**KAVASAKI SINDROM**

-seminarski rad-

[www.maturski.org](http://www.maturski.org)

Uvod i istorijat

 Kavasaki sindrom, koji se još naziva i Kavasaki bolešću ( Skraćeno KD, Kawasaki disease) predstavlja akutni sistemski vaskulitis malih i srednjih arterija čitavog tela uključujući koronarne arterije koje ishranjuju srčani mišić. Nazivamo je još i Mukokutanim sindromom limfnih čvorova jer zahvata i limfne čvorove, kožu, i sluznice grla, nosa i usne duplje(1,3).

Japanski pedijatar po kome je ova bolest dobila ime, dr Tomisaku Kavasaki , opisao je još početkom 1961. slučaj četvorogodišnjeg deteta sa neobičnom bolešću koja se prezentovala osipom i groznicom. Tokom narednih 6 godina dr Kavasaki je zabeležio oko 50 sličnih slučajeva, i prve radove je publikovao na japanskom jeziku 1967. ,a na engleskom 1974. godine. Engleski prevodi japanskih publikacija iz 1967. Postali su dostupni tek 2002. godine. Postoje i podaci iz pedesetih godina XX veka koji navaode postojanje bolesti slične simptomatologije, ali konkretnih zabeleški pre 1950.godine. Kako bi odgovorili na pitanje kada se Kavasaki sindrom prvi put pojavio u Japanu, pojedini istraživači pogledali su baze podataka Univerzitetske bolnice u Tokiju izmedju 1940. I 1954. Od 7618 prijema dece u bolnicu u tom periodu, oni su pretraživali 15 različitih dijagnoza koje su se manifestovale osipom i groznicom. Pronadjeno je 144 slučaja koji su se poklopili sa ovim kriterijumima, a od njih samo 5 su imali kliničke manifestacije koje danas prepozajemo kao Kavasaki bolest(ni jedan od ovih 5 slučajeva nije bio pre 1950. godine). (2)

Jednu od glavnih predmeta debate u Japanu šezdestih godina o ovom sindromu predstavljalo je pitanje da li oboljenje koje je opisao dr Kavasaki bilo na bilo koji način povezano sa odredjenim kardijalnim komplikacijama koje su usledile i bile zabeležene u pojedinim slučajevima. Patolog Noboru Tanaka i pedijatar Takajiro Jamamoto osporili su tvrdnju samog Kavasakija da bolest nema dugoročnih sekvela.(2)

Slika br.1 dr Kavasaki, po čijem imenu bolest nosi naziv

Ova kontroverza je razrešena konačno 1970. godine , kada je sprovedena istraga na nacionalnom nivou kojom je identifikovano autopsijama desetoro dece koja su umrla usled komplikacija aneurizmi koronarnih arterija nakon preležane Kavasaki bolesti(4). Kada je rad Tomisaku Kavasakija objavljen konačno na engleskom jeziku 1974. godine, uveliko je bila poznata veza izmedju samog sindroma i vaskulitisa koronarnih arterija koji prethodi formiranju aneurizmatskih proširenja.

Kavasaki sindrom je kao nezavisan entitet prepoznat je od i strane Meliša i Hiksa pri Univerzitetu Havaja, početkom sedamdesetih(5). Ovi istraživači su takodje prepoznali iste grupe simptoma i znakova ove bolesti, ali su usmerili svoja istraživanja na sterilnu piuriju i uretritis kao i inflamaciju malih i velikih zglobova. Sve ovo javljalo se kod oko trećine pacijenata. Godine 1973. Landig i Larson retrospektivno su utvrdili autopsijom jednog slučaja iz 1971.da je reč o ovom oboljenju.(6)

Sličnost izmedju ovog sindroma i infantilnog nodoznog poliarteritisa bila je očigledna ovim istraživačima, kao i Tanaki nešto ranije.

Slučajevi infantilnog nodoznog poliarteritisa u Zapadnoj Evropi prvi put su zabeleženi početkom XIX veka. A ono što zaokuplja pažnju današnjih naučnika je da li su infantilni nodozni poliarteritis i Kavasaki sindrom deo kontinuuma jedne iste bolesti, tako da je klinički slabiji oblik Kavasaki sindroma bivao maskiran nekim drugim bolestima kao što su Rubeola i šarlahna groznica . Ili , je sindrom kao zasebni entitet pojavio se u Japanu, odakle se proširio na Havaje (gde najjčešće pogadja decu Azijsko-Američkog porekla). (7)

Dijagnoza

 Priroda Kavasaki sindroma je samolimitirajuća, što znači da se znaci i simptomi bolesti razvijaju tokom 10 dana oboljevanja, i nakon toga postepeno spontano povlače (čak i bez prisustva specifične terapije u većem delu slučajeva). Aneurizme koronarnih arterija se jave u 20 do 25 % slučajeva, ali ono što zaabrinjava jeste da se one tiho i bez klinički evidentnih znakova razvijaju i njihovo prisustvo može biti uočeno tek godinama nakon oboljenja kada nastupi smrt od miokardijalnog infarkta. Zato je bitno da velike doze intravenskog imunoglobulina (IVIG) date u prvoj nedelji od pojave groznice u visokom procentu sprečavaju nastanak ovih aneurizmi u ovoj bolesti.(8,9,10)

Kavasaki bolest se trenutno dijagnostifikuje na osnovu kliničkih znakova i simptoma prema panelu koji je stvoren u svrhe epidemioloških analiza u Japanu. Specifični laboratorijski test nepostoji. Dijagnoza se potvrdjuje ukoliko povišena telesna temperatura postoji pet ili više dana, i ako najmanje četiri od pet dole navedenih simptoma i znakova postoje uz uslov da je bilo koja druga bolest koja može izazvati sličnu simptomatologiju prethodno isključena:

1. bilateralni ne-supurativni konjiktivitis

2. promene na mukoznim membranama gornjeg respiratornog trakta u vidu crvenila grla, zahvaćene sluzokoža usne duplje i jezik (jagodičast jezik), i suve ispucale usne.

3. polimorfni osip, prevashodno na trupu.

4. promene na ekstremitetima (periferni edemi, periferni eritemi, periungualna deskvamacija ili generalizovana deskvamacija)

5. cervikalna adenopatija

slika br.2 Karakteristike Kavasaki bolesti :
A. Bilateralni ne-eksudativni konjuktivitis, B . Jagodičast jezik na kom je uočljiv gubitak filiformnih papila,dok fungiformne perzistiraju , C. Eritematozne ispucale usne, D. Unilateralno povećanje jugulodigastričnog limfnog čvora, E. Eritematozni osip, F. Eritem stopala sa prisutnim edemom dorzalnog dela , G. Periungualna deskvamacija prstiju na nogama.

Mnogi se naučnici slažu da bi trebalo koristiti širu definiciju od ove, kako bi sva deca koja bi mogla imati benefit od IVIG terapije mogla biti uspešno identifikovana. (11)

U mnogim slučajevima navedeni klinički kriterijumi nisu prisutni svakog dana. Nedostatak specifičnih i dovoljno senzitivnih testova zato danas predstavlja najveću prepreku ka identifikovanju svih obolelih. Najveći izazov kliničarima stoga predstavlja isključivanje iz diferencijalne dijagnoze bolesti koje liče na Kavasaki sindrom ali zahtevaju potpuno drugačiji terapijski pristup( kao što su bolesti uzrokovane stafilokoknim ili streptokoknim infekcijama recimo). U obzir pri diferncijalnoj dijagnozi mogu doći i Juvenilni idiopatski arthritis ili trovanje živom. (11,12)

 Pored opasnosti da se Sindrom ne otkrije, postoji i sledstveno tome mogućnost da drugo oboljenje usled maskiranja bude greškom prepoznato kao Kavasaki bolest. Kliničari koriste danas specifične markere inflamacije i druge testove kako bi se odlučili u koristi Kavasaki bolesti kada postoje groznica i osip kao simptomi. Povišeni C reaktivni protein i sedimentacija eritrocita,krvna slika koja pokazuje znake normocitne anemije ili trombocitoze, niski nivoi serumskih albumina i testovi koji ukazuju na smanjenu fukciju jetre usled inflamacije i Leukocitarna formula mogu pomoći lekaru da potvrdi dijagnozu Kavasaki sindroma. Takodje ponekad može biti koristan i Elektrokardiogram koji može da ukaže na znake ventrikularne disfunkcije ili redje aritmije usled miokarditisa.(12, 13)

Specifičnosti ovog sindroma koji mogu lako zavarati lekare su : sterilna piurija (koja se može povezati ne retko sa infekcijama urinarnog trakta) ili pleocitoza cerebrospinalne tečnosti ( pogrešno povezana sa aseptičnim meningitisom recimo, lumbalnom punkcijom se može lako potvrditi ili isključiti) , osip takodje može biti greškom shvaćen kao reakcija na lek ili posmatran kao posledica virusne infekcije, dok cervikalna adenopatija obično bude protumačena kao bakterijski adentitis.(5,13)

Slika br 3. Pristup diferencijalnoj dijagnozi pri sumnji na Kavasaki bolest.

Poslednjih godina u stručnim krugovima razvio se koncept pod nazivom (atipična) Kavasaki bolest, ili nekompletna-kako se još naziva o čemu je bilo reči još u istraživanjima krajem osamdesetih godina prošlog veka. Pod ovu novu kategoriju spadaju pacijenti koji imaju groznicu koja traje minimalno 5 dana, imaju najmanje 2 od 5 navedenih simptoma Sindroma i laboratorijiskie nalaze koji potvrdjuju tešku sistemsku infekciju ali bez moguće racionalne potvrde prirode bolesti. Treba dodati da pojedini iskusniji kliničari takodje ubrajaju u ovu bolest pacijente čiji ehokardiogram potvrdjuje prisustvo koronarnih abnormaliteta i imaju znake inflamatorne bolesti uprkos nedostatku klasičnog poklapanja kliničke slike sa simptomima (na umu treba imati da čak pet pacijenata iz prvobitne serije od pedeset obolelih od Kavasaki bolesti ne bi bilo dijagnostifikovano na ovaj način).(14)

Shavatanje važnosti IVIG terapije koja je visoko efektivna u ovoj bolesti donelo je novu opciju koju lekari kao dijagnozu svakako moraju razmatrati ukoliko se susretnu sa problemom nejasne prirode koji izaziva osip i visoku telesnu temperaturu-groznicu. (10)

Epidemiologija

 Do sada je prisustvo Kavasaki sindroma primećeno u svim rasnim grupama i etničkim zajednicama medju svim pedijatrijskim uzrastima, mada činjenica je da su preko 85% obolelih bila deca mladja od 5 godina starosti. Deca starija od 8 godina i mladja od uzrasta od 6 meseci vrlo retko su oboljevala, ali su značajno više bili ugroženi od komplikacija koronarnih arterija. (15,16,19)

Godišnje učestalosti ovog sindroma medju decom uzrasta do 5 godina variraju od 3 u Južnoj Africi do 150 na 100.000 u Japanu. U Ujedinjenom Kraljevstvu taj broj iznosi 8 dok u Sjednijenim Državama je 17-oro deca na 100.000 godišnje, na Havajima medju decom Japansko američkog porekla taj broj je vrlo sličan kao u samom Japanu, 134.(16)

Mnoge studije su uspele da dodju do interesantnih podataka, tako da je uočeno prisustvo raznih faktora rizika u okolini koji predisponiraju Sindromu,poput izloženosti osveživačima vazduha i prostora ili sveže opranim tepisima. Ipak ove rezultate treba uzimati sa rezervom jer druge studije nisu uspele da ih sa konstantnošću potvrde. (17,19)

Etiologija

 Uzrok Kavasaki bolesti ostaje do danas nepoznat. Medjutim jasno da se radi o infektivnom uzročniku prema sledećim jasno utvrdjenim činjenicama:

-postoje sezonski pikovi u zimskim i prolećnim mesecima u mnogim geografskim područjima, a 70ih i 80ih godina XX veka u pojedinim geografskim područjima bilo je i pojava epidemija

-najjveća incidencija je kod male dece. Slučajevi kod odraslih i dece mladje od 3 meseca su izuzetno retki ; a to ukazuje na priustvo transplacentarnih antitela koja štite odojčad i postojanje stečenog imuniteta kod odraslih kao posledice asimptomatskih infekcija.

-postojanje rekurentih infekcija (3-5 % u Japanu) može ukazati na više uzročnika koji izazivaju isto oboljenje, ili, što je i verovatnije, da je u pitanju neadekvatno aktiviranje sekundarnog imuniteta

-konačno, mnoge kliničke manifestacije ovog oboljenja upravo potsećaju na slična infektivna, kao što su šarlahna groznica ili infekcije adenovirusnima. (18)

Nakon 30 godina potrage za infektivnim uzročnikom Kavasaki bolesti, nije ostalo ništa osim podugačke liste odbačenih mogućih patogena. U početku se pokušalo sa izolacijom mogućeg agensa iz telesnih tečnosti ugroženih i standardnom životinjskom inokulacijom . Kasnije molekularnim metodama za detekciju pojedinih amino kiselina koje bi bile agent-specifične u uzorku pacijenata nije bilo uspeha. Hipoteza da se baketrijski toksini ponašaju kao superantigeni koji okidaju kaskadu dogadja koja vodi kao Kavasaki sindromu bila je predmet stručne diskusije. Poslednji pokušaji uz nove molekularne tehnike u proteomiji i detekciji nukleinskih kiselina i neki savremeni metodi u bliskoj budućnosti mogli bi biti od pomoći u identifikaciji agenta. (18,20)

’

Patologija i Imunopatogeneza

 Sistemski vaskulitisi zahvataju zidove krvnih sudova (arterijskih i vesnskih) u čitavom organizmu, i mogu biti klasifikovani prema vrsti ćelija uključenih u zapaljenski proces i tipu tkivnog oštećenja koje posledično nastaje u zidu krvnog suda. U ovakvoj klasifikaciji Kavasaki sindrom se smatra nekrotizirajućim vaskulitisom ( zajedno sa Vegenerovom granulomatozom, nodoznim poliarteritisom i Henoh Šolajnovom purpurom). Dalje ovu bolest možemo svrstati u vaskulitise krvnih sudova srednje veličine jer zahvata male i srednje velike krve sudove , ne veće od 100 µm . Poput drugih sistemskih vaskulitisa iz iste grupe ( Čurg Štraus sindrom ili Vegenerova granulomatoza) , KD nije povezan sa anti neutrofilnim anti telima ( ANCA). (21,22)

Malobrojnost materijala za proučavanje poprilično nas ograničava da shvatimo patološke promene pri vaskulititsu u samom KS. Iako Kavasaki bolest kao i adultni nodozni poliarteritis mogu dovesti do formiranja aneurizmi arterija koje ishranjuju srčani mišić, njihovi histopatološki procesi se poprilično razlikuju. U Kavasaki sindromu koronarne arterije predstavljaju bitno predilekciono mesto za promene u zidu krvnog suda, a način na koji dolazi do inflamacije u njemu pre svega uključuje CD8 pozitivne T ćelije i makrofage sa vrlo malo fibrinoidne nekroze i polimorfonukleara. Javlja se i povećana vaskularna permeabilnost kao posledica visokih koncentracija faktora rasta endotelnih ćelija( VEGF), zbog čega se javlja i edem u zidu suda. (23,24)

Najranija promena u zidu krvoga suda je akumulacija mononuklearnih ćelija ( markofaga, monocita, T ćelija). Transmuralna inflamacija započinje kada se inflamatorni infiltrati iz adventicije i lumena spoje u mediji zida suda. IgA sekretujuće plazma ćelije tada su takodje prisutne kako inflamatorni proces odmiče, pri čemu konačno dolazi do formiranja aneurizme usled destrukcije medije. (23)

Pretpostavlja se da učešće u ovom procesu imaju i enizimi metaloproteinaze (MMP). U akutnim formama KD oni su uspešno imunolokalizovani u arterijskim zidovima na mestima inflamacije, i to MMP2 i MMP9 pod klase naročito. Takodje autopsijom zahvaćenih arterija uočeni su procesi formiranja trombusa, sa i bez rekanalizacije, kao i miointimalna proliferacija sa zadebljanjem intime a istanjenjem i fibrozom medije. (23,26)

Jedan od ključnih momenata u odvijanju Kavasaki bolesti jeste aktiviranje imunog sistema, i koncentrisanje različitih protoinflamatornih medijatora poput citokina i hemokina ( Interleukini 1, 6, i 8 i TNF alfa značajno se povećavaju u trenutku akutne faze Sindroma) . Potvrda bitne uloge monocita i makrofaga jeste njihov pronalazak pri biopsiji uzoraka kože obolelih u akutnoj fazi Kavasaki bolesti, ali i u zidovnima krvnih sudova pri autopsijama preminulih pacijenata. Američka naučnica En Rouli sa svojim kolegama došla je poslednjih godina u istraživanju do interesantnih podataka o važnosti IgA antitela pri imunom odgovoru u Kavasaki bolesti, što ukazuje na verovatan ulazak patogena preko respiratornog sistema, nakon čega on aktivira oligoklonalne imunoglobuline klase A. CD8 pozitivne T ćelije infiltriraju tkivo ovih pacijenata poput plazma IgA sekretujućih ćelija pronadjenih kod dece preminule od fulminantnih virusnih infekcija respiratornog sistema (u obe grupe pronadjeno je mnoštvo inflamatornih nodusa na plućima pomoću CT-a što ukazuje sa velikom verovatnoćom na respiratorni put ulaska patogena takodje. (20,24,28,29)

Terapija

 Terapija Kavasaki sindroma može se podeliti u sledeće kategorije, u zavisnosti od toga šta želimo da postignemo:

1. Inicijalna terapija
2. Terapija prerzistentnih i rekrudescentnih groznica
3. Terapija kardiovaskularnih komplikacija

 Inicijalna terapija – japanski naučnici su 1983.godine uočili da deca sa Kavasaki sindromom tretirana IVIG imaju brži oporavak od groznice i da u manjem broju razvijaju abnormalitete koronarnih arterija nego kontrolne grupe u tom periodu. Drugi centar za istraživanja u SAD je pokazao da deca tretirana i sa IVIG i sa visokim dozama aspirina su imala znatno niže inflamatorne markere i brži oporavak od groznice od dece tretirane samo visokim dozama aspirina (na ehokardiografskim studijama dokazano je da sedam nedelja nakon tretmana 15 % dece tretiranih samo aspirinom razvija koronarne abnormalitete, za razliku od samo 3 % pri kombinovanoj terapije aspirina i IVIG).(30,31)

Studije koje su usledile učvrstile su terapiju IVIG kao zlatni standard u Kavasaki bolesti. Jedna doza od 2g/kg telesne mase IVIG i.v. u toku 10 – 12 časova danas predstavlja standardnu terapiju u SAD, Evropi, Australiji i mnogim delovima Azije.

O potentnosti i efikasnosti IVIG – terapije govore i pojedini izveštaji evropskim naučnika koji su utvrdili da benefit od ove terapije je moguć čak i ako se ona da 10 dana od početka simptoma. Minorna neželjena dejstva i neželjene reakcije na IVIG su izuzetno retka a variraju od povišene telesne temperature, i hipertenzije do drhtavice. Mehanizam dejstva IVIG-a i danas je nepoznat, iako postoje teroije koje spekulišu o cross-link-u Fc gama 2 i Fc gama 3 receptora na makrofagima, koji indukuju imune inhibitorne receptore, blokirajući interakciju između endotelnih ćelija i NK ćelija, kao i selektivnom indukcijom interleukin 1- receptorskih antagonista i interleukina 8, vezivanju za komponente komplementa, i omogućavanju specifičnih antitela da reaguju sa izazivajućim agensom, odnosno toksinom. In – vitro dokazi ukazuju da IVIG blokira proliferaciju endotelnih ćelija i sintezu adhezivnih molekula hemokina i citokina. (10,30)

Aspirin se koristi da smanji inflamaciju i spreči agregaciju trombocita, iako nema efekta na razvitak aneurizmi. Trenutno visoke doze aspirina (80-100 mg/ kg dnevno podeljeno u četiri doze) se koriste u akutnom inflamatornom obliku bolesti. Kada pacijent postane afebrilan na 3 – 7 dana doze aspirina polako se smanjuju na dnevne doze od 3-5 mg/kg. Antiagregaciona terapija nastavlja se u nardenih 4-6 nedelja dok se koncentracija svih markera zapaljenja ne vrati u normalu i utvrdi ehokardiografski izostanak oštećenja na koronarnim arterijama. (32,33)

 Terapija prerzistentnih i rekrudescentnih groznica – 10- 15 % dece sa dijagnozom ovog sindroma koja su tretirana visokim dozama aspirina i 2 g/kg IVIG imaće rekrudescentne i perzistentne groznice. Studije su pokazale da deca koja ne postanu afebrilna nakon prve doze IVIG su pred povećanim rizikom za nastanak aneurizmi koronarnih arterija. Za ovu grupu pacijenata ni jedna studija nije utvrdila efikasnost bilo kakve druge vrste terapije. Stoga bi kliničari prvo trebali da razmotre ponovo dijagnozu ove bolesti, ukoliko se ona potvrdi, uobičajena praksa je da se da ponovna doza IVIG-a od 2 g/ kg telesne mase. Ako povišena temperatura i dalje perzistira druge opcije koje mogu biti uspešne u manjem broju dece uključuju pulsnu intravensku terapiju metilprednizolonom (30 mg/ kg na 3 dana) i ciklofosfamidom sa prednizonom, ciklosporin, plazmafereza i monoklonska antitela na TNF – alfa. (34)

 Terapija kardiovaskularnih komplikaicija – ciljevi terapije kod pacijenata koji su razvili aneurizme koronarnih arterija jesu sprečavanje tromboze i miointimalne proliferacije koja vodi stenozi. Niske doze aspirina (3-5 mg/kg dnevno) predstavljaju standard u terpaiji dece sa malim do srednjim aneurizmama (manjim od 8 mm). Korišćenje drugih antiagregacionih lekova (klopidogrel i tiklopidin) zajedno sa aspirinom, ili pojedinačno, kod nekih pacijenata mogu biti korisni. Pojedinačna ispitivanja su neophodna kako bi se utvrdila odgovarajuća uloga niskomolekularnih heparina, monoklonskih imunoglobulina protiv trombocitnih Iib/IIIa receptora i varfarina u dugoročnom tretiranju dece sa većim aneurizmama. (31,20)

 Bilo koji lek osim početne doze IVIG i aspirina trebalo bi eksperimentalno razmotriti.

Kardiovaskularne komplikacije i dugoročne sekvele

 Pored aneurizmi koje se javljaju kao sekvele u 20 – 25 % netretiranih KD slučajeva istraživanja su uočila i druge komplikacije ovog sindroma: miokarditis, perikarditis sa perikardijalnim izlivom, valvulitis (koji pogađa 1 % pacijenata i najčešće je ograničen na mitralnu valvulu). Ehokardiografija je senzitivna i pouzdana metoda da uoči aneurizme koronarnih arterija u akutnim i subakutnim fazama bolesti. Ono što je dokazano je da su pacijenti bez ehokardiografski uočenih aneurizmi, u akutnoj i subakutnoj fazi klinički asimptomatski najmanje 10 godina nakon toga. 20 % pacijenata koji razviju aneurizme u akutnoj bolesti razviće i stenozu koronarnih arterija i njima može biti nakon toga potrebna tereapija miokardijalne ishemije uključujući perkutanu transluminalnu angioplastiku, rotirajuću aterektomiju, bajpas ili stent (možda čak i srčani transplantant). Iako je miokardijalna funkcija suprimirana a kontraktilitet leve komore oslabljen, u toku akutne faze bolesti miofilamentna destrukcija nije glavni mehanizam slabljenja jer se koncentracije troponina ne povećavaju. Suprotno, srčana disfunkcija sekundarna celulularnoj infiltraciji i edemu ili cirkulišućim miokardijalnim depresantima (protoinflamatorni citokini) je moguća. (34-38)

Modaliteti za dugoročno praćenje oštećenja koronarih arterija su:

Strukturne imidžing metode:

1. RTG angiografija
2. Intravaskularna ultrasonografija
3. MRI angiografija
4. Elektron zračni CT

Funkcionalne imidžing metode:

1. Dobutamin stres ehokardiografija
2. Transtorakalna ultrasonografija
3. Pozitron emisivna tomografija
4. Dipiridamol stres talijum 201 – monofoton emisivna kompjuterizovana tomografija

 (37)

Zaključak

 Pitanje koje nam se postavlja zašto trideset sedam godina nakon prvog opisa i izdvajanja Kavasaki sindroma kao jedinstvenog kliničkog entiteta i dalje ne postoji veći pomak u razotkrivanju prirode same bolesti? Neke otežavajuće okolnosti uključuju sledeće: nedostatak jasnog etiološkog agensa učinio je klasifikaciju a sami tim i bazu za istraživanje nedovoljno jasnom. Pitanje je I da li u ovoj bolesti odgovornost lekara i instituta koji za domen imaju kardiovaskularna istraživanja, reumatološka ili infektivne bolesti?

Da bi obuhvatili dovoljno statističkih podataka za istraživanje, skupe i kompleksne interdisciplinarne studije su neophodne. Tokom godina mali, nedovoljno moćni i kontrolisani studijski projekti koji su skrivali prave tragove bili su publikovani. Istraživački rad bio je otežan i u samom prikupljanju uzoraka (usled broja obolelih).

Iako su učinjeni veliki napori ka našem razumevanju i terapijskom pristupu Kavasaki sindroma i njegovoj samoj prirodi, najveća pitanje i dalje ostaju bez odgovora.

Količina u kojoj ovaj Sindrom eventualno doprinosi teretu adultnih kardiovaskularnih bolesti je ozbiljna briga današnjih naučnika. Sve dok dijagnostički testovi ne budu napravljeni mnoga deca će nastaviti da pate od preventibilnih morbiditeta i mortaliteta usled nedostatka prave dijagnoze. Ono što bi istraživačima trebalo da predstavlja fokus jeste konstrukcija dijagnostičkog testa kojim bi mogla biti identifikovana sva deca kojima je neophodan tretman. Ultimativni cilj istraživača o prevenciji ove bolesti je nešto što će morati da sačeka otkriće samog uzročnika bolesti.

Literatura:

1. Kawasaki disease. American Heart Association. http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4634. Accessed Dec. 19, 2010.
2. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics* 2000;
3. What is Kawasaki disease? Kawasaki Disease Foundation. http://www.kdfoundation.org/forms/kdfbrochure.pdf. Accessed Dec. 19, 2010.
4. Kosaki F, Kawasaki T, Okawa S, et al. [Clinicopathological conference on 10 fatal cases with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome]. Shonika *Rinsho (Jpn J Pediatr)* 1971.
5. Melish ME, Hicks RM, Larson E. Mucocutaneous lymph node syndrome in the US. *Pediatr Res* 1974.
6. Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics* 1976.
7. Kushner HI, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. Rethinking the boundaries of Kawasaki disease. *Perspect Biol Med* 2003.
8. Kato H, Inoue O, Kawasaki T , Fujiwara H, Watanabe T, Toshima H. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992.
9. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults*. J Am Coll Cardiol* 1996.
10. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. Treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin.
	1. *Engl J Med* 1986.
11. Stapp J, Marshall GS. Fulfillment of diagnostic criteria in Kawasaki disease. *South Med J* 2000.
12. Treadwell T, Maddox R, Holman RC, et al. Investigation of Kawasaki syndrome risk factors in Colorado. *Pediatr Infect Dis J* 2002.
13. From Wikipedia, the free encyclopedia. Kawasaki disease. Wikipedia.org [homepage on the Internet]. [updated 21 December 2010]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Kawasaki\_disease
14. Rowley AH, Gonzalez-Crussi F, Gidding SS, Duffy E, Shulman ST. Incomplete Kawasaki disease with coronary artery involvement.

 *J Pediatr* 1987.

1. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000.
2. Rosenfeld EA, Corydon KE, ShulmanST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995.
3. Daniels SR, Specker B. Association of rug shampooing and Kawasaki disease. *J Pediatr* 1991.
4. Meissner HC and Leung DYM. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000.
5. Davis RL, Waller PL, Mueller BA, Dykewicz CA, Schoenberger LB. Kawasaki syndrome: race-specific incidence rates and residential proximity to water. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995.
6. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001.
7. Pavle Budakov i saradnici ; Patologija za student stomatologije. Univerzitet u Novom Sadu 2008.
8. M. Nola, I. Damjanov ; Patologija . Medicinska Naklada, 2008.
9. Jeanette JC. Implication for pathogenesis of patterns of injury in small- and medium-sized vessel vasculitis. *Cleveland Clin J Med* 2003.
10. Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, et al. Systemic production of vascular endothelial growth factor and *fms*-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation* 2002.
11. Jeanette JC, Sciarrorota J, Takahashi K, Naoe S. Predominance of monocytes and macrophages in the inflammatory infiltrates of acute Kawasaki disease arteritis. *Pediatr Res* 2002.
12. Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001.
13. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978.
14. Maury CPJ, Salo E, Pelkonen P. Circulating interleukin-1 in patients with Kawasaki disease. *N Engl J Med* 1988.
15. Freeman AF, Crawford SE, Finn LS, et al. Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatr Pulmonol* 2003.
16. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984
17. Brogan PA, Bose A, Burgner D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child* 2002.
18. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997.
19. Melish ME, Takahashi M, Shulman ST, et al. Comparison of low dose aspirin vs. high dose aspirin as an adjunct to intravenous gamma globulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Pediatr Res* 1992.
20. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996.
21. Yutani C, Go S, Kamiya T, et al. Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med* 1981.
22. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of coronary aneurysms after Kawasaki disease: vascular wall morphology and function. *Heart* 2000.
23. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: 10–21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996.
24. Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N, Imamura K. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *Am Heart J* 1990;**120:**366–72