

Forekomst av Kawasaki's sykdom

Sammendrag

Bakgrunn. Kawasaki's sykdom er en barnevaskulitt av ukjent årsak. Sykdommen er i dag den hyppigste årsaken til ervervet hjertesykdom hos barn i industrialiserte land. Ubehandlet utvikler omkring ett av fire barn permanent skade på koronararterier i form av aneurismer. Diagnostikken baseres på bestemte kriterier. Hensikten med undersøkelsen var å foreta en nærmere regional kartlegging av Kawasaki's sykdom.

Materiale og metode. Denne retrospektive studien er basert på journalgjennomgang av pasienter hospitalisert for Kawasaki's sykdom i årene 2001–02 ved Akershus universitetssykehus.

Resultater. Vi fant ti pasienter som oppfylte kriteriene for diagnosen, hos en av disse ble det funnet en inkomplett variant. En av fem barn utviklet koronare aneurismer i den akutte fasen, og hos flere ble det konstatert sykdomsassosierte funn fra andre organer.

Fortolkning. Kawasaki's sykdom bør trolig få økt oppmerksomhet, fordi rask og adekvat behandling har svært god effekt og i enkelte tilfeller kan være livreddende.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1764

Sjur Klevberg
sjur.klevberg@ahus.no
Teresa Farstad
Karl Viktor Perminov
 Barneavdelingen
 Akershus universitetssykehus
 1474 Nordbyhagen

Kawasaki's sykdom er en selvbegrensende vaskulitt som i 85 % av tilfellene rammer barn under fem år (1). Den er årsak til de fleste tilfeller av ervervet hjertesykdom hos barn i industrialiserte land (2). Måten syk-

dommen presenterer seg på gjør at man mistenker et infeksjøs agens, men til tross for 30 års forskning er etiologien fortsatt ukjent. Mye tyder på at det foreligger genetisk predisposisjon på grunn av overhyppighet i enkelte befolkninger, særlig hos japanere (1). Kriteriene for diagnosen bygger på barnelegen Tomisaku Kawasaki's deskriptive arbeid fra 1967 (3). Senere er det fremsatt diagnostiske kriterier for såkalt inkomplett Kawasaki's sykdom, hvor færre av kriteriene trenger å være til stede hvis det foreligger koronar affeksjon. Dette ble innført fordi sykdommen enkelte ganger er blitt oversett med fatale følger (4). Behandling med immunglobulin har ført til lavere dødelighet (0,3 %) (5). Det foreligger ikke eksakte tall for senkomplikasjoner, men plutselig koronare dødsfall hos unge voksne er satt i sammenheng med tidligere gjennomgått sykdom (2). Hensikten med prosjektet var nærmere kartlegging av Kawasaki's sykdom i Akershus, spesielt med tanke på epidemiologiske data.

Materiale og metode

Omkring 70 000 barn under 16 år, bosatt i Akershus unntatt Asker og Bærum, har Akershus universitetssykehus som sitt primær-sykehus. Pasienter diagnostisert med Kawasaki's sykdom i ICD-10-systemet i perioden 2001–02 ble identifisert ved hjelp av sykehusets database. Inklusjon i materialet var basert på diagnostiske kriterier publisert av Kawasaki (3) (tab 1). Journalene ble gjennomgått med tanke på hvorvidt de diagnostiske kriterier var oppfylt. Vi registrerte epidemiologiske data, laboratorieprøver, mikrobiologiske funn, ultralydfunn, elektrokardiografi (EKG)-forandringer og behandlingsrespons. Ultralydundersøkelse av hjerte og koronarkar ble utført av pediatrik kardiolog med Acuson 128 XP og transdusere 3,5 MHz, 5 MHz og 7,5 MHz. Funnene ble definert og beskrevet etter retningslinjer fra American Heart Association (6). Patologiske forandringer ble kontrollert etter gjeldende retningslinjer til tilstanden var normalisert.

Resultater

Symptomer og funn. I alt ble det funnet ti pasienter med diagnosen Kawasaki's sykdom. Alle ti hadde høy feber i minst fem dager (primærkriterium). I tillegg hadde ni av de ti minst fire av tilleggskriteriene, mens det ble funnet én med inkomplett variant (tab 1).

Kardiale manifestasjoner. I vårt materiale var EKG-forandringer sjeldent. Bare to hadde ST-T-forandringer, og en fikk påvist arytmi

med høyre grenblokk. Koronare patologiske forhold påvist ved ultralyd ble dokumentert hos seks pasienter. To hadde aneurismer (4–9 mm) og fire hadde hyperekkogene, markerte koronarkar (vaskulittforandringer).

Uvanlig sykdoms-presentasjon. Fire barn (aldersspredning 1–11 år) hadde galleblærehydrops, to med hepatitt/hepatomegali og en med kolangitt.

Laboratoriefunn. Pasientene hadde en aktiv betennelsesprosess som ble bekreftet ved forhøyet CRP-nivå og senkningshastighet, nøytrofil leukocytose, moderat anemi samt økt antall trombocytter (tab 2). Mikrobiologiske kulturer fra blod og urin viste ikke oppvekst av bakterier.

Epidemiologi. Åtte barn (80 %) hadde påbegynt antibiotikabehandling hos primærlege for antatt bakteriell halsinfeksjon. Hos fire av barna ble det generelle utslettet i første omgang oppfattet som antibiotikautløst. Det ble funnet sesongvariasjon med opphopning av tilfeller vår og særlig vinterstid. To av barna var fra samme kommune, men ble ikke syke det samme året. Gjennomsnittsalderen for hele gruppen var seks år, med aldersspredning 1–11 år. Seks av ti var eldre enn fem år, kjønnsratio 1:1. I 2001–02 fikk i alt ti pasienter diagnosen Kawasaki's sykdom. Til sammenlikning fikk seks barn denne diagnosen ved vår avdeling i perioden 1980–99 (7).

Diskusjon

Vi fant kun en pasient med atypisk Kawasaki's sykdom. De vanligste symptomene hos disse er vedvarende høy og uforklarlig feber, irritabilitet og konjunktivitt/fremre uveitt (4). Hos barn med slikt sykdomsbilde bør man gjøre ultralydundersøkelse av hjertet for å se etter patologiske forandringer av koronare kar. Det er særlig barn under seks måneder som kan ha inkomplett sykdomsbilde (4)

Hovedbudskap

- Ved langvarig febersykdom uten infeksjonsfokus hos små barn bør Kawasaki's sykdom vurderes
- Adekvat behandling av sykdommen minsker fare for koronare komplikasjoner
- Vi har registrert flere tilfeller og mener sykdommen bør få større oppmerksomhet

Tabell 1 Diagnostiske funn hos pasienter innlagt med Kawasaki's sykdom

Diagnostiske funn	Antall pasienter (n = 10)
Feber > 5 dager	10/10
Bilateralt ikke-purulent konjunktivitt	10/10
Røde, sprukne lepper/halsbetennelse	8/10
Erytematøs hevelse i hender og føtter	7/10
Polymorft utslett	10/10
Cervikale lymfeknuder	9/10
Feber med 5 andre kriterier	5/10
Feber med 4 andre kriterier	4/10
Feber med 3 andre kriterier	1/10

Kardiale manifestasjoner

Ultralydundersøkelse av koronare kar har nesten 100% sensitivitet og spesifisitet for påvisning av koronare aneurismer (1). Koronare aneurismer kan en sjelden gang oppstå primært (prenatalt, ved disseminerende sopp-sykdom, etter traumatiske hendelser) eller sekundært til bindevevssykdommer. I vårt materiale hadde en av fem koronare aneurismer i den akutte fasen, mens i et dansk materiale fant man 14% med samme komplikasjon (8). Utvikling av koronare aneurismer er rapportert i opptil 80% av tilfellene og særlig hos gutter (1). Hos alle våre pasienter hadde sykdommen benignt forløp, men det er rapportert dødsfall på grunn av trombose og ruptur av aneurismer (2). Assosiasjon mellom koronare aneurismer og Kawasaki's sykdom

forekommer oftere hos barn med genotype II for angiotensinkonverterende enzym (9).

Uvanlig sykdomspresentasjon

En overdrevet immunrespons forårsaket av plasmacelleinfiltrasjon i myokard, nyrer, lunger, pancreas, lever og prostatakjertel er foreslått som en mulig forklaring på sykdomsmanifestasjon i disse organene (10). Det kan forklare hydrops av galleblæren/kolangitt hos fire av barna i dette materialet. Tre av våre pasienter ble spinalpunktert. Hos to fant vi lett forøkt antall mononukleære celler (ikke-bakteriell meningitt), et velkjent assosiert funn (3).

Epidemiologi

Årstidsvariasjonen i Kawasaki's sykdom er satt i sammenheng med økt luftfuktighet og nedbørsmengde (11). Man har som følge av dette mistenkt vannbærent agens som trives under slike forhold. Også i vårt materiale kan vi bekrefte sesongvariasjon. Den beskrevne assosiasjon mellom økt nedbørsmengde/lav temperatur og økt forekomst har vi ikke kunnet bekrefte, muligens pga. lite materiale. Bare fire av ti barn i vårt materiale var under fem år. Det er bemerkelsesverdig når det ellers er angitt at sykdommen i over 85% av tilfellene rammer barn under fem år (1). Årsaken kan selvsagt være vårt sparsomme materiale, men også at vi overser de minste, hvor diagnosen ofte er vanskelig å stille.

Gjennomsnittslengden på sykehusoppholdet tilsvarer den som ble funnet i svensk materiale, men sammenliknet med USA er den påfallende lang (12, 13). Det kan ha

sammenheng med lett tilgang til sykehustjenester for barn generelt og spesielt barn med høy feber uten kjent fokus.

De seneste større epidemiologiske studier fra Japan, USA og England tyder på en økende forekomst av Kawasaki's sykdom (14). Økningen er størst i Japan, der man har funnet hele 100% økning i antall tilfeller de seneste tiår. Samme tendens er funnet i materialer fra USA og England. I Sverige fant man i begynnelsen av 1990-årene en insidens på $6,2/100\ 000 < 5$ år og $2,9/100\ 000 < 16$ år og i Finland mellom 3,1 og $7,2/100\ 000 < 5$ år (12, 15). Etter dette foreligger det ingen større epidemiologiske studier fra Norden.

Økning av antall tilfeller i vår region kan skyldes bedret diagnostisering, men økende insidens kan også være forklaring. Det planlegges nå et nasjonalt prosjekt om forekomsten av Kawasaki's sykdom. Vi mener sykdommen krever økt oppmerksomhet, særlig når adekvat behandling med immunoglobulin intravenøst og acetylsalisylsyre har vist seg å ha svært god effekt og i enkelte tilfeller kan være livreddende.

Litteratur

1. Laupland KB, Dele HD. Epidemiology, etiology, and management of Kawasaki disease: state of the art. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 177–83.
2. Nakamura Y, Yonagawa H, Kato H et al. Mortality among patients with a history of Kawasaki disease: the third look. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 419–23.
3. Kawasaki T. Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of fifty cases. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 1–38.
4. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 563–5.
5. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM et al. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a metaanalysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995; 96: 1057–61.
6. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M et al. Guidelines for long term management of patients with Kawasaki disease. *Circulation* 1994; 89: 916–22.
7. Blom SU, Zeller B, Perminow KV et al. Kawasaki's syndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3540–3.
8. Bulow SL, Hansen US, Hansen D et al. Kawasaki's sykdom. Forekomst i Danmark i perioden 1981–1990. *Ugeskr Læger* 1994; 156: 4813–6.
9. Takuichi K, Yamamoto K, Kataoka T et al. High incidence of angiotensin I converting enzyme genotype II in Kawasaki disease patients with coronary aneurysm. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 266–8.
10. Meissner HC, Leung DYM. Kawasaki syndrome: where are the answers? *Pediatrics* 2003; 112: 672–6.
11. Bronstein DE, Dille AN, Austin JP et al. Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994 through 1998. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 108–91.
12. Schiller B, Fasth A, Björkhem G et al. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Paediatr* 1995; 84: 769–74.
13. Holman RC, Curns AT, Belay ED et al. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003; 112: 495–501.
14. Harnden A, Alves B, Sheikh A. Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data. *BMJ* 2002; 324: 1424–5.
15. Salo E. Kawasaki disease in Finland in 1982–1992. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 497–502.

Tabell 2 Epidemiologiske data, laboratorieprøver og ultralydfunn hos barn innlagt med Kawasaki's sykdom

Epidemiologiske data	Gjennomsnitt (spredning)
Alder (år)	6,0 (1–11)
Kjønn	Gutter 5/jenter 5
Dager fra symptomdebut til kontakt med sykehuset	5,3 (2–10)
Dager fra symptomdebut til behandling med immunoglobulin	7,3 (4–13)
Antall dager innlagt i sykehus	11,1 (4–40)
Laboratorieprøver	Gjennomsnitt (spredning)
C-reaktivt protein	248 mg/l (83–480)
Leukocytter/nøytrofile granulocytter	$16,4 \cdot 10^9/l$ (6,6–25,7)/13,2 (5,0–22,2)
Hemoglobin	10,3 g/100 ml (8,3–12,4)
Trombocytter	$522 \cdot 10^9/l$ (228–843)
Senkningshastighet	73 mm (20–114)
ASAT	126 U/l (17–588)
ALAT	105 U/l (8–320)
GT	197 U/l (15–386)
Bilirubin	38 μ mol/l (13–60)
Albumin	30 g/l (22–38)
Ultralydfunn	Antall pasienter
Koronare aneurismer	2/10
Hyperekkogene, markerte koronarkar	4/10
Lever-/galleveisforandringer	4/6