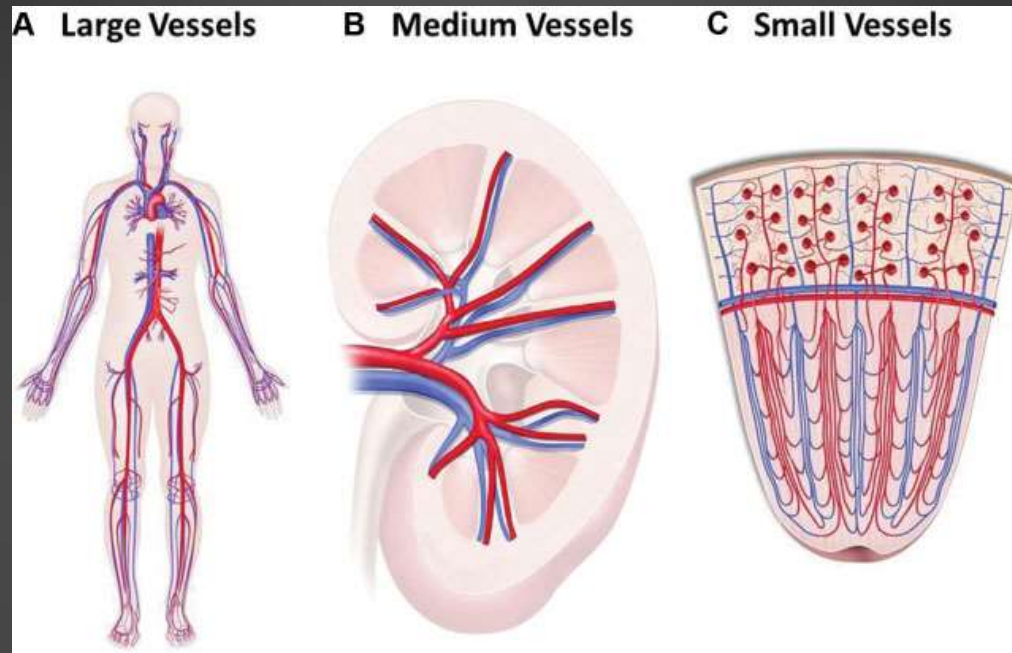


**Evropská doporučení pro diagnostiku a
léčbu Kawasakiho choroby
a Henoch-Schönleinovy purpury**

Epidemiologie dětských revmatických onemocnění

	Roční incidence / 100 000 dětí
JIA	5,3 - 19,6
JSLE	0,2 - 0,9
JDM/JPM	0,2 - 0,8
SS	0,45 - 1,2 all
HSP	20.4
KD	3.1 - 111 (1.6)
PAN	0.1 – 1.6 (ad)
MPA	0.2 – 1.2 (ad)
GPA	0.5 – 1.0 (ad)
	(Watts and Scott 2003)
Všechny vzácné PSV	0.24 (Gardner-Medwin et al 2002)

Typy cév v nomenklatuře Chapel Hill Consensus

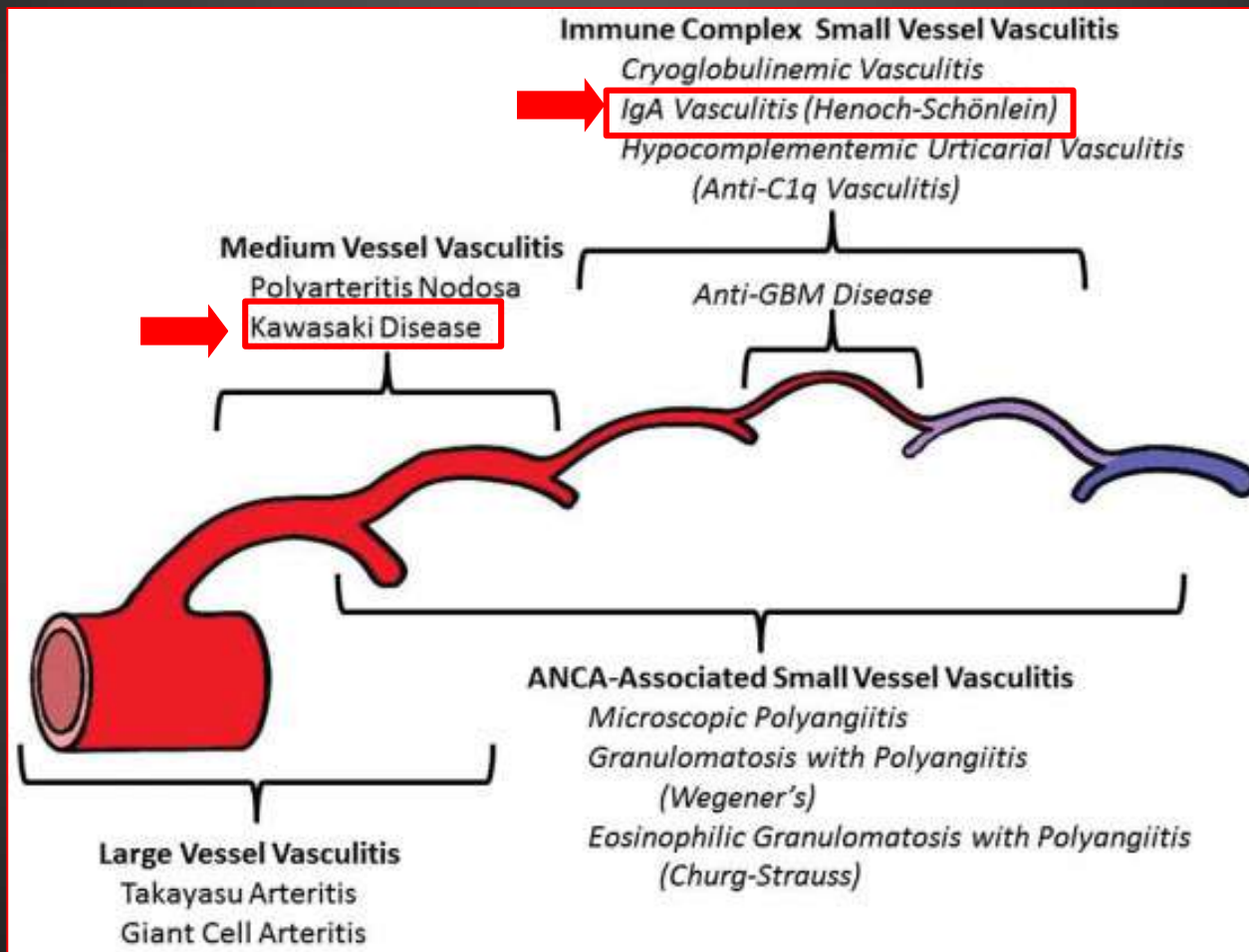


A Velké cévy: aorta a její hlavní větve, analogické vény.

B Střední cévy: hlavní viscerální arterie a vény, jejich první větve

C Malé cévy: intraparenchymální arterie, arterioly, kapiláry, venuly, vény.

Distribuce cévního postižení

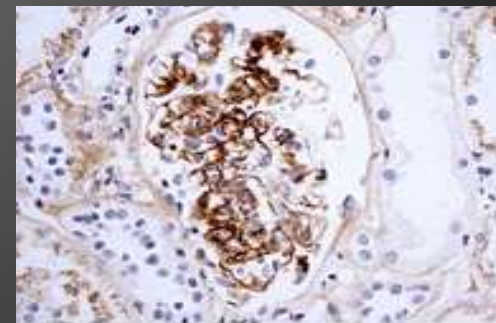
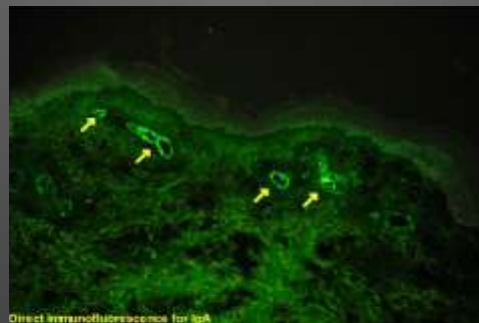
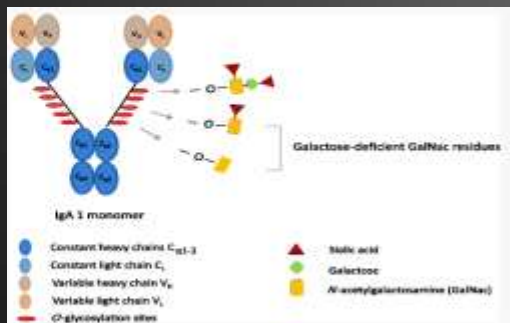


Henoch-Schönleinova purpura (HSP)

- nejčastější systémová vaskulitida u dětí
- nový termín : **IgA vaskulitida**

Definice :

- vaskulitida s **IgA1** dominantními imunitními **depozity** postihující malé cévy (predominantně kapiláry, venuly, arterioly)
- typické je poškození kůže, GIT a kloubů (artritida)
- může být asociovaná s glomerulonefritidou neodlišitelnou od IgA nefropatie

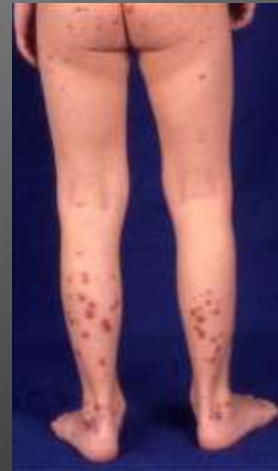


Jennette JC...: Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2012; 20143 (65):1-11

Henoch-Schönleinova purpura (HSP)

Klasifikační kritéria :

- palpovatelná purpura s predominantní distribucí na DK
- + alespoň 1 z:
 - bolest břicha
 - histopatologie
 - artritida a/nebo artralgie
 - postižení ledvin



HSP – průběh a prognóza

- variabilní a často relabující průběh
 - 1/3 pacientů – ústup projevů do 2 týdnů
 - 1/3 pacientů – ústup projevů do 1 měsíce
 - 1/3 pacientů - rekurentní průběh s rezolucí do 4 měsíců
- nefritida při HSP (HSPN)
 - 1,6-3% příčin terminálního renálního selhání v UK
- Obecně HSP u dětí méně závažný průběh než v dospělosti



Doporučení SHARE pro diagnózu HSP

- EULAR/PRES/PRINTO kritéria
- **Kožní biopsie** s detekcí IgA při atypických projevech
- Absence IgA depozit nevylučuje HSP
- **Vyšetření ledvin** (eGFR, hematurie, proteinurie – poměr UP:UC)
- Konzultace dětského nefrologa v případě
 - Střední proteinurie
 - Snížené GFR
- **Renální biopsie** v případě
 - výrazné proteinurie : UP/UC ratio > 250mg/mmol
 - Snížené GFR
- V případě závažné bolesti břicha UZ vyšetření pediatrickým sonografistou k vyloučení intususcepce

*Nienke de Graeff...:Evidence Based Recommendations for Diagnosis and Treatment of KD and HSP,
SHARE – Complete list of recommendations (not yet published)*



Definice parametrů HSPN

- **Mírná HSPN:**
 - normální GFR¹ a mírná³ nebo střední⁴ proteinurie
- **Středně závažná HSPN:**
 - <50% srpků v biopsii a snížená GFR² nebo výrazná proteinurie⁵
- **Závažná HSPN:**
 - >50% srpků v biopsii a snížená GFR² nebo výrazná proteinurie⁵
- **Persistující proteinurie:**
 - UP:UC ratio (1.ranní moč protein : kreatinin ratio) > 250 mg/mmol 4 týdny
 - UP:UC ratio > 100 mg/mmol 3 měsíce
 - UP:UC ratio > 50mg/mmol 6 měsíců

¹ Normální GFR: >80 ml/min/1.73m²

² Snížená GFR: <80 ml/min/1.73m²

³ Mírná proteinurie: UP:UC ratio < 100 mg/mmol

⁴ Střední proteinurie: UP:UC ratio 100-250 mg/mmol

⁵ Výrazná proteinurie: UP:UC ratio > 250 mg/mmol

Kvantitativní proteinurie 1g/24h

= UP:UC 100mg/mmol

= UA:UC 70mg/mmol

Doporučení SHARE pro terapii HSP

- **Analgezie**

- Adekvátní léčba bolesti u HSP artropatie
- NSA nejsou kontraindikována, pokud jsou renální funkce v normě
- Adekvátní analgézie pro bolesti břicha

- **Kortikosteroidy**

- jsou indikovány v případě: Orchitidy, CNS vaskulitidy, plicní hemoragie, jiných život nebo orgán ohrožujících projevů
- Měly by být zváženy při závažné bolesti břicha a/nebo enteroragii
- Dávka by měla být **1-2mg/kg/den**
- V závažných případech podání pulzního i.v. Metylprednisolonu 10-30mg/kg/den max 1g po 3 dny
- Profylaktické podávání kortikoidů jako prevence rozvoje HSPN není indikováno

- **HSPN**

- Konzultace dětského nefrologa
- Pacientům s HSPN s perzistující proteinurií by měly být podány **ACE inhibitory** k prevenci sekundárního glomerulárního poškození
- Léčba HSPN se řídí výsledkem renální biopsie, naléhavá potřeba RCT vzhledem k absenci evidence

Kawasakiho nemoc (KD)

- 2. nejčastější systémová vaskulitida v dětském věku
- distribuce celosvětově s **převahou asijského** etnika
- sezónnost a příležitostný epidemický výskyt
- postihuje malé a střední cévy
- 85% pacientů s KD < 5 let (max. incidence 18-24 měsíců)
- **nejčastější příčina získaného kardiálního postižení u dětí v rozvinutých zemích**
- 15-25% neléčených pacientů - **aneuryzmata koronárních arterií (CAA)**
- 2-3% neléčených pacientů umírá v důsledku koronární vaskulitidy



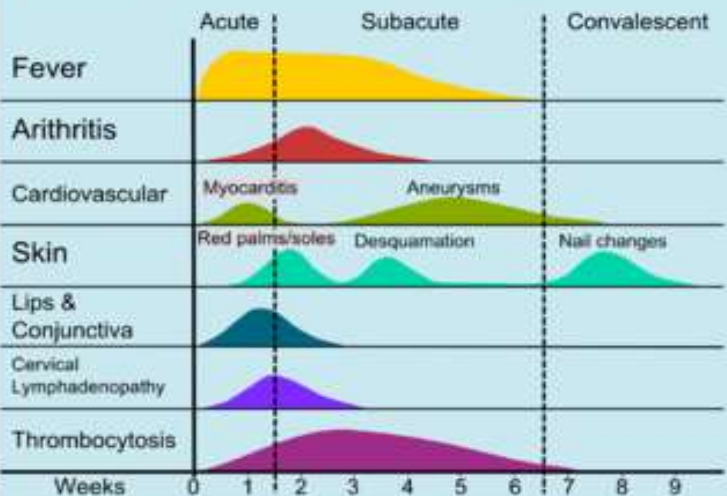
Kawasakiho nemoc (KD)

Diagnostická kritéria (AHA) :

horečka trvající nejméně 5 dnů neodpovídající na léčbu + přítomnost alespoň 4 z :

1. erytém a indurace dlaní a plosek → deskvamace v konvalescentní fázi (2.-3.týden)
2. raš - polymorfní
3. konjunktivitida - bilaterální, nehnisavá
4. slizniční změny dutiny ústní a jazyka - jahodový jazyk, rudé, rozpraskané rty, zarudlý orofarynx
5. krční lymfadenopatie - obvykle jednostranná, akutní, >1,5 cm

Clinical manifestations of Kawasaki Disease



KD - přidružené příznaky

- ***Pohybový aparát:***
 - artralgie, artritida
- ***CNS:***
 - aseptická meningoencefalitida, paréza VII., ischemická příhoda
- ***GIT:***
 - bolesti břicha, průjem, zvracení, hepatopatie, hydrops žlučníku, obstrukční ikterus, pankreatitida
- ***Uropoetický:***
 - uretritida, interstic. nefritida
- ***Kardiopulmonální:***
 - akutní - peri/myokarditida, valvulitida, dilatace CA, selhání, subakutní-aneuryzmata CA, ischemie, konvalescentní-ICHS, IM

Klasifikační kritéria KD Ozen et al 2006

Horečka alespoň 5 dnů (mandatorní) + 4 z:

- Změny na periferii končetin nebo perineálně
- Polymorfní exantém
- Oboustranná injekce spojivek
- Změny rtů a dutiny ústní: erytém orální a faryngeální sliznice
- Krční lymfadenopatie

V přítomnosti postižení CA (dle ECHO) a horečky stačí méně než 4 kritéria (přesný počet vyžaduje validační studii).



Kawasakiho nemoc (KD) – doporučení pro diagnózu

Obecná doporučení

- Existují různé klasifikační systémy (ACR kriteria, diagnostická doporučení Japan KD Research Committee, AHA kriteria). **AHA diagnostická kriteria** by měla být užívána k diagnóze kompletní KD.

Stanovení diagnózy

- Diagnózu KD je třeba uvážit u všech dětí s **febrilním exantémovým onemocněním** a známkami zánětu, zejména pokud přetrvávají > 4 dny
- Diagnóza KD je možná i při trvání horečky < 5 dnů, pokud jsou přítomny další typické projevy
- Diagnóza KD a příslušná terapie by měly být zváženy v případě:
 - 5/6 diagnostických kriterií před dnem 5 horečky
 - Přítomnosti dilatace CA nebo aneuryzmatu (CAA)
 - Při přítomnosti méně než 5/6 kriterií, pokud trvá zánětlivá aktivita (>5 dnů) a/nebo při perzistenci nevysvětlené horečky, zejména u kojenců a batolat
- U pacienta s podezřením na KD, který ještě nesplnil kriteria, následující podporuje podezření na dg KD:
 - Nepříměřená nebo výrazná **dráždivost dítěte**
 - Nový **erytém či indurace v místě BCG** vakcinace

Atypická / inkompletní KD

- Je známo, že existují případy atypické či inkompletní KD, které nesplňují kritéria
- I tito pacienti mají **riziko rozvoje CAA**, zejména v kojeneckém věku
- Je třeba vytvořit a validizovat kritéria pro inkompletní KD
-
- U dětí s přítomností $< 5 / 6$ kritérií a s nevysvětlenou zánětlivou aktivitou (CRP, FW, leukocytoza) by mělo být provedeno ECHO srdce
-

Laboratorní vyšetření při podezření na KD

- Doporučují se následující vyšetření
 - FW, CRP, KO a diff, jaterní testy (AST/ALT), renální funkce, albumin.
- Pro dif. dg jiných chorob či komplikací:
 - Feritin, likvor
- Pro stratifikaci rizika rezistence k IVIG
 - Na, ALT, trombocyty, CRP, albumin.
- Pro monitoraci zánětu a eventuelních komplikací
 - FW (před IVIG), CRP (před i po IVIG), KO a diff

Další vyšetření a monitorace

- **Echokardiografie** u VŠECH pacientů s podezřením na KD neprodleně
- **Kontrolní ECHO** za 2 týdny po 1.IVIG
 - u pacientů s normálním nálezem na 1. vyšetření a s ústupem projevů
 - u VŠECH pacientů 6-8 týdnů od začátku nemoci
- **Při perzistenci zánětu** (vzestup nebo perzistence CRP, a/nebo přetrvávání projevů)
 - EKG a ECHO minimálně jednou týdně k monitoraci vývoje kardiologických následků
- **Při abnormálním nálezu na CA** na 1. ECHO
 - Opakovat ECHO minimálně jednou týdně k monitoraci progresu, dokud se stav nestabilizuje
- **U dětí s CAA**
 - EKG a ECHO v intervalech 3-6 měsíců dle závažnosti nálezu

Doporučení pro terapii KD

- Zahájit neprodleně po stanovení dg, platí i pro inkompletní KD

IVIG

- IVIG 2 g/kg v jedné infuzi
- Pozitivní Kobayashiho kriteria (score ≥ 5) u nejaponských pacientů
 - mohou značit riziko rezistence k IVIG, ale nemohou ji spolehlivě vyloučit pokud jsou negativní (score < 5).

ASA

- Všem pacientům aspirin 30-50 mg/kg/day dokud
 - Afebrilní po 48h
 - Klinické zlepšování
 - Pokles CRP
- Následně redukce dávky na 3-5 mg/kg jednou denně
- Při perzistenci CAA
 - Dlouhodobé podávání (2–5 mg/kg/den) minimálně do plné rezoluce nálezu
- U pacientů s normalizací (remodelací) CA
 - Zvážit dlouhodobou léčbu (2-5 mg/kg/day) na základě zhodnocení poměru risk-benefit

Kriteria predikce rezistence k IVIG

	EGAMI ⁴⁹	KOBAYASHI ⁴⁷	SANO ⁵⁰
		Na ≤133 (2 points)	Total bilirubin ≥0.9 mg/dl (1 point)
	≤4 days of illness (1 point)	≤4 days of illness (2 points)	
	ALT >100 U/L (1 point)	ALT ≥ 100 U/L (1 point)	AST ≥200 U/L (1 point)
	≤300 ×10 ⁹ /L platelets (1 point)	≤300×10 ⁹ /L platelets (1 point)	
	CRP ≥8 mg/dL (1 point)	CRP ≥10 mg/dL (1 point)	CRP ≥7 mg/dL (1 point)
	Age ≤6 months (2 points)	Age ≤12 months (1 point)	
High risk	≥3 points	≥5 points	≥2 points
<i>Test performance in Japanese vs non-Japanese</i>			
Japanese cases			
Sensitivity (%)	78	86	77
Specificity (%)	76	67	86
Non-Japanese cases ⁵¹			
Sensitivity (%)	42	33	40
Specificity (%)	85	87	85

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; IVIG, intravenous immunoglobulin.^{47 49–51}

Kortikosteroidy

• Podání v následujících situacích:

- Rezistence k IVIG (2. dávka dle individuálního rozhodnutí)
- Kobayashi skóre ≥ 5 [*Sleeper et al.*]
- Při projevech HLH
- Při známkách šoku (KSS)

• Zařazení již do úvodní terapie zvážit u :

- Kojenců < 1 rok
- U pacientů s aneuryzmaty při stanovení diagnózy

• V případě podání se doporučuje následující:

- **Režim 1:** methylprednisolon 0.8 mg/kg 2xdenně IV 5-7 dní do normalizace CRP normalizes; pak prednison/prednisolon 2 mg/kg/day po postupně vysadit během 2-3 tý
- **Režim 2:** methylprednisolone 10-30 mg/kg jednou denně 3 dny, pak prednison/prednisolon po 2 mg/kg do 7 dnů nebo do normalizace CRP, pak postupně vysadit během 2-3 tý

Další terapie

- Anti TNF-alpha (infliximab, adalimumab)
 - Zvážit u pacientů s perzistující aktivitou zánětu přes IVIG, ASA a CS, po konzultaci se specialistou
- Použití DMARD (cyclosporin, cyclophosphamid, methotrexat...) nelze paušálně doporučit
- Při přítomnosti obřích CAA (interní průměr >8 mm; u kojenců Z-score nad 7) nebo při stenóze CA
 - warfarin přidat k ASA po úvodní heparinizaci (INR 2-3)
- Při projevech ischemie
 - Dětský kardiolog / kardiochirurg / radiolog
- Všechna očkování odložit alespoň 3 měsíce po IVIG