



# Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

## Kawasakis syndrom

### KLINIKK OG FORSKNING

UNNI SANDAKER BLOM

BERNWARD ZELLER

KARL VIKTOR PERMINOW

HANS-OLAV FJÆRLI

Sentralsykehuset i Akershus  
1474 Nordbyhagen

Kawasakis syndrom ble første gang beskrevet i 1967. Diagnosen stilles på grunnlag av kliniske funn: feber i mer enn fem dager, konjunktiv glandelsvulst, forandringer i munnslimhinnen og på hender og føtter. Koronare komplikasjoner med aneurismedannning er rapportert hos ubehandlede pasienter, og Kawasakis syndrom regnes nå som den viktigste årsak til ervervet hjertesykdom hos barn.

Ved barneavdelingen ved Sentralsykehuset i Akershus har det i perioden 1980–99 vært innlagt seks pasienter med Kawasakis syndrom. Feber fikk behandling med immunglobulin, som hos alle hadde svært god effekt, med raskt fall i feber og bedring av allmenntilstand. En pasient med aneurisme av moderat størrelse, og hos fire andre ble det funnet sannsynlige vaskulittforandringer. Alle forandringer var normalisert etter 17 måneder.

Vi presenterer en kort oversikt over klinisk bilde, komplikasjoner og nyere retningslinjer for behandling.

Kawasakis syndrom eller febrilt mukokutan lymfeknutesyndrom ble første gang beskrevet i Japan i 1967 (1). Syndromet klassifiseres vanligvis som vaskulittsykdom, og diagnosen stilles på grunnlag av kliniske kriterier: feber over fem dager, konjunktivitt, utslett, lymfeglandelsvulst, forandringer i munnslimhinnen og på hender og føtter. Det finnes ingen diagnostisk test for Kawasakis syndrom, og for å stille diagnosen må minst fem kriterier være til stede (tab 1). Dersom bare tre av B-kriteriene er til stede, men det samtidig er hjerteaffeksjon, kalles det atypisk eller inko Kawasakis syndrom. Det forekommer også assosierte funn i andre organsystemer (tab 2).

Koronare komplikasjoner med aneurismedannning er rapportert hos en firedel av pasientene, og disse kan trombosere, rupturere, lede til eventuelt død. Kawasakis syndrom er etter hvert blitt den viktigste årsaken til ervervet hjertesykdom hos barn (2). De koronare komplikasjonene er årsaken til en dødelighet på 0,3–2 % (3, 4). Etiologien er fortsatt ukjent. Man har inntil nå ikke kunnet påvise noe infeksjonsagens. Det er lite som tyder på infeksjons etiologi, både klinisk bilde med plutselig debut, feber og leukocytose, aldersfordeling, sesongvariasjoner med tid og vår og epidemilignende oppreden. Mange støtter teorien om superantigentoksin som årsak til sykdommen (5, 6).

Kawasakis syndrom rammer barn i alderen fra tre måneder opptil 12 år, 80 % er under fire år. Enkeltt ilfeller hos voksne er også beskrevet. Sykdommen er hyppigst i Japan og omkringliggende land, men har økende insidens også i Vesten. Sykdommen er beskrevet fra alle kontinenter. I Norge har man funnet en insidens på 2,9 per 100 000 barn < 16 år og 6,2 per 100 000 < 5 år, med en overvekt av gutter, 2,3 : 1 (3). Sykdommen er flere ganger omtalt i Tidsskriftet, sist i 1988 (7–11). Det har siden da kommet nye retningslinjer for behandling. Intravenøs immunglobulin har vist seg svært effektiv behandling, som foruten å gi rask bedring av allmenntilstanden også reduserer faren for koronare komplikasjoner betraktet ved barneavdelingen ved Sentralsykehuset i Akershus har det i perioden 1980–99 vært innlagt seks pasienter med Kawasakis syndrom. Vi beskriver sykdomsbilde og forløp hos våre pasienter og gir en kort oversikt over den behandling og oppfølging som nå anbefales.

### Materiale og metode

Vi identifiserte alle pasienter med diagnosen Kawasakis syndrom i ICD-8, -9 og -10 i perioden 1980–99 ved hjelp av sykehusets database. Vi inkluderte pasienter med diagnosen Kawasakis syndrom, uten at vi fant at pasienter med sannsynlig Kawasakis syndrom hadde fått andre diagnoser. Pasientene ble gjennomgått med tanke på anamnese, kliniske funn, behandling og behandlingsrespons. Ekkokardiografisk undersøkelse ble gjort med 128 XP og transdukere 3,5 MHz, 5 MHz og 7,5 MHz. Undersøkelsene ble gjort i tiden 1997–99, i serier, med samme utstyr og samme undersøkelsesmetoder som fra American Heart Association fra 1994 (12).

### Resultater

Kliniske funn hos våre seks pasienter vises i tabell 3. Tre av pasientene presenteres nærmere i de følgende kasuistikker (pasientnumrene er tabell 3).

*Pasient 2.* Vel seks år gammel gutt med kjent astma, ellers frisk, som ble innlagt november 1997 etter tre dager med høy feber og glandelsvulst uten effekt av antibiotika. Han var ved innleggelsen lett ikterisk, palpasjonssømt under høyre costalbue, hadde erythema multiforme-likne bilaterale konjunktivitt, rubor i munnslimhinnen og jordbærtunge. Spinalvæsken viste celler på 28. Ultralyd av abdomen viste galleblærebetygning og svær forstørrelse av galleblæren. Til tross for behandling med cefotaksim og metronidazol var han vedvarende høyfebril.

Ekkokardiografi viste vaskulittforandringer med moderat dilatasjon av venstre koronararterie, til 5,8 mm. Han fikk så kraftig avkalling på artritttegn i venstre ankelledd. Det ble startet behandling med immunglobulin 7. sykdomsdag. Han fikk umiddelbart feberfall og var afebril allmenntilstand etter to døgn. Ved belastnings-EKG fant man holdepunkter for lett iskemi, og det ble planlagt koronar angiografi. I ventet imidlertid forandringene tilbake, og undersøkelsen ble ikke gjennomført. Han ble fulgt med jevnlig ekkokardiografiske undersøkelser. I måneder var han igjen helt frisk og i normal aktivitet, og ekkokardiografi viste fullstendig normalisering av koronarkarene.

*Pasient 3.* Sju år gammel pike fra Jugoslavia. Hun ble innlagt januar 1998 med feber og betydelig glandelsvulst på halsen. Initial mistanke om peritonsillær abscess ble avkreftet, og man startet opp med klindamycin intravenøst. Til tross for denne behandlingen, som hun fikk i til 5 døgn, hadde hun vedvarende høy feber på mellom 39 og 40 °C og CRP rundt 200. Etter hvert tilkom forandringer i munnen, med jordbært rubor og sprukne lepper, samt bilateral konjunktivitt og forbigående utslett på kroppen. Man mistenkte Kawasaki syndrom, og hun fikk med immunglobulin 11. sykdomsdag. Ekkokardiografi viste uregelmessig lumen i koronararterier og perikoronar hyperekkogenisitet, som sannsynlige vaskulittforandringer uten aneurismedannning. Ultralyd abdomen viste fortykket galleblærevegg og ascites. Ved øyeleget fant man iridocyklitt bilateralt. Hun hadde umiddelbar respons på immunglobulinbehandlingen. De mistenkte vaskulittforandringene i koronararteriene ble fulgt med flere ultralydkontroller, og normaliserte seg gradvis. Ved kontroll etter ni måneder var hun helt frisk og ut sekvele.

*Pasient 6.* Vel ett år gammel gutt, halvt filippinsk og halvt norsk, som ble innlagt november 1999 etter fire døgn sykehistorie med høy feber ensidig glandelsvulst på halsen, utslett, oppkast og diaré. Innkomstprøver viste forhøyede transaminaser, forenlig med hepatitt. Det var n og galleblære ved ultralydundersøkelse. Etter tre dager tilkom hevelse rundt øynene og i føtter, sprukne lepper og systolisk bilyd. Han fikk med cefotaksim, men var vedvarende irriterbar, høyfebril, hypotensiv og i svært dårlig allmenntilstand. På mistanke om Kawasaki syndrom gjort ekkokardiografi, som viste trikuspidalinsuffisiens og kaliberveksling i koronararterie, og han fikk intravenøs immunglobulin 8. sykdomsdag. Han ble afebril i løpet av ett døgn, og ble skrevet ut to døgn senere i god allmenntilstand. Kontroll med ekkokardiografi etter en måned vi normalisering av trikuspidalklaff og koronarkar.

**Tabell 1**

Diagnostiske kriterier for Kawasaki syndrom

A Feber av minst fem dagers varighet
B Fire av fem følgende tilstander:
Annens årsak til sykdommen skal være utelukket

**Tabell 2**

Assosierte funn ved Kawasaki syndrom

1.	Ekstrem irritabilitet, særlig hos småbarn
2.	Artralgi, artritt
3.	Aseptisk meningitt
4.	Hjertesykdom
5.	Leverdysfunksjon/icterus
6.	Hydrops av galleblæren
7.	Diaré, magesmerter
8.	Otitis media
9.	Pneumonitt, mild, radiologisk, men ikke klinisk
10.	Iridocyklitt
11.	Steril pyuri, proteinuri

## Diskusjon

### DIAGNOSE

Det kliniske bildet ved Kawasaki syndrom er tidligere beskrevet i Tidsskriftet (9). Våre pasienter frembød et karakteristisk klinisk bilde, og samtlige var fem eller seks kriterier til stede. Hos flere dominerte imidlertid assosierte funn. Tre pasienter hadde affeksjon av galleblæren leveren. Galleblæreaffeksjon er rapportert hos 2,5–7 % (13, 14), og når dette er debutsymptom, kan det være vanskelig å skille fra en tilstand som krever operativ behandling. Prognosen er imidlertid god hos pasienter som får behandling med immunglobulin. En av våre pasienter hadde serologi som er et velkjent assosiert funn. I spinalvæsken ble det påvist enterovirus ved polymerasekjedereaksjon, men betydningen av dette er usikkert. En pasient hadde også artrittfunn, og når dette er et tidlig symptom, kan tilstanden likne juvenil reumatoid artritt.

Kawasaki syndrom kan tidlig i sykdomsforløpet være vanskelig å skille fra septisk infeksjon hos småbarn. Dette var også tilfellet med våre pasienter som alle hadde fått antibiotika, fem av seks intravenøst, i inntil ni døgn. En grunn til dette kan være at laboratoriefunnene er uspesifikke og mangelfulle. De typiske forandringer (moderat til markert leukocytose med venstreforskyvning, forhøyet SR og CRP) er godt forenlig med septisk infeksjon. Videre sees eventuelt lett anemi. Trombocytose kan sees etter 2–3 uker og har en mulig assosiasjon med koronar aneurismedannning. Pyuri er rapportert hos en tredel av pasientene.

**Tabell 3**

Alder, kjønn, innleggelsesår og kliniske funn hos seks pasienter med Kawasaki syndrom

		Hovedkriterier								
Kjønn	Alder (år)	Innlagt år	Feber > 5 dager	Konjunktivitt	Forandringer i munnhule	Forandringer hender/føtter	Utslett	Lymfeglandelhevelse	Assosierte funn	Kardiologi

Pasient 1	M	6	1989	+	+	+	+	+	+	Økte transaminaser	Ikke unde
Pasient 2	M	6	1997	+	+	+	+	+	+	Galleblærehydrops, icterus, serøs meningitt, artritt	Aneurisme
Pasient 3	K	7	1998	+	+	+	+	+	+	Iridocyklitt, fortykket galle blære, ascites	Vaskulitt
Pasient 4	M	3	1998	+	+	+	+	+	+	-	Vaskulitt
Pasient 5	M	2	1998	+	+	+	+	+	-	-	Vaskulitt
Pasient 6	M	1	1999	+	-	+	+	+	+	Irritabilitet, hepatitt	Vaskulitt Trikuspid
<ul style="list-style-type: none"> <li><sup>1</sup> Mulige vaskulittforandringer</li> </ul>											

**Tabell 4**

Behandling ved Kawasaki syndrom

A	Akutt stadium Acetylsalisylsyre 80 – 100 mg/kg/døgn i 4 doser i 14 dager Immunglobulin 2 g/kg, engangs- timer intravenøst
B	Rekonvalesens stadium (etter 14 dagers sykdom, afebril pasient) Acetylsalisylsyre 3 – 5 mg daglig som e i 6 – 8 uker etter sykdoms- debut
D	Akutt trombose/ferskt infarkt Fibrinolytisk behandling
C	Langtidsbehandling hos pasienter med koronaraffeksjon (tab 5)

#### KARDIOVASKULÆRE MANIFESTASJONER

Koronare komplikasjoner er rapportert hos 20 – 25 % av ubehandlede pasienter (12, 15). Diffus dilatasjon og aneurismale utvidelser av koronar diameter indre lumen > 3 mm, oppstår gjerne i andre til fjerde uke, eventuelt med trombose, som kan lede til infarkt og risiko for plutt Denne risikoen er størst ved store aneurismer med indre diameter > 8 mm. En av våre pasienter fikk påvist dilatasjon av koronar til mal 5,8 mm. Forandringene var helt normalisert etter 17 måneder.

Fire pasienter hadde kaliberveksling i koronar og perikoronar hyperekogenisitet. Slike funn er mindre objektive kriterier for koronar enn en påvist dilatasjon. Det er imidlertid påvist at samtlige pasienter med Kawasaki syndrom i den akutte sykdomsfasen viser patologiske tegn på koronar vaskulitt (16), og at moderat utvidelse av koronarkarene antakelig er vanligere enn tidligere antatt (17). Kaliberveksling og uregelmessig lumen i koronarkarene ble allerede i 1984 definert som tegn på koronar affeksjon (18). Vi tolket derfor våre funn som sannsynlige vaskulittforandringer. Forandringene vedvarte fra tre uker til 15 måneder etter sykdomsdebut.

Pasientene ble fulgt med ekkokardiografikontroller i serie i 8 – 17 måneder. Normalisering av funnene, vurdert av samme undersøker, med apparat, probe og innstillinger, styrker mistanken om at funnene var uttrykk for reell sykdomspåvirkning av koronar. Ingen av pasienter stenoser eller andre komplikasjoner. En pasient fikk påvist klaffeinsuffisiens, som er en kjent, men mindre vanlig manifestasjon enn vaskulittforandringer (4, 19). Den påviste trikuspidalinsuffisiensen, som tilkom 3. sykdomsdag og som var større enn en fysiologisk lekkas imidlertid også være et uttrykk for påvirket hemodynamisk situasjon i forbindelse med feber og alvorlig sykdom. Tilstanden var normalisert kontroll en måned etter utskrivning.

#### BEHANDLING

Tabell 4 gir en oversikt over behandling som nå anbefales (20, 21). I 1985 ble det første gang vist at intravenøs immunglobulin hadde effekt sykdommen (22). Det er senere vist at høydose (2 g/kg) gitt som engangsdose er mest effektivt (20). Ved dårlig behandlingsrespons, dvs. fo etter 48 timer, kan dosen gjentas. Acetylsalisylsyre i høydose gis de første 14 dagene pga. den antiinflammatoriske og antitrombotiske effe dager gis acetylsalisylsyre i antitrombotisk dose. Den antitrombotiske effekten er kanskje den viktigste, da det ikke er sikkert vist at acetyl forhindrer aneurismutvikling. Man vet at behandling med immunglobulin og acetylsalisylsyre gitt i løpet av sykdommens første ti døgn prevalensen av koronaraffeksjon fra 20 – 25 % til under 5 % seks til åtte uker etter at behandlingen er gitt (12, 15).

Bruk av kortikosteroider er omdiskutert, og har vært frarådet pga. frykt for at denne behandlingen kunne øke risikoen for aneurismedann nyere studier har man imidlertid stilt spørsmål ved dette (23, 24). Kortikosteroider har fortsatt ingen sikker plass i primærbehandlingen, i muligens benyttes i tilfeller av behandlingssvikt av immunglobulin (24, 25). Fem av våre pasienter fikk immunglobulin 2 mg/kg i løpet av sykdomsdag, og alle oppfylte ved eller umiddelbart etter behandlingstidspunktet hovedkriteriene for Kawasaki syndrom. Samtlige ble fe løpet av ett til to døgn. Behandlingen hadde nærmest umiddelbar effekt på allmenntilstanden. Pasientene ble skrevet ut tre til fem døgn e behandlingen ble gitt. Ingen hadde behov for gjentatt behandling, og ingen fikk tilbakefall eller kardialt sekvele.

Langtidsoppfølgingen avhenger av koronar affeksjon og er gjengitt i tabell 5.

**Tabell 5**

Oppfølging av pasienter med Kawasaki sykdom. Anbefalinger fra American Heart Association 1994. Modifisert etter Dajani og medarbeid

Risikogruppe	Medikamentell terapi	Fysisk aktivitet	Oppfølging/undersøkelser	Invasive undersøkelser
Ingen koronar affeksjon (gjennom hele sykdomsperioden) eller forbigående affeksjon som forsvinner under den akutte sykdomsperioden	Ingen utover de første 6 – 8 uker	Ingen restriksjoner utover de første 6 – 8 uker	Avsluttes etter 1 år dersom ingen holdepunkter for hjertesykdom	Ingen

Lite (<5 mm diameter) til middels (5 – 8 mm) solitært koronaraneurisme	Langtidsbehandling med acetylsalisylsyre (3 – 5 mg/kg/dag), i hvert fall til forandringene har forsvunnet	Ingen restriksjoner ut- over de første 6 – 8 uker (barn < 10 år). Fysisk belastning vurderes ut fra belastningstestresultater (alder > 10 år). Toppidrett og kontakt- idrett frarådes	Årlig EKG, ev. i tillegg ekkokardiografi cor opptil 10 års alder. Etter 10 års alder belastningstester hvert 2. år	Angiogra belastnin eller EKG om stenc
En eller flere store aneu- rismer (>8 mm), eller multiple små til middels aneurismer, uten obstruksjon	Langtidsbehandling med acetylsalisylsyre (3 – 5 mg/kg/dag). Ev. tillegg av marevan	Som over, men årlige belastningstester over tiårsalderen. Forsiktig "ikke-kontaktidrett" dersom iskemi er utelukket ved belastningstestene	Årlig EKG, ev. supplert med ekkokardiografi, ev. rtg. thorax. Årlige belastningstester etter 10 års alder	Angiogra belastnin eller EKG om stenc
Koronar obstruksjon	Som over. Vurder i til- legg kalsiumkanalblokkere	Kontaktidrett og vektløfting frarådes sterkt. Øvrig fysisk aktivitet ut fra belastningstester og myokardscintigrafi	EKG, ekkokardiografi halvårlig, belastnings tester årlig	Angiogra pasienter på valg a

## Konklusjon

Kawasakis syndrom er en sjelden, men viktig differensialdiagnose hos småbarn med vedvarende feber som ikke responderer på antibiotik kan være vanskelig å stille, siden de ulike kliniske funnene ikke nødvendigvis er til stede tidlig i sykdomsforløpet og assosierte funn kan d Koronaraffeksjon er hyppig forekommende og er årsak til de farlige komplikasjonene ved denne sykdommen. Tidlig behandling med intr immunoglobulin har vist seg å være meget effektivt. Det forkorter sykdomsforløpet og hindrer alvorlige komplikasjoner.

## LITTERATUR

- Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pae* 54: 271 – 6.
- Curtis N. Kawasaki disease. Early recognition is vital to prevent cardiac complications. *BMJ* 1997; 315: 322 – 3.
- Schiller B, Fasth A, Bjørkhem G, Elinder G. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Paediatr* 1995; 84: 769 – 74.
- Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Paediatr Cardiol* 1999; 46: 313 – 29.
- Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1995; 72: 308 – 11.
- Fisher P, Uttenreuther-Fischer M. Superantigens in the aetiology of Kawasaki disease. *Lancet* 1996; 348: 202.
- Laane BFM. Infantil polyarteritis nodosa eller mukokutan lymfeknutesyndrom (Kawasaki sykdom). *Tidsskr Nor Lægeforen* 1981; 101: 1583 – 5.
- Helland G. Mukokutan lymfeknutesyndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1981; 101: 720 – 1.
- Kvien TK, Grønn M. Kawasaki syndrom. En viktig differensialdiagnose hos barn med feber. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1985; 105: 2060 – 2.
- Huldt-Nystrøm E. Mukokutan lymfeknutesyndrom. Vanligere enn vi tror? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106: 1037 – 8.
- Norgård G, Rosland GA. Koronare komplikasjoner ved Kawasaki syndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 2488 – 9.
- Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P et al. Guidelines for long term management of patients with Kawasaki disease. *Ci* 1994; 89: 916 – 22.
- Suddleson EA, Reid B, Woolley M, Takahashi M. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 956 – 8.
- Hou JW, Chang MH, Wu MH, Lee CY. Kawasaki disease complicated by gallbladder hydrops mimicking acute abdomen: a report of three cases. *Acta pa* 52 – 60.
- Durongpistikul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of a: immunoglobulin treatment. *Paediatrics* 1995; 96: 1057 – 61.
- Landing BH, Larson EJ. Pathological features of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 218 – 29.
- Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *Jl* 133: 254 – 8.
- Research Committee on Kawasaki disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions disease. Tokyo: Ministry of Health and Welfare, 1984.
- Akagi T, Kato H, Inoue O. Valvular heart disease in Kawasaki syndrom: incidence and natural history. *Am Heart J* 1990; 120: 366 – 72.
- Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ et al. A single intravenous infusion of gammaglobulin as compared with four inf treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1633 – 9.
- Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87: 177
- Furusho K, Kamiya T, Nakano H. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1055 – 8.
- Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999; 135: 465 – 9.
- Newburger J. Treatment of Kawasaki disease: corticosteroids revisited. *J Pediatr* 1999; 134: 411 – 3.
- Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gammaglobulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Inf* 17: 1144 – 8.

Publisert: 30. november 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2022. Lastet ned fra tidsskriftet.no 1. desember 2022.