



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

*“Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική:
Κλινική Πράξη και Έρευνα”*

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**“ Επιδημιολογία του συνδρόμου Kawasaki σε
τεταρτοβάθμιο νοσοκομείο ”**

Ζωή Καντά
Α.Μ.: 20180304

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Αθανάσιος Μίχος (Επιστημονικός Υπεύθυνος)

Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών

Δέσποινα Μπριάνα

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Γ' Παιδιατρική Κλινική,
Νοσοκομείο Αττικών

Βασιλική Συριοπούλου

Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Λοιμωξιολογίας

ΑΘΗΝΑ
Δεκέμβριος 2021



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

**School of Health Sciences
Department of Medicine**

MASTER PROGRAM IN

***“General Pediatrics and Pediatric Subspecialties:
Clinical Practice and Research”***

MASTER THESIS

***“Epidemiological characteristics of patients with Kawasaki
disease in a Greek tertiary hospital”***

Zoi Kanta

Register Number: 20180304

Examining Board Members

Athanasios Michos (Supervisor)

Associate Professor of Pediatrics and Infectious Diseases, National and Kapodistrian University of Athens

Despina Briana

Associate Professor in Pediatrics and Neonatology, National and Kapodistrian University of Athens

Vasiliki Syriopoulou

Emeritus Professor of Pediatrics and Infectious Diseases, National and Kapodistrian University of Athens

**Αθήνα
Δεκέμβριος , 2021**

© [2021]

Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

[Ζωή Καντά, Ιατρός]

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, η οποία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ” αποτελεί συνιδιοκτησία του ΕΚΠΑ και της φοιτήτριας Καντά Ζωής, ο/η καθένας/μια από τους/τις οποίους/ες έχει το δικαίωμα ανεξάρτητης χρήσης και αναπαραγωγής τους (στο σύνολο ή τμηματικά) για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, σε κάθε περίπτωση αναφέροντας τον τίτλο και τον/την συγγραφέα και το ΕΚΠΑ όπου εκπονήθηκε η Διπλωματική Εργασία καθώς και τον Επιβλέποντα και τα άλλα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι η συγκεκριμένη Διπλωματική Εργασία με τίτλο:

[“Επιδημιολογία του συνδρόμου Kawasaki σε τεταρτοβάθμιο νοσοκομείο”]

για τη λήψη του μεταπτυχιακού τίτλου σπουδών του Π.Μ.Σ. “ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ”, της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, έχει συγγραφεί από εμένα προσωπικά και δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

Η εργασία αυτή αντιπροσωπεύει τις προσωπικές μου απόψεις επί του θέματος.

Κατά τη συγγραφή, ακολούθησα την πρόπαιδα ακαδημαϊκή δεοντολογία. Οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης διπλωματικής αναφέρονται στο σύνολό τους, δίνοντας πλήρεις αναφορές στους συγγραφείς, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Έχω επίσης αποφύγει οποιαδήποτε ενέργεια που συνιστά παράπτωμα λογοκλοπής. Γνωρίζω ότι η λογοκλοπή μπορεί να επισύρει ποινή ανάκλησης του πτυχίου μου.

Σε κάθε περίπτωση, αναληθούς ή ανακριβούς δηλώσεως, υπόκειμαι στις συνέπειες που προβλέπονται στον Κανονισμό Σπουδών του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών στην Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα, και στις διατάξεις που προβλέπει η Ελληνική και Κοινοτική Νομοθεσία περί πνευματικής ιδιοκτησίας».

Ο/Η ΔΗΛΩΝ/ΟΥΣΑ

Υπογραφή: Ζωή Καντά

Ονοματεπώνυμο: Ζωή Καντά

Αριθμός Μητρώου: 20180304

Στον πατέρα μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα», του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Μίχο Αθανάσιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Παιδιατρικής- Λοιμωξιολογίας που μου ανέθεσε το συγκεκριμένο θέμα που βρίσκει τεράστια απήχηση στην ιατρική κοινότητα αυτό τον καιρό της πανδημίας. Τον ευχαριστώ που με δέχτηκε στην ομάδα του , με καθοδήγησε ως επιβλέπων και μέντορας, και συνεργάστηκε άψογα υποστηρίζοντάς με σε όλα τα στάδια της μελέτης μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω προς τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς μου επιτροπής, την κ. Συριοπούλου Βασιλική Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Λοιμωξιολογίας και την κ. Μπριάννα Δέσποινα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Νεογνολογίας, τις οποίες είχα την τιμή να γνωρίσω κατά τα μαθήματα στο Μεταπτυχιακό και τις ευχαριστώ θερμά για τον χρόνο που αφιέρωσαν για την αξιολόγηση της εργασίας μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω προς την γραμματέα των Πανεπιστημιακών Κλινικών του Αγία Σοφία που με βοήθησε να αναζητήσω από το αρχείο του Νοσοκομείου Αγία Σοφία τους φακέλους των ασθενών.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για την συνεχή υποστήριξη και εμπύχωση όλον αυτό τον καιρό.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ KAWASAKI ΣΕ ΤΕΤΑΡΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η νόσος Kawasaki είναι μία οξεία, αυτοπεριοριζόμενη εμπύρετη νόσος άγνωστης αιτιολογίας που επηρεάζει κατά κύριο λόγο παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση των μεσαίου μεγέθους αρτηριών προσβάλλοντας κυρίως τις στεφανιαίες αρτηρίες, γεγονός που αποτελεί και την κυρίαρχη αιτία επίκτητης καρδιοπάθειας σε αυτά τα παιδιά. Η αιτιοπαθογένεια της αγγειίτιδας Kawasaki παραμένει άγνωστη αν και νέες μελέτες υποστηρίζουν ότι ένα άγνωστο αντιγόνο, πιθανότατα ιός, που συνήθως προκαλεί ασυμπτωματική λοίμωξη, προκαλεί τη νόσο Kawasaki σε ένα σύνολο γενετικά προδιαθετειμένων παιδιών. Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση θεραπεία εκλογής αποτελεί η χορήγηση μίας υψηλής δόσης ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης καθώς και μιας υψηλής δόσης ασπιρίνης κατά την οξεία φάση της νόσου μειώνοντας περίπου κατά 5% το ποσοστό των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η αθεράπευτη νόσος έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται με την ανάπτυξη ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία σε ποσοστό ασθενών 15-25% που θα οδηγήσει πιθανά σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατο. Αντίθετα, η έγκαιρη έναρξη θεραπείας μπορεί να μειώσει τις διαστάσεις των στεφανιαίων ανευρυσμάτων από 25% σε 4 %.

ΣΚΟΠΟΣ: Η αξιολόγηση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών, των κλινικών συμπτωμάτων και των εργαστηριακών ευρημάτων που προδιαθέτουν σε επιπλοκές στο καρδιαγγειακό σύστημα των παιδιών που νοσηλεύτηκαν με τυπικό ή άτυπο Kawasaki.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Πρόκειται για αναδρομική μελέτη κοόρτης, κατά την οποία μελετήθηκαν τα ιατρικά αρχεία παιδιών με σύνδρομο Kawasaki, που νοσηλεύτηκαν στο τεταρτοβάθμιο νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία» στην Αθήνα, κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο 2011 ως το Δεκέμβριο 2018. Η διάγνωση του συνδρόμου και ο προσδιορισμός των καρδιαγγειακών επιπλοκών βασίστηκε στα κριτήρια της Αμερικανικής Καρδιολογικής Ένωσης (έτος 2017).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 61 παιδιά κάτω των 14 ετών διαγνώστηκαν με Kawasaki, 31 (50,8%) από αυτά πληρούσαν τα κριτήρια για το τυπικό σύνδρομο, ενώ 30 παιδιά (49,2%) θεωρήθηκαν με την άτυπη μορφή. Η παρουσίαση των περιστατικών εμφάνισε εποχιακή κατανομή νωρίς το χειμώνα (Δεκέμβριος 11,5%) και την άνοιξη (Μάρτιος 16,4% , Μάιος 11,55%). Αυξημένη τιμή της SGPT κατά τη διάρκεια της νοσηλείας συσχετίστηκε με επιπλοκές στο καρδιαγγειακό ($P=0,027$) και ήταν πιο συχνό στην τυπική εκδήλωση του συνδρόμου σε σχέση με την άτυπη ($P=0,019$). Από τα άτυπα περιστατικά 46,7% των παιδιών διαγνώστηκαν με καρδιαγγειακές επιπλοκές σε σχέση με το 38,7% των τυπικών μορφών, αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,54$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Αυξημένο ποσοστό άτυπων μορφών του συνδρόμου Kawasaki διαγνώστηκαν και παρουσιάστηκαν στη μελέτη μας σε σύγκριση με άλλες μελέτες για το καθορισμένο χρονικό διάστημα . Καρδιαγγειακές επιπλοκές ήταν συχνότερες στον πληθυσμό με την άτυπη εκδήλωση σε σχέση με την τυπική.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Επιστήμες Υγείας

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Στεφανιαία αγγεία, σύνδρομο Kawasaki, άτυπο Kawasaki, επιδημιολογία, καρδιαγγειακές επιπλοκές

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH KAWASAKI DISEASE IN A GREEK TERTIARY HOSPITAL

BACKGROUND: Kawasaki disease is an acute, self-limited febrile illness of childhood, mainly occurs in children under the age of 5 years. KD is characterized by systemic inflammation in all the medium-sized arteries and due to the predominant complications in the coronary arteries, it constitutes the leading cause of acquired heart disease in these children. The pathogenesis of KD remains unknown. Although, recent studies strongly support infection with a viral agent that usually results in asymptomatic infection, causing KD in a small subset of genetically predisposed children. The American Heart Association currently recommends treatment with a single, high dose of intravenous globulin and high-dose aspirin during the acute phase of the illness. If untreated, approximately 15–25% of children develop coronary artery aneurysms, which may lead to myocardial infarction and death. On the contrary, immediate initiation of therapy diminishes the size of aneurysms from 25% to 4%.

AIM: The assess of epidemiological characteristics, clinical symptoms and laboratory findings predisposing to cardiovascular complications in children hospitalized with typical and atypical KD.

METHODOLOGY: This is a retrospective analysis of the medical data from children with KD, admitted to a tertiary pediatric hospital in Athens, from January 2011 to December 2018. The KD diagnosis and the definitions for cardiovascular complications was based on the American Heart Association criteria (2017).

RESULTS: 61 children younger than 14 years were diagnosed with KD, 31 children (50,8%) were considered as typical KD, while 30 children (49,2%) were atypical cases. The presentation of cases showed a distribution in early winter (December 11,5%) and spring (March 16,4%, May 11,55%). An elevated SGPT concentration during hospitalization was associated with cardiovascular complications ($P=0,027$) and was more common in typical KD than in atypical ($P=0,019$). From the atypical KD children 46,7% were diagnosed with cardiovascular complications in relation to 38,7% of typical, but with no statistical difference($P=0,54$).

CONCLUSIONS: An increased percentage of atypical KD cases comparing with other studies was diagnosed during the study period. Cardiovascular complications were more prevalent in the atypical than the typical KD cases.

SUBJECT AREA: Medicine

KEYWORDS: Coronary arteries, Kawasaki syndrome, atypical Kawasaki, epidemiology, cardiovascular complications

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	(σελ. 7)
ABSTRACT	(σελ. 8)
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	(σελ. 9)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ	(σελ.12)
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	(σελ.13)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	(σελ.14)
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	(σελ.15)
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΥΝΔΡΟΜΟ KAWASAKI-ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	(σελ.16)
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	(σελ.17)
1.3 ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ	(σελ.17)
1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	(σελ.18)
1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ	(σελ.19)
1.5.1 Κύρια κλινικά ευρήματα	(σελ.20)
1.5.2 Πυρετός	(σελ.20)
1.5.3 Εξάνθημα	(σελ.20)
1.5.4 Στοματοφαρυγγικές αλλοιώσεις	(σελ.21)
1.5.5 Αλλοιώσεις άκρων	(σελ.21)
1.5.6 Μη πυώδης επιπεφυκίτιδα	(σελ.21)
1.5.7 Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια	(σελ.21)
1.6 ΑΤΥΠΟ KAWASAKI	(σελ.22)
1.6.1. Διάγνωση άτυπου Kawasaki	(σελ.22)
1.7 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	(σελ.23)
1.8 ΑΛΛΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	(σελ.24)
1.8.1 Μη καρδιολογικά συμπτώματα	(σελ.24)
1.8.2 Εργαστηριακά ευρήματα	(σελ.25)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	(σελ.27)
2.1 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	(σελ.27)
2.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ	(σελ.27)
2.3 ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ	(σελ.28)
2.4 ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΩΝ ΒΑΛΒΙΔΩΝ	(σελ.28)
2.5 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ	(σελ.29)

2.6 ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΑΛΛΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ	(σελ.29)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ	(σελ.30)
3.1 ΥΠΕΡΗΧΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΗΜΑ	(σελ.30)
3.2 ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ	(σελ.30)
3.3 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΤΑΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ	(σελ.30)
3.4 ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ ΣΤΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΑΓΓΕΙΑ	(σελ.31)
3.5. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ- ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	(σελ.32)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ KAWASAKI	(σελ.34)
4.1 ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ KAWASAKI	(σελ.34)
4.2 ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ Γ ΣΦΑΙΡΙΝΗ	(σελ.34)
4.3 ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ	(σελ.35)
4.4 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΑΡΧΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ Γ ΣΦΑΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΑΣΠΙΡΙΝΗ	(σελ.35)
4.5 ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΡΧΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	(σελ.36)
4.5.1 Κορτικοστεροειδή	(σελ.36)
4.5.2 Infliximab	(σελ.36)
4.5.3 Etanercept	(σελ.37)
4.5.4 Συστάσεις για την θεραπευτική αντιμετώπιση με τα εναλλακτικά φάρμακα	(σελ.37)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗ Γ ΣΦΑΙΡΙΝΗ	(σελ.38)
5.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗ Γ ΣΦΑΙΡΙΝΗ	(σελ.38)
5.1.1 Χορήγηση 2ης δόσης γ σφαιρίνης	(σελ.38)
5.1.2 Κορτικοστεροειδή	(σελ.38)
5.1.3 Άλλα φάρμακα	(σελ.38)
5.1.4 Συστάσεις για πρόσθετη θεραπεία στους ανθεκτικούς στη γ σφαιρίνη ασθενείς	(σελ.40)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(σελ.41)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	(σελ.42)
7.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ & ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(σελ.42)
7.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	(σελ.42)
7.3 ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ	(σελ.42)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	(σελ.43)
8.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	(σελ.43)
8.2 ΕΠΟΧΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	(σελ.43)
8.3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	(σελ.45)
8.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ	(σελ.45)
8.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ KAWASAKI	(σελ.46)
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	(σελ.49)
9.1. ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ	(σελ.49)
9.2 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(σελ.51)
9.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	(σελ.51)
9.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	(σελ.52)
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	(σελ.54)
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	(σελ.60)
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΗΘΙΚΗΣ & ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ	(σελ.60)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Ελληνικός Όρος

Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

Αλλοιώσεις στεφανιαίων αγγείων

Αριστερή κύρια στεφανιαία αρτηρία

Δεξιά στεφανιαία αρτηρία

Λευκά αιμοσφαίρια

Μέση τιμή

Πρόσθιος κατιών κλάδος της αριστερής
στεφανιαίας αρτηρίας

Πυροσταφυλική τρανσαμινάση

Τυπική απόκλιση

C αντιδρώσα πρωτεΐνη

Ξενόγλωσσος όρος

SGOT

Coronary Artery Lesions (CALs)

Left main coronary artery (LMCA)

Right coronary artery (RCA)

WBC

Mean

Left anterior descending (LAD)

SGPT

Standard Deviation (SD)

CRP

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Ελληνικοί όροι

ΚΟΠ: Κατά Οπτικό Πεδίο

ΤΚΕ: Ταχύτητας Καθίζησης των Ερυθρών

Ξενόγλωσσοι όροι

AAR: SGOT / SGPT ratio

AHA: American Heart Association

CRP: C-reactive protein

BSA: Body Surface Area

CALs: Coronary Artery Lesions

KD: Kawasaki Disease

LAD: Left anterior descending

LMCA: Left main coronary artery

PLTs: Platelets

RCA: Right coronary artery

Standard Deviation: SD

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά του τυπικού συνδρόμου Kawasaki	(σελ. 19)
Πίνακας 2. Εργαστηριακά χαρακτηριστικά της νόσου	(σελ. 19)
Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση του συνδρόμου	(σελ. 24)
Πίνακας 4. Συσχέτιση μεγέθους των ανευρυσματικών στεφανιαίων αγγείων με βάση την επιφάνεια σώματος	(σελ.32)
Πίνακας 5. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με τυπικό και άτυπο Kawasaki (KD), 2011-2018	(σελ.47)
Πίνακας 6. Κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών με τυπικό και άτυπο Kawasaki (KD)	(σελ.47)
Πίνακας 7. Εργαστηριακά ευρήματα εισαγωγής των ασθενών με τυπικό και άτυπο Kawasaki (KD)	(σελ.48)

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Αξιολόγηση του ύποπτου περιστατικού για την άτυπη νόσο με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα	(σελ. 23)
Σχήμα 2. Εποχική κατανομή περιστατικών με νόσο Kawasaki	(σελ.44)
Σχήμα 3. Καταγραφή νέων περιστατικών Kawasaki ανά έτος	(σελ.44)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΥΝΔΡΟΜΟ KAWASAKI

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Kawasaki είναι μία οξεία, αυτοπεριοριζόμενη εμπύρετη νόσος άγνωστης αιτιολογίας που επηρεάζει κατά κύριο λόγο βρέφη και μικρά παιδιά κάτω των 5 ετών [1]. Χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση των μεσαίου μεγέθους αρτηριών προσβάλλοντας κυρίως τις στεφανιαίες αρτηρίες, γεγονός που αποτελεί και την κυρίαρχη αιτία επίκτητης καρδιοπάθειας σε αυτά τα παιδιά. Παρά το ότι περιγράφηκε πλήρως για πρώτη φορά στην Ιαπωνία, το 1967 από τον Tomisaku Kawasaki, η αιτιοπαθογένεια της νόσου εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη [2]. Η διάγνωση στηρίζεται στην ύπαρξη βασικών κλινικών ευρημάτων και επιβεβαιώνεται με τον αποκλεισμό παρόμοιων νοσολογικών οντοτήτων που προκαλούνται από γνωστά υποκείμενα αίτια. Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση θεραπεία εκλογής αποτελεί η χορήγηση μίας υψηλής δόσης ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης καθώς και μιας υψηλής δόσης ασπιρίνης κατά την οξεία φάση της νόσου [3] μειώνοντας περίπου κατά 5% το ποσοστό των καρδιαγγειακών επιπλοκών [4]. Η ανάπτυξη ανευρυσμάτων και οι διευρύνσεις των στεφανιαίων απαντώνται στο 15-25% των αθεράπευτων περιστατικών, οδηγώντας πιθανά σε μυοκαρδιακή ισχαιμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή ακόμη και σε ξαφνικό θάνατο στην ενήλικη ζωή [3]. Ωστόσο, ένα 10-20% των ασθενών δεν απαντούν στην αρχική δόση της ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης με αποτέλεσμα να απαιτούνται πρωτόκολλα πρόσθετων θεραπειών. Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση καθορίζεται από τον βαθμό συμμετοχής των στεφανιαίων αγγείων από την αρχή και κατά την πορεία της νόσου ενώ ασθενείς με ανευρύσματα απαιτούν μακρόχρονη και συνεχή καρδιολογική εκτίμηση [1].

1.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αγγειίτιδα Kawasaki αν και έχει περιγραφεί σε παιδιατρικούς ασθενείς παγκοσμίως, ξεκίνησε να περιγράφεται πρώτα στην Ιαπωνία, όπου και εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα, με ρυθμό προσβολής 308.0 στα 100.000 παιδιά κάτω των 5 ετών ετησίως, όπως καταγράφηκε το 2014 [5], [6]. Δεύτερη κατά σειρά σε συχνότητα εμφάνισης της νόσου έρχεται η Νότια Κορέα με προσβολή 217.2 στα 100.000 παιδιά κάτω των 5, εν έτη 2014. Στη λευκή φυλή η επίπτωση είναι κατά πολύ μικρότερη με ετήσια προσβολή 13.7 στα 100.000 παιδιά ίδιας ηλικίας [7], [1]. Σύμφωνα με δεδομένα ερευνών από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η νόσος Kawasaki παρουσιάζει εποχιακή κατανομή με κυρίαρχες εποχές το χειμώνα και τις αρχές της άνοιξης. Ακόμη, τα παιδιά που εμφανίζουν την εν λόγω νοσολογική οντότητα είναι στην πλειοψηφία τους αγόρια με αναλογία περίπου 1,5:1 αγόρια προς κορίτσια, και ηλικίας κυρίως κάτω των 5 ετών [8],[9],[10]. Σε περιοχές του βορείου ημισφαιρίου χωρίς τροπικό κλίμα, οι εξάρσεις του συνδρόμου συμβαίνουν το χειμώνα, με λίγα περιστατικά να απαντώνται τέλος καλοκαιριού και το φθινόπωρο [11]. Αντίθετα, δεν φαίνεται να ισχύει αυτή η εποχική κατανομή σε περιοχές του νοτίου ημισφαιρίου.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει κατά καιρούς αρκετούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως περιβαλλοντικούς, τη διαμονή κοντά σε περιοχή με νερό [12], τη χρήση υγραντήρα [13], τη συσχέτιση της νόσου με έκζεμα [14] αλλά χωρίς να έχει επιβεβαιωθεί κάποιο από αυτά. Στην Ιαπωνία, το ποσοστό υποτροπής του συνδρόμου ανέρχεται στο 3%, και ο σχετικός κίνδυνος για νόσηση είναι 10 φορές μεγαλύτερος μεταξύ αδερφών της ίδιας οικογένειας [1]. Η θνητότητα από το σύνδρομο στην Ιαπωνία είναι κάτω από 0,1% [15],[16] ενώ υπολογίστηκε ότι το 5% των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων σε ενήλικες κάτω των 40 ετών οφείλεται στα ανευρύσματα των στεφανιαίων αγγείων που προκλήθηκαν από το σύνδρομο Kawasaki [17].

1.3. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Παρά τη λεπτομερή περιγραφή του συνδρόμου Kawasaki εδώ και 4 δεκαετίες, η αιτία που το προκαλεί παραμένει άγνωστη. Σύμφωνα με την ανοσολογική απάντηση των παιδιών που νοσούν, έχει προταθεί η απάντηση σε ένα κλασικό αντιγόνο, το οποίο παρέχει ανοσία στους περισσότερους ασθενείς προστατεύοντάς τους από επόμενη πιθανή νόσηση [18]. Μια σειρά ερευνών, προτείνουν την μόλυνση με έναν πρωτότυπο RNA ιό μέσω του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Ενδοκυττάρια σωματίδια στα επιθηλιακά κύτταρα των

βρογχιολίων και άλλοι κυτταρικοί τύποι στο σώμα φαίνεται να περιέχουν RNA και πιθανά αυτό θα μπορούσε να συσχετιστεί με το αντιγόνο που προκαλεί το Kawasaki [19],[20].

Μία άλλη σειρά από μελέτες συσχετίζουν την εποχικότητα του συνδρόμου με τροποσφαιρικούς ανέμους που μεταφέρουν το αντιγόνο, το οποίο όταν εισπνευστεί από γενετικά προδιαθετιμένα παιδιά, πυροδοτεί την ανοσολογική αλληλουχία που προκαλεί την αγγειίτιδα Kawasaki.

Η υποψία ιογενούς αιτιολογίας υποστηρίζεται από δύο διαφορετικές διαπιστώσεις, πρώτη από τις οποίες είναι η μη ανταπόκριση των συγκεκριμένων ασθενών στην χορηγούμενη αντιβιοτική θεραπεία, αποκλείοντας έτσι τη βακτηριακή αιτιολογία. Κατά δεύτερον, από το γεγονός ότι οι στεφανιαίες αρτηρίες παιδιών που πέθαναν από τη νόσο, βρέθηκαν διηθημένες από φλεγμονώδη κύτταρα με κυρίαρχα τα CD 8 T λεμφοκύτταρα, υπερενεργοποιημένα T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα καθώς ακόμη υπήρξε ενεργοποίηση γονιδίων που σχετίζονταν με την παραγωγή ιντερφερονών [21],[5],[22].

1.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος Kawasaki χαρακτηρίζεται από φλεγμονή σε όλες τις μεσαίου μεγέθους αρτηρίες καθώς και σε πολλά όργανα και ιστούς κατά την διάρκεια της απύρετης φάσης, οδηγώντας σε διάφορες κλινικές εκδηλώσεις [23]. Σε αυτές περιλαμβάνονται νοσολογικές οντότητες αντίστοιχα με το όργανο που επηρεάζεται όπως: το ήπαρ (ηπατίτιδα), οι πνεύμονες (διάμεση πνευμονία), ο γαστρεντερικός σωλήνας (κοιλιακό άλγος, έμετοι, διάρροια, ύδρωπας χοληδόχου κύστης), η καρδιά (μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, βαλβιδοπάθεια), το πάγκρεας (παγκρεατίτιδα), οι μήνιγγες (άσηπτη μηνιγγίτιδα, ευερεθιστότητα), και οι λεμφαδένες (λεμφαδενοπάθεια).

Πρόσφατη έρευνα ανέδειξε τρεις παθολογικές διεργασίες που διαδέχονται η μία την άλλη μέχρι την αρτηρίτιδα του συνδρόμου. Αυτές περιλαμβάνουν, την νεκρωτική αρτηρίτιδα, όπου κυριαρχούν τα ουδετερόφιλα, διαρκεί 2 εβδομάδες από την έναρξη του πυρετού και είναι αυτοπεριοριζόμενη. Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, καταστρέφεται προοδευτικά το τοίχωμα των αρτηριών και προκύπτουν τα ανευρύσματα. Ακολουθεί η δεύτερη φάση, χαρακτηριζόμενη ως υποξία ή χρόνια αγγειίτιδα, όπου γίνεται διήθηση των αγγείων από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα και από μικρό αριθμό μακροφάγων. Αυτή η διαδικασία, αρχίζει πάλι στις δύο εβδομάδες από την έναρξη του πυρετού, αλλά διαρκεί πολύ περισσότερο σε ένα μικρό αριθμό ασθενών, φτάνοντας ακόμη μήνες ή και χρόνια. Κατά την τρίτη διαδοχική διεργασία που λαμβάνει μέρος, γίνεται πολλαπλασιασμός ινομοματώδους ιστού, ο οποίος ξεκινά από τις 2 πρώτες εβδομάδες, διαρκεί μήνες έως και χρόνια και προκαλεί προοδευτική αρτηριακή στένωση [24], [25], [26], [27], [28].

1.5. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λόγω της έλλειψης ειδικών διαγνωστικών εξετάσεων, η διάγνωση του συνδρόμου Kawasaki έχει θεμελιωθεί πάνω σε κλινικά κριτήρια. Οι ασθενείς που τα πληρούν όλα θεωρούνται ότι έχουν την τυπική μορφή της νόσου (γνωστό ως τυπικό ή κλασικό σύνδρομο), ενώ όσοι εμφανίζουν λιγότερα από τα κύρια κλινικά ευρήματα χαρακτηρίζονται ως άτυποι για το Kawasaki [1],[29]. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται όλα τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που έχουν οριστεί από επιδημιολογικές μελέτες.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά του τυπικού συνδρόμου Kawasaki

Η διάγνωση του τυπικού Kawasaki στηρίζεται στην παρουσία εμπυρέτου τουλάχιστον 5 ημέρες (η 1 ^η μέρα πυρετού θεωρείται ως η 1 ^η ημέρα νόσου) και στη συνύπαρξη τουλάχιστον 4 από τα 5 ακόλουθα κλινικά κριτήρια.
1. Ερύθημα και απολέπιση χειλέων, φραουλοειδής γλώσσα, και /ή ερύθημα του στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου.
2. Αμφοτερόπλευρη μη εξιδρωματική επιπεφυκίτιδα
3. Εξάνθημα: κηλιδοβλατιδώδες, διάχυτη ερυθροδερμία, ή πολύμορφο ερύθημα
4. Ερυθρότητα και οίδημα των παλαμών και των πελμάτων στην οξεία φάση της νόσου και/ή περιγεννητική απολέπιση στην υποξεία φάση
5. Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια (≥ 1.5 εκ σε διάμετρο), συνήθως ετερόπλευρα

Πίνακας 2. Εργαστηριακά χαρακτηριστικά της νόσου

1. Φυσιολογικός ή αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) με ουδετεροφιλικό τύπο
2. Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής όπως CRP και TKE
3. Χαμηλό Νάτριο και χαμηλή αλβουμίνη
4. Αυξημένα ηπατικά ένζυμα
5. Άσηπτη πυουρία
6. Θρομβοκυττάρωση είναι συχνή τη 2 ^η εβδομάδα από την έναρξη του πυρετού

1.5.1. Κύρια κλινικά ευρήματα

Το κλασικό Kawasaki χαρακτηρίζεται από την παρουσία πυρετού που διαρκεί τουλάχιστον 5 μέρες (η 1^η μέρα πυρετού θεωρείται και η 1^η μέρα της νόσου) και τουλάχιστον 4 άλλων από τα υπόλοιπα 5 κριτήρια. (Πίνακας 1). Όταν οι ασθενείς εμφανίζουν την εικόνα του τυπικού συνδρόμου, και ιδιαίτερα όταν υπάρχει ερυθρότητα και οίδημα παλαμών και πελμάτων, η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει ήδη από την 4^η μέρα του εμπυρέτου [1]. Αντίθετα, όταν ο ασθενής έχει πυρετό πάνω από 5 ημέρες και πληρεί λιγότερα από τα 4 κλινικά κριτήρια, η ανεύρεση αλλοιώσεων στα στεφανιαία αγγεία με δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία ή με αγγειογραφία είναι θεμέλια για τον καθορισμό της διάγνωσης [3]. Πολλές φορές, η διάγνωση καθίσταται δύσκολη είτε γιατί τα συμπτώματα δεν εμφανίζονται ταυτόχρονα είτε γιατί οι ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν 1 ή 2 εβδομάδες μετά την έναρξη του εμπυρέτου οπότε και τα συμπτώματα έχουν υποχωρήσει [1].

1.5.2. Πυρετός

Ο πυρετός τυπικά είναι διαλείπων και μπορεί να φτάνει τους 39 °C ακόμη και να τους ξεπερνά έως 40°C. Με την κατάλληλη θεραπεία υποχωρεί εντός 2 ημερών ενώ αντίθετα αν δεν γίνει άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να φτάσει σε διάρκεια 1 έως 3 εβδομάδες, ή σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις και περισσότερο [1],[3]. Έχει διαπιστωθεί ότι μετά την άμεση έναρξη της ενδοφλέβιας θεραπείας με γ σφαιρίνη, ο πυρετός συνήθως λύεται μετά από 36 ώρες· αν αυτό δεν γίνει ο ασθενής θεωρείται ότι παρουσιάζει αντίσταση στη γ σφαιρίνη και απαιτείται περαιτέρω αντιμετώπιση [1].

1.5.3. Εξάνθημα

Εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί εντός των πρώτων 5 ημερών της νόσου και χαρακτηρίζεται ως πολύμορφο, δηλαδή μπορεί να παρουσιαστεί με διαφορετικές μορφές σε κάθε περιστατικό όπως μικροκηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες σαν ερυθρόδερμα και άλλα. Πολύ χαρακτηριστική είναι η έναρξή του από τον κορμό, ακολουθεί η επέκτασή του προς τα άκρα ενώ στη συνέχεια μπορεί να καταλάβει και τη βουβωνική χώρα προκαλώντας συνοδή απολέπιση της [1]. Σπάνιες μορφές εξανθήματος έχουν περιγραφεί, όπως είναι η εμφάνιση ψωριασικών πλακών κατά την οξεία φάση του συνδρόμου ή μετά ενώ κατά την υποξεία φάση έχει περιγραφεί ακόμη και έξαρση πρωτοδιαγνωθείσας ατοπικής δερματίτιδας [30].

1.5.4. Στοματοφαρυγγικές αλλοιώσεις

Οι αλλοιώσεις στο στοματοφαρυγγικό βλεννογόνο περιλαμβάνουν 1) χειλίτιδα-με ερύθημα, ξηρότητα, απολέπιση και αιμορραγία των χειλέων, 2) γλωσσίτιδα – ή «γλώσσα δίκην φράουλας» και 3) διάχυτο ερύθημα του στοματοφάρυγγα [1].

1.5.5. Αλλοιώσεις άκρων

Το ερύθημα των παλαμών και των πελμάτων αποτελεί ένα εύρημα που εμφανίζεται στην οξεία φάση της νόσου και ακολουθείται από απολέπιση των δαχτύλων των άνω και κάτω άκρων. Η απολέπιση συμβαίνει 2 -3 εβδομάδες μετά την έναρξη του εμπυρέτου, και ξεκινάει αρχικά πέριξ των ονυχοφόρων φαλάγγων και μπορεί να επεκταθεί στις παλάμες και στα πέλματα [1, 3].

1.5.6. Μη πυώδης επιπεφυκίτιδα

Αμφοτερόπλευρη μη πυώδης επιπεφυκίτιδα παρουσιάζεται τις πρώτες μέρες μετά την έναρξη του πυρετού . Συχνά , κατά την πρώτη εβδομάδα του πυρετού μπορεί να παρουσιαστεί πρόσθια ραγοειδίτιδα [31, 32] ενώ περιστασιακά έχουν αναφερθεί στικτή κερατοπάθεια και υπόσφαγμα [32, 33].

1.5.7. Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια

Από τις λιγότερο συχνά ευρισκόμενες κλινικές εκδηλώσεις είναι η τραχηλική λεμφαδενοπάθεια. Πιο συχνά πρόκειται για ετερόπλευρη διόγκωση τουλάχιστον ενός λεμφαδένα, διαμέτρου >1,5 εκατοστών , που ανευρίσκεται εντός του πρόσθιου τραχηλικού τριγώνου. Στις περιπτώσεις ασθενών με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια είναι απαραίτητη η διαφορική διάγνωση από τη βακτηριακή λεμφαδενοπάθεια, γεγονός που καθυστερεί τη διάγνωση του συνδρόμου Kawasaki [34]. Προς αυτή την κατεύθυνση ιδιαίτερα χρήσιμες αναδεικνύονται η υπερηχογραφία και η υπολογιστική τομογραφία.

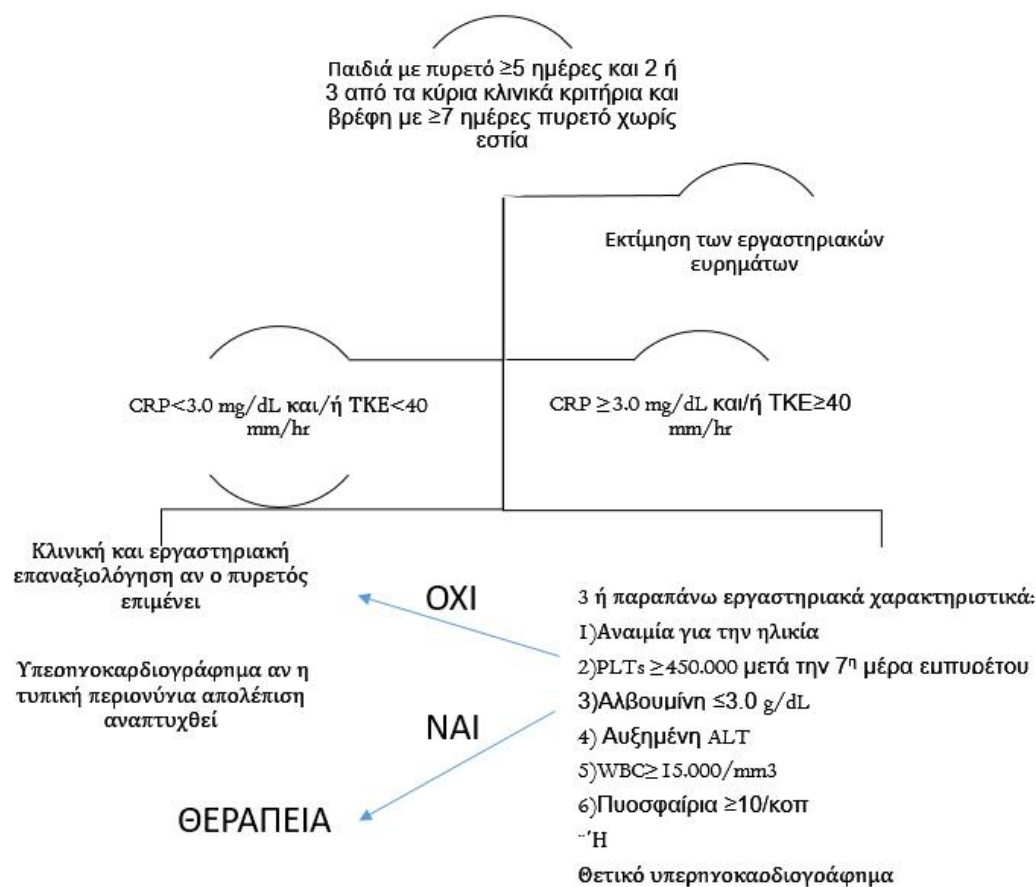
1.6. ΑΤΥΠΟ KAWASAKI

Οι ασθενείς που δεν πληρούν όλα τα κύρια κριτήρια της νόσου χαρακτηρίζονται ως “άτυπο” ή “ατελής” Kawasaki. Η διάγνωση αυτή προκύπτει αφού προηγουμένως έχουν επιβεβαιωθεί υπερηχογραφικά ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία [3]. Το σύνδρομο Kawasaki πρέπει να συγκαταλέγεται στη διαφορική διάγνωση παρατεινόμενου εμπυρέτου που δεν αποδίδεται σε κάποια αιτία και συνοδεύεται με κάποιο από τα κύρια κλινικά κριτήρια. Μάλιστα, μπορεί να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με την υπερηχοκαρδιογραφική ανίχνευση στεφανιαίων ανευρυσμάτων. Ωστόσο, ανωμαλίες στα στεφανιαία όπως η διάτασή τους είναι δυνατό να ανιχνευθούν από τον υπέρηχο μετά την 1^η εβδομάδα νόσου, επομένως καθίσταται ανέφικτη η ενωρίς διάγνωση της «άτυπης» νόσου. Καθυστέρηση στη διάγνωση μπορεί να συμβεί και σε ασθενείς με άτυπη νόσο όπως σε βρέφη < 6 μηνών και σε όσους δεν εκδηλώνουν αλλοιώσεις οφθαλμών ή στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου [1]. Το άτυπο Kawasaki συμβαίνει πιο συχνά σε νεογνά που είναι υψηλού κινδύνου για σχηματισμό ανευρυσμάτων και που παρουσιάζουν ως μοναδικό κλινικό εύρημα το παρατεινόμενο εμπύρετο ή πολύ ήπια συμπτώματα συνοδά του πυρετού. Τα εργαστηριακά ευρήματα και οι καρδιαγγειακές επιπλοκές και στις δύο μορφές της νόσου, τυπική και άτυπη, φαίνονται να είναι τα ίδια. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ειδικά παθογνωμονικά εργαστηριακά ευρήματα, υπάρχουν κάποια εργαστηριακά χαρακτηριστικά που μπορούν να θέσουν την υποψία της νόσου Kawasaki [1]. (Σχήμα 1)

1.6.1. Διάγνωση άτυπου Kawasaki

Η διάγνωση του άτυπου συνδρόμου πρέπει να θεωρείται πιθανή σε παιδιά με ανεξήγητο πυρετό διάρκειας τουλάχιστον 5 ημερών με συνοδά 2 ή 3 από τα κύρια κλινικά κριτήρια της νόσου (Πίνακας 1). Επειδή τα πολύ μικρά βρέφη μπορεί να εμφανιστούν με πυρετό και < 4 ή καθόλου συνοδά κύρια κλινικά συμπτώματα, πρέπει να γίνεται υπερηχογράφημα σε οποιοδήποτε βρέφος < 6 μηνών με πυρετό ≥ 7 ημέρες και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά φλεγμονής που αποκλείουν άλλη αιτία εμπύρετης νόσου [3]. (Σχήμα 1)

ΣΧΗΜΑ 1 : Αξιολόγηση του ύποπτου για την άτυπη νόσο περιστατικού με βάση τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα



Πηγή: American Heart Association (2017) [1]

1.7. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Λόγω των μη ειδικών διαγνωστικών κριτηρίων του συνδρόμου Kawasaki, ως καθοριστικής σημασίας κρίνεται ο αποκλεισμός άλλων νοσολογικών οντοτήτων που εμφανίζονται με παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις. (Πίνακας 3). Ένα τέτοιο παράδειγμα νόσου που μοιράζεται τα ίδια κλινικά χαρακτηριστικά αποτελεί η ιλαρά, η οποία θα πρέπει να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση ασθενών με ανεπαρκές ιστορικό εμβολιασμών. Σύμφωνα με την εποχιακή κατανομή των κρουσμάτων το χειμώνα και την άνοιξη σε περιοχές με μη εύκρατο κλίμα, όποτε κυκλοφορούν πολλοί ιοί, ένα παιδί με Kawasaki μπορεί να έχει παράλληλα λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού από κάποιον αναπνευστικό ιό. Παιδί με συμπτώματα συμβατά με αυτά της εν λόγω νόσου και τεκμηριωμένη λοίμωξη από ιούς όπως ο αναπνευστικός

συγκυτιακός (RSV), ο ιός της παραγρίπης (parainfluenza), οι κορονοϊοί ή ιός της γρίπης, δεν θα πρέπει να μας αποκλείει τη νόσο Kawasaki [35-37]. Η ανίχνευση αδενοϊού σε ασθενή με πιθανό Kawasaki αποτελεί ιδιαίτερη περίπτωση καθώς οι δύο νοσολογικές οντότητες παρουσιάζουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά [38]. Αν ο ασθενής εκδηλώνει πυρετό, εξιδρωματική επιπεφυκίτιδα, πυώδη φαρυγγίτιδα και έχει θετικό δείγμα αδενοϊού οροφάρυγγα τότε η διάγνωση του συνδρόμου Kawasaki είναι σχεδόν απίθανη. Αντίθετα, η διάγνωση του συνδρόμου δεν θα πρέπει να αποκλείεται στην περίπτωση που ο αδενοϊός ανιχνεύεται σε ασθενή με μη εξιδρωματική φαρυγγίτιδα. Ακόμη, κλινικά χαρακτηριστικά του Kawasaki που δεν ανευρίσκονται συχνά σε νόσο από αδενοϊό αποτελούν η γλώσσα «δίκην φράουλας», το ερύθημα και οίδημα παλαμών και πελμάτων όπως επίσης και η απολέπιση της περιγεννητικής περιοχής [39]. Όσον αφορά παιδιά που πληρούν κάποια από τα κύρια κλινικά κριτήρια της νόσου Kawasaki και έχουν θετικό strep test ή θετική καλλιέργεια για τον στρεπτόκοκκο της ομάδας A, αν τα συμπτώματα δεν βελτιώνονται μετά τις 24 με 48 ώρες από τη λήψη αντιβιοτικού, η διάγνωση της νόσου δεν θα πρέπει να αποκλειστεί [39].

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Διαφορική διάγνωση του συνδρόμου

Η διαφορική διάγνωση συμπεριλαμβάνει λοιμώξεις και μη καταστάσεις, όπως:
Ιλαρά
Άλλες ιογενείς λοιμώξεις (όπως αδενοϊός, εντεροϊός)
Αντίδραση υπερευαισθησίας στα φάρμακα- συμπεριλαμβανομένου του Stevens Johnson
Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα
Λοίμωξη από ρικέτσια ή λεπτόσπειρα

Πηγή: American Heart Association (2017)

1.8. ΑΛΛΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

1.8.1. Μη καρδιολογικά συμπτώματα

Παρά το γεγονός ότι η νόσος Kawasaki αποτελεί μια αγγειίτιδα που βλάπτει κατά κύριο λόγο τις στεφανιαίες αρτηρίες, πολλά είναι και τα όργανα που φλεγμαίνουν προκαλώντας αντίστοιχα συμπτώματα κατά την οξεία φάση [1]. Όσον αφορά τα νευρολογικά συμπτώματα, παιδιά που διαγνώστηκαν με τη νόσο παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευερεθιστότητα σε σχέση με παιδιά που προσβάλλονται από άλλες εμπύρετες νοσολογικές οντότητες. Σπανιότερα έχουν περιγραφεί η ετερόπλευρη πάρεση του προσωπικού νεύρου, όπως και η παροδική απώλεια ακοής υψηλών συχνοτήτων κατά την οξεία φάση νόσου [3, 40, 41]. Από τα γαστρεντερικά συμπτώματα, πολύ

συχνά εμφανίζονται κοιλιακό άλγος, έμετοι, διαρροϊκές κενώσεις, ηπατίτιδα και ύδρωπας της χοληδόχου κύστεως, ενώ σπανιότερα είναι ο ίκτερος και η παγκρεατίτιδα [3]. Στα ευρήματα από το μυοσκελετικό ανήκουν η αρθραλγία και η αρθρίτιδα που εκδηλώνονται την 1^η εβδομάδα νόσου και αφορούν τόσο μικρές μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις όσο και μεγάλες αρθρώσεις που επιφορτίζονται με το βάρος του σώματος [3]. Από το αναπνευστικό σύστημα, οι περιβρογχικές και διάμεσου ιστού διηθήσεις παρουσιάζονται πολύ συχνά στην ακτινογραφία θώρακος, ενώ σπάνιες είναι οι οζώδεις διηθήσεις [1]. Συμπτώματα από το γεννητικό σύστημα περιλαμβάνουν την ουρηθρίτιδα και σπανιότερα την φίμωση και την υδροκήλη. Σκληρία και ερύθημα έχουν περιγραφεί στο σημείο όπου έχει πραγματοποιηθεί προηγούμενος εμβολιασμός κατά της φυματίωσης (κατά του βακίλου Calmette–Guérin) [42].

1.8.2. Εργαστηριακά ευρήματα

Κατά την οξεία φάση της νόσου, τυπικό εύρημα αποτελεί η λευκοκυττάρωση με επικράτηση των ανώριμων και ώριμων κοκκιοκυττάρων. Αντίθετα, λευκοπενία και λεμφοκυττάρωση δεν είναι ενδεικτικά της διάγνωσης του συνδρόμου Kawasaki [43]. Σε όλους τους ασθενείς με αγγειίτιδα Kawasaki υπάρχει αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, συγκεκριμένα της Ταχύτητας Καθίζησης των Ερυθρών (ΤΚΕ) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), οι οποίες επιστρέφουν στα φυσιολογικά τους όρια μεταξύ της 6^{ης} και 10^{ης} εβδομάδας από την έναρξη της νόσου [3]. Κατά την αποδρομή της φλεγμονής, η πτώση της CRP στις φυσιολογικές τιμές γίνεται πολύ πιο γρήγορα σε σχέση με την ΤΚΕ. Έχει ακόμη διαπιστωθεί ότι η ΤΚΕ αυξάνεται λόγω της θεραπείας με ενδοφλέβια γ σφαιρίνη και συνεπώς δεν αποτελεί δείκτη απάντησης στη γ σφαιρίνη κατά το follow up. Χρήσιμη σε αυτό το σκοπό αποδεικνύεται η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη [1]. Πολύ συχνό εύρημα αποτελεί και η εμφάνιση αναιμίας, η οποία είναι νορμόχρωμη νορμοκυτταρική και υποχωρεί αυτόματα με τη λύση της φλεγμονής [1]. Χαρακτηριστικό εργαστηριακό σημείο του συνδρόμου είναι η θρομβοκυττάρωση που ανευρίσκεται μετά τη 2^η εβδομάδα, κορυφώνεται κατά την 3^η με τον αριθμό των αιμοπεταλίων να κυμαίνεται μεταξύ 500.000- 1.000.000 / mm³ και επιστρέφει στις φυσιολογικές τιμές μεταξύ 4^{ης} -8^{ης} εβδομάδας από την έναρξη της νόσου [1],[3]. Η μέση τιμή των αιμοπεταλίων είναι 700.000/ mm³. Η θρομβοπενία απαντάται πολύ σπάνια κατά την οξεία φάση, και ως πιθανός δείκτης κατανάλωσης των αιμοπεταλίων λόγω διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (ΔΕΠ) προδιαθέτει σε ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία [3]. Ήπια ως μέτρια είναι η αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών στο 40% με 60% των ασθενών [43] ενώ η εμφάνιση

υποαλβουμιναιμίας έχει συσχετιστεί με σοβαρότερη πορεία νόσου και με οξεία φάση μεγάλης διάρκειας. Άλλα συχνά εργαστηριακά ευρήματα είναι η άσηπτη πυουρία που εμφανίζεται στο 80% των παιδιών [1] και κυρίως στα κορίτσια [44] καθώς και οι διαταραχές των λιπιδίων. Συγκεκριμένα, στην οξεία φάση της νόσου διαπιστώνονται υψηλές τιμές HDL χοληστερόλης, και χαμηλές τιμές της ολικής χοληστερόλης [26]. Από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οσφυονωτιαία παρακέντηση το 30% παρουσιάζει πλειοκυττάρωση με κυρίαρχα τα μονοκύτταρα, φυσιολογική τιμή γλυκόζης και πρωτεΐνης [45].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Οι εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα κατά την οξεία φάση και οι επακόλουθες επιπλοκές του είναι οι κυριότερες αιτίες θνητότητας και θνησιμότητας του συνδρόμου. Επομένως θεωρείται κρίσιμη η άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση της νόσου Kawasaki [1],[3].

2.1 Κλινικά συμπτώματα

Κατά την οξεία φάση της νόσου μπορεί να φλεγμαίνουν το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο, το περικάρδιο, οι καρδιακές βαλβίδες και οι στεφανιαίες αρτηρίες [3]. Στα αρχικά στάδια, κατά την ακρόαση της καρδιάς διαπιστώνεται υπερδυναμικό προκάρδιο, ταχυκαρδία [1], καλπαστικός ρυθμός, ενώ ο εντοπισμός κάποιου αθώου συστολικού φυσήματος μπορεί να συσχετιστεί με πυρετό, με αρχόμενη αναιμία ή δευτεροπαθώς σε έδαφος μυοκαρδίτιδας [3]. Το ¼ των ασθενών εμφανίζει βαλβιδική δυσλειτουργία, η οποία συχνότερα αφορά τη μιτροειδή βαλβίδα [46]. Ασθενείς με σημαντική ανεπάρκεια μιτροειδούς παρουσιάζουν πανσυστολικό φύσημα καλά ακουστό μεταξύ του κατώτερου αριστερού στερνικού ορίου και της κορυφής της καρδιάς [1]. Πολύ σπάνιο κλινικό εύρημα αποτελεί ο ήχος περικαρδιακής τριβής όπως επίσης και ο καρδιακός επιπωματισμός [1]. Περιστασιακά ασθενείς με σύνδρομο Kawasaki μπαίνουν σε καταπληξία (shock), γιατί η φλεγμονή που προκαλεί δυσλειτουργία στο μυοκάρδιο οδηγεί σε μείωση της καρδιακής παροχής και χαμηλή ιστική οξυγόνωση. Τα ευρήματα στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να είναι ενδεικτικά αρρυθμίας, να υπάρχει επιμήκυνση του διαστήματος PR, ή μη ειδικά ST και T κύματα [3].

2.2 Διαταραχή των στεφανιαίων αγγείων

Οι αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων θεωρούνται ειδικό κριτήριο υποστηρικτικό της διάγνωσης της νόσου Kawasaki, ιδιαίτερα για τους ασθενείς που δεν πληρούν όλα τα κύρια κριτήρια του τυπικού συνδρόμου. Κατά την οξεία φάση, οι αλλοιώσεις μπορούν να κυμαίνονται από διάταση του αυλού του αγγείου μέχρι και το σχηματισμό ανευρύσματος, που αρχικά αφορούν τα εγγύς τμήματα των αγγείων και στη συνέχεια μπορεί να επεκταθούν. Σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών από αυτούς που έχουν σημαντική διάταση ή κάποιο ανεύρυσμα,

έχουν παρουσιάσει ήδη κάποια αλλοίωση στο αρχικό υπερηχοκαρδιογράφημα που διεξάχθηκε εντός των 1^{ων} 10 ημερών της νόσου [1],[47].

Όσον αφορά τους ασθενείς με ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία, το μεγαλύτερό τους ποσοστό θα εμφανίσει μόνο διάταση του αυλού που κυμαίνεται εκτός των φυσιολογικών ορίων αλλά με μέγιστο Z σκορ < 2,5. Η διάταση αυτή έχει παρατηρηθεί ότι υποχωρεί στους περισσότερους ασθενείς εντός 4 έως 8 εβδομάδων. Κάποιοι ασθενείς θα έχουν διάταση εντός των φυσιολογικών ορίων αλλά μετά από συνεχείς μετρήσεις θα φανεί μείωση των διαστάσεων του αγγείου που θα είναι ενδεικτική προηγηθείσας διάτασης [48],[49]. Αυτή η παρατήρηση αφορά ποσοστό ασθενών 50% και επιβεβαιώνει το γεγονός ότι η διάταση αποτελεί μία επιπλοκή των αγγείων που συμβαίνει πολύ πιο συχνά από όσο θεωρούσαν στο παρελθόν. Ωστόσο, κάποιες μελέτες ακόμη θέτουν το ερώτημα αν αυτή η μείωση στις διαστάσεις των αγγείων οφείλεται όντως σε υποχώρηση της φλεγμονής από τα τοιχώματα των αγγείων, σε αιμοδυναμικούς παράγοντες ή σε λειτουργικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον πυρετό και μεσολαβητές φλεγμονής που κυκλοφορούν [50],[51].

Οι ασθενείς με σοβαρές διαταραχές στα στεφανιαία αγγεία, όπως μεγάλα ή γιγάντια ανευρύσματα, δεν εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα παρά μόνο αν προκύψει μυοκαρδιακή ισχαιμία λόγω των διαταραχών αιμάτωσης ή των θρόμβων. Άτυπα και μη ειδικά είναι τα συμπτώματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας ιδιαίτερα στα μικρά βρέφη [1].

2.3 Δυσλειτουργία του μυοκαρδίου

Η μυοκαρδίτιδα εκδηλώνεται συχνότερα κατά την οξεία φάση της νόσου Kawasaki [1]. Οι φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στο μυοκάρδιο σε σύνδρομο Kawasaki φάνηκε πως συμβαίνουν πριν την πρόκληση ανωμαλιών στα στεφανιαία αγγεία. Ακόμη, σε απουσία ταυτόχρονης ισχαιμικής βλάβης, υπάρχει οίδημα του μυοκαρδίου το οποίο όμως λίγο σχετίζεται με μόνιμη κυτταρική απώλεια [52]. Η μυοκαρδίτιδα στο Kawasaki βελτιώνεται γρήγορα με την υποχώρηση των φλεγμονωδών διεργασιών γιατί είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής και του διάμεσου οιδήματος και όχι της νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων [52],[53].

2.4 Δυσλειτουργία καρδιακών βαλβίδων

Μελέτες έδειξαν την εμφάνιση της μιτροειδούς ανεπάρκειας ως ένα σταθερά ανευρισκόμενο κλινικό σημείο στο 23% με 27% των περιστατικών με Kawasaki [46]. Όταν ανιχνεύεται από τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο έγκαιρα, η σοβαρότητα της ανεπάρκειας κυμαίνεται από ήπια ως μέτρια και δεν εξακολουθεί να εμφανίζεται και κατά το follow up. Η μιτροειδική ανεπάρκεια

συσχετίζεται με την παρουσία άλλων εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής κατά την οξεία φάση της νόσου, και θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα πανκαρδίτιδας ή ενός «κοινού φλεγμονώδους μηχανισμού» που προκαλεί και τις υπόλοιπες χαρακτηριστικές αλλοιώσεις κατά την οξεία φάση του συνδρόμου Kawasaki [1],[46]. Πολύ πιο σπάνια είναι η αορτική ανεπάρκεια, γίνεται εμφανής πολύ νωρίς κατά την έναρξη νόσου και σχετίζεται με διάταση στη ρίζα της αορτής αλλά και με διάταση των στεφανιαίων αγγείων [46], [54].

2.5 Κυκλοφοριακή καταπληξία

Ένα 5% των ασθενών στις ΗΠΑ παρουσιάζεται με κυκλοφορική καταπληξία και υπόταση απαιτώντας νοσηλεία στη μονάδα εντατικής θεραπείας για αντιμετώπιση με αγγειοδιασταλτικά και ινότροπα. Στις περιπτώσεις αυτές όπου αξιοσημείωτες είναι η θρομβοκυτοπενία και η πήξη, πρέπει να υποψιαζόμαστε τη διάγνωση του συνδρόμου Kawasaki ειδικά όταν οι μικροβιακές καλλιέργειες είναι αρνητικές και ο πυρετός εξακολουθεί να υπάρχει. Τα παιδιά με εμφάνιση shock έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν αντίσταση στη θεραπεία με γ σφαιρίνη, να παρουσιάσουν επιπλοκές από τα στεφανιαία αγγεία και παρατεταμένη μυοκαρδιακή δυσλειτουργία [1],[55],[56],[57].

2.6 Δυσλειτουργίες άλλων αρτηριών

Ασθενείς με αγγειίτιδα Kawasaki, εκτός από τα στεφανιαία αγγεία, μπορούν να παρουσιάσουν ανευρύσματα και σε άλλες αρτηρίες μεσαίου μεγέθους, με τη διαφορά ότι έχουν μικρότερο κίνδυνο για θρόμβωση και για διάρρηξη των τοιχωμάτων τους [53],[58]. Η συμμετοχή άλλων αρτηριών φαίνεται να υποκρύπτει την ίδια παθολογία με αυτή των στεφανιαίων, ωστόσο δεν σχετίζονται με κλινικά συμπτώματα ή επιπλοκές κατά την παιδική ηλικία λόγω της ανάπτυξης δικτύου παράπλευρης αγγείωσης. Σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή αποτελεί η περιφερική γάγγραινα [59],[60]. Ενδεικτικά, συνήθεις αρτηρίες που μπορούν να προσβληθούν είναι: οι υποκλείδιες, οι μασχαλιαίες, οι βραχιόνιες, οι μηριαίες, οι λαγόνιες, οι σπλαγχνικές και οι μεσεντέριες συνήθως κοντά στα σημεία διακλάδωσής τους [1].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ

3.1 Υπερηχοκαρδιογράφημα

Πρωταρχική απεικονιστική εξέταση εκλογής αποτελεί το υπερηχοκαρδιογράφημα καθώς είναι μη επεμβατικό και παρέχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανίχνευση επιπλοκών των στεφανιαίων αγγείων [61]. Η διεξαγωγή του θα πρέπει να είναι άμεση μόλις τεθεί η υποψία του συνδρόμου ώστε να μην καθυστερήσει η έναρξη της θεραπείας. Όσον αφορά παιδιά που δεν συνεργάζονται, ιδιαίτερα <3 ετών, αλλά και μεγαλύτερα αναγκαία είναι η χορήγηση ήπιας αναισθησίας [62]. Είναι σύνηθες το υπερηχογράφημα την 1^η εβδομάδα της νόσου να είναι φυσιολογικό και αυτό δεν μας αποκλείει σε καμία περίπτωση τη διάγνωση του Kawasaki. [1]

3.2 Πρότυπα απεικόνισης

Η δισδιάστατη υπερηχοκαρδιογραφία σε ασθενείς με υποψία νόσου Kawasaki θα πρέπει να επικεντρώνεται στην απεικόνιση του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας, στον πρόσθιο κατιών κλάδο, στην περισπώμενη αρτηρία, στη δεξιά στεφανιαία και στους κλάδους της, και στις πρόσθιες κατιούσες στεφανιαίες αρτηρίες [63]. Προσπάθειες πρέπει να γίνονται για να πραγματοποιείται απεικόνιση όλων των μεγάλων τμημάτων των στεφανιαίων αγγείων. Τυπικές θέσεις σχηματισμού ανευρυσμάτων με σειρά από την υψηλότερη προς τη χαμηλότερη συχνότητα αφορούν τον πρόσθιο κατιόντα κλάδο, τον εγγύ κλάδο της δεξιάς στεφανιαίας, και το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. [1]

3.3 Αξιολόγηση διάτασης στεφανιαίων αγγείων

Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο των στεφανιαίων αγγείων είναι απαραίτητη η ποσοτική εκτίμηση της διαμέτρου του αυλού των αγγείων. Οι μετρήσεις θα πρέπει να γίνονται μετρώντας από εσωτερική άκρη προς άκρη του αυλού, αποκλείοντας σημεία όπου υπάρχει φυσιολογικά τοπική διάταση, όπως είναι τα σημεία διακλάδωσης. Ο προσδιορισμός των διαστάσεων του εσωτερικού αυλού των αγγείων προσφέρει την δυνατότητα για μια ακριβή κατάταξη των ανωμαλιών που συμβαίνουν στα στεφανιαία. Σύμφωνα με τις Ιαπωνικές οδηγίες, οι στεφανιαίες αρτηρίες ταξινομούνται ως διατεταμένες ή με μικρό ανεύρυσμα όταν η διάμετρος του εσωτερικού αυλού είναι >3 mm σε παιδιά <5 ετών ή >4mm για ηλικίες ≥5 χρονών· αν η εσωτερική διάμετρος ενός τμήματος αγγείου είναι ≥1.5 φορά το μέγεθος της διαμέτρου παρακείμενου τμήματος ή αν ο εσωτερικός αυλός του αγγείου είναι ακανόνιστος [64], [65]. Τα μεσαία ανευρύσματα ορίζονται από διάμετρο αυλού >4mm αλλά ≤8mm, ή αν το παιδί είναι ≥5

χρονών και η εσωτερική διάμετρος του αυλού είναι 1,5 ως 4 φορές πολλαπλάσια της διαμέτρου ενός παρακείμενου τμήματος του αγγείου. Ως μεγάλα ή γιγάντια ανευρύσματα ορίζονται εκείνα που η διάμετρος του εσωτερικού αυλού είναι >8 mm ή αν το παιδί είναι >5 ετών και η διάμετρος του εσωτερικού αυλού είναι 4πλάσια αυτής του παρακείμενου αγγείου.

Σε αυτά τα κριτήρια δεν λαμβάνονται υπ’ όψιν οι σωματομετρικές διαστάσεις σώματος του ασθενούς με αποτέλεσμα πολλές φορές να γίνεται υποδιάγνωση και άρα υποεκτίμηση στη συχνότητα διάτασης των στεφανιαίων αγγείων [66],[1] .

3.4 Κατάταξη των ανωμαλιών στα στεφανιαία αγγεία

Οι οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Ένωσης του 2004 έκαναν χρήση του Z σκορ ≥ 2.5 για να ορίσουν μία ανωμαλία στα στεφανιαία αλλά κατέτασσαν τα ανευρύσματα με βάση τις απόλυτες διαστάσεις, όπως ίσχυε και στις οδηγίες του 2008 από την Ιαπωνία [64]. Μακροπρόθεσμα, κάποιες μελέτες έδειξαν ότι αυτή η κατάταξη σχετιζόταν με στενώσεις, θρομβώσεις και καρδιαγγειακά συμβάματα που πιθανά αντικατοπτρίζουν μια σοβαρή αγγειακή παθολογία λόγω της αυξανόμενης διαμέτρου του αγγειακού αυλού. Ωστόσο, σε αυτή δεν περιλαμβάνεται ο συνυπολογισμός του μεγέθους σώματος του κάθε ασθενή. Απαραίτητη είναι η ακριβής μέτρηση του βάρους και του ύψους του ασθενή ώστε να είναι αξιόπιστος και ο υπολογισμός της επιφάνειας σώματος. Όσον αφορά μικρά βρέφη και νήπια, η μέτρηση του ύψους πρέπει να ξαναελέγχεται σε περίπτωση που η αρχική μέτρηση έγινε υπό μη ιδανικές συνθήκες [1]. Οι Kurotobi et al, αφού κατέγραψαν τις φυσιολογικές τιμές της διαμέτρου των στεφανιαίων αγγείων προσαρμοσμένες ανάλογα την επιφάνεια σώματος και ανάλογα την ανατομική περιοχή του κάθε στεφανιαίου κατέληξαν στην καταγραφή ενός πίνακα με σκοπό την αποφυγή λανθασμένης κατάταξης των ανωμαλιών στις στεφανιαίες αρτηρίες. Στον πίνακα αυτό δίνονται οι μέσες τιμές διαμέτρων με 2 σταθερές τυπικές αποκλίσεις για το κάθε στεφανιαίο ξεχωριστά για διάφορες επιφάνειες σώματος . (Πίνακας 4)

Πίνακας 4. Συσχέτιση μεγέθους των ανευρυσματικών στεφανιαίων αγγείων με βάση την επιφάνεια σώματος

BSA		0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0
Left anterior descending (LAD)	Mean	1.2	1.4	1.6	1.8	1.9	2.0	2.2	2.3	2.5	2.7	2.8	2.9	3.0
	Mean+2SD	1.5	1.8	2.1	2.3	2.5	2.7	2.8	3.0	3.3	3.5	3.7	4.0	4.2
	Mean+3SD	1.7	2.0	2.3	2.5	2.8	3.0	3.2	3.4	3.8	4.0	4.3	4.5	4.7
Right coronary artery (RCA)	Mean	1.3	1.4	1.6	1.7	1.8	2.0	2.1	2.3	2.5	2.7	2.8	3.0	3.2
	Mean+2SD	1.9	2.1	2.3	2.4	2.6	2.7	2.8	3.1	3.4	3.6	3.8	4.0	4.3
	Mean+3SD	2.2	2.4	2.6	2.8	3.0	3.1	3.3	3.5	3.8	4.1	4.3	4.5	4.8
Left main coronary artery (LMCA)	Mean	1.7	1.9	2.1	2.3	2.4	2.5	2.7	2.9	3.1	3.3	3.4	3.6	3.7
	Mean+2SD	2.3	2.6	2.8	3.0	3.3	3.4	3.6	3.9	4.2	4.4	4.6	4.8	5.1
	Mean+3SD	2.7	3.0	3.2	3.4	3.7	3.9	4.0	4.3	4.7	4.9	5.2	5.5	5.8

Οι μετρήσεις τους προέκυψαν από δισδιάστατο υπερηχοκαρδιογράφημα και έγιναν από την εσωτερική μία άκρη προς την αντιστοιχη εσωτερική άκρη του κάθε αγγείου-οι τιμές στρογγυλοποιήθηκαν προς το κοντινότερο 0.1χιλιοστό (1)

3.5 Συστάσεις για το καρδιαγγειακό σύστημα- Αξιολόγηση της διάγνωσης και παρακολούθησης κατά την οξεία φάση νόσου

1. Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος θα πρέπει να διεξάγεται όταν η διάγνωση του συνδρόμου θεωρείται πιθανή ενώ σε απουσία ή περιορισμένο τεχνικό εξοπλισμό η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν θα πρέπει να καθυστερεί.
2. Θα πρέπει να γίνεται απεικόνιση των στεφανιαίων αγγείων καθώς και η αξιολόγησή τους με τη χρήση Z σκορ προσαρμοσμένου ανά επιφάνεια σώματος.
3. Σε ανεπίπλεκτους ασθενείς, ο απεικονιστικός έλεγχος με υπέρηχο θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εντός 1 με 2 εβδομάδες και 4 με 6 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.
4. Σε ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές από τα στεφανιαία αγγεία (με Z σκορ >2,5) κατά την οξεία φάση, θα πρέπει να διεξάγεται απεικονιστικός έλεγχος πιο συχνά (2 φορές την εβδομάδα) μέχρι να σταματήσει η αύξηση των διαστάσεων ώστε να καθοριστεί και ο κίνδυνος για την παρουσία θρομβώσεων.
5. Προκειμένου να γίνει ανίχνευση πιθανής θρόμβωσης σε ασθενείς με μεγάλα ή γιγάντια ανευρύσματα, είναι φυσιολογικό να γίνεται συχνή απεικόνιση 2 φορές την εβδομάδα, κατά τη φάση της γρήγορης επέκτασης του ανευρύσματος και τουλάχιστον 1 φορά εβδομαδιαία κατά τις 45 πρώτες ημέρες της νόσου. Στη συνέχεια η απεικονιστική παρακολούθηση μπορεί να γίνεται μηνιαία μέχρι τον 3^ο μήνα από την έναρξη της νόσου, καθώς η αποτυχία στην έγκαιρη

έναρξη αντιθρομβωτικής αγωγής κατά την ταχεία ανάπτυξη ενός ανευρύσματος είναι η πρωταρχική αιτία θνητότητας και θνησιμότητας του συνδρόμου Kawasaki [1].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΦΑΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ KAWASAKI

4.1 Αρχική θεραπεία του συνδρόμου Kawasaki

Στόχοι της άμεσης έναρξης της θεραπευτικής παρέμβασης αποτελούν η μείωση της φλεγμονής, η πρόκληση επιπλοκών στις αρτηρίες και η πρόληψη θρομβώσεων. Η κύρια θεραπεία του τυπικού και του άτυπου συνδρόμου είναι η χορήγηση μίας υψηλής δόσης ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης μαζί με ακετυλοσαλικυλικό οξύ [67],[68].

4.2 Ενδοφλέβια γ σφαιρίνη

Μία δόση ενδοφλέβιας IVIG 2g/kg πρέπει να γίνεται εντός 10-12 ωρών , με παράλληλη χορήγηση του ακετυλοσαλικυλικού. Η άμεση έναρξη της ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης κατά την οξεία φάση του συνδρόμου έχει συσχετιστεί με μείωση στην εμφάνιση επιπλοκών από τα στεφανιαία αγγεία [69],[70],[71].

Ο μηχανισμός δράσης της IVIG στην θεραπεία του συνδρόμου Kawasaki παραμένει άγνωστος. Κάποιοι πιθανοί μηχανισμοί δράσης είναι η ρύθμιση της παραγωγής κυτοκινών, η εξουδετέρωση τοξινών ή άλλων αντιγόνων, η αύξηση της δράσης των T- ρυθμιστικών κυττάρων, η καταστολή στη σύνθεση των αντισωμάτων και ο εφοδιασμός με αντι-ιδιοτυπικά αντισώματα [72].

Η χορήγηση της ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης (IVIG) πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν πιο γρήγορα εντός των πρώτων 10 ημερών από την έναρξη του πυρετού, δηλαδή με τον καθορισμό της διάγνωσης. Κανονική πρέπει να είναι η χορήγησή της και στα παιδιά που παρουσιάζονται μετά τη 10^η μέρα νόσου και έχουν δείκτες συστηματικής φλεγμονής, δηλαδή αυξημένη ΤΚΕ και CRP, συνεχιζόμενο εμπύρετο που δεν αποδίδεται σε κάποια αιτία ή Z σκορ στεφανιαίων αγγείων $\geq 2,5$. Στους ασθενείς που ο πυρετός έχει υποχωρήσει, οι εργαστηριακές τιμές και η απεικόνιση των στεφανιαίων είναι φυσιολογικά δεν απαιτείται χορήγηση της IVIG [1].

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες της έγχυσής της συγκαταλέγεται η πρόκληση άσηπτης μηνιγγίτιδας, η οποία όμως σύντομα θα αποδράμει χωρίς να αφήσει νευρολογικά ελλείματα [73].

Μετά τη θεραπεία με γ σφαιρίνη δεν επιτρέπονται μέχρι το πέρας 11 μηνών οι εμβολιασμοί με ζωντανά στελέχη όπως για ιλαρά, παρωτίτιδα , ανεμευλογιά [1]. Αν ωστόσο κάποιος ασθενής εκτίθεται και κινδυνεύει να νοσήσει από ιλαρά μπορούμε να τον εμβολιάσουμε πριν την παρέλευση των 11 μηνών στην περίπτωση που έχει υποκείμενη ανοσολογική ανεπάρκεια [1].

Ακόμη και όταν έχει γίνει έναρξη υψηλής δόσης IVIG εντός των πρώτων 10 ημερών της νόσου, έχει διαπιστωθεί ότι ένα 20% των παιδιών θα παρουσιάσει παροδική διάταση στον πρόσθιο κατιόν κλάδο της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ή στον πρόσθιο κατιόν της δεξιάς σύμφωνα με τα κριτήρια του Z σκορ, ένα 5% θα αναπτύξει στεφανιαία ανευρύσματα ($Z > 2.5$) ενώ το 1% θα επιπλακεί με το σχηματισμό μεγάλων ανευρυσμάτων σύμφωνα με τα κριτήρια του Υπουργείου Υγείας της Ιαπωνίας [71],[70],[4]. Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών (30%) θα εμφανίσει στεφανιαία αρτηριακή διάταση όπως ορίζεται από Z σκορ=2. [46],[74], [75].

4.3 Ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Παρά τη χρήση του στη θεραπεία του συνδρόμου Kawasaki εδώ και πολλά χρόνια και τις αντιφλεγμονώδεις και αντιαιμοπεταλιακές του ιδιότητες, δεν έχει συσχετιστεί με τη μείωση των επιπλοκών στα στεφανιαία αγγεία [76].

Κατά την οξεία φάση της νόσου, ασπιρίνη χορηγείται ανά 6 ώρες με την ολική ημερήσια δόση να διαφέρει μεταξύ 30 με 50mg/kg στην Ιαπωνία και στη Δυτική Ευρώπη και 80-100 mg/kg στις ΗΠΑ. Καμία από τις παραπάνω δόσεις δεν έδειξε να υπερτερεί έναντι των άλλων. Διαφορές υπάρχουν και ως προς το χρόνο μείωσης της υψηλής δόσης ασπιρίνης, με κάποιους κλινικούς γιατρούς να τη μειώνουν 48 με 72 ώρες μετά την πτώση του πυρετού και άλλους μετά τη 14^η μέρα της νόσου αφού το παιδί είναι για τουλάχιστον 48 με 72 ώρες απύρετο. Στη συνέχεια, ακολουθεί λήψη ακετυλοσαλικυλικού 3-5 mg/kg διάρκειας 6-8 εβδομάδες από την έναρξη νόσου, δεδομένου ότι δεν υπάρχει καμία ανωμαλία στα στεφανιαία αγγεία. Αόριστης διάρκειας παραμένει η λήψη του για τα παιδιά που εμφανίζουν σημαντικές επιπλοκές των στεφανιαίων [1]. Την αντιαιμοπεταλιακή δράση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος ανταγωνίζεται η ιβουπροφαίνη, επομένως θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή της σε περιπτώσεις στεφανιαίων ανευρυσμάτων που λαμβάνουν ασπιρίνη ως αντιαιμοπεταλιακό [77].

4.4 Συστάσεις αρχικής θεραπείας με ενδοφλέβια γ σφαιρίνη και ασπιρίνη

1. Ασθενείς με τυπικό ή άτυπο Kawasaki πρέπει να θεραπεύονται με γ σφαιρίνη (2g/kg σε μία δόση) εντός των 1^{ων} 10 ημερών της νόσου .
2. Χορήγηση γ σφαιρίνης γίνεται και σε παιδιά μετά τη 10^η μέρα νόσου εφόσον έχουν παρατεινόμενο εμπύρετο άγνωστης αιτιολογίας ή επιπλοκές στα στεφανιαία αγγεία με αυξημένους δείκτες φλεγμονής TKE ή CRP (CRP>3.0 mg/dL).

3. Η χορήγηση της ασπιρίνης σε μέτρια δόση (30-50 mg/kg) ή σε υψηλή (80-100 mg/kg) γίνεται μέχρι την πτώση του πυρετού, ωστόσο δεν υπάρχει απόδειξη της επίδρασής της στη μείωση των στεφανιαίων ανευρυσμάτων.
4. Η γ σφαιρίνη δεν πρέπει να δίνεται στους ασθενείς μετά τις 10 μέρες της νόσου με απουσία πυρετού, με πολύ υψηλούς δείκτες φλεγμονής ή με ανωμαλίες στα στεφανιαία αγγεία.
5. Η ΤΚΕ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν δείκτης αξιολόγησης της απάντησης στην γ σφαιρίνη, γιατί η τελευταία αυξάνει κατά πολύ την ταχύτητα καθίζησης. Μία επίμονα αυξημένη ΤΚΕ δεν σημαίνει από μόνη της ότι ο ασθενής εκδηλώνει αντίσταση στην γ σφαιρίνη.

4.5 Εναλλακτικά φάρμακα αρχικής θεραπείας

Στους ασθενείς που έχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίων επιπλοκών έχουν δοκιμαστεί φάρμακα με μεγάλο όφελος.

4.5.1 Κορτικοστεροειδή

Οι ασθενείς με Kawasaki που είναι υψηλού κινδύνου για επιπλοκές στο καρδιαγγειακό και για ανάπτυξη ανθεκτικότητας στην γ σφαιρίνη έχει βρεθεί ότι ωφελούνται από την ταυτόχρονη προσθήκη κορτικοστεροειδούς στο σχήμα ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης και από του στόματος ασπιρίνης. Συγκεκριμένα, από πολλές μελέτες βρέθηκε ότι η χορήγηση στεροειδούς συσχετίζεται με υψηλό ποσοστό βελτίωσης των επιπλοκών στα στεφανιαία αγγεία [78], με σημαντικά μικρότερη διάρκεια πυρετού [79],[80] με χαμηλή συχνότητα εμφάνισης ανευρυσμάτων στις στεφανιαίες αρτηρίες της καρδιάς και με γρήγορη πτώση των δεικτών της φλεγμονής (CRP) [80]. Οι μελέτες αυτές χορήγησαν μεθυλπρεδνιζολόνη σε μία μονή δόση με 30 mg/kg [81],[82],[83].

4.5.2 Infliximab

Σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν στην Ιαπωνία, υψηλές συγκεντρώσεις μιας προφλεγμονώδους κυτοκίνης του TNF-α ανιχνεύτηκαν στο πλάσμα ασθενών κατά την οξεία φάση του συνδρόμου Kawasaki. Υψηλότερες μάλιστα ήταν στους ασθενείς που στη συνέχεια εμφάνισαν επιπλοκές στις στεφανιαίες αρτηρίες [84].

Το infliximab είναι ένα χημαιρικό αντίσωμα που προσδένεται με υψηλή συγγένεια στον TNF-α και αποτέλεσε την πρώτη αποδοκτή anti-TNF-α θεραπεία στον παιδιατρικό πληθυσμό. Επιτυχής έχει χαρακτηριστεί από κάποιες μελέτες η χορήγησή του στους ανθεκτικούς στη γ σφαιρίνη ασθενείς στους οποίους σταματάει την φλεγμονώδη αντίδραση [85],[86]. Ακόμη, φάνηκε πως το infliximab να μην μειώνει τα επίπεδα της φλεγμονής στον οργανισμό καθώς πέφτουν τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών αλλά από την άλλη δεν φαίνεται να καταστέλλει την αγγειίτιδα αφού δείκτες όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγων και οι πρωτεΐνες S100 παραμένουν αυξημένα [87]. Μια ακόμη μελέτη συμπέρανε πως η θεραπεία με τον anti-TNF-α παράγοντα μείωσε το ποσοστό των ανθεκτικών στην γ σφαιρίνη (από 20% σε 5%) , μείωσε τους φλεγμονώδεις δείκτες και επέφερε αλλαγή στο Z σκορ των στεφανιαίων αγγείων [88].

4.5.3 Etanercept

Πρόκειται για έναν διαλυτό TNF υποδοχέα, που πρόσφατα δοκιμάστηκε η συγχορήγησή του με γ σφαιρίνη ως αρχική θεραπεία [89]. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μελέτη, παράλληλα με την έγχυση της γ σφαιρίνης αμέσως μετά χορηγήθηκε etanercept και έπειτα μετά από 1 και 2 εβδομάδες, με δόση 0,8mg/kg στους περισσότερους ασθενείς. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης δεν έχουν ακόμη δημοσιευτεί λόγω της συνεχιζόμενης παρακολούθησης των ασθενών. Το etanercept ενώ έχει το πλεονέκτημα του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής σε περίπτωση ανησυχίας για τις δευτεροπαθείς λοιμώξεις, ωστόσο ως διαλυτός υποδοχέας προσδένεται μόνο στον κυκλοφορούντα TNF-α και όχι στον κύτταρο-δεσμευμένο υποδοχέα που θα μπορούσε να μειώσει την φλεγμονώδη επίπτωση.

4.5.4 Συστάσεις για την θεραπευτική αντιμετώπιση με τα εναλλακτικά φάρμακα

1. Συγχορήγηση μίας δόσης μεθυλπρεδνιζολόνης με γ σφαιρίνη δεν θα πρέπει να γίνεται ως αρχική θεραπεία ρουτίνας.
2. Μακρά χορήγηση θεραπείας με κορτικοστεροειδή (πχ με τιτλοποίηση εντός 2-3 εβδομάδων) μαζί με IVIG 2 g/kg και ασπιρίνη, πρέπει να γίνονται μόνο για ασθενείς υψηλού κινδύνου με οξύ Kawasaki, και όταν αυτός μπορεί να αξιολογηθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗ Γ ΣΦΑΙΡΙΝΗ

Με τον όρο αντίσταση στη γ σφαιρίνη χαρακτηρίζουμε τους ασθενείς με σύνδρομο Kawasaki στους οποίους ο πυρετός συνεχίζει για τουλάχιστον 36 ώρες μετά τη χορήγησή της. Το ποσοστό των ανθεκτικών παιδιών με Kawasaki στη γ σφαιρίνη κυμαίνεται στο 10-20% [75], [90], [91]. Η αντίσταση στην IVIG έχει συσχετιστεί από πολλές μελέτες με τον υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη επιπλοκών στα στεφανιαία αγγεία [92], [93], [94]. Παραμένει άγνωστη η ανοσολογική βάση κατά την οποία εμφανίζεται αυτή η ανθεκτικότητα στη θεραπεία με IVIG, καθώς σχετικά άγνωστος εξακολουθεί να είναι ο μηχανισμός δράσης της [95],[96], [97].

5.1 Θεραπεία σε αντίσταση στη γ σφαιρίνη

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής θεραπευτικά πρωτόκολλα που να αφορούν την θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών που ανθίστανται στη ενδοφλέβια θεραπεία με γ σφαιρίνη. Ωστόσο, έχουν γίνει διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

5.1.1 Χορήγηση 2^{ης} δόσης γ σφαιρίνης

Πολλοί κλινικοί γιατροί συστήνουν τη χορήγηση μιας επιπλέον IVIG δόσης με 2g/kg , βασιζόμενοι στη δοσοεξαρτώμενη επίδρασή της. Παρ' ότι οι αναδρομικές μελέτες δείχνουν να έχει αποτελεσματικότητα, λίγα δεδομένα έχουμε για αυτή από τις ανεπαρκείς τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές [92],[98].

5.1.2 Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή ανέκαθεν χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς με σύνδρομο Kawasaki που δεν ανταποκρίνονταν κατά την αρχική θεραπεία [1], [99]. Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει κλινικά περιστατικά με επίμονο ή επανεμφανιζόμενο εμπύρετο παρά την πρώτη δόση γ σφαιρίνης. Σε αυτά, η προσθήκη κορτικοστεροειδούς συσχετίστηκε με βελτίωση των συμπτωμάτων, με απουσία μεγάλης εξέλιξης επιπλοκών στα στεφανιαία αγγεία και με απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών [100],[101], [102], [103],[104],[105].

5.1.3 Άλλα φάρμακα

Infliximab

Κλινικές μελέτες [86],[106],[107] που πραγματοποίησαν τη χορήγηση του φαρμάκου (infliximab 5mg/kg) αντί 2^{ης} δόσης γ σφαιρίνης στους ανθεκτικούς ασθενείς με σύνδρομο

Kawasaki έδειξαν τα εξής: είναι καλά ανεκτό από μικρά βρέφη και παιδιά, η φαρμακοκινητική του είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων, το μονοκλωνικό αντίσωμα παραμένει στον οργανισμό έως και 10 εβδομάδες, οι ασθενείς έχουν εμφανή κλινική απάντηση [86],[107]. Ανάμεσα στα παιδιά με ανθεκτικότητα στη γ σφαιρίνη που ελάμβαναν 2^η δόση γ σφαιρίνης και σε αυτά με λήψη infliximab, η 2^η κατηγορία είχε λιγότερες μέρες νοσηλείας, λιγότερες μέρες πυρετό αλλά δεν είχε καμία διαφορά στην εμφάνιση στεφανιαίων επιπλοκών και ανεπιθύμητων ενεργειών [106]. Επομένως, με βάση τα αποτελέσματα των μελετών το infliximab μπορεί να θεωρηθεί ως μία ασφαλής εναλλακτική θεραπεία της 2^{ης} δόσης ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης στους ανθεκτικούς σε αυτή ασθενείς με σύνδρομο Kawasaki [1].

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη ως ειδικός αναστολέας της καλσινευρίνης χορηγήθηκε με βάση ένα επιτυχές πρωτόκολλο σε μικρή ομάδα ασθενών, αφού παρατηρήθηκε ότι η ενεργοποίηση του άξονα ασβέστιο-καλσινευρίνη-NFAT εμπλέκεται στην ευπάθεια για το σύνδρομο και για τον σχηματισμό στεφανιαίων ανευρυσμάτων [108],[109], [110].

Μικρές μελέτες έχουν δείξει ότι η κυκλοσπορίνη έχει μερικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ωστόσο είναι μια καλά ανεκτή επιλογή θεραπείας για τις πολύ ανθεκτικές μορφές του συνδρόμου [111]. Περαιτέρω μελέτες είναι ανάγκη να γίνουν προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά της στο βαθμό μείωσης των στεφανιαίων επιπλοκών [1],[112].

Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα

Η επιτυχής χρήση του anakinra έχει περιγραφεί στη θεραπεία του πολύ ανθεκτικού συνδρόμου Kawasaki [113],[114]. Το φάρμακο αυτό εξουδετερώνει τη βιολογική δραστηριότητα της ιντερλευκίνης-1α και της ιντερλευκίνης-1β αναστέλλοντας ανταγωνιστικά τη δέσμευσή τους στον υποδοχέα τύπου I της ιντερλευκίνης-1 (IL-1RI). Περισσότερα δεδομένα χρειάζονται για την αποτελεσματικότητά του στα παιδιά με οξύ σύνδρομο [1].

Αντικατάσταση πλάσματος

Ως αποδοτική θεραπεία έχει χαρακτηριστεί σε ασθενείς ανθεκτικούς στη γ σφαιρίνη ενώ φαίνεται να μειώνει το ποσοστό σχηματισμού ανευρυσμάτων στα στεφανιαία αγγεία [115],[116]. Εξαιτίας των επιπλοκών της θα πρέπει να παραμένει ως θεραπευτική λύση όταν όλες οι εναλλακτικές θεραπείες έχουν αποτύχει [1].

Φάρμακα αυτής της κατηγορίας όπως είναι η κυκλοφωσφαμίδη σε συνδυασμό με από του στόματος στεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί σε ιδιαίτερες περιπτώσεις ασθενών με ιδιαίτερα ανθεκτικό οξύ σύνδρομο Kawasaki [100]. Η συγκεκριμένη θεραπεία χρησιμοποιείται ευρέως σε άλλες σοβαρές αγγειίτιδες. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τη χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης στην αγγειίτιδα Kawasaki επομένως δεν έχουν διαμορφωθεί ακόμη οι συστάσεις για την κατάλληλη και ασφαλή χορήγησή της σε αυτά τα παιδιά. Αξίζει όμως να τονιστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης τους που τα καθιστά αναγκαία μόνο για τις πολύ σοβαρές περιπτώσεις που δεν ανταποκρίνονται σε καμία άλλη θεραπευτική προσπάθεια [1].

5.1.4 Συστάσεις για πρόσθετη θεραπεία στους ανθεκτικούς στη γ σφαιρίνη ασθενείς

1. Μπορεί να γίνει χορήγηση μιας 2^{ης} δόσης ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης (2g/kg) σε ασθενείς με παρατεινόμενο ή επανεμφανιζόμενο εμπύρετο τουλάχιστον 36 ώρες μετά τη χορήγηση της 1^{ης} δόσης [1].
2. Εναλλακτικά της 2^{ης} δόσης γ σφαιρίνης σε αυτά τα παιδιά μπορούν να χορηγηθούν υψηλές δόσεις στεροειδών (συνήθως μεθυλπρεδνιζολόνης 20-30 mg/kg ενδοφλεβίως για 3 ημέρες, με ή χωρίς σταδιακή μείωση της από του στόματος πρεδνιζόνης.
3. Χορήγηση πρεδνιζολόνης ή πρεδνιζόνης (με μεγαλύτερης διάρκειας tapering, π.χ 2-3 εβδομάδες) μαζί με γ σφαιρίνη (2g/kg) και ασπιρίνη μπορεί να γίνει ως εκ νέου θεραπεία στους ασθενείς με παρατεινόμενο ή επανεμφανιζόμενο εμπύρετο ακόμη και μετά τη 1^η δόση γ σφαιρίνης.
4. Η χορήγηση του infliximab (5mg/kg) μπορεί να θεωρείται ως μια εναλλακτική της 2^{ης} δόσης γ σφαιρίνης ή των κορτικοστεροειδών στους ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στην γ σφαιρίνη.
5. Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης πρέπει να λαμβάνεται υπ’όψιν στους ασθενείς με ανθεκτικό Kawasaki, στους οποίους η 2^η δόση γ σφαιρίνης ή το infliximab ή τα στεροειδή έχουν αποτύχει.
6. Η χορήγηση ανοσορρυθμιστικής μονοκλωνικής θεραπείας, κυτταροτοξικών φαρμάκων ή ανταλλαγή πλάσματος μπορούν να λαμβάνονται υπ’όψιν στους ασθενείς με ιδιαίτερα ανθεκτικό σύνδρομο που δεν έχουν ανταποκριθεί στη 2^η δόση γ σφαιρίνης ή στο infliximab ή σε παρατεταμένης διάρκειας χορήγησης στεροειδών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη χώρα μας δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να κάνουν γνωστή την επίπτωση της νόσου Kawasaki στον ελληνικό παιδιατρικό πληθυσμό λόγω των περιορισμένων σε αριθμό και σε χρονική διάρκεια ερευνών που έχουν διεξαχθεί πάνω στη συγκεκριμένη αγγειίτιδα. Γι' αυτό το λόγο προέκυψε η ανάγκη διεξαγωγής της εν λόγω έρευνας με σκοπό να καταγράψει τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιατρικών ασθενών που προσβάλλονται από την αγγειίτιδα Kawasaki στην Ελλάδα καθώς και για να αποσαφηνίσει ποια από αυτά αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Ειδικότερα, κύριος στόχος της μελέτης είναι να εξετάσει τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του παιδιατρικού πληθυσμού στη χώρα μας με την νόσο Kawasaki τα τελευταία 8 χρόνια (από το 2011 έως το 2018). Βασικός σκοπός της ακόμη είναι να καταγραφούν τα συμπτώματα αυτής της συστηματικής αγγειίτιδας, να γίνει σύγκριση των εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων, καθώς και καταγραφή του ακριβούς χρόνου χορήγησης της ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης σε σχέση με την ημέρα νόσου. Επιπρόσθετα, σημειώνεται το είδος της θεραπείας αν περιλαμβάνει ασπιρίνη, αντιθρομβωτικά, κορτικοστεροειδή ή άλλη εναλλακτική, η ανθεκτικότητα της νόσου στη θεραπεία και οι παράγοντες που συσχετίζονται με αυτή, καθώς και οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών ή άλλων επιπλοκών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

7.1. Πληθυσμός & σχεδιασμός μελέτης

Η έρευνά μας αποτελεί αναδρομική μελέτη κοόρτης κατά την οποία καταγράφηκαν τα επιδημιολογικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των παιδιών με νόσο Kawasaki.

Ο πληθυσμός της μελέτης μας ήταν παιδιά ηλικίας 0-14 ετών που διαγνώστηκαν με τη νόσο από την 1η Ιανουαρίου 2011 έως και 31 Δεκέμβρη 2018 στο Νοσοκομείο Παίδων Αγία Σοφία. Η συλλογή των στοιχείων πραγματοποιήθηκε από το αρχείο του Νοσοκομείου Παίδων Αγία Σοφία.

Τα ιατρικά δεδομένα των παιδιατρικών ασθενών που συλλέχθηκαν, κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τα Κριτήρια της Αμερικανικής Καρδιολογικής Ένωσης (AHA) στις υποκατηγορίες τυπική και άτυπη μορφή της νόσου Kawasaki. Πιο συγκεκριμένα, ως διαγνωσμένοι με την τυπική μορφή της νόσου θεωρήθηκαν όσοι παρουσίασαν εμπύρετο για 5 ημέρες με παράλληλη συνύπαρξη 4 από τα 5 κλινικά κριτήρια (αμφοτερόπλευρη μη εξιδρωματική επιπεφυκίτιδα, χειλίτιδα-γλωσσίτιδα, ερυθρότητα και οίδημα παλαμών και πελμάτων που ακολουθείται από απολέπιση, κηλιδοβλατιδώδες ή ερυθρηματώδες εξάνθημα κατά τόπους στον κορμό ή γενικευμένο, τραχηλική λεμφαδενοπάθεια) [1],[3]. Αντίθετα, διαγνωσμένοι με την άτυπη μορφή της αγγειίτιδας Kawasaki θεωρήθηκαν οι ασθενείς που εμφάνισαν εμπύρετο άγνωστης αιτιολογίας διάρκειας 5 ημερών με συνυπάρχοντα 2 ή 3 από τα κυρίαρχα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου [1],[3].

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά με ελλιπή δεδομένα από το ιατρικό τους αρχείο καθώς και παιδιά με ήδη παθολογικά υπερηχοκαρδιογραφήματα ενώ συμπεριλήφθηκαν μόνο όσα εμφάνισαν κλινική εικόνα συμβατή με οξεία προσβολή από την αγγειίτιδα Kawasaki.

7.2 Στατιστική ανάλυση

Για την πολυπαραγοντική συσχέτιση των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών με την αντίσταση στη θεραπεία και τις επιπλοκές της νόσου αντίστοιχα έγινε χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS version 25.

7.3 Ηθική και Δεοντολογία

Προκειμένου να πραγματοποιήσουμε τη συγκεκριμένη μελέτη ζητήσαμε τη συναίνεση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου Παίδων Αγία Σοφία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Κατά τη διάρκεια των 8 χρόνων της μελέτης μας, 64 παιδιά νοσηλεύτηκαν με τη νόσο Kawasaki. Λόγω ελλειπών δεδομένων, 3 παιδιά αποκλείστηκαν από αυτή. Επομένως 61 παιδιά συμπεριλήφθηκαν στην εν λόγω μελέτη, με το 87% αυτών να είναι κάτω των 5 ετών. Ως τυπικά για τη νόσο θεωρήθηκαν τα 31 από αυτά (50,8%, 18 κορίτσια και 13 αγόρια) και άτυπα τα 30 παιδιά (49,2%, 11 κορίτσια και 19 αγόρια). Μόνο ένα παιδί από το οικογενειακό ιστορικό του είχε ένα πρώτο ξάδερφο με προηγούμενη νόσηση από Kawasaki.

Η μέση διάρκεια του εμπυρέτου ήταν 8 ημέρες (διακύμανση 5-17 ημέρες). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια του εμπυρέτου με το τυπικό / άτυπο Kawasaki ($P=0,061$), το φύλο ($P=0,16$), την ηλικία κάτω των 5 ετών ($P=0,81$) και την προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας ($P=0,5$). (Πίνακας 5)

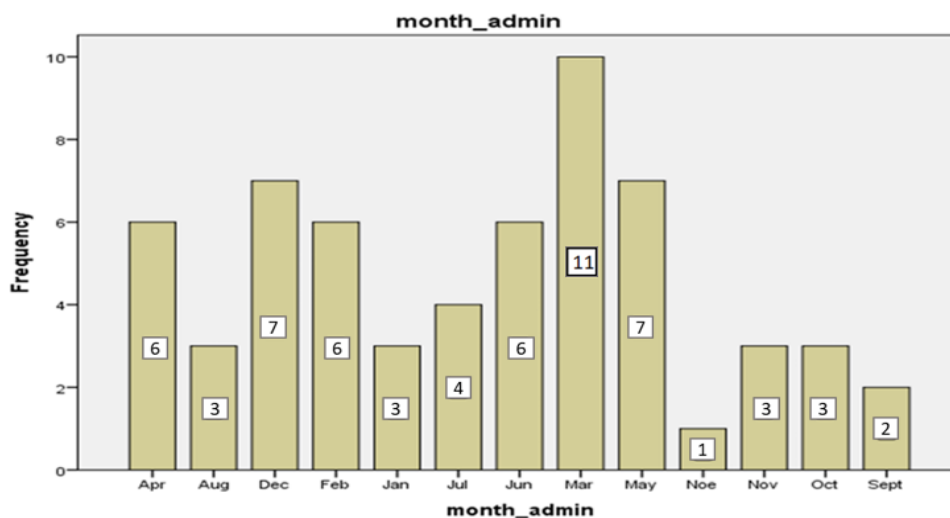
8.2 ΕΠΟΧΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η εμφάνιση των περιστατικών Kawasaki ως προς την εποχική κατανομή έδειξαν ιδιαίτερη αύξηση νωρίς το χειμώνα και την άνοιξη. Στην μελέτη μας ως μήνες αιχμής ήταν ο Μάρτιος (11 παιδιά, 18%), ο Μάιος (7 παιδιά, 11.5%) και ο Δεκέμβριος (7 παιδιά, 11.5%).

Αντίθετα, περιορισμένος αριθμός περιστατικών με τη νόσο καταγράφηκαν το Σεπτέμβρη (2 παιδιά, 3.3%) και το Νοέμβριο (1 παιδί, 1.6%). Σχήμα 2

Ακόμη, παρατηρήσαμε ότι το έτος 2014 διαγιγνώστηκαν τα περισσότερα νέα περιστατικά Kawasaki σε σχέση με τα υπόλοιπα έτη της 8 ετίας της μελέτης. Ακολούθησε το έτος 2018 και έπειτα το 2011 ενώ τα λιγότερα περιστατικά εμφανίστηκαν το 2017. Σχήμα 3

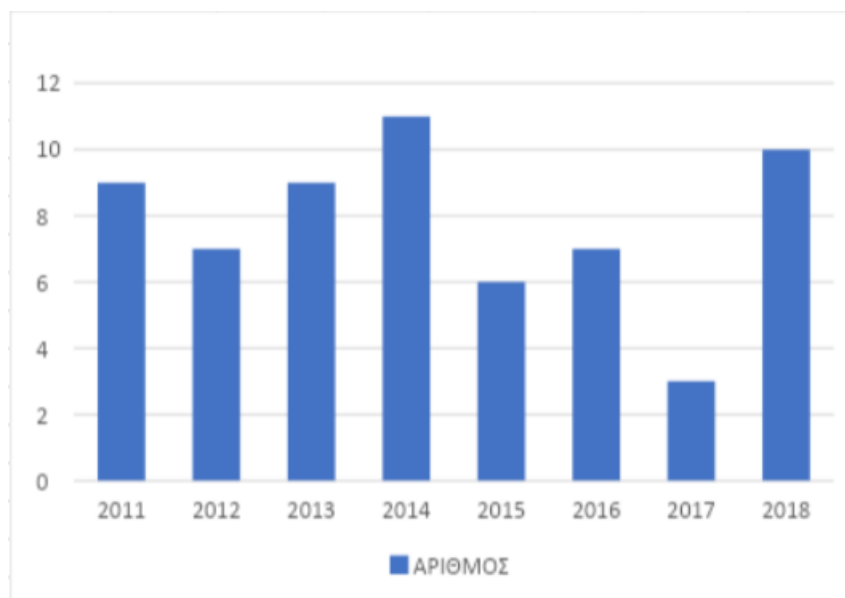
Σχήμα 2. Εποχική κατανομή περιστατικών με νόσο Kawasaki



Κάθετος άξονας: αριθμός νέων περιστατικών Kawasaki

Οριζόντιος άξονας: μήνες

Σχήμα 3. Καταγραφή νέων περιστατικών Kawasaki ανά έτος



Κάθετος άξονας: αριθμός νέων περιστατικών Kawasaki

Οριζόντιος άξονας: έτη

8.3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Σύμφωνα με τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά, οι αυξημένες τιμές των ΤΚΕ και CRP δεν διέφεραν μεταξύ της τυπικής/ άτυπης εκδήλωσης της νόσου ($P>0.05$). Αυξημένες τιμές της SGPT κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν πιο συχνές στον τυπικό πληθυσμό για τη νόσο σε σχέση με τους άτυπους ($P=0.019$). Ακόμη αυξημένες τιμές της SGPT συσχετίστηκαν με επιπλοκές στα στεφανιαία αγγεία ($P=0.027$). Αναλύοντας τον πληθυσμό μας ανά φύλο, μόνο η υπονατριαιμία ήταν πιο συχνή στα κορίτσια (35,7% κορίτσια έναντι 16,7% αγόρια) αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0.09$).

Όσον αφορά τα κλινικά σημεία, οι αλλαγές στο στοματοφαρυγγικό βλεννογόνο και στα χείλια εμφανίστηκαν πιο συχνά στα παιδιά κάτω των 5 ετών ($> 67\%$). Τα πιο επικρατή κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών με τυπικό Kawasaki σε σχέση με τα άτυπα ήταν η επιπεφυκίτιδα ($P=0.000$), το πολύμορφο εξάνθημα ($P=0.001$), η τραχηλική λεμφαδενοπάθεια ($P=0.05$) και οι αλλαγές των άκρων ($P=0.000$). (Πίνακες 6,7)

8.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά μία δόση ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης 2g/kg (IVIG). Η μέση χορήγηση της γινόταν την 7^η μέρα νόσου και για τα δύο φύλα και το τυπικό/ άτυπο Kawasaki. Όσον αφορά τα παιδιά άνω και κάτω των 5 ετών, η μέση μέρα χορήγησης της γ σφαιρίνης ήταν η 7.5. Πάνω από το 98% του πληθυσμού της μελέτης μας έλαβε ταυτόχρονα με τη γ σφαιρίνη και ασπιρίνη 80-100mg/kg (μόνο ένα παιδί δεν έλαβε λόγω έλλειψης ενζύμου G6PD). Πριν την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και τη διάγνωσή τους με την αγγειίτιδα μόλις το 57.4% των παιδιών είχε ήδη λάβει κάποιο αντιβιοτικό. Το είδος των αντιβιοτικών ήταν β λακταμικά (πενικιλίνη ή κεφαλοσπορίνη) που είχε λάβει το 32.8% των παιδιών, ταυτόχρονη χορήγηση β λακταμικού με άλλο αντιβιοτικό στο 19.7% των παιδιών (μακρολίδη ή κλινδαμυκίνη ή πρόσθετος β λακταμικός αναστολέας) και μακρολίδη στο 4.9%. Στα 8/61 παιδιά ο πυρετός δεν υφέθηκε στις 36 ώρες από την έγχυση της γ σφαιρίνης. Τα 7 παιδιά έλαβαν μια 2^η δόση ενδοφλέβιας γ σφαιρίνης (2g/kg) και στο 1 παιδί χορηγήθηκε μεθυλπρεδνιζολόνη. Η ανθεκτικότητα στην ενδοφλέβια γ σφαιρίνη ήταν πιο συχνή στον πληθυσμό των παιδιών με τυπική νόσο σε σχέση με την άτυπη με στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0.031$). Από τους ανθεκτικούς στην IVIG, τα περισσότερα ήταν κορίτσια κάτω των 5 ετών αλλά χωρίς αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό ($P>0.05$).

8.5 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ KAWASAKI

Από τον πληθυσμό της μελέτης μας, 36 παιδιά (59%) παρουσίασαν επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι πιο συχνές ήταν οι αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων (CALs-Coronary Artery Lesions) (26 παιδιά, 42.6%), ακολουθούμενες από τη βαλβιδική δυσλειτουργία (23 παιδιά, 37.7%), την περικαρδίτιδα (11 παιδιά, 18%), τη μυοκαρδίτιδα (4 παιδιά, 6.6%), τα ανευρύσματα (3 παιδιά, 4.9%) και τέλος από την καρδιακή ανεπάρκεια που δεν εμφάνισε κανένας από τους ασθενείς μας. Στη μελέτη μας, η βαλβιδική δυσλειτουργία αναφέρεται σε μετρίου βαθμού ανεπάρκεια της μιτροειδούς (19 παιδιά, 31.1%), ακολουθούμενη από την ανεπάρκεια της τριγλώχινας (14 παιδιά, 23%) και της αορτικής (4 παιδιά, 6.6%). Η συχνότητα των καρδιαγγειακών επιπλοκών ήταν ίδια και για τα δύο φύλα, για τον τύπο της νόσου τυπικό/άτυπο, ενώ υπερτερούσαν στα παιδιά κάτω των 5 ετών (μη στατιστικά σημαντικό). Τα δεδομένα μας αποκάλυψαν ότι από τους 26 ασθενείς με αλλοιώσεις στα στεφανιαία αγγεία (CALs), 23 παιδιά (37.7%) είχαν εκτασία στα στεφανιαία και 3 παιδιά (4.9%) εμφάνισαν ανευρύσματα. Οι ασθενείς με τυπικό Kawasaki, όσοι εμφάνισαν CAL και αυτοί που έλαβαν 2^η δόση γ σφαιρίνης είχαν χαμηλότερο AAR αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Εξαιτίας σοβαρής μυοκαρδίτιδας, 3 παιδιά διακομίστηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, χωρίς την καταγραφή περαιτέρω επιπλοκών κατά την πορεία νόσου ή θανάτων.

Πίνακας 5. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με τυπικό και άτυπο Kawasaki (KD), 2011-2018

Παράμετρος	Πληθυσμός Μελέτης (n = 61) n (%)	Τυπικό KD (n = 31) n (%)	Άτυπο KD (n = 30) n (%)	P value
Κορίτσια	29 (47.5)	18 (58.1)	11 (36.7)	0.094
Αγόρια	32 (52.5)	13 (41.9)	19 (63.3)	0.094
Ηλικία (< 5 ετών)	53 (86.9)	27 (87.1)	26 (86.6)	0.96
Ελληνική Εθνικότητα	48 (78.7)	26 (83.9)	22 (73.3)	0.31

Όπου n: ο αριθμός των ασθενών, P value <0.05

Πίνακας 6. Κλινικά χαρακτηριστικά των παιδιών με τυπικό και άτυπο Kawasaki (KD)

Παράμετρος	Πληθυσμός Μελέτης n = 61 n (%)	Τυπικό Kawasaki (n = 31) n (%)	Άτυπο KD (n = 30) n (%)	P value
Εξάνθημα	49 (80.3)	30 (96.8)	19 (63.3)	0.001
Επιπεφυκίτιδα	47 (77)	30 (96.8)	17 (56.7)	0.000
Αλλαγές στοματοφάρυγγα	58 (95.1)	31 (100)	27 (90)	0.071
Αλλαγές άκρων	41 (67.2)	30 (96.8)	11 (36.7)	0.000
Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια	36 (60)	20 (64.5)	16 (55.2)	0.460

Όπου n: ο αριθμός των ασθενών, P value <0.005

Πίνακας 7. Εργαστηριακά ευρήματα εισαγωγής των ασθενών με τυπικό και άτυπο Kawasaki (KD)

Παράμετρος	Πληθυσμός Μελέτης n = 61 n (%)	Τυπικό Kawasaki (n = 31) n (%)	Άτυπο KD (n = 30) n (%)	P value
CRP ≥30 mg/L	48 (78.7)	24 (77.4)	24 (80)	0.806
ΤΚΕ ≥40 mm/hr	34 (89.5)	20 (100)*	14 (77.8)	0.026
Λευκά ≥15,000/mm ³	25 (41)	12 (38.7)	13 (43.3)	0.714
Αναιμία για την ηλικία	52 (85.2)	28 (90.3)	24 (80)	0.256
Αιμοπετάλια ≥450,000	55 (98.2)	29 (100)	22 (96.3)	0.296
Αυξημένη ALT για την ηλικία	28 (46.7)	19 (61.3)	9 (31)	0.019
Νάτριο ≤130 mmol/L	15 (25.9)	7 (24.1)	8 (27.6)	0.764
Αλβουμίνη ≤3.0 g/dl	10 (18.2)	5 (17.2)	5 (19.2)	0.840
Πυοσφαίρια ούρων ≥10 WBC/κοπ	16 (26.2)	9 (29)	7 (23.3)	0.613
Λόγος SGOT/SGPT (AAR)	30 (50)	18 (60)	12 (40)	0.121

Όπου n: ο αριθμός των ασθενών, P value <0.05

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

9.1 Συνοπτικά αποτελέσματα και σύγκριση με άλλες μελέτες

Η μελέτη αυτή είναι η πιο πρόσφατη που έχει διεξαχθεί στην περιοχή μας και που αφορά τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με τη νόσο Kawasaki στην Ελλάδα. Κατά την διάρκεια της 8χρονης περιόδου, ένας αυξημένος αριθμός άτυπων για τη νόσο περιστατικών διαγνώστηκε σε σύγκριση με αυτόν κατά την προηγούμενη δεκαετία στην περιοχή μας όπως αναφέρθηκε από τους Giannouli et al. [44]

Ωστόσο, στην Ελλάδα η συχνότητα της αγγειίτιδας Kawasaki είναι σταθερά χαμηλή για τα παιδιά κάτω των 5 ετών σε σύγκριση με άλλες Ευρωπαϊκές πόλεις [117],[118].

Τα περισσότερα παιδιά με Kawasaki στον πληθυσμό της μελέτης μας ήταν κάτω των 5 ετών και μόνο ένας μικρός αριθμός αυτών κάτω των 6 μηνών. Αυτό το εύρημα συσχετίζεται με την μεγάλη ευπάθεια των παιδιών κάτω των 5 ετών στις λοιμώξεις [119], [120]). Αντίστοιχα, ο μικρός αριθμός των μεγαλύτερων βρεφών με Kawasaki υποστηρίζει τον προστατευτικό ρόλο των μητρικών αντισωμάτων που μεταφέρονται παθητικά προς αυτά, έναντι των μη γνωστών αντιγόνων [121],[120].

Ως προς τα κλινικά συμπτώματα, το εξάνθημα, η επιπεφυκίτιδα και οι αλλαγές των άκρων παρουσιάστηκαν πιο συχνά στα παιδιά με την τυπική εκδήλωση της νόσου. Τα ευρήματά μας είναι συγκρίσιμα με αυτά των Giannouli et al [44] κυρίως όσον αφορά την υψηλή συχνότητα εμφάνισης της επιπεφυκίτιδας και του εξανθήματος στους τυπικούς της νόσου. Αντίθετα, οι Perrin et al υποστήριξαν ότι η επιπεφυκίτιδα και το εξάνθημα ανευρέθηκαν συχνότερα στον άτυπο πληθυσμό [122]. Με ίδια και ταυτόχρονα υψηλή συχνότητα ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς τυπικών και άτυπων έδειξαν πως εμφανίστηκαν από τις μελέτες των Gorczyca et al [123] και Manlhiot et al [74]. Στην μελέτη μας, παρατηρήσαμε ότι η εποχικότητα των περιστατικών παρουσίασε δύο αιχμές κατά τη διάρκεια του έτους, νωρίς το χειμώνα και την άνοιξη που ακολουθεί την εποχική κατανομή των περιστατικών και άλλων μελετών [44], [124], [125], [120], [126].

Παραπλήσια με την εποχική εμφάνιση των περιστατικών Kawasaki είναι και η εμφάνιση περιστατικών με αναπνευστικές ιογενείς λοιμώξεις στην Ελλάδα, υποστηρίζοντας την γενικά αποδεκτή θεωρία ενός παθογόνου που πυροδοτεί το ανοσοποιητικό σύστημα σε γενετικά προδιαθετιμένα παιδιά [1], [127].

Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να υποδείξουν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, όπως η μικρή ηλικία, το παρατεταμένο εμπύρετο, η χαμηλή συγκέντρωση νατρίου στο αίμα, η αυξημένη CRP και η χαμηλή αλβουμίνη στο αίμα [1],[128],[129,130]. Στην εν λόγω μελέτη δείξαμε ότι η αυξημένη SGPT για την ηλικία συσχετίζεται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών και ότι τα υψηλά της επίπεδα είναι

πολύ πιο συχνά στην τυπική εκδήλωση της νόσου, που έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των Behmadi et al [131].

Μελέτες έχουν προτείνει ότι ο λόγος SGOT/SGPT (AAR) μπορεί να αποτελέσει ένα προγνωστικό εργαλείο ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάντα [132].

Πρόσφατα, οι Wang et al έδειξαν ότι ένα χαμηλό AAR είναι σημαντικό προγνωστικό της φλεγμονής και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη επιπλοκών στις στεφανιαίες αρτηρίες και για την χορήγηση επιπλέον δόσης γ σφαιρίνης [133].

Τα ευρήματά μας ήταν παρόμοια με τη συγκεκριμένη μελέτη, καθώς ο χαμηλός λόγος AAR ήταν πιο συχνός στις τυπικές περιπτώσεις της νόσου, στα παιδιά με CALs και στους ασθενείς με ανθεκτικότητα στην γ σφαιρίνη.

Στον πληθυσμό της μελέτης μας μεγαλύτερη ήταν η επίπτωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών (59%) σε αντίθεση με το αντίστοιχο ποσοστό της προηγούμενης 10 ετίας στην περιοχή μας [44], σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες [134],[135] και στην Τυνησία [136]. Η επίπτωση των CALs (αλλοιώσεις των στεφανιαίων αγγείων) (42.6%) ήταν υψηλότερη από εκείνη που καταγράφηκε στην Ισπανία (23%) [134], στην Ιταλία (21.2%) [137], στην Τουρκία (31%) [138] και στη Βόρεια Αμερική (35%) [139], αλλά ήταν χαμηλότερη από αυτή της Τυνησίας (45.4%) [136].

Μετά την πρωταρχική θεραπεία με γ σφαιρίνη και ασπιρίνη, εκτιμάται ότι ένα 10-20% των παιδιών με αγγειίτιδα Kawasaki θα εμφανίσει υποτροπή του εμπτυρέτου ή δεν θα υποχωρήσει παρά τη χορήγησή τους [130], [140], [1]. Διάφορες μελέτες έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν την ανθεκτικότητα στην γ σφαιρίνη με επιδημιολογικά, κλινικά ή εργαστηριακά χαρακτηριστικά [134], [141], [142], [143]. Στον πληθυσμό μας, η ανθεκτικότητα στη γ σφαιρίνη παρατηρήθηκε στους ασθενείς με την τυπική εκδήλωση της νόσου.

Η συχνότητα των ανθεκτικών ασθενών στην 1^η δόση γ σφαιρίνης (13.6%) ήταν χαμηλότερη από αυτή που καταγράφηκε στη Γερμανία (26.8%) [144], στην Ολλανδία (23.1%) [145], στην Ιαπωνία (17.8%) [6], στην Αυστραλία (16.5%) [146], στις Η.Π.Α (16.3%) [147], στην Ισπανία (15.7%) [134], και στην Τουρκία (15%) [138] αλλά υψηλότερη από αυτή της Νότιας Κορέας (11.8%) [148] και της Σαγκάη (8.4%) [136]. Αυτές οι διαφορές πιθανά να οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες, δεδομένου ότι ο μηχανισμός δράσης της γ σφαιρίνης και το ανοσολογικό υπόβαθρο της αντίστασης στη γ σφαιρίνη παραμένουν ακόμη άγνωστα [1].

9.2 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη αυτή είναι από τις ελάχιστες στη διεθνή βιβλιογραφία που επιχειρεί να αποδώσει το επιδημιολογικό προφίλ των παιδιών που διαγιγνώσκονται με σύνδρομο Kawasaki στην Ελλάδα. Ταυτόχρονα είναι από τις λίγες μελέτες που προσπαθεί να συσχετίσει επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με την πρόκληση καρδιαγγειακών επιπλοκών και με την αντίσταση στη θεραπεία. Η καταγραφή των περιστατικών που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της 8 ετίας αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό πλεονέκτημα καθώς μας επέτρεψε να παρατηρήσουμε την εποχικότητα στην εμφάνιση των νέων διαγνώσεων, και να προσπαθήσουμε να αποδώσουμε την πιθανή αιτιολογία στο επιδημιολογικό προφίλ των ιών της αντίστοιχης εποχής.

Τέλος, το δείγμα των παιδιατρικών ασθενών της μελέτης μας είναι αντιπροσωπευτικό των παιδιών που διαγιγνώσκονται με Kawasaki στην Ελλάδα καθώς τα περισσότερα από αυτά παραπέμπονται από όλα τα περιφερειακά νοσοκομεία στο τεταρτοβάθμιο νοσοκομείο η Αγία Σοφία προς θεραπεία και παιδοκαρδιολογική εκτίμηση.

9.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο αναδρομικός σχεδιασμός της συγκεκριμένης μελέτης έθεσε εγγενείς περιορισμούς. Οι ελλείπουσες τιμές της ΤΚΕ από τα εργαστηριακά επηρέασαν την εκτίμηση της συγκεκριμένης μεταβλητής και την συσχέτισή της με τον τύπο της αγγειίτιδας, τυπική και άτυπη. Επιπρόσθετα από το σύνολο των παιδιών που διαγιγνώσθηκαν με Kawasaki αποκλείστηκαν από τη μελέτη μας 3 παιδιά λόγω σημαντικών ελλείψεων στα ιατρικά αρχεία τόσο των εργαστηριακών τιμών όσο και των καρδιολογικών εκτιμήσεων που ήταν απαραίτητα για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων μας.

9.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, παρατηρούμε πως τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των παιδιατρικών ασθενών με νόσο Kawasaki παραμένουν σταθερά στην περιοχή μας τα τελευταία 18 χρόνια, αφότου τα συγκρίναμε και με την προηγούμενη 10 ετία. Πρόκειται κυρίως για παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, με μεγαλύτερη συγκριτικά προτίμηση προς τους άρρενες.

Αξιοσημείωτο εύρημα της μελέτης μας αποτελεί η ανάδειξη της εποχικότητας της νόσου καθώς τα περισσότερα περιστατικά παρουσιάστηκαν νωρίς το χειμώνα και την άνοιξη, όπως ακριβώς παρατηρήθηκε στην περιοχή μας την προηγούμενη 10 ετία. Το γεγονός αυτό ενισχύει την υπόθεση πως πιθανά υπάρχει αλληλένδετη συσχέτιση ανάμεσα στο επιδημιολογικό προφίλ των αναπνευστικών ιών που ενδημούν στη χώρα μας τις εποχές αυτές και στην πρόκληση του συνδρόμου.

Σημαντικός εργαστηριακός δείκτης αναδείχτηκε η SGPT που συσχετίστηκε με την τυπική μορφή της νόσου, την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών και την αντίσταση στη γ σφαιρίνη. Ως προς τα κλινικά ευρήματα, το εξάνθημα, η επιπεφυκίτιδα, οι αλλαγές των άκρων, και η τραχηλική λεμφαδενοπάθεια παρουσιάστηκαν πιο συχνά στα παιδιά με την τυπική εκδήλωση της νόσου. Ακόμη, στα παιδιά <5ετών φάνηκε πως η εμφάνιση αλλοιώσεων στο στοματοφαρυγγικό βλεννογόνο και στα χείλη ήταν από τις πιο συχνές.

Ιδιαίτερα σημαντικά ευρήματα αποτελούν η αύξηση των άτυπων μορφών του συνδρόμου και η συνοδή αύξηση των καρδιαγγειακών επιπλοκών που υποδεικνύουν την μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση του κλινικού ιατρού προς τη διάγνωση της εν λόγω αγγειίτιδας, όπως και την αναγκαιότητα έγκαιρης έναρξης θεραπείας επί υποψίας της.

Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των επιπλοκών αφορούσαν σε αλλοιώσεις στα στεφανιαία αγγεία και ένα πολύ μικρό ποσοστό αλλά ωστόσο υπαρκτό σε μεγάλα ανευρύσματα. Η πρόκλησή των ανωτέρω δεν φάνηκε να συσχετίζεται με το φύλο, με τον τύπο του συνδρόμου αλλά φάνηκε να υπερτερεί στα παιδιά ηλικίας <5ετών.

Ακόμη, στην μελέτη μας όσα παιδιά εμφάνισαν ανθεκτικότητα στη γ σφαιρίνη ήταν όσα είχαν τυπικό Kawasaki.

Τα ανωτέρω δείχνουν ότι οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι ενήμεροι για την επιδημιολογία του συνδρόμου Kawasaki στην Ελλάδα όσο και για την αυξημένη επίπτωσή του στο καρδιαγγειακό. Σε περίπτωση παρατεινόμενου εμπυρέτου πάνω από 5 ημέρες οφείλουν να εντάξουν στη διαφορική διάγνωση το σύνδρομο Kawasaki ώστε να γίνει άμεση έναρξη της κατάλληλης αγωγής προκειμένου να αποφευχθούν οι επιπλοκές του.

Περισσότερες προοπτικές πολυκλινικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών είναι αναγκαίες προκειμένου να εκτιμηθούν και να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα της έρευνάς μας.

Η έρευνα αυτή παρά το γεγονός ότι ξεκίνησε και ολοκληρώθηκε πριν την περίοδο της πανδημίας, περιλαμβάνει πολύτιμα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και μπορεί να συνεισφέρει στη μελέτη και σύγκριση με τα περιστατικά MISc (Multisystem Inflammatory Syndrome in children) που εμφανίστηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό και έχουν ως αιτιολογικό παράγοντα τον ιό SARS-CoV-2.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

1. McCrindle, B.W., et al., *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association*. Circulation, 2017. **135**(17): p. e927-e999.
2. Bachlava, E., et al., *Management of coronary artery aneurysms using abciximab in children with Kawasaki disease*. Int J Cardiol, 2016. **220**: p. 65-9.
3. Newburger, J.W., 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*. Pediatrics, 2004. **114**(6): p. 1708-1733.
4. Adnan S. Dajani, M., Chairman; Kathryn A. Taubert, PhD; Michael A. Gerber, MD, et al., *Diagnosis and Therapy of Kawasaki Disease in Children*. 1993.
5. Rowley, A.H. and S.T. Shulman, *The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease*. Front Pediatr, 2018. **6**: p. 374.
6. Makino, N., et al., *Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016*. Pediatr Int, 2019. **61**(4): p. 397-403.
7. Holman, R.C., et al., *Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(6): p. 483-8.
8. Chang, R.K., *The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997*. Pediatrics, 2003. **111**(5 Pt 1): p. 1124-5.
9. Holman, R.C., et al., *Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000*. Pediatrics, 2003. **112**(3 Pt 1): p. 495-501.
10. Maddox, R.A., et al., *Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan*. Pediatr Int, 2015. **57**(6): p. 1116-20.
11. Burns, J.C., et al., *Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e74529.
12. Burns, J.C., et al., *Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group*. J Pediatr, 1991. **118**(5): p. 680-6.
13. Treadwell, T.A., et al., *Investigation of Kawasaki syndrome risk factors in Colorado*. Pediatr Infect Dis J, 2002. **21**(10): p. 976-8.
14. Brosius, C.L., et al., *Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J, 1988. **7**(12): p. 863-6.
15. Yanagawa, H., et al., *Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan*. Pediatrics, 1998. **102**(6): p. E65.
16. Makino, N., et al., *Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey*. J Epidemiol, 2015. **25**(3): p. 239-45.
17. Daniels, L.B., et al., *Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia*. Circulation, 2012. **125**(20): p. 2447-53.
18. Franco, A., et al., *Memory T-cells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kawasaki disease*. Autoimmunity, 2010. **43**(4): p. 317-24.
19. Rowley, A.H., et al., *RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease*. PLoS One, 2008. **3**(2): p. e1582.
20. Rowley, A.H., et al., *Ultrastructural, immunofluorescence, and RNA evidence support the hypothesis of a "new" virus associated with Kawasaki disease*. J Infect Dis, 2011. **203**(7): p. 1021-30.
21. Brown, T.J., et al., *CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease*. J Infect Dis, 2001. **184**(7): p. 940-3.
22. Rowley, A.H., et al., *The transcriptional profile of coronary arteritis in Kawasaki disease*. BMC Genomics, 2015. **16**: p. 1076.
23. Amano, S., et al., *General pathology of Kawasaki disease. On the morphological alterations corresponding to the clinical manifestations*. Acta Pathol Jpn, 1980. **30**(5): p. 681-94.

24. Fujiwara, H. and Y. Hamashima, *Pathology of the heart in Kawasaki disease*. Pediatrics, 1978. **61**(1): p. 100-7.
25. Amano, S., F. Hazama, and Y. Hamashima, *Pathology of Kawasaki disease: I. Pathology and morphogenesis of the vascular changes*. Jpn Circ J, 1979. **43**(7): p. 633-43.
26. Naoe, S., et al., *Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions*. Acta Pathol Jpn, 1991. **41**(11): p. 785-97.
27. Landing, B.H. and E.J. Larson, *Pathological features of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome)*. Am J Cardiovasc Pathol, 1987. **1**(2): p. 218-29.
28. Sasaguri, Y. and H. Kato, *Regression of aneurysms in Kawasaki disease: a pathological study*. J Pediatr, 1982. **100**(2): p. 225-31.
29. *Diagnostic guidelines for Kawasaki disease*. Circulation, 2001. **103**(2): p. 335-6.
30. Eberhard, B.A., et al., *Psoriatic eruption in Kawasaki disease*. J Pediatr, 2000. **137**(4): p. 578-80.
31. Burns, J.C., et al., *Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome*. Pediatr Infect Dis, 1985. **4**(3): p. 258-61.
32. Smith, L.B., J.W. Newburger, and J.C. Burns, *Kawasaki syndrome and the eye*. Pediatr Infect Dis J, 1989. **8**(2): p. 116-8.
33. Ohno, S., et al., *Ocular manifestations of Kawasaki's disease (mucocutaneous lymph node syndrome)*. Am J Ophthalmol, 1982. **93**(6): p. 713-7.
34. Kanegaye, J.T., et al., *Lymph-node-first presentation of Kawasaki disease compared with bacterial cervical adenitis and typical Kawasaki disease*. J Pediatr, 2013. **162**(6): p. 1259-63, 1263.e1-2.
35. Kim, J.H., et al., *Detection rate and clinical impact of respiratory viruses in children with Kawasaki disease*. Korean J Pediatr, 2012. **55**(12): p. 470-3.
36. Benseler, S.M., et al., *Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome*. Pediatrics, 2005. **116**(6): p. e760-6.
37. Turnier, J.L., et al., *Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease*. Pediatrics, 2015. **136**(3): p. e609-14.
38. Jaggi, P., et al., *Human adenovirus infection in Kawasaki disease: a confounding bystander?* Clin Infect Dis, 2013. **56**(1): p. 58-64.
39. Rowley, A.H. and S.T. Shulman, *Editorial Commentary: Missing the Forest for the Trees: Respiratory Viral Assays in Patients with Kawasaki Disease*. Clinical Infectious Diseases, 2012. **56**(1): p. 65-66.
40. Onouchi, Y., et al., *Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease*. Hum Mol Genet, 2010. **19**(14): p. 2898-906.
41. Onouchi, Y., et al., *A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease*. Nat Genet, 2012. **44**(5): p. 517-21.
42. Uehara, R., et al., *Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(5): p. 430-3.
43. Tremoulet, A.H., et al., *Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(12): p. 1022-6.
44. Giannouli, G., et al., *Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period*. Pediatr Cardiol, 2013. **34**(6): p. 1476-81.
45. Dengler, L.D., et al., *Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J, 1998. **17**(6): p. 478-81.
46. Printz, B.F., et al., *Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(1): p. 86-92.
47. Dominguez, S.R., et al., *Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease*. Pediatr Infect Dis J, 2012. **31**(12): p. 1217-20.
48. Crystal, M.A., et al., *Coronary artery dilation after Kawasaki disease for children within the normal range*. Int J Cardiol, 2009. **136**(1): p. 27-32.
49. Dallaire, F., et al., *Marked variations in serial coronary artery diameter measures in Kawasaki disease: a new indicator of coronary involvement*. J Am Soc Echocardiogr, 2012. **25**(8): p. 859-65.
50. Muniz, J.C., et al., *Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(2): p. 239-44.
51. Bratincsak, A., et al., *Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with Fever*. Pediatr Infect Dis J, 2012. **31**(9): p. 924-6.

52. Harada, M., et al., *Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease*. *Histopathology*, 2012. **61**(6): p. 1156-67.
53. Orenstein, J.M., et al., *Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study*. *PLoS One*, 2012. **7**(6): p. e38998.
54. Ravekes, W.J., et al., *Aortic root dilation in Kawasaki disease*. *Am J Cardiol*, 2001. **87**(7): p. 919-22.
55. Gatterer, P., et al., *Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome*. *Intensive Care Med*, 2012. **38**(5): p. 872-8.
56. Kanegaye, J.T., et al., *Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome*. *Pediatrics*, 2009. **123**(5): p. e783-9.
57. Dominguez, S.R., et al., *Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study*. *Pediatrics*, 2008. **122**(4): p. e786-90.
58. Hoshino, S., E. Tsuda, and O. Yamada, *Characteristics and Fate of Systemic Artery Aneurysm after Kawasaki Disease*. *J Pediatr*, 2015. **167**(1): p. 108-12.e1-2.
59. Tomita, S., et al., *Peripheral Gangrene Associated with Kawasaki Disease*. *Clinical Infectious Diseases*, 1992. **14**(1): p. 121-126.
60. Gomez-Moyano, E., et al., *Kawasaki disease complicated by cutaneous vasculitis and peripheral gangrene*. *J Am Acad Dermatol*, 2011. **64**(5): p. e74-5.
61. Capannari, T.E., et al., *Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease*. *J Am Coll Cardiol*, 1986. **7**(2): p. 355-60.
62. Margossian, R., et al., *Predictors of coronary artery visualization in Kawasaki disease*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011. **24**(1): p. 53-9.
63. Fuse, S., et al., *Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children*. *Pediatr Int*, 2010. **52**(6): p. 876-82.
64. *Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version*. *Circ J*, 2014. **78**(10): p. 2521-62.
65. Poon, L.K., K.S. Lun, and Y.M. Ng, *Facial nerve palsy and Kawasaki disease*. *Hong Kong Med J*, 2000. **6**(2): p. 224-6.
66. de Zorzi, A., et al., *Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease*. *J Pediatr*, 1998. **133**(2): p. 254-8.
67. Newburger, J.W., et al., *A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome*. *N Engl J Med*, 1991. **324**(23): p. 1633-9.
68. Mori, M., et al., *Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease*. *Mod Rheumatol*, 2004. **14**(5): p. 361-6.
69. Newburger, J.W., et al., *The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin*. *N Engl J Med*, 1986. **315**(6): p. 341-7.
70. Terai, M. and S.T. Shulman, *Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose*. *J Pediatr*, 1997. **131**(6): p. 888-93.
71. Furusho, K., et al., *High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease*. *Lancet*, 1984. **2**(8411): p. 1055-8.
72. Burns, J.C. and A. Franco, *The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease*. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015. **11**(7): p. 819-25.
73. Kemmotsu, Y., et al., *Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2011. **9**: p. 28.
74. Manlhiot, C., et al., *Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin*. *Eur J Pediatr*, 2012. **171**(4): p. 657-62.
75. Newburger, J.W., et al., *Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(7): p. 663-75.
76. Baumer, J.H., et al., *Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(4): p. Cd004175.
77. Catella-Lawson, F., et al., *Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(25): p. 1809-17.
78. Kijima, Y., et al., *A trial procedure to prevent aneurysm formation of the coronary arteries by steroid pulse therapy in Kawasaki disease*. *Jpn Circ J*, 1982. **46**(11): p. 1239-42.

79. Shinohara, M., et al., *Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease*. J Pediatr, 1999. **135**(4): p. 465-9.
80. Inoue, Y., et al., *A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome*. J Pediatr, 2006. **149**(3): p. 336-341.
81. Okada, K., et al., *Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease*. Eur J Pediatr, 2009. **168**(2): p. 181-5.
82. Egami, K., et al., *Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease*. J Pediatr, 2006. **149**(2): p. 237-40.
83. Ogata, S., et al., *Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial*. Pediatrics, 2012. **129**(1): p. e17-23.
84. Matsubara, T., S. Furukawa, and K. Yabuta, *Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions*. Clin Immunol Immunopathol, 1990. **56**(1): p. 29-36.
85. Weiss, J.E., et al., *Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease*. J Rheumatol, 2004. **31**(4): p. 808-10.
86. Burns, J.C., et al., *Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease*. J Pediatr, 2008. **153**(6): p. 833-8.
87. Hirono, K., et al., *Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease*. Pediatr Res, 2009. **65**(6): p. 696-701.
88. Tremoulet, A.H., et al., *Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1731-1738.
89. Choueiter, N.F., et al., *Prospective open-label trial of etanercept as adjunctive therapy for kawasaki disease*. J Pediatr, 2010. **157**(6): p. 960-966.e1.
90. Tremoulet, A.H., et al., *Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease*. J Pediatr, 2008. **153**(1): p. 117-21.
91. Bar-Meir, M., et al., *Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Children With Kawasaki Disease*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2018. **7**(1): p. 25-29.
92. Burns, J.C., et al., *Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group*. Pediatr Infect Dis J, 1998. **17**(12): p. 1144-8.
93. Durongpisitkul, K., et al., *Immunoglobulin Failure and Retreatment in Kawasaki Disease*. Pediatric Cardiology, 2003. **24**(2): p. 145-148.
94. Uehara, R., et al., *Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan*. Pediatr Infect Dis J, 2008. **27**(2): p. 155-60.
95. Khor, C.C., et al., *Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCA4 for Kawasaki disease*. J Med Genet, 2011. **48**(7): p. 467-72.
96. Shendre, A., et al., *High-density genotyping of immune loci in Kawasaki disease and IVIG treatment response in European-American case-parent trio study*. Genes & Immunity, 2014. **15**(8): p. 534-542.
97. Shrestha, S., et al., *Functional FCGR2B gene variants influence intravenous immunoglobulin response in patients with Kawasaki disease*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(3): p. 677-80.
98. Sundel, R.P., et al., *Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease*. J Pediatr, 1993. **123**(4): p. 657-9.
99. Shulman, S.T., *Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease?* J Pediatr, 2003. **142**(6): p. 601-3.
100. Wallace, C.A., et al., *Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease*. Pediatrics, 2000. **105**(6): p. E78.
101. Wright, D.A., et al., *Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids*. J Pediatr, 1996. **128**(1): p. 146-9.
102. Dale, R.C., et al., *Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin*. J Pediatr, 2000. **137**(5): p. 723-6.
103. Lang, B.A., et al., *Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease*. J Rheumatol, 2006. **33**(4): p. 803-9.
104. Miura, M., et al., *Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy*. Paediatr Child Health, 2011. **16**(8): p. 479-84.
105. Han, R.K., et al., *Recognition and management of Kawasaki disease*. Cmaj, 2000. **162**(6): p. 807-12.
106. Son, M.B., et al., *Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study*. J Pediatr, 2011. **158**(4): p. 644-649.e1.

107. Sonoda, K., et al., *Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease*. J Pediatr, 2014. **164**(5): p. 1128-1132.e1.
108. Khor, C.C., et al., *Genome-wide association study identifies FCGR2A as a susceptibility locus for Kawasaki disease*. Nat Genet, 2011. **43**(12): p. 1241-6.
109. Shimizu, C., et al., *Genetic Variation in the SLC8A1 Calcium Signaling Pathway Is Associated With Susceptibility to Kawasaki Disease and Coronary Artery Abnormalities*. Circ Cardiovasc Genet, 2016. **9**(6): p. 559-568.
110. Tremoulet, A.H., et al., *Calcineurin inhibitor treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease*. J Pediatr, 2012. **161**(3): p. 506-512.e1.
111. Suzuki, H., et al., *Cyclosporin A treatment for Kawasaki disease refractory to initial and additional intravenous immunoglobulin*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(10): p. 871-6.
112. Hamada, H., et al., *Inflammatory cytokine profiles during Cyclosporin treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease*. Cytokine, 2012. **60**(3): p. 681-5.
113. Shafferman, A., J.D. Birmingham, and R.Q. Cron, *High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report*. Pediatr Rheumatol Online J, 2014. **12**: p. 26.
114. Cohen, S., et al., *A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(12): p. 2059-61.
115. Hokosaki, T., et al., *Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease*. Pediatr Int, 2012. **54**(1): p. 99-103.
116. Imagawa, T., et al., *Plasma exchange for refractory Kawasaki disease*. Eur J Pediatr, 2004. **163**(4-5): p. 263-4.
117. Kim, T., et al., *Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease*. Eur J Pediatr, 2007. **166**(5): p. 421-5.
118. Singh, S., P. Vignesh, and D. Burgner, *The epidemiology of Kawasaki disease: a global update*. Arch Dis Child, 2015. **100**(11): p. 1084-8.
119. Galeotti, C., et al., *Kawasaki disease: aetiopathogenesis and therapeutic utility of intravenous immunoglobulin*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(6): p. 441-8.
120. Agarwal, S. and D.K. Agrawal, *Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies*. Expert Rev Clin Immunol, 2017. **13**(3): p. 247-258.
121. Lee, K.Y., J.W. Han, and J.S. Lee, *Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to variants of normal environmental flora*. Med Hypotheses, 2007. **69**(3): p. 642-51.
122. Perrin, L., et al., *Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(5): p. 481-5.
123. Gorczyca, D., et al., *The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish centers: a retrospective study*. Rheumatol Int, 2014. **34**(6): p. 875-80.
124. Ghimire, L.V., et al., *An update on the epidemiology, length of stay, and cost of Kawasaki disease hospitalisation in the United States*. Cardiol Young, 2019. **29**(6): p. 828-832.
125. Holman, R.C., et al., *Kawasaki syndrome hospitalizations among children in the United States, 1988-1997*. Pediatrics, 2003. **111**(2): p. 448.
126. Dimitriades, V.R., A.G. Brown, and A. Gedalia, *Kawasaki disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management*. Curr Rheumatol Rep, 2014. **16**(6): p. 423.
127. Yim, D., et al., *Update on Kawasaki disease: epidemiology, aetiology and pathogenesis*. J Paediatr Child Health, 2013. **49**(9): p. 704-8.
128. Soriano-Ramos, M., et al., *Risk of coronary artery involvement in Kawasaki disease*. Arch Argent Pediatr, 2016. **114**(2): p. 107-13.
129. TaeYeun Kim, W.C., Chan-Wook Woo,, J.L. ByungMin Choi, KwangChul Lee,, and J.L. ChangSung Son, *Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease*. Eur J Pediatr (2007), 2006. **166**:421–425.
130. Nakamura, Y., et al., *Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006*. J Epidemiol, 2008. **18**(4): p. 167-72.
131. Behmadi, M., B. Alizadeh, and A. Malek, *Comparison of Clinical Symptoms and Cardiac Lesions in Children with Typical and Atypical Kawasaki Disease*. Med Sci (Basel), 2019. **7**(4).
132. Stephen F Weng, J.K., Indra Neil Guha, Nadeem Qureshi, *The value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in cardiovascular disease risk assessment*. Open Heart, 2015. **2**:e000272(1): p. e000272.

133. Wang, J., et al., *Association between Alanine Aminotransferase/Aspartate Aminotransferase Ratio (AST/ALT Ratio) and Coronary Artery Injury in Children with Kawasaki Disease*. *Cardiol Res Pract*, 2020. **2020**: p. 8743548.
134. Fernandez-Cooke, E., et al., *Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011-2016): KAWA-RACE study group*. *PLoS One*, 2019. **14**(5): p. e0215665.
135. Mauro, A., et al., *Kawasaki disease: an epidemiological study in central Italy*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016. **14**(1): p. 22.
136. Ben Chehida, A., et al., *High Frequency of Cardiovascular Complications in Tunisian Kawasaki Disease Patients: Need for a Further Awareness*. *J Trop Pediatr*, 2019. **65**(3): p. 217-223.
137. Fabi, M., et al., *Gastrointestinal presentation of Kawasaki disease: A red flag for severe disease?* *PLoS One*, 2018. **13**(9): p. e0202658.
138. Arslanoglu Aydin, E., et al., *The factors affecting the disease course in Kawasaki disease*. *Rheumatol Int*, 2019. **39**(8): p. 1343-1349.
139. Dionne, A., et al., *Treatment Intensification in Patients With Kawasaki Disease and Coronary Aneurysm at Diagnosis*. *Pediatrics*, 2019. **143**(6).
140. Son, M.B., et al., *Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006*. *Pediatrics*, 2009. **124**(1): p. 1-8.
141. Sano, T., et al., *Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment*. *Eur J Pediatr*, 2007. **166**(2): p. 131-7.
142. Wu, S., et al., *Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease in children*. *World J Pediatr*, 2020.
143. Liu, G., S. Wang, and Z. Du, *Risk Factors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children With Kawasaki Disease: A Meta-Analysis of Case-Control Studies*. *Front Pediatr*, 2020. **8**: p. 187.
144. Jakob, A., et al., *Kawasaki Disease in Germany: A Prospective, Population-based Study Adjusted for Underreporting*. *Pediatr Infect Dis J*, 2016. **35**(2): p. 129-34.
145. Tacke, C.E., et al., *Five years of Kawasaki disease in the Netherlands: a national surveillance study*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33**(8): p. 793-7.
146. Saundankar, J., et al., *The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia*. *Pediatrics*, 2014. **133**(4): p. e1009-14.
147. Moffett, B.S., et al., *Epidemiology of immunoglobulin resistant Kawasaki disease: results from a large, national database*. *Pediatr Cardiol*, 2015. **36**(2): p. 374-8.
148. Kim, G.B., *Reality of Kawasaki disease epidemiology*. *Korean J Pediatr*, 2019. **62**(8): p. 292-296.

BIBΛΙΑ

1. Kurotobi S.,Nagai T.,Sano T., *Coronary diameter in normal infants , children and patients with Kawasaki disease ,* *Pediatr Int*: 44:1-4 , 2002

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΘΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΥΓΕΙΑΣ
ΑΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΠΡΟΣ: κ. ΖΩΗ ΚΑΝΤΑ

ΑΠΟΣΠΑΣΜΑ ΠΡΑΚΤΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΕΩΣ 04-09-19

ΠΑΡΟΝΤΕΣ :

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ-ΓΑΝΤΕΝΒΕΙΝ, ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ,
Καθηγήτρια-Διευθύντρια Α' Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
ΔΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, ΜΕΛΟΣ, Δ/ντρια ΕΣΥ Καρδιολογίας
ΕΥΘΥΜΙΑ ΤΣΙΝΑ, ΜΕΛΟΣ, Επιμελήτρια Α' Οφθαλμολογίας
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΝΑΣΤΑΣΟΠΟΥΛΟΣ, ΑΝΑΠΛ. ΜΕΛΟΣ, Επιμελητής Β' Οδοντιατρικής
ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΠΑΣΩΤΗΡΙΟΥ, ΜΕΛΟΣ, Δ/ντής Βιοχημικού Εργαστηρίου
ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ ΒΛΑΧΙΩΤΗ, ΜΕΛΟΣ, ΠΕ Νοσηλεύτριας
ΣΤΑΥΡΟΣ ΚΑΛΛΙΒΩΚΑΣ, ΜΕΛΟΣ, ΤΕ Ραδιολογίας-Ακτινολογίας

ΘΕΜΑ : Έγκριση διεξαγωγής μελέτης με τίτλο «Επιδημιολογία Συνδρόμου Kawasaki σε Τεταρτοβάθμιο Νοσοκομείο»

Επιστημονικά Υπεύθυνος: κ. ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΙΧΟΣ, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής- Λοιμωξιολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΣΧΕΤ. : Αρ.πρωτ. 14207/24-06-19

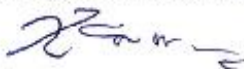
Το Επιστημονικό Συμβούλιο κατά την συνεδρίασή του στις 04 Σεπτεμβρίου 2019 έλαβε υπόψη του την ανωτέρω αίτηση της μεταπτυχιακής φοιτήτριας στο ΠΜΣ «Γενική και Εξειδικευμένη Παιδιατρική: Κλινική Πράξη και Έρευνα» της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ κ. Ζωής Καντά, που αφορά στην έγκριση διεξαγωγής μελέτης με τίτλο «Επιδημιολογία Συνδρόμου Kawasaki σε Τεταρτοβάθμιο Νοσοκομείο».

Ύστερα από μελέτη και αναλυτική συζήτηση, διαπιστώθηκε ότι η ανωτέρω μελέτη, η οποία εκπονείται στα πλαίσια της διπλωματικής της εργασίας, πληροί όλες τις προϋποθέσεις για τη διεξαγωγή της και όπως αναφέρεται δεν υπάρχει οικονομική επιβάρυνση για το νοσοκομείο.

Κατόπιν τούτων, σύμφωνα με το Επιστημονικό Συμβούλιο εισηγείται την έγκριση διεξαγωγής της ανωτέρω μελέτης, καθώς και την έγκριση των συνοδευτικών εγγράφων. Συγκεκριμένα:

1. Πρωτόκολλο μελέτης

Η ΠΡΟΕΔΡΟΣ
ΤΟΥ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ



ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ-ΓΑΝΤΕΝΒΕΙΝ
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ
Α' ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ