które są główną przyczyną zgonów. Standardowa terapia jest skuteczna u ok. 80–90 proc. pacjentów i w ciągu 48 godzin dochodzi do ustąpienia gorączki oraz znacznego złagodzenia innych objawów. Pozostała część pacjentów nie odpowiada na leczenie immunoglobulinami i w tej grupie pacjentów należy stosować inne leczenie.

– *W Klinice Kardiologii IPCZD przyjęliśmy następujący schemat postępowania z chorymi opornymi na leczenie standardowe: powtarzamy immunoglobuliny w dawce 2 g/kg m.c., obserwując pacjenta przez 48 godzin i kontrolując CRP. Jeśli w tym czasie chory przestaje gorączkować i spada stężenie CRP, nie podajemy kolejnej dawki immunoglobulin, jeśli chory nadal gorączkuje, to rozważamy terapię steroidami lub infliksymabem* – opisuje dr Monika Kowalczyk-Domagala.

W przypadku braku poprawy w piśmiennictwie zalecane jest leczenie etanerceptem, abcyksymabem, cyklofosfamidem z lub bez metotreksatu, cyklosporyną, plazmaferezą. Takie leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach z dużym do-



Fot. Termedia

”

Dr Monika Kowalczyk-Domagala: *Na początku choroby Kawasaki bardzo trudno jest przewidzieć jej przebieg, natomiast w przypadku PIMS-TS nie mamy jeszcze obserwacji długotrwałych następstw. Dlatego dzisiaj niezależnie od tego, czy PIMS-TS jest związany z zakażeniem SARS-CoV-2 czy też nie, należy monitorować pacjentów pod kątem zmian kardiologicznych*

świadczeniem w leczeniu choroby Kawasaki.

Wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie immunoglobulinami i kwasem acetylosalicylowym zmniejszają ryzyko zmian w tętnicach wieńcowych i poważnych powikłań kardiologicznych, które są główną przyczyną zgonów z powodu wieloukładowego zespołu zapalnego.

– *Nawet szybkie wdrożenie terapii nie gwarantuje, że nie dojdzie do zmian w obrębie tętnic wieńcowych, zapalenia mięśnia sercowego oraz w rzadkich przypadkach rozległego zawału mięśnia sercowego, rozwoju pozapalnej kardiomiopatii rozstrzeniowej, co w konsekwencji może prowadzić do konieczności przeszczepu serca* – mówi dr Monika Kowalczyk-Domagala.

Generalnie uznaje się, że choroba Kawasaki ma łagodny przebieg, u ponad 95 proc. chorych nie ma powikłań odległych. Najistotniejszym skutkiem dotyczącym 5 proc. dzieci z tym rozpoznaniem zarówno w fazie ostrej, jak i w odległych obserwacjach są zmiany w tętnicach wieńcowych (poszerzenie lub małe, średnie, olbrzymie tętniaki tętnic wieńcowych), które mogą prowadzić do choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego oraz nagłych zgonów.

– *Na początku choroby Kawasaki bardzo trudno jest przewidzieć jej przebieg, natomiast w przypadku PIMS-TS nie mamy jeszcze obserwacji długotrwałych następstw. Potrzebujemy miesięcy, a może lat obserwacji, żeby je określić. Dlatego dzisiaj niezależnie od tego, czy PIMS-TS jest związany z zakażeniem SARS-CoV-2 czy też nie, należy monitorować pacjentów pod kątem zmian kardiologicznych* – podkreśla dr Monika Kowalczyk-Domagala. ■



”

Na obecnym etapie wiedzy PIMS-TS leczy się tak samo jak chorobę Kawasaki. Przede wszystkim pacjentom podaje się immunoglobuliny oraz kwas acetylosalicylowy w dużej dawce