

Risikofaktorer ved Kawasaki's sykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Få barn med Kawasaki's sykdom er tidligere beskrevet i Tidsskriftet. Vi har gjennomgått et større materiale og sett på ulike aspekter ved diagnose og behandling.

Materiale og metode. Det ble utført en retrospektiv journalgjennomgang av alle med Kawasaki's sykdom ved Barneklirikken i Bergen i tidsrommet 1985–99.

Resultater. 26 pasienter er inkludert. 22 oppfylte alle diagnosekriteriene og fikk behandling i tråd med dagens retningslinjer. Vi fant en høy forekomst av aneurismer (22 %). Det gikk lengre tid før adekvat behandling ble igangsatt hos aneurismepasientene enn hos dem som ikke utviklet slike komplikasjoner. Spedbarn fikk behandling senere i sykdomsforløpet, og disse hadde økt tendens til aneurismeutvikling. I tillegg var en rekke laboratorieverdier annerledes hos spedbarn enn hos større barn. Det var også forskjeller i infeksjonsparametere hos pasienter med og uten aneurismer.

Fortolkning. Kawasaki's sykdom er fortsatt en klinisk diagnose. Laboratoriedata kan imidlertid hjelpe oss til å identifisere pasienter med høy risiko for komplikasjoner. Spedbarn bør følges nøye, og man bør ha lavere terskel for behandling, selv ved atypisk sykdomsbilde. Adekvat behandling på et tidlig tidspunkt er viktig for å unngå komplikasjoner.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1774

Rebekka Helle
Universitetet i Bergen

Terje Alsaker
Gunnar Norgård
guno@helse-bergen.no
Barneklirikken
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen

Kawasaki's sykdom (mukokutant lymfeknutesyndrom) er en systemisk vaskulitt som i hovedsak rammer barn under fem år. Gutter rammes oftere enn jenter, i forholdet 1,5:1. Prevalensen er høyest hos asiater, intermedier i svarte populasjoner og lavest hos kaukasiere (1). I Sverige er insidensen 6,2/100 000 barn < 5 år (2). Immunaktivisering ved inflammasjon i små og mellomstore blodårer spesielt koronararteriene, ligger til grunn (3). Mye peker i retning av et infeksøst agens som utløsende faktor (4, 5).

Kawasaki's sykdom er en klinisk diagnose hvor feber i mer enn fem dager samt minst fire av følgende kriterier må oppfylles: utslett, munnhuleforandringer, forandringer på ekstremitetene, konjunktivitt og lymfeknutesvulst på halsen. Irritabilitet, artritt, aseptisk meningitt, lever-/gallesymptomer og diaré er også assosiert med sykdommen. Andre kliniske tilstander med kjent etiologi og liknende forløp må utelukkes, for eksempel virale utslettsykdommer, skarlagensfeber, juvenil reumatoid artritt og visse systemiske sykdommer (2, 4, 5).

Hovedkomplikasjonen er aneurismedanning, spesielt i koronararteriene. I kjølvannet av dette er det registrert tilfeller av tromber, karruptur, hjerteinfarkt og død. Uten adekvat behandling oppstår aneurismer i 15–25 % av tilfellene og hjerteinfarkt i 1–2 %. Ved dagens behandling med immunglobulin og acetylsalisylsyre, reduseres andelen med aneurismer til under 5 % (6, 7). En mortalitet på 0,1 % er rapportert. I vår studie har vi tatt for oss ulike aspekter ved sykdomsforløp og behandling. Hensikten var å kartlegge hvilke pasienter som er mest utsatt for komplikasjoner og identifisere disse, for om mulig å bedre behandlingstilbudet.

Materiale og metode

Pasientpopulasjon

Vi har kartlagt sykdomsutvikling og behandling av alle pasienter med Kawasaki's sykdom ved Barneklirikken i Bergen i perioden 1985–99. I alt 29 pasienter var registrert i ICD-8, -9 og -10 under denne

diagnosen. Tre pasienter ble ekskludert ved journalgjennomgang.

Metode

Ved retrospektiv journalgjennomgang har vi systematisk registrert pasientopplysninger vedrørende demografi, kliniske symptomer og funn, laboratorieresultater, ekkokardiografiske funn, behandlingsmetode og dosering. Det er også lagt vekt på en rekke tidsaspekter ved sykdomsforløpet. Vi vurderte spesielt pasienter med og uten aneurismer, og pasienter over og under ett år. Ekkokardiografi ble utført etter gjeldende internasjonale retningslinjer (8).

Statistisk behandling

Dataene er analysert med SPSS. For sammenlikning av grupper er det brukt Mann-Whitneys U-test for uavhengige variabler. Diskrete variabler er rapportert som gjennomsnitt og standardavvik eller median med spredning. Signifikansnivået ble satt til $p = 0,05$.

Resultater

Diagnose

26 personer ble inkludert i studien (17 gutter og ni jenter). Pasientene var i alderen 0,3–11,6 år, med en median alder på 2 år. 22 oppfylte kriteriene for diagnosen, der utslett og ekstremitetsforandringer var de mest vanlige funnene (begge til stede hos 24 pasienter). Diagnosekriterier som oftest ikke var til stede var lymfeknutesvulst (19 pasienter) og konjunktivitt (21 pasienter). 16 pasienter hadde diaré og/eller oppkast, fire leddaffeksjon og en hadde rapportert lever- og/eller galleblæraffeksjon. Åtte hadde pyuri. Få andre tilleggssymptomer var registrert. Tabell 1 viser en oversikt over en rekke tidsaspekter ved diagnostisering og behandling. Seks av pasientene utviklet koronare aneurismer i kjølvannet av sykdommen. Aneurismestørrelsen var $4,22 \pm 1,32$ mm.



Hovedbudskap

- Kawasaki's sykdom er fortsatt en klinisk diagnose
- Adekvat behandling på et tidlig tidspunkt er avgjørende for prognosen
- Spedbarn krever nøye oppfølging og lavere terskel for behandling da disse er mer utsatt for komplikasjoner

Behandling

20 av pasientene ble behandlet med intravenøst immunglobulin $1,44 \pm 1,0$ g/kg. Før 1990 fikk kun 50% av pasientene slik behandling, mot 85% etter 1990 ($p = 0,06$). Ingen fikk gjentatt dose med immunglobulin og ingen ble behandlet med steroider. 77% ble i forkant av diagnosen behandlet med antibiotika uten effekt. Acetylsalisylsyre høydosebehandling ble gitt med en median på sju dager (0–65 dager) og lavdosebehandling 58 dager (0–381 dager).

Pasienter med og uten aneurismer

Tidsaspekter for diagnose og behandling hos pasienter med og uten aneurismer er presentert i tabell 2.

Alle pasientene med aneurismer ble behandlet med immunglobulin i dose $1,33 \pm 0,5$ g/kg, mens bare 14 av pasientene uten aneurismer (66,7%) fikk immunglobulinbehandling i dose $1,47 \pm 1,2$ g/kg. Forskjellene i behandling og dosestørrelse mellom gruppene var ikke signifikant. Hemoglobinnivået ved innkomst var $10,3 \pm 1,0$ g/100 ml og $11,5 \pm 1,2$ g/100 ml hos pasienter med og uten koronaraneurismer ($p = 0,04$). Maksimalt hemoglobinnivå var henholdsvis $10,9 \pm 0,9$ g/100 ml og $12,0 \pm 1,1$ g/100 ml ($p = 0,03$). Verdiene for trombocytter, leukocytter, senkning og CRP viste ingen signifikante forskjeller, men tenderte til å være høyere hos pasienter med aneurisme.

Alder og sykdomsutvikling

Tre spedbarn hadde hudavskalling i sykdomsforløpet, mot 15 av dem over ett år ($p = 0,02$). Bare tre i den yngste aldersgruppen utviklet leppe- og munnhuleforandringer. Tre av barna under ett år og 16 av de eldre barna hadde lymfeknutesvulst ($p = 0,007$). Tre av pasientene i hver gruppe utviklet aneurismer (ikke signifikant). En rekke laboratoriedata viste betydelige forskjeller mellom spedbarn og eldre barn (tab 3).

Pasientene under ett år ble behandlet med en median immunglobulindose på 2,5 g/kg ($1-3$ g/kg) mot 1,0 g/kg ($0-3$ g/kg) i gruppen over ett år ($p = 0,02$). Antall dager med acetylsalisylbehandling i høydose var henholdsvis 1,5 dager (0–11 dager) og 10,5 dager (0–65 dager) ($p = 0,03$).

Diskusjon

Diagnose

I vårt materiale var median alder to år. I litteraturen er 80% av pasientene under fem år. I likhet med i andre rapporter (9, 10) er utsløtt det symptomet som oftest er til stede, og det er som regel ikke påvist lymfeknutesvulst. 22 pasienter oppfylte alle kriterier for diagnosen, mens fire oppfylte fire av fem kriterier og dermed hadde et inkomplett sykdomsbilde. Tre av fire var gutter og to av pasientene med ufullstendig bilde var under ett år. En gutt på tre måneder, i denne gruppen, utviklet koronaraneurisme. Ved påvist aneurisme er tre diagnostiske kriterier i tillegg til

Tabell 1 Ulike tidsaspekter for diagnostisering og behandling av Kawasakis sykdom ved Barneklivnikken i Bergen 1985–99. Negative tall betyr at pasienten ble afebril før behandling ble igangsatt

Tid (dager)	Median	Spredning
Fra sykdomsdebut til legekonsultasjon	1,0	(0–11)
Fra legekonsultasjon til innleggelse	2,0	(0–25)
Fra innleggelse til adekvat behandling	3,5	(0–25)
Fra sykdomsdebut til adekvat behandling	9,5	(1–56)
Fra behandling til fravær av feber	1,0	(–5–32)
Fra behandling til fravær av symptomer	9,0	(1–32)
Fra behandlingsstart til avsluttet behandling	64	(1–394)

Tabell 2 Sammenlikning av tidsaspekter for grupper med og uten aneurismedannning

Tid (dager)	Med aneurisme Median (spredning)	Uten aneurisme Median (spredning)	P-verdi
Til første legekonsultasjon	1,5 (1–7)	1,0 (0–11)	Ikke signifikant
Fra legekonsultasjon til innleggelse	4,0 (0–6)	2,0 (0–25)	Ikke signifikant
Fra innleggelse til behandling	9,5 (1–15)	2,5 (0–25)	Ikke signifikant
Fra sykdomsstart til behandling	17 (6–20)	8,5 (1–56)	0,05
Fra behandling til fravær av feber	0,5 (0–1)	1,0 (–5–32)	Ikke signifikant
Fra behandling til fravær av symptomer	3,5 (1–29)	14 (4–32)	0,05
Varighet av behandling	82 (61–394)	62,5 (1–124)	0,03
Varighet lavdose acetylsalisylsyrebehandling	84 (50–381)	57 (0–111)	0,04

Tabell 3 Laboratorieresultater for pasienter i grupper over og under ett år

Variabel	Pasienter < 1 år ($\cdot 10^9/l$)	Pasienter > 1 år ($\cdot 10^9/l$)	P-verdi
Trombocytter, innkomst	557 ± 207	347 ± 216	0,04
Trombocytter, maksimalverdi	919 ± 217	675 ± 312	Ikke signifikant
Leukocytter, innkomst	$23,1 \pm 8,3$	$13,1 \pm 3,9$	0,02
Leukocytter, etter en uke	$18,9 \pm 2,2$	$11,9 \pm 4,0$	0,001
Leukocytter, maksimalverdi	$25,0 \pm 8,3$	$17,4 \pm 5,9$	0,02

feber tilstrekkelig for å stille diagnosen. Det rapporteres at barn under ett år, spesielt gutter, oftere har inkomplett presentasjon og høyere insidens av komplikasjoner (7, 11).

Behandling

Bare 20 av våre pasienter fikk behandling med immunglobulin. Doseringen på $1,44 \pm 1,0$ g/kg er i tråd med dagens retningslinjer, der man anbefaler immunglobulin 2 g/kg i engangsdose gitt innen ti dager etter sykdomsstart. Immunglobulinbehandling ble innført i midten av 1980-årene (1). Den gang anbefalte man immunglobulindose på 0,4 g/kg/dag i fire dager, ev. 1 g/kg i to dager. Slike doseringsregimer finner vi igjen i vårt materiale. En stor dose har imidlertid vist seg å være mer effektivt, og tolereres like bra (1, 12). I de senere år har det derfor vært enighet om slik behandling. Man ser imidlertid av resultatene våre at det tok noen år før immunglobulinbehandling ble allment akseptert. Før 1990 fikk bare 50% slik behandling, mot 85% etter 1990. I dag er immunglobulin udiskutabelt primærbehandlingen ved Kawasakis sykdom. Kombinasjonen immunglobulin og acetylsalisylsyre i akutfasen har redusert koronare komplikasjoner til under 5% (6, 7).

Acetylsalisylsyre gis i starten som høydose (80–100 mg/kg/dag) antiinflammatorisk og antipyretisk behandling, og deretter i vedlikeholdsdose (3–5 mg/kg/dag) som antiplateprofylakse. I litteraturen finnes varierende retningslinjer for varigheten av høydosebehandlingen (1, 2, 4). Enkelte anbefaler høydose acetylsalisylsyre de første 14 dagene av sykdommen, og deretter acetylsalisylsyre i lavdose. Andre mener høydosebehandling er tilstrekkelig i 2–3 dager etter at pasienten er blitt afebril, så kan dosen reduseres.

Disse ulike prinsippene kan forklare den store spredningen i antall dager med høydosebehandling vi fant i våre undersøkelser, med en median på sju dager (0–65 dager). Lavdosert acetylsalisylsyre anbefales i 6–8 uker. Dersom aneurismer påvises, anbefales lavdosebehandling så lenge disse er til stede (13). Medianverdien hos våre pasienter var 58 dager (0–361 dager).

Ingen av pasientene i vår studie fikk steroider fordi bruken ved Kawasakis sykdom har vært kontroversiell (6). Steroider kan ikke erstatte immunglobulin, men kan spille en rolle der pasienter er resistente mot immunglobulinbehandling (13–15).

Aneurismeutvikling

Seks pasienter i vårt materiale utviklet aneurismer og hadde en lengre sykehistorie før behandling ble igangsatt. Aneurismepasientene fikk mer langvarig acetylsalisylsyrebehandling. Alle med aneurisme fikk behandling med immunglobulin, men senere enn pasientene uten aneurisme. Behandlingen ble startet på dag $14,5 \pm 6,5$, altså sent eller for sent i forhold til retningslinjene. Vi finner en høy forekomst av aneurismer, på tross av at anbefalt behandling er gitt. Alle aneurismene er imidlertid relativt små ($4,22 \pm 1,32$ mm), og ingen er over 8 mm. Verdier over 8 mm er forbundet med større risiko for trombose, infarktutvikling og død, samt redusert risiko for regresjon av aneurismet (13). Ingen av pasientene våre hadde slike alvorlige komplikasjoner, og behandlingen har sannsynligvis begrenset aneurismeutviklingen. Det er mulig at immunglobulinbehandling skal anbefales innen to uker, som også andre har foreslått (13).

Tiden fra behandling til symptomfrihet var kortere hos pasientene med aneurisme i forhold til dem uten slikt funn (tab 2). Dette forklares med at forskjellen mellom klinisk og asymptomatisk bilde er større i førstnevnte gruppe og derfor er enklere å måle.

Hemoglobinverdiene ved innkomst var signifikant lavere i aneurismegruppen enn hos pasienter uten aneurismer. En trend mot høyere nivå av trombocytter, SR, leukocytter og CRP i den første gruppen fant vi også. I litteraturen rapporteres det at sannsynligheten for utvikling av koronaraneurisme er høyere for pasienter med stor grad av vaskulitt, representert ved lengre febervarighet og større forstyrrelser i laboratoriemarkører for systemisk inflammasjon (7, 16). Hemoglobinverdi under $10,0$ g/100 ml har vist seg å ha betydning (7). I vårt materiale hadde fire av seks aneurismepasienter feber i over to uker og tre av pasientene hadde hemoglobinverdier under 10 g/100 ml. Fukunishi og

medarbeidere (17) har funnet at verdiene for CRP, LD og glutamyltransferase var signifikant høyere og hemoglobin signifikant lavere ved innkomst i den gruppen som ikke responderte på immunglobulinbehandling, sammenliknet med den hvor behandlingen hadde effekt. Spesifikke laboratoriemarkører for diagnosen finnes ikke, og kliniske kriterier brukes fortsatt.

Vi har ikke sett på oppfølging og langtidsprognose i vårt materiale. I litteraturen (18) finner man at dersom aneurismer ikke påvises, eller små aneurismer (< 5 mm) går i regresjon, er prognosen utmerket og langtidsoppfølging unødvendig. Persisterende, store aneurismer krever imidlertid hyppige kontroller. Slike funn er assosiert med utvikling av iskemisk hjertesykdom i voksen alder.

Alder og sykdomsutvikling

Åtte av pasientene våre var under ett år, 18 var eldre. Trombocytt- og leukocyttnivå ved innkomst var høyest hos de yngste. Joffe og medarbeidere (11) fant liknende resultater hos spedbarn, der verdiene av leukocytter, trombocytter og SR var høyere, og hemoglobinverdier lavere. Det ble også rapportert flere tilfeller der færre enn fem kriterier var oppfylt. Konjunktivitt, munnhuleforandringer og lymfeknutesvulst var oftest fraværende.

I vår studie var det så få med inkomplett sykdomsbilde at vi ikke kan trekke konklusjoner, men to av fire pasienter med ufullstendig bilde var spedbarn. En betydelig mindre andel av de yngste hadde hudavskalling og lymfeknutefunn. Joffe og medarbeidere rapporterer om flere koronararteriekomplikasjoner hos de minste barna. Det er også tendensen i vårt materiale. I likhet med andre rapporter (7, 13, 19) vil vi derfor foreslå lavere terskel for behandling av spedbarn med et ufullstendig sykdomsbilde. Dette vil fange opp og sannsynligvis redusere antall alvorlige komplikasjoner.

Litteratur

1. Newburger JW, Burns JC. Kawasaki disease. *Vasc Med* 1999; 4: 187–202.
2. Blom US, Zeller B, Perminow KV et al. Kawasaki syndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3540–3.
3. Gatenby PA. Vasculitis – diagnosis and treatment. *Aust NZ J Med* 1999; 29: 662–77.
4. Takahashi M. Kawasaki syndrome. I: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD et al, red. *Heart disease in infants, children and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins 1995: 1390–9.
5. Leung DY, Meissner HC. The many faces of Kawasaki syndrome. *Hosp Pract* 2000; 35: 77–81, 85–6, 91–4.
6. Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease: corticosteroids revisited. *J Pediatr* 1999; 135: 411–3.
7. Newburger JW. Kawasaki disease: Who is at risk? *J Pediatr* 2000; 137: 149–52.
8. Henry WL, Ware J, Gardin JM et al. Echocardiographic measurements in normal subject. *Circulation* 1978; 57: 278–85.
9. Stapp J, Marshall GS. Fulfillment of diagnostic criteria in Kawasaki disease. *South Med J* 2000; 93: 44–77.
10. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 250–2.
11. Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants. Do we need criteria? *West J Med* 1995; 162: 332–7.
12. Onouchi Z, Kawasaki T. Overview of pharmacological treatment of Kawasaki disease. *Drugs* 1999; 58: 813–22.
13. 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; 86: 286–90.
14. Dahlem PG, von Rosenstiel IA, Lam J et al. Pulse methylprednisolone therapy for impending cardiac tamponade in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1137–9.
15. Shinohara M, Sone K, Tomomasa T et al. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999; 135: 465–9.
16. Mori M, Imagawa T, Yasui K et al. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000; 137: 177–80.
17. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gammaglobulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000; 137: 172–6.
18. Niwa K, Tateno S. Kawasaki's disease. I: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, red. *Adult congenital heart disease*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003: 433–9.
19. Stanley TV, Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 86: F135–6.