

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

## *Kawasaki Disease Shock Syndrome με θρομβοπενία και ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Περιγραφή περίπτωσης*

Μ.Ε. Παπασάββα<sup>1</sup>, Δ. Σαββίδου<sup>1</sup>, Α. Ηλιάδης<sup>2</sup>, Α. Τσούτσινος<sup>3</sup>, Β. Γραμμενιάτης<sup>1</sup>, Χ. Κοτσώνης<sup>2</sup>, Ι. Παληός<sup>4</sup>, Β. Γκέτση<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Παιδιατρική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα» <sup>2</sup> Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Παιδών, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο, <sup>3</sup> Καρδιολογικό Τμήμα Συγγενών Καρδιοπαθειών Παιδών και Ενηλίκων, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα, <sup>4</sup> Τμήμα Μαγνητικής Τομογραφίας Καρδιάς, Metropolitan Hospital, Πειραιάς

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Το Kawasaki Disease Shock Syndrome αποτελεί σπάνια αλλά δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή της νόσου Kawasaki, με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών και αντοχής στην ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη. Η συνύπαρξη Kawasaki Disease Shock Syndrome με θρομβοπενία και πλήρη ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης αποτελεί εξαιρετικά σπάνιο και θεραπευτικά απαιτητικό κλινικό σενάριο.

**Περιγραφή περίπτωσης:** Παρουσιάζεται η περίπτωση κοριτσιού ηλικίας 3.5 ετών με Kawasaki Disease Shock Syndrome, θρομβοπενία και πλήρη ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (κατηγορία II κατά ΠΟΥ), το οποίο προσήλθε με υψηλό πυρετό, γαστρεντερική συμπτωματολογία και εικόνα καταπληξίας. Κατά τη νοσηλεία εμφάνισε σοβαρή μυοκαρδιακή δυσλειτουργία (κλάσμα εξώθησης 10%), υπεζωκοτική και περικαρδιακή συλλογή, υπολευκωματιναίμια και πολυσυστηματική προσβολή. Αντιμετωπίστηκε με χορήγηση δύο δόσεων ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης, κορτικοστεροειδών, αγγειοδραστικών φαρμάκων και μηχανικό αερισμό. Λόγω της συνυπάρχουσας θρομβοπενίας και της πλήρους ανεπάρκειας της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης, δεν χορηγήθηκε ασπιρίνη. Επιλέχθηκε εναλλακτική αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με διπυριδαμόλη, μετά την αποκατάσταση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Η πορεία ήταν παρατεταμένη αλλά τελικά ευνοϊκή, χωρίς ανάπτυξη στεφανιαίων ανευρυσμάτων κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση.

**Συμπεράσματα:** Το Kawasaki Disease Shock Syndrome μπορεί να εμφανιστεί στην πρόωμη φάση της νόσου Kawasaki, ακόμη και παρουσία θρομβοπενίας, γεγονός που δυσχεραίνει τη διαφορική διάγνωση από άλλες αιτίες καταπληξίας. Η έγκαιρη αναγνώριση και η επιθετική ανοσοτροποποιητική θεραπεία είναι καθοριστικές για την έκβαση. Σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης, η επιλογή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, ενώ η διπυριδαμόλη μπορεί να αποτελέσει ασφαλή εναλλακτική. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση τέτοιων σύνθετων περιπτώσεων.

*Λέξεις ευρητηρίου:* Νόσος Kawasaki, Kawasaki Disease Shock Syndrome, θρομβοπενία, ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G-6PD).

Μ.Ε. Παπασάββα, Δ. Σαββίδου, Α. Ηλιάδης, Α.Τσούτσιος, Β. Γραμμενιάτης, Χ. Κοτσώνης, Ι. Παλής, Β. Γκέτοη. Kawasaki Disease Shock Syndrome με θρομβοπενία και ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Περιγραφή περιπτώσης. Επιστημονικά Χρονικά 2025; 30(3): 522-536

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Kawasaki (NK) είναι η πιο συχνή αιτία επίκτητης καρδιοπάθειας στην παιδική ηλικία. Πρόκειται για αγγειίτιδα που προσβάλλει κυρίως μέσου μεγέθους αρτηρίες με προτίμηση τις στεφανιαίες. Η συχνότητα προσβολής των στεφανιαίων αρτηριών ανέρχεται σε 20-40% των ασθενών που δεν έλαβαν θεραπεία και σε <5% των ασθενών που έλαβαν εγκαίρως την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

Το **Kawasaki Disease Shock Syndrome (KDSS)** είναι μια δυνητικά θανατηφόρα επιπλοκή της NK. Από κάποιους ερευνητές θεωρείται ειδικός υποτύπος της νόσου. Από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 υπάρχουν σποραδικές αναφορές στη βιβλιογραφία. Επίσημα το KDSS περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2009 [1]. Η συχνότητά του ανάμεσα στους ασθενείς με NK κυμαίνεται από 1.45% (Κίνα, Ταϊβάν) ως 2.8-5.3% (ΗΠΑ) [2]. Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που περιέλαβε 13 μελέτες που αφορούσαν 200 παιδιά με KDSS και 958 παιδιά με NK, το 53% των ασθενών με KDSS ήταν αγόρια και το 47% κορίτσια, ποσοστά που δε διέφεραν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό από εκείνα των παιδιών με NK [2]. Στην μελέτη του Schuster και συν. οι ασθενείς με KDSS ήταν συχνότερα κορίτσια [3]. Επίσης, σε σχέση με τα παιδιά με NK, τα παιδιά με KDSS είναι - σε βαθμό στατιστικά σημαντικό - μεγαλύτερης ηλικίας (>5 ετών), ο πυρετός τους διαρκεί περισσότερο και έχουν υψηλότερη επίπτωση τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας [2],

που μαζί με τον πυρετό μπορεί να αποτελεί και το μοναδικό πρόδρομο σύμπτωμα της νόσου. Όσον αφορά τα ευρήματα του εργαστηριακού ελέγχου, έχουν υψηλότερα επίπεδα λευκών, πολυμορφοπυρήνων, C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), τρανσαμινασών & χαμηλότερα επίπεδα αιμοπεταλίων, αλβουμίνης και νατρίου. Όσον αφορά τις καρδιαγγειακές επιπλοκές, έχουν δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, περικαρδιακή συλλογή, επίκτητη ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας και συχνότερα στεφανιαία ανευρύσματα. Έχουν συχνότερα αντίσταση στην ενδοφλέβια γ-σφαιρίνη (IVIG), λαμβάνουν πιο συχνά δεύτερη δόση IVIG, αγγειοδραστικά φάρμακα και λευκοματίνη & έχουν παρατεταμένη νοσηλεία [2]. Συχνά υπάρχουν κλινικοεργαστηριακά ευρήματα /επιπλοκές από διάφορα συστήματα, όπως το γαστρεντερικό (στο 76.4% των περιπτώσεων), το αναπνευστικό (31.7% ) και το νευρικό σύστημα (53.9%) [2].

Η διάγνωση του KDSS μπαίνει με τα **κριτήρια Kanegaye**:

- a) Συστολική υπόταση (Συστολική Αρτηριακή Πίεση <20% της βασικής τιμής για την ηλικία και το φύλο) ή
- b) Κλινικά σημεία φτωχής περιφερικής άρδευσης και επιπλέον ένα από τα ακόλουθα:
  - a. ανάγκη χορήγησης υγρών για έκπτυξη όγκου,
  - b. ανάγκη χορήγησης αγγειοσυσπαστικών και
  - c. μεταφορά σε ΜΕΘ [1].

Ηλικία (> 3 ετών)
Ουδετεροφιλία (NEUT.75%)
Υποαλβουμιναιμία (ALB<30 g/L)
NT-proBNP>11.000 pmol/L
Υπονατρίαμια
Τροπονιναμία
Υψηλή προκαλσιτονίνη
Αύξηση ποσοστού NK cells
IL-6 >66.7 pg/ml
IL-10 >20.85 pg/ml
INF-γ >8.35pg/ml
Συμμετοχή γαστρεντερικού συστήματος
Παθολογικό υπερηχογράφημα καρδιάς

**Πίνακας 1.** Πιθανοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση KDSS.

Οι ενοχοποιούμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί είναι η γενικευμένη απορρόθμιση κυτοκινών, η μυοκαρδιακή δυσλειτουργία και η αγγειίτιδα που επάγεται τριχοειδική διαφυγή [4]. Είναι μια δυνητικά θανατηφόρα κατάσταση, που μπορεί να συνυπάρχει με το Σύνδρομο Πολυοργανικής Ανεπάρκειας (Multiple Organ Dysfunction Syndrome).

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την υπόταση ή και την αναφυλακτική αντίδραση που προκαλείται από την IVIG, τη σηπτική καταπληξία, το σύνδρομο τοξικής καταπληξίας, την καρδιογενή καταπληξία και το σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών. Είναι σημαντικό να διακρίνονται οι ασθενείς με KDSS από εκείνους με άλλες αιτίες σοβαρής καταπληξίας, καθώς η επιθετική χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης G, που είναι απαραίτητη για τον επιτυχή έλεγχο του KDSS, δε χρησιμοποιείται συνήθως σε άλλους τύπους καταπληξίας. Έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση KDSS (Πίνακας 1) [2,3,5,6].

Η NK συνοδεύεται συνήθως από θρομβοκυττάρωση (PLT>400.000/μL). Η φυσική πορεία των αιμοπεταλίων (PLT) κατά τη διάρκεια της νόσου ακολουθεί 3 διακριτά στάδια:

- Στο 1ο στάδιο τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά σε αριθμό, χωρίς τάση συγκόλλησης.
- Στο 2ο στάδιο τα αιμοπετάλια αυξάνονται σε αριθμό και αρχίζουν να ενεργοποιούνται (φάση μείωσης του πυρετού και έναρξης της απολέπισης, 2η-3η εβδομάδα νόσου), φαινόμενο που οφείλεται στην έκκριση σεροτονίνης από τα αιμοπετάλια.
- Στο 3ο στάδιο πέφτει ο αριθμός των αιμοπεταλίων, τα οποία παραμένουν, όμως, ενεργοποιημένα.

Τα παιδιά που έχουν κάνει ανευρύσματα στεφανιαίων αρτηριών παραμένουν σε κίνδυνο θρόμβωσης. Αυτή η φάση παρέρχεται ως και αρκετούς μήνες μετά την αρχική προσβολή [7]. Στο παρελθόν η θρομβοκυττάρωση θεωρούνταν απαραίτητη για τη διάγνωση της NK, ενώ η παρουσία θρομβοπενίας συνιστούσε διερεύνηση άλλης διάγνωσης. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αυτή η άποψη έχει αλλάξει. Η θρομβοπενία μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σπάνιο εύρημα (ή και επιπλοκή) της NK. Στην παλαιότερη βιβλιογραφία οι αναφορές είναι σπάνιες [8]. Στην πιο πρόσφατη, το ποσοστό της θρομβοπενίας σε παιδιά με NK ανέρχεται μόλις στο 2%, με τον αριθμό των αιμοπεταλίων να κυμαίνεται συνήθως από 94.000 +/- 38.000 (SD)/mm<sup>3</sup> [9]. Παρατηρείται στην οξεία φάση της νόσου, συνήθως την 5η-12η ημέρα, εξαφανίζεται εντός 3-4 ημερών και προδιαθέτει σε ανάπτυξη στεφανιαίων ανευρυσμάτων σε

ποσοστό 45-60%, ιδιαίτερα αν είναι σοβαρή (αιμοπετάλια < 50.000/mm<sup>3</sup>) [8,9,10,11].

Η αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G-6PD) είναι ένα ένζυμο που φυσιολογικά υπάρχει στα ερυθρά αιμοσφαίρια και προστατεύει τα κύτταρα από βλάβες που προκαλούνται από οξειδωτικούς παράγοντες. Η ανεπάρκεια G-6PD είναι μια κληρονομική, γενετική διαταραχή κατά την οποία τα ερυθρά αιμοσφαίρια αιμολύονται όταν εκτίθενται σε οξειδωτικά ερεθίσματα, δημιουργώντας μια μορφή αιμολυτικής αναιμίας. Η ανεπάρκεια G-6PD είναι μια από τις πιο συχνές ενζυμοπάθειες παγκοσμίως. Παρατηρείται σε περίπου 500 εκατομμύρια άτομα στον κόσμο [12]. Στην Ελλάδα είναι πολύ συχνή: 3.5% των αγοριών και 1.7% των κοριτσιών παρουσιάζουν ολική ή μερική ανεπάρκεια του ενζύμου.

Κληρονομείται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο χαρακτήρα. Το υπεύθυνο γονίδιο εδράζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος X (περιοχή Xq28) [13]. Για τον λόγο αυτό, συμπτώματα εμφανίζουν κυρίως οι άνδρες. Οι γυναίκες φορείς μπορούν επίσης να επηρεαστούν λόγω δυσμενούς λυονισμού (διαδικασίας που στοχεύει στην αδρανοποίηση ενός από τα δύο χρωμοσώματα X σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης του θηλυκού εμβρύου), δηλαδή ασύμμετρης αδρανοποίησης X, όπου η τυχαία αδρανοποίηση ενός X χρωμοσώματος σε ορισμένα κύτταρα δημιουργεί έναν πληθυσμό ερυθρών αιμοσφαιρίων με ανεπάρκεια G-6PD, που συνυπάρχουν με μη προσβεβλημένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Μια γυναίκα με ένα προσβεβλημένο X χρωμόσωμα θα εμφανίσει την ανεπάρκεια σε περίπου τα μισά ερυθρά αιμοσφαίρια της. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της διπλής ανεπάρκειας X, η αναλογία μπορεί να είναι

πολύ μεγαλύτερη από το μισό, καθιστώντας την πάσχουσα σχεδόν εξίσου ευαίσθητη με τους άνδρες. Τα περισσότερα άτομα με ανεπάρκεια G-6PD είναι ασυμπτωματικά, αλλά διατρέχουν κίνδυνο αιμόλυσης σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες. Οξειδωτικό στρες μπορεί να προκληθεί από λοίμωξη ή έκθεση σε ορισμένες χημικές ουσίες, ορισμένα φάρμακα και ορισμένα τρόφιμα που δημιουργούν οξειδωτικά [14].

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ταξινομεί τις γενετικές παραλλαγές του G-6PD σε πέντε κατηγορίες, εκ των οποίων οι τρεις πρώτες είναι καταστάσεις ανεπάρκειας [15]:

- Κατηγορία I: Σοβαρή ανεπάρκεια (<10% δραστηριότητα) με χρόνια (μη σφαιροκυτταρική) αιμολυτική αναιμία.
- Κατηγορία II: Σοβαρή ανεπάρκεια (<10% δραστηριότητα), με διαλείπουσα αιμόλυση.
- Κατηγορία III: Μέτρια ανεπάρκεια (10-60% δραστηριότητα), αιμόλυση μόνο υπό την επίδραση στρεσογόνων παραγόντων.
- Κατηγορία IV: Μη ελλειμματική παραλλαγή, χωρίς κλινικές συνέπειες.
- Κατηγορία V: Αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα, χωρίς κλινικές επιπτώσεις.

Αρκετά φάρμακα είναι γνωστό ότι προκαλούν επικίνδυνη έως σοβαρή αιμόλυση σε άτομα με ανεπάρκεια G-6PD. Άλλα, όπως η ασπιρίνη, φάρμακο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ΝΚ, ταξινομούνται ως πιθανοί οξειδωτικοί παράγοντες [16].

Όσον αφορά τη συνύπαρξη KDSS και θρομβοπενίας στον ίδιο ασθενή εγείρει προβληματισμούς που αφορούν αφενός την ορθότητα της διάγνωσης και αφετέρου τους χειρισμούς της επείγουσας αντιμετώπισης, δηλαδή την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, πόσο μάλλον όταν ο ασθενής έχει και πλήρη

έλλειψη G-6PD. Παρουσιάζουμε την περίπτωση κοριτσιού με KDSS, θρομβοπενία και πλήρη έλλειψη G-6PD (κατηγορία II, κατά την ταξινόμηση του ΠΟΥ).

## ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Κορίτσι, ηλικίας 3,5 ετών, προσκομίστηκε λόγω υψηλού πυρετού (θερμοκρασία έως 41.8 °C), με συνοδό ρίγος και διαρροϊκές κενώσεις (8-10 ημερησίως), εξανθήματος προσώπου - κορμού - άκρων, ανορεξίας, καταβολής και οίδημα βλεφάρων, από 4ημέρου. Κατά τη λήψη του ατομικού ιστορικού αναφέρθηκε πλήρης έλλειψη G-6PD (G-6PD: 1 IU/g Hb με Φ.Τ.: 7-20.3 IU/g Hb). Η ασθενής είχε νοσηλευτεί για δύο 24ωρα (2η-4η ημέρα νόσου) σε περιφερειακό Νοσοκομείο. Στον εκεί γενόμενο εργαστηριακό έλεγχο είχαν διαπιστωθεί λευκοπενία, αναιμία, θρομβοπενία, αύξηση των δεικτών λοίμωξης, υπονατρία και άσηπτη προυρία (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Εργαστηριακός έλεγχος Περιφερειακού Νοσοκομείου.

	2 <sup>η</sup> ημέρα νόσου	4 <sup>η</sup> ημέρα νόσου
WBC (/μL)	8.650	4.080
P (%)	83.5	75.1
Hb (g/dL)	11.3	8.5
Ht (%)	34	24.7
PLT (/μL)	151.000	66.000
CRP (mg/L)	72.28	104.9
K (mmol/L)	4.1	3.6
Na (mmol/L)	133	130
SGOT (IU/L)	67	66
SGPT (IU/L)	40	52
Προσφαιρία ούρων	2-5	6-10
K/α ούρων	στείρα	στείρα



**Εικόνα 1.** Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα προσώπου-κορμού-άκρων κατά την εισαγωγή.

Της είχε χορηγηθεί κεφουροξίμη IV χωρίς ανταπόκριση. Στην κλινική εξέταση εισαγωγής διαπιστώθηκαν τα εξής: Βάρος σώματος: 20 Kg (90<sup>η</sup> ΕΘ), ύψος: 106 cm (75<sup>η</sup>-90<sup>η</sup> ΕΘ), θ: 38.7 °C, όψη πάσχοντος, ωχρότητα προσώπου, εισέχοντες οφθαλμοί, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα προσώπου κορμού και άκρων (Εικόνα 1), εξέρυθρα παρίσθια, πρόσθια τραχηλική λεμφαδενοπάθεια αμφοτερόπλευρα (λεμφαδένες διαμέτρου 1cm), ένεση επιπεφυκότων και οίδημα άνω βλεφάρων αμφοτερόπλευρα. Η βυθοσκοπηση ήταν φυσιολογική και η εξέταση με σχισμοειδή λυχνία δεν ανέδειξε ραγοειδίτιδα. Ο εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής έδειξε αναιμία, θρομβοπενία, αύξηση των δεικτών φλεγμονής, ήπια αύξηση των τρανσαμινασών και υψηλή τιμή φερριτίνης (Πίνακας 3). Περαιτέρω έλεγχος προς την πλευρά λοιμώξεων δεν είχε παθολογικά ευρήματα (Πίνακας 4).

WBC (/μL)	5350
P (%)	69
Hb (g/dL)	8.7
Ht (%)	25.3
PLT (/μL)	89.000
TKE (mm/1 <sup>η</sup> ώρα)	32
CRP (mg/L)	153
K (mmol/L)	3.8
Na (mmol/L)	135
SGOT (IU/L)	93
SGPT (IU/L)	73
Φερριτίνη (ng/mL)	1818.9
Τροπονίνη (ng/L)	235.4
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	464

Πίνακας 3. Εργαστηριακός έλεγχος εισαγωγής.

Καλλιέργειες αίματος	στείρες
Καλλιέργεια ούρων	στείρα
Καλλιέργειες κοπράνων	φυσιολογική χλωρίδα
Ag Rotavirus και Adenovirus κοπράνων	αρνητικά
Αντίδραση Widal	αρνητική
Αντίδραση Wright, Rose-Bengal	αρνητικά
Abs για παρβοϊό B19, Βρουκέλλα, EBV, CMV, μυκόπλασμα, ρικέτσιες, ECHO, Coxsackie, λεπτόσπειρα, λείσμανια	αρνητικά
PCR αίματος για N.meningitidis, S. pneumoniae, H. influenzae type B, Listeria monocytogenes, Streptococcus spc, H.influenzae, Staph. Aureus, Pseudomonas aeruginosa	αρνητική

Πίνακας 4. Περαιτέρω εργαστηριακός έλεγχος προς την πλευρά λοιμώξεων.

Αρχικά η ασθενής αντιμετωπίστηκε με IV χορήγηση υγρών, κεφοταξίμης και γενταμικίνης. Την 2η ημέρα νοσηλείας (6η ημέρα νόσου) η κλινική εικόνα επιδεινώθηκε: η ασθενής συνέχισε να πυρέσσει, είχε όψη

πάσχοντος, κοιλιακό άλγος, διαρροϊκές κενώσεις και οι τραχηλικοί λεμφαδένες είχαν διπλασιαστεί (διάμετρος ~2cm). Επίσης παρουσίασε χελίτιδα, μοροειδή γλώσσα, οίδημα και ερυθρότητα παλαμών και πελμάτων. Στον εργαστηριακό έλεγχο προστέθηκε υπονατρίαμια και υψηλή τιμή τροπονίνης (235.5 ng/L με ΦΤ: 0-34.2 ng/L). Το ΗΚΓ και το υπερηχογράφημα καρδιάς δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Το υπερηχογράφημα κοιλίας έδειξε μόνο μικρή ποσότητα υγρού στο δουγλάσσειο χώρο.

Μειζονα κριτήρια	Ελάσσονα κριτήρια
Πυρετός > 5 μέρες	Αναιμία
Εξάνθημα	Άσηπτη προυρία
Εξέρυθρα παρίσθημα - ξηρότητα χελιών	Αυξημένες τρανσαμινάσες
Οίδημα παλαμών - πελμάτων	Υπονατρίαμια
Ένεση επιπεφυκώτων	
Λεμφαδενοπάθεια > 2 εκ.	

Πίνακας 5. Κριτήρια Νόσου Kawasaki που πληροί η ασθενής.

Η ασθενής μας πληρούσε πλέον τα κριτήρια της NK (Πίνακας 5) παρότι είχε θρομβοπενία, οπότε και ξεκίνησε η χορήγηση IVIG. Κατά την έγχυση αυτής, η ασθενής παρουσίασε αιμοδυναμική αστάθεια: πτώση της ΑΠ (68/35 mm Hg) με συνοδό ταχυκαρδία (140 σφύξεις/min), οπότε πληρούσε επιπλέον και τα κριτήρια του shock. Αρχικά διακόπηκε προσωρινά η IVIG, στην αντιβιοτική αγωγή προστέθηκε βανκομικίνη, έγιναν bolus χορηγήσεις υγρών και, λόγω μη ανταπόκρισης της υπότασης, IV χορήγηση ντοπαμίνης. Στην διαφοροδιάγνωση τέθηκαν οι εξής προβληματισμοί: επρόκειτο για σηπτικό shock,

η υπόταση οφειλόταν στην χορήγηση γ οφαιρίνης ή επρόκειτο για KDSS σε ασθενή με KD και θρομβοπενία; Ως πιθανότερη διάγνωση θεωρήθηκε το KDSS, οπότε και έγινε επανέναρξη της IVIG. Λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας έγινε διακομιδή σε ΜΕΘ Παίδων. Κατά την εισαγωγή στην ΜΕΘ διαπιστώθηκαν: στο υπερηχογράφημα καρδιάς διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων και στο υπερηχογράφημα κοιλίας ύδρωπας της χοληδόχου κύστεως. Συνεχίστηκε η IVIG και συγχορηγήθηκε μεθυλ-πρεδνιζολόνη (2mg/KgΒΣ), επαναχορηγή-θηκαν bolus υγρά, αυξήθηκε η δόση της ντοπαμίνης και η αντιβιοτική αγωγή τροποποιήθηκε σε συνδυασμό κεφοταξίμης και τεϊκοπλανίνης. Την 2η ημέρα νοσηλείας στην ΜΕΘ (7η ημέρα νόσου) η κατάσταση της ασθενούς επιδεινώθηκε. Παρουσίασε έντονο γογγυσμό, όψη βαρέως πάσχοντος και αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο. Ο νέος υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς και των ημιθωρακίων ανέδειξε μειωμένη καρδιακή συσταλτικότητα (EF: 10%) και μεγάλη υπεζωκοτική συλλογή αμφοτερόπλευρα (Εικόνα 2).

Η ασθενής διασωληνώθηκε, τοποθετήθηκαν αμφοτερόπλευρα σωλήνες θωρακικής παροχέτευσης και παροχετεύτηκαν 600 κυβικά εκατοστά πλευριτικού υγρού (διίδρωμα). Μεταγγίστηκε με συμπυκνωμένα ερυθρά (10ml/KgΒΣ) λόγω βαριάς αναιμίας (Hb: 6.3 g/dl), χορηγήθηκαν δοβουταμίνη IV, 2η δόση IVIG (2g/kgΒΣ), καθώς και μετρονιδαζόλη και οσελαμιβίρη. Τις επόμενες ημέρες νοσηλείας παρατηρήθηκε σταδιακή βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας, οπότε και έγινε προοδευτική μείωση των ινóτροπων (διακόπηκαν την 11η ημέρα νόσου).



**Εικόνα 2.** Υπερηχογράφημα ημιθωρακίων: μεγάλες υπεζωκοτικές συλλογές.

Την 12η ημέρα νόσου στο υπερηχογράφημα καρδιάς παρατηρήθηκε φυσιολογική συσταλτικότητα καρδιακών κοιλοτήτων, φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης, φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, μικρή ποσότητα περικαρδιακού και πλευριτικού υγρού, ενώ εμφανίστηκε η χαρακτηριστική απολέπιση των άκρων χειρών και των πελμάτων (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3.** Απολέπιση παλαμών (12<sup>η</sup> ημέρα νόσου).

Την 13η ημέρα νόσου η ασθενής αποσωληνώθηκε χωρίς προβλήματα και διακόπηκε η αντιβιοτική-αντιική αγωγή. Η τιμή των αιμοπεταλίων είχε αποκατασταθεί (PLT: 371.000/ $\mu$ L), οπότε και έγινε έναρξη χορήγησης διπυριδαμόλης (4 mg/Kg ΒΣ). Δε χορηγήθηκε ασπιρίνη, επειδή, όπως προαναφέρθηκε, η ασθενής μας είχε πλήρη έλλειψη G-6PD. Την 16η ημέρα νόσου η ασθενής εξήλθε από τη ΜΕΘ Παιδών σε καλή γενική κατάσταση, αιμοδυναμικά σταθερή, χωρίς ανάγκες σε οξυγόνο, για συνέχιση της νοσηλείας της στην Κλινική μας. Συνέχιζε να παρουσιάζει δεκατική πυρετική κίνηση. Τα ευρήματα του εργαστηριακού ελέγχου είχαν βελτιωθεί (Πίνακας 6). Τη 18η ημέρα νόσου διαπιστώθηκε πρόσθια ραγοειδίτιδα. Την 26η ημέρα νόσου κι ενώ η ασθενής συνέχιζε σποραδικά να παρουσιάζει δεκατική πυρετική κίνηση (θερμοκρασία μέχρι 37.6οC), παρουσίασε ηπατομεγαλία (ψηλαφητό ήπαρ ~6cm στη μεσοκλειδική γραμμή) με συνοδό άνοδο τρανσαμινασών (AST: 253 IU/L και ALT: 256 IU/L), σπληνομεγαλία και ήπια αμυλασαιμία (AMY: 149 IU/L). Στη Μαγνητική Τομογραφία κοιλίας διαπιστώθηκαν αύξηση του μεγέθους του ήπατος και του σπληνός, με ομοιογενή ανάδειξη του παρεγχύματος αυτών, χυμώδες πάγκρεας με ομαλό περίγραμμα και ομοιογενή εμπλουτισμό στο σκιαγραφικό, παρουσία οιδήματος και μικρής υγρικής συλλογής στα μαλακά μόρια όπισθεν του μείζονα τροχαντήρα στο ΔΕ ισχίο. Τις επόμενες ημέρες παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση (απυρεξία) και σταδιακή υποχώρηση των εργαστηριακών & απεικονιστικών ευρημάτων. Στην υπερηχογραφική καρδιολογική παρακολούθηση διαπιστώθηκε ελάχιστη διαφυγή στην τριγλώχινα και την πνευμονική

WBC ( $\mu$ L)	9.090
P (%)	54
Hb (g/dL)	9.7
Ht (%)	29.3
PLT ( $\mu$ L)	371.000
TKE (mm/1 <sup>η</sup> ώρα)	34
CRP (mg/L)	9.8
K (mmol/L)	5.3
Na (mmol/L)	136
SGOT (IU/L)	40
SGPT (IU/L)	16
Ουρία (mg/dl)	31
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.5
Φερριτίνη (ng/mL)	495.3
Τροπονίνη (ng/L)	86.6

Πίνακας 6. Εργαστηριακός έλεγχος 2<sup>ης</sup> εισαγωγής.

βαλβίδα, φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Την 33η ημέρα νόσου στο υπερηχογράφημα καρδιάς δε διαπιστώθηκαν ανευρύσματα στα στεφανιαία αγγεία και το κλάσμα εξώθησης ήταν φυσιολογικό. Το μόνο εύρημα, χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία, ήταν η χαλαρότητα των καρδιακών βαλβίδων. Σε αυτή τη φάση δε διενεργήθηκε δοκιμασία κοπώσεως λόγω αδυναμίας συνεργασίας της ασθενούς. Στην αγωγή με διπυριδαμόλη προστέθηκε και καρβεδιλόλη (0.15 mg/Kg ΒΣ ημερησίως), λόγω της εμμένουσας τροπονιαιμίας. Μετά από έξι μήνες η κλινική εικόνα του παιδιού ήταν άριστη. Έγινε MRI καρδιάς, CT στεφανιογραφία και επανειλημμένοι υπερηχογραφικοί έλεγχοι, που ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα. Η φαρμακευτική αγωγή διακόπηκε μετά από 9 μήνες.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ασθενής μας είχε NK (πληρούσε τα κριτήρια της νόσου) και θρομβοπενία. Άρχισε θεραπεία με IVIG την 6η ημέρα πυρετού (2η ημέρα νοσηλείας στην Κλινική μας) και παρουσίασε υπόταση και καταπληξία (πληρούσε τα κριτήρια Kanegaye). Την δεδομένη στιγμή ήταν ιδιαίτερα σημαντικό και εξαιρετικά επείγον να γίνει η διαφοροδιάγνωση μεταξύ KDSS με συνοδό θρομβοπενία και καταπληξίας από IVIG ή σηπτικής καταπληξίας. Στην πρώτη περίπτωση η θεραπεία είναι η επιθετική συνέχιση IVIG, ενώ στις επόμενες δύο είναι η διακοπή της IVIG. Η συνυπάρχουσα θρομβοπενία περιέπλεκε τη διάγνωση: είναι πιο συχνή σε σηπτική καταπληξία, όμως -στον αντίποδα- υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με KDSS έχουν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θρομβοπενίας από τους ασθενείς με NK [1,17,18]. Στο σημείο αυτό, αποφασίστηκε η συνέχιση της IVIG.

Η ασθενής μας ήταν εξαιρετικά πιθανό να έχει παράλληλα και δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο λόγω της NK. Το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο ή αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση ορίζεται ως σύνδρομο παθολογικής υπεράνοσης αντίδρασης με κλινικά σημεία και συμπτώματα ως επί βαριάς φλεγμονώδους αντίδρασης. Είναι απειλητικό για τη ζωή λόγω πολυσυστηματικής προσβολής από την υπερέκκριση κυτταροκινών. Η μικρή ασθενής μας πληρούσε τέσσερα κλινικοεργαστηριακά κριτήρια (Πίνακας 7) [19]. Είχε πυρετό από 6ημέρου, κυτταροπενία σε δύο σειρές (Hb: 8.5g/dl, PLT: 66.000 / $\mu$ L), υψηλή τιμή τριγλυκεριδίων (464 mg/dl) και φερριτίνης (1818.9 ng/mL), με μη δυνατότητα ελέγχου των

Κριτήρια διάγνωσης αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (Henter <i>et al.</i> )
Η διάγνωση του αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου τίθεται <b>αν ισχύει ένα από τα 2 παρακάτω</b> :
1) Μοριακή διάγνωση συμβατή με αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο
2) Διαγνωστικά κριτήρια αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου (5 από τα παρακάτω): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αρχικά διαγνωστικά κριτήρια:               <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Πυρετός</li> <li>♦ Σπληνομεγαλία</li> <li>♦ Κυτταροπενία (σε <math>\geq 2</math> σειρές):                   <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Αιμοσφαιρίνη <math>&lt; 9</math> g/dL</li> <li>➢ Αιμοπετάλια <math>&lt; 100.000/\mu</math>L</li> <li>➢ Ουδετερόφιλα <math>&lt; 1000/\mu</math>L</li> </ul> </li> <li>♦ Υπερτριγλυκεριδαemia (TRG <math>\geq 265</math>mg/dL) ή υποϊνωδογοναιμία (ινωδογόνο <math>\leq 1.5</math> g/L)</li> <li>♦ Αιμοφαγοκυττάρωση στο μυελό ή στο σπλήνα ή στους λεμφαδένες</li> <li>♦ Αποκλεισμός κακοήθειας</li> </ul> </li> <li>• Νέα διαγνωστικά κριτήρια:               <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Μειωμένη ή απουσία δραστηριότητα NK κυττάρων</li> <li>♦ Φερριτίνη <math>\geq 500</math> <math>\mu</math>g/L</li> <li>♦ Διαλυτός υποδοχέας της IL-2 (SCD26) <math>\geq 2400</math> U/mL</li> </ul> </li> </ul>

**Πίνακας 7.** Αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια για το αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (Henter *et al.*) [19].

3 πιο ειδικών κριτηρίων και μη δυνατότητα διενέργειας μυελογράμματος σε αυτή τη φάση της νόσου. Να σημειωθεί επίσης ότι και στην περίπτωση αιμοφαγοκυτταρικού συνδρόμου, η αρχική θεραπεία είναι ίδια με αυτή του KDSS: αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα, χορήγηση ενδοφλέβιας γ-σφαιρίνης, χορήγηση κορτικοστεροειδών και αιμοδυναμική υποστήριξη.

Το περιστατικό μας νοσηλεύτηκε στην προ COVID-19 εποχή (το 2017), οπότε στη διαφορετική διάγνωση δε συζητήθηκε το Πολυσυστηματικό Φλεγμονώδες Σύνδρομο σε

παιδιά που σχετίζεται με τον COVID-19 (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-MIS-C), που επίσης είχε συμβατή κλινικοεργαστηριακή εικόνα.

Το επόμενο θεραπευτικό ιατρικό δίλημμα που προέκυψε ήταν η χορήγηση ασπιρίνης. Η ασπιρίνη στη ΝΚ δρα ως αντιφλεγμονώδες και αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο. Αρχικά μπορεί να χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις (80-100 mg/KgBΣ/24ωρο) για την καταστολή της οξείας φλεγμονής, ειδικά των στεφανιαίων αρτηριών, και στη συνέχεια σε χαμηλές δόσεις (3-5 mg/Kg BΣ/24ωρο) για μεγάλο διάστημα (μήνες) για να αποτρέψει τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στα αγγεία και επιπλοκών όπως τα ανευρύσματα. Τα τελευταία χρόνια πληθαίνουν στη βιβλιογραφία οι αναφορές πως η χαμηλή δόση ασπιρίνης (σε συγχορήγηση με IVIG) μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με την υψηλή δόση ασπιρίνης στην οξεία φάση της νόσου. Προκύπτει λοιπόν το ερώτημα: Σε ασθενή με KDSS και θρομβοπενία πρέπει να χορηγηθεί ασπιρίνη, και αν ναι σε ποιά δοσολογία και για πόσο χρονικό διάστημα; Όσον αφορά την μικρή ασθενή μας, το ιατρικό δίλημμα της χορήγησης ασπιρίνης ήταν διπλά περίπλοκο, διότι εκτός από θρομβοπενία υπήρχε και πλήρης έλλειψη G-6PD. Όπως αναφέρθηκε, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η εμφάνιση θρομβοπενίας στην οξεία φάση της ΝΚ και στο KDSS προδιαθέτει στη δημιουργία ανευρυσμάτων των στεφανιαίων αγγείων. Για τον λόγο αυτό, στην μελέτη του Chen *et al.*, ασπιρίνη δόθηκε σε όλους τους ασθενείς με KDSS, δηλαδή και σε αυτούς που είχαν θρομβοπενία. Όμως, επειδή υπήρξε καθυστέρηση στη διάγνωση, οι ασθενείς ξεκίνησαν την αγωγή με ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις, όταν η θρομβοπενία είχε υποχωρήσει

[18]. Επίσης, είναι γνωστό ότι σε ενήλικες ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα η χαμηλή δόση ασπιρίνης αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας, λόγω των αντιαιμοπεταλιακών της δράσεων [20,21]. Η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα και ταυτόχρονη ανεπάρκεια G-6PD αποτελεί σημαντική κλινική πρόκληση. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες δεν προσφέρουν συγκεκριμένες συστάσεις και τα υπάρχοντα στοιχεία στη βιβλιογραφία παραμένουν περιορισμένα [20,22]. Η πρώτη μελέτη που διερεύνησε τη χρήση ασπιρίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και ανεπάρκεια G-6PD δημοσιεύθηκε πριν από 30 χρόνια [23] και η δεύτερη μόλις το 2021 [20,24]. Παράλληλα υπήρξαν αναφορές μεμονωμένων περιστατικών. Παρόλο που τα διαθέσιμα στοιχεία ήταν περιορισμένα, μέχρι το 2021 επικράτησε η άποψη ότι η χαμηλή δόση ασπιρίνης είναι γενικά καλά ανεκτή και ασφαλής σε ενήλικες ασθενείς με ανεπάρκεια G-6PD. Πρόσφατα όμως, μια ομάδα ερευνητών από την Κίνα (Chen, Li *et al.*) εξέφρασαν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης σε ασθενείς με ανεπάρκεια G-6PD και καρδιαγγειακά νοσήματα, αναφέροντας μεμονωμένες σοβαρές, μέχρι και θανατηφόρες, περιπτώσεις αιμόλυσης και παράλληλα σημαντικά υψηλότερα ποσοστά μείωσης της αιμοσφαιρίνης και σημαντική αύξηση των επιπέδων χολερυθρίνης, ενδεικτικά σημεία αιμόλυσης, σε ομάδα 40 ασθενών με ανεπάρκεια G-6PD, έναντι της ομάδας 239 ασθενών με φυσιολογική τιμή G-6PD [25,26,27]. Οι στρατηγικές για την αποφυγή της χρήσης ασπιρίνης σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνουν τη χρήση εναλλακτικών αντιαιμοπεταλιακών

παραγόντων [28]. Σε ασθενείς με ΝΚ και ιδιαίτερα σε ασθενείς με KDSS και ταυτόχρονη ανεπάρκεια G-6PD, η πρόκληση για τον θεράποντα ιατρό είναι σαφώς η ίδια. Στην ασθενή μας η πρόκληση ήταν ακόμη μεγαλύτερη, αφού στην οξεία φάση συνοπήρχε και θρομβοπενία. Στην περίπτωση της ασθενούς μας χορηγήθηκε διπυριδαμόλη μόλις αποκαταστάθηκε ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Παρά την βαρύτητα της νόσου δεν παρατηρήθηκαν μακροχρόνιες επιπλοκές από τα στεφανιαία αγγεία.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αγωγή σε ασθενείς με KDSS, θρομβοπενία και πλήρη έλλειψη G-6PD ταυτόχρονα. Στην περίπτωσή μας χορηγήθηκε γ-σφαιρίνη (χρειάστηκαν δύο δόσεις), μεθυλπρεδνιζολόνη και διπυριδαμόλη. Ένα μήνα αργότερα στην αγωγή με διπυριδαμόλη

προστέθηκε και καρβεδιλόλη. Η διπυριδαμόλη και η καρβεδιλόλη χορηγήθηκαν για 9 μήνες. Η έκβαση της ασθενούς υπήρξε άριστη. Δεν ανέπτυξε ανευρύσματα στεφανιαίων ή άλλες μακροπρόθεσμες επιπλοκές.

Το KDSS μπορεί να εμφανιστεί πρώιμα, όταν οι ασθενείς με ΝΚ δεν πληρούν ακόμη τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου. Αυτό είναι εξαιρετικά πιθανό να καθυστερήσει τη διάγνωση και την έγκαιρη στοχευμένη θεραπεία, ιδιαίτερα όταν συνοπάρει θρομβοπενία, γεγονός που αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα για ανάπτυξη στεφανιαίων ανευρυσμάτων. Ως εκ τούτου, προτείνεται ως ισχυρή σύσταση η συχνή καρδιολογική παρακολούθηση με ΗΚΓ και υπερηχογράφημα καρδιάς των ασθενών με παρατεταμένο πυρετό, των περιπτώσεων που προβάλλουν με πυρετό και εικόνα shock και των ύποπτων ή επιβεβαιωμένων περιπτώσεων ΝΚ.

---

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(5):e783-9
2. Zheng Z, Huang Y, Wang Z, Tang J, Chen X, Li Y, et al. Clinical Features in Children with Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:736352.
3. Schuster JE, Palac HL, Innocentini N, Rowley AH, Young LT, Shulman ST. Hyponatremia Is a Feature of Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Case-Control Study. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Nov 24;6(4):386-388.
4. Penteado R, Simoes A S, Palma A, Andrade J, Dionisio T. Kawasaki Disease Shock Syndrome: A Challenging Diagnosis. *J Clin Pediatr*. 2021;10(1):10-17.

5. Shan F, Mei X, Zhou K, Hu J, Tian Y, Wu P, et al. Clinical characteristics of Kawasaki disease shock syndrome in children and its related factors. *J Appl Clin Pediatr*. 2018;33:673-8.
6. Li Y, Zheng Q, Zou L, Wu J, Guo L, Teng L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- $\gamma$  as biomarkers for early recognition. *Pediatr Rheumatol On line J*. 2019;17(1):10.1186.
7. Arora K, Guleria S, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Platelets in Kawasaki disease: Is this only a numbers game or something beyond? *Genes Dis*. 2019;7(1):62-66.
8. Nofech-Mozes Y, Garty BZ. Thrombocytopenia in Kawasaki disease: a risk factor for the development of coronary artery aneurysms. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20:597-601.
9. Hara T, Mizuno Y, Akeda H, Fukushige J, Ueda K, Aoki T, et al. Thrombocytopenia: a complication of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 1988;147(1):51-3.
10. Beken B, Unal S, Cetin M, Gümrük F. The relationship between hematological findings and coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Turk J Haematol*. 2014;31(2):199-200.
11. Niwa K, Aotsuka H, Hamada H, Uchishiba M, Terai M, Niimi H. Thrombocytopenia: a risk factor for acute myocardial infarction during the acute phase of Kawasaki disease. *Coron Artery Dis*. 1995;6:857-864.
12. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1225-1240.
13. Warrell DA, Timothy M. Cox, John D. Firth, Edward J. Benz (2005). *Oxford Textbook of Medicine*. Vol. 3. Oxford University Press. Pages 720-5.
14. Chevion M, Navok T, Glaser G, Mager J. The chemistry of favism-inducing compounds. The properties of isouramil and divicine and their reaction with glutathione. *European Journal of Biochemistry*. 1982;127(2):405-9.
15. WHO Working Group. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ*. 1989;67(6):601-11.
16. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008;371(9606):64-74.
17. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glodé MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics*. 2008;122(4):e786-90.
18. Chen PS, Chi H, Huang FY, Peng CC, Chen MR, Chiu NC. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: a case-control study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015;48(1):43-50.

19. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
20. Sarto G, Soraci E, Sciarretta S, Galli M. Aspirin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a true clinical issue? *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy* 2025;11(2):112-113.
21. Angiolillo DJ, Galli M, Collet JP, Kastrati A, O'Donoghue ML. Antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Euro Intervention*. 2022;17(17):e1371-e1396.
22. Li J, Chen Y, Ou Z, Ouyang F, Liang J, Jiang Z, et al. Aspirin Therapy in Cardiovascular Disease with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency, Safe or Not? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(4):377-382
23. Shalev O. Long-term, low-dose aspirin is safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *DICP* 1991;25:1074-1075.
24. Sanna GD, Deriu S, Uras M, Murgia A, Talanas G, Moccia E, et al. Aspirin adherence in subjects with glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency having an acute coronary syndrome. *Eur Heart J—Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:e41-w44.
25. Chen Y, Li J, Ou Z, Zhang Y, Liang Z, Deng W, et al. Safety and efficacy of low-dose aspirin in ischemic stroke patients with different G6PD conditions. *Int J Stroke* 2021;16:411-419.
26. Chen Y, Li J, Ou Z, Zhang Y, Liang Z, Deng W, et al. Association between aspirin-induced hemoglobin decline and outcome after acute ischemic stroke in G6PD-deficient patients. *CNS Neurosci Ther* 2021;27:1206-1213.
27. Li J, Chen Y, Deng W, Zeng J. Late-onset aspirin-related hemolysis and subsequent subdural hemorrhage in patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Case Rep*. 2024;12(2):e8450.
28. Galli M, Laborante R, Occhipinti G, Zito A, Spadafora L, Biondi-Zoccai G, et al. Impact of ethnicity on antiplatelet treatment regimens for bleeding reduction in acute coronary syndromes: a systematic review and pre-specified subgroup meta-analysis. *Eur Heart J—Cardiovasc Pharmacother* 2024;10:158-169.

CASE REPORT

## *Kawasaki Disease Shock Syndrome with thrombocytopenia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency. A case report*

M.E. Papasavva<sup>1</sup>, D. Savvidou<sup>1</sup>, A. Iliadis<sup>2</sup>, A. Tsoutsinos<sup>3</sup>, V. Grammeniatis<sup>1</sup>, H. Kotsonis<sup>2</sup>, J. Palios<sup>4</sup>, V. Gketsi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, General Hospital of Ioannina “G. Hatzikosta”, Ioannina, Greece, <sup>2</sup> Pediatric Intensive Care Unit, General University Hospital of Patras, Rio Patras, Greece, <sup>3</sup> Department of Paediatric Cardiology and Adult Congenital Heart Disease, Onassis Cardiac Surgery Centre, Athens, Greece, <sup>4</sup> Cardiac Magnetic Tomography Department, Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece

### ABSTRACT

**Introduction:** Kawasaki Disease Shock Syndrome is a rare but potentially life-threatening complication of Kawasaki Disease, associated with increased risk of cardiovascular complications and resistance to intravenous immunoglobulin-G. The coexistence of Kawasaki Disease Shock Syndrome, thrombocytopenia and severe Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency represents an exceptionally rare and therapeutically challenging clinical entity.

**Case presentation:** We report the case of a 3.5-year-old girl with Kawasaki Disease Shock Syndrome, thrombocytopenia and severe Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency (WHO class II), who presented with high-grade fever, gastrointestinal symptoms and circulatory shock. During hospitalization, she developed severe myocardial dysfunction (left ventricular ejection fraction 10%), pleural and pericardial effusion, hypoalbuminemia and multisystem involvement. Management included two doses of intravenous Immunoglobulin-G, systemic corticosteroids, vasopressor agents and mechanical ventilation. Due to concomitant thrombocytopenia and severe Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency, treatment with aspirin was withheld. Alternative antiplatelet therapy with dipyridamole was initiated after platelet recovery. Despite a prolonged and severe clinical course, the patient showed full recovery without coronary artery aneurysms during long-term follow-up.

**Conclusion:** Kawasaki Disease Shock Syndrome may occur early in the course of Kawasaki Disease, even in the presence of thrombocytopenia, complicating differential diagnosis from other causes of shock. Prompt recognition and aggressive immunomodulatory treatment are crucial for favorable outcomes. In patients with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency, antiplatelet therapy requires careful consideration, and dipyridamole may represent a safe alternative to aspirin. Further studies and clinical guidelines are needed for the management of such complex cases.

**Keywords:** Kawasaki Disease, Kawasaki Disease Shock Syndrome, thrombocytopenia, Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G-6PD) deficiency.

**M.E. Papasavva, D. Savvidou, A. Iliadis, A. Tsoutsinos, V. Grammeniatis, H. Kotsonis, J. Palios, V. Gketsi. Kawasaki Disease Shock Syndrome with thrombocytopenia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency. A case report. Scientific Chronicles 2025; 30(3): 522-536**

---