

## KARDIOLOGIA

# Ryzyko miażdżycy po przebytej chorobie Kawasaki

**Źródło:** (1) McCrindle BW, McIntyre S, Kim C, et al. Are patients after Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis. *J Pediatr.* 2007;151(3):244-248; doi:10.1016/j.jpeds.2007.03.056. (2) Dalla Pozza R, Bechtold S, Urschel S, et al. Subclinical atherosclerosis, but normal autonomic function after Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2007;151(3):239-243; doi:10.1016/j.jpeds.2007.03.057

McCrindle i wsp. z University of Toronto postanowili ocenić, czy u dzieci z chorobą Kawasaki w wywiadzie stwierdza się bardziej nasilone czynniki ryzyka i nieprawidłowości wskazujące na wczesną miażdżycę.

Pacjentów w wieku 10-20 lat wybrano z bazy danych obejmującej wszystkich chorych na chorobę Kawasaki leczonych w Hospital for Sick Children w latach 1982-1998. Wybrano ich losowo z trzech grup chorych wyróżnionych w zależności od stopnia zajęcia tętnic wieńcowych. Jednocześnie z miejscowej społeczności rekrutowano do grupy kontrolnej zdrowe osoby w podobnym wieku. Przeanalizowano dokumentację medyczną chorych na chorobę Kawasaki w celu określenia charakterystyki ostrego epizodu choroby, w tym początkowego zajęcia tętnic wieńcowych, zastosowanego leczenia oraz obecnego obrazu układu sercowo-naczyniowego.

Uwzględniono różne czynniki ryzyka miażdżycy, w tym niedawne i przebyte choroby, palenie tytoniu i ekspozycję na dym tytoniowy, stosowanie leków i wywiady rodzinne. U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie przedmiotowe i wykonano badania laboratoryjne. Reaktywność tętnicy ramiennej mierzoną jej rozkurczem zależnym od wzrostu przepływu (flow-mediated dilation, FMD) oraz odpowiedzią na nitroglicerynę oceniano w naczyniowym badaniu ultrasonograficznym.

Do badania włączono ogółem 52 chorych na chorobę Kawasaki. Dwie trzecie badanej grupy stanowili mężczyźni. Średni wiek w chwili wystąpienia ostrego epizodu choroby wynosił cztery lata, a u 96% wystąpiła typowa choroba Kawasaki. Leczenie obejmowało kwas acetylosalicylowy u 92% pacjentów oraz dożylnie podawanie gammaglobulin u 64%. Zajęcie tętnic wieńcowych w czasie ostrego epizodu choroby wiązało się z wystąpieniem tętniaków u 37% pacjentów, tylko poszerzenia naczyń u 16%, a u 47% nie stwierdzono zajęcia tętnic wieńcowych. Średni czas od wystąpienia ostrego epizodu choroby Kawasaki do oceny w omawianym badaniu wyniósł  $11,2 \pm 3,7$  roku.

Ocena tętnic wieńcowych podczas badania wykazała brak zajęcia tych naczyń u 30 pacjentów, regresję tętniaków u 16 oraz utrzymujące się tętniaki u 6. Charakterysty-

ka chorych na chorobę Kawasaki i 60 osób z grupy kontrolnej była podobna pod względem większości parametrów demograficznych i czynników ryzyka miażdżycy, chociaż w grupie z chorobą Kawasaki stwierdzono tendencję do spędzania większej ilości czasu na zajęciach niewymagających aktywności fizycznej, natomiast u większego odsetka osób w grupie kontrolnej stwierdzono otyłość u matek i hiperlipidemię u ojców. W porównaniu z grupą kontrolną u chorych na chorobę Kawasaki stwierdzono większe średnie stężenie hemoglobiny  $A_{1c}$ , mniejsze średnie stężenie apolipoproteiny A1 oraz mniejsze średnie wartości ciśnienia tętniczego. Reaktywność tętnicy ramiennej nie różniła się istotnie między chorymi a grupą kontrolną.

Wśród chorych na chorobę Kawasaki w wywiadzie nie stwierdzono istotnego związku między kategorią zajęcia tętnic wieńcowych a takimi czynnikami, jak wiek, płeć, liczba dni występowania gorączki, liczba spełnionych kryteriów diagnostycznych, wyniki badań laboratoryjnych, leczenie dożylnymi gammaglobulinami lub kwasem acetylosalicylowym oraz reaktywność tętnicy ramiennej oceniana na podstawie FMD, będącego parametrem zależnym od czynności śródbłonna. Autorzy doszli do wniosku, że u pacjentów po przebytej chorobie Kawasaki stopień zaję-

cia tętnic wieńcowych nie wydaje się istotnie związany z czynnością śródbłonka w krążeniu systemowym, nawet po uwzględnieniu czynników ryzyka miażdżycy. Wydaje się, że po przebytej chorobie Kawasaki nie występuje dysfunkcja śródbłonka tętnic krążenia systemowego.

W drugiej omawianej pracy Dalla Pozza i wsp. z Ludwig-Maximilians-Universität w Monachium ocenili czynniki ryzyka miażdżycy i nadciśnienia tętniczego w krążeniu systemowym u pacjentów z chorobą Kawasaki w wywiadzie. Do badania włączano dzieci i nastolatki, które w przeszłości były hospitalizowane w ośrodku referencyjnym z powodu choroby Kawasaki, a następnie ambulatoryjnie obserwowane w przychodni dla pacjentów po przebytej chorobie.

Grupa kontrolna składała się z przyjaciół dzieci z chorobą Kawasaki oraz dzieci kierowanych na ocenę kardiologiczną do tego samego ośrodka. Wywiad rodziny dotyczący choroby wieńcowej i udaru mózgu oceniano za pomocą kwestionariusza. U wszystkich uczestników przeprowadzono badanie przedmiotowe i wykonano badania laboratoryjne. Grubość błony wewnętrznej i środkowej (intima-media thickness, IMT) w tętnicy szyjnej wspólnej, będącą wskaźnikiem subklinicznej miażdżycy, mierzono w badaniu ultrasonograficznym. Czułość odruchu z baroreceptorów, którą można wykorzystywać do oceny ryzyka rozwoju nadciśnienia tętniczego, określano na podstawie seryjnych pomiarów ciśnienia tętniczego i rejestracji elektrokardiogramu.

Dwadzieścia osób z chorobą Kawasaki w wywiadzie porównano z 28 osobami z grupy kontrolnej. Średni wiek chorych w chwili badania wyniósł 12,1 roku, większość stanowili chłopcy (12/20 badanych), a wszyscy otrzymywali typowe leczenie immunoglobulinami podawanymi dożylnie oraz kwasem acetylosalicylowym. Zajęcie tętnic wieńcowych stwierdzono u 15 spośród 20 chorych. Średni czas, który upłynął od początku choroby do oceny w badaniu, wyniósł  $4,1 \pm 3,6$  roku.

Charakterystyka demograficzna i parametry biochemiczne w obu grupach były podobne. Bezwzględna wartość IMT była istotnie większa w grupie choroby Kawasaki niż kontrolnej (0,449 vs 0,424 mm). Wśród pacjentów z chorobą Kawasaki nie

stwierdzono bezpośrednich korelacji między IMT a parametrami charakteryzującymi ciężkość tej choroby (np. opadanie krwinek czerwonych lub liczba krwinek białych). IMT była jednak istotnie większa wśród pacjentów z zajęciem tętnic wieńcowych w czasie ostrego epizodu choroby (0,459 mm u pacjentów z zajęciem tętnic wieńcowych vs 0,436 mm u pacjentów bez zajęcia tętnic wieńcowych).

Nie stwierdzono różnicy czułości odruchu z baroreceptorów między pacjentami z chorobą Kawasaki w wywiadzie a grupą kontrolną. Autorzy przyznali, że zastosowany protokół badania wiązał się z pewnymi ograniczeniami (np. rekrutacja dużego odsetka pacjentów z zajęciem tętnic wieńcowych oraz mała liczebność badanej grupy), ale doszli do wniosku, że wśród pacjentów z zajęciem tętnic wieńcowych w chwili rozpoznania choroby Kawasaki można później stwierdzić cechy subklinicznej miażdżycy. U tych pacjentów przydatne może być dalsze monitorowanie IMT.

### Komentarz David Danford, MD, FAAP

Pediatric Cardiology, Children's Memorial Hospital, Omaha, NE

Dr Danford deklaruje brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego komentarza. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Skuteczne leczenie ostrej fazy choroby Kawasaki spowodowało, że mamy obecnie dużą kohortę z pozoru zdrowych dzieci wkraczających w wiek dorosły, u których w przeszłości wystąpiło rozlane, przemijające zapalenie naczyń, zajmujące w różnym stopniu tętnice wieńcowe.<sup>1</sup>

Chcielibyśmy móc zapewnić te osoby, że ryzyko katastrofalnego incydentu wieńcowego ustało u nich wraz z ustąpieniem wysypki i gorączki, a więc nie mają większych powodów do obaw niż inni. Ale czy możemy być pewni, że zagojone zapalenie tętnic wieńcowych pozostawia te naczynia w równie dobrym stanie, jak gdyby nic się nie wydarzyło? Być może obserwacje dotyczące przebytej choroby Kawasaki są zbyt krótkotrwałe, aby wykryć zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego u pacjentów w średnim wieku z chorobą Kawasaki w wywiadzie. Być może te młode osoby wymagają znacznych modyfikacji stylu życia i diety, systematycznej

przesiewowej oceny serca, a nawet zapobiegawczego stosowania statyn. A być może nie. Po prostu tego nie wiemy.

Ponieważ mamy wątpliwości, potrzebne są badania naukowe. Musimy wykorzystać możliwości nowych nieinwazyjnych metod diagnostycznych, aby ocenić ryzyko miażdżycy w następstwie choroby Kawasaki. Tak rozumując, McCrindle i wsp.<sup>2</sup> postanowili ocenić reaktywność tętnicy ramiennej po upływie lat od przebycia choroby Kawasaki. Reaktywność tętnicy ramiennej, będąca wskaźnikiem dysfunkcji śródbłonka tętnic krążenia systemowego, była uspokajająco prawidłowa, nawet u pacjentów z zajęciem tętnic wieńcowych w ostrej fazie choroby. Dalla Pozza i wsp.<sup>3</sup> zbadali inny wskaźnik subklinicznej miażdżycy u pacjentów z chorobą Kawasaki: IMT w tętnicy szyjnej. Autorzy ci stwierdzili, że w tej małej populacji po przebytej chorobie Kawasaki u osób z zajęciem tętnic wieńcowych stwierdzonym w chwili rozpoznania po upływie kilku lat można było wykryć istotne nieprawidłowości IMT, które były na tyle duże, że autorzy scharakteryzowali wyniki jako subkliniczną miażdżycę.

Nawet w świetle tych badań chyba nie posunęliśmy się zbyt daleko w kierunku rozwiązania problemu, zajęcia stanowiska ani kwestii, co doradzać pacjentom w zakresie potencjalnego rozwoju miażdżycy w następstwie choroby Kawasaki. Czy powinniśmy uznać za zachęcający brak patologicznej reaktywności tętnicy ramiennej, czy też dojść do wniosku, że nieprawidłowa IMT w tętnicy szyjnej oznacza, że musimy bić na alarm w związku z ryzykiem przedwczesnej choroby wieńcowej w dużej grupie młodych ludzi? Wydaje się, że potrzebne są dalsze badania.

### Komentarz redakcji wydania amerykańskiego

Mimo iż w pierwszym badaniu nie wykazano wpływu na późniejszą miażdżycę, drugie badanie wskazuje na taką możliwość, ale na podstawie zmiany IMT o 0,023 mm. Statystycznie może to być istotny rezultat, ale jego znaczenie kliniczne wydaje się nam niepewne, biorąc pod uwagę, iż wynik ten uzyskano w badaniu obejmującym małą liczbę pacjentów. Uważamy, że wnioskowanie na tej podstawie, iż pacjenci z chorobą Kawasaki są bardziej zagrożeni miażdżycą w wieku dorosłym niż osoby, u których ta choroba nie

wystąpiła, byłoby przedwczesne, a nawet zdecydowanie zbyt pośpieszne.

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds, Vol. 18, No. 6, December 2007, p. 64: Risk of Atherosclerosis After Kawasaki Disease, wydawanym przez Ame-

rican Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność

jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

*Piśmiennictwo*

1. Newberger JW, et al. *Pediatrics*. 2004;114:1708-1733.
2. McCrindle BW, et al. *J Pediatr*. 2007;151:244-248.
3. Dalla Pozza R, et al. *J Pediatr*. 2007;151:239-243.