



Titel:	Kawasaki's sygdom
Forfattergruppe:	Mette Holm, Troels Herlin, Jens Erik Veirum, Ulla Hartling, Malene Landbo Børresen, Dorthe Vestergård, Sannie Brit Nordly, Klaus Juul, Jesper Vandborg Bjerre
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Infektionsmedicin
Tovholders navn og mail:	Mette Holm, mette.holm@skejby.rm.dk

Kawasaki's sygdom

Indholdsfortegnelse

Resumé	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	2
Behandling	3
Monitorering	3
Referencer	4
Interessekonflikter	4
Appendiks	5

Resumé

Kawasaki's sygdom er en febersygdom af ukendt genese med systemisk vaskulitis af mellemstore arterier. Sygdommen er sjælden og ikke smitsom og ses hyppigst hos børn < 5 år.

Sygdommen diagnosticeres ud fra kliniske kriterier, hvoraf feber uden fokus ≥ 5 dage kombineres med mindst 4 ud af 5 diagnostiske kriterier, som inkluderer cervikal lymfeknudehævelse, bilateral non-purulent conjunctival injektion, hududslæt, palmart og/eller plantart erytem og ødem samt mundslimhindeforandringer. Der kan ses inkomplet Kawasaki's sygdom, særligt hos børn under 12 mdr., hvor ikke alle kriterier opfyldes.

Ubehandlet er der risiko for koronarkar aneurismer, men risikoen reduceres væsentligt med behandling med højdosis intravenøs immunglobulin (IVIG) og acetylsalicylsyre i antiinflammatoriske doser under febersygdommen, og senere reduktion til antitrombotisk dosis.

Der kan være recidiv eller vedvarende febrilia trods IVIG behandling hos IVIG refraktær Kawasaki's sygdom. Behandling heraf er en specialist opgave.

Ekkokardiografi foretages i den akutte fase samt 2 og 8 uger efter sygdomsdebut.

DRG kode: DM30.3 Mukokutant lymfeknudesyndrom (Kawasaki)

DRG behandlingskode: BOHJ10 Højdosis immunglobulin behandling

Baggrund

Kawasaki's sygdom (KD) er en akut, febril sygdom med systemisk vaskulitis af mellemstore arterier. Sygdommen afficerer hyppigst børn < 5 år og risikoen for aneurisme i hjertets arterier er 20-25% hos ubehandlede. Genesen er ukendt, men infektiøst agens eller toksin tænkes at inducere et inflammatorisk respons i genetisk disponerede individer.

Diagnostiske kriterier samt feber ≥ 5 dage skal opfyldes, men inkomplet KD kan ses – særligt hos børn < 12 mdr.

Behandlingsmålet er at reducere inflammation og vasculitis samt nedsætte risikoen for koronarkar aneurisme. Behandling med højdosis i.v. immunglobulin (IVIG) indenfor 10 dages sygdom

reducerer prævalensen af koronararterieaneurisme fra 20% til < 5%¹. Virkningsmekanismen af IVIG i behandlingen af Kawasaki's sygdom er ukendt, men IVIG har en generel anti-inflammatorisk effekt.

Symptomer og objektive fund

Diagnostiske kriterier:

Feber uden fokus ≥ 5 dage kombineret med mindst 4 af flg. kriterier:

- 1) Bilateral, non-purulent conjunctival injektion
- 2) Mundslimhindeforandringer inklusiv højrrøde, fissurerede læber (laklæber), rødme af pharynx og/eller jordbærtunge med papilhypertrofi
- 3) Palmart og/eller plantart erytem og ødem (akut fase) eller periungual hudafskalning (rekonvalescens fase)
- 4) Polymorft eksantem evt. perianal rødme
- 5) Cervikal lymfadenopati (minimum én lymfeknude > 1,5 cm diameter)

De diagnostiske kriterier er ikke nødvendigvis tilstede samtidig!

Bemærk!

Inkomplet Kawasaki's sygdom kan ses, hvor < 4 af ovennævnte kriterier er opfyldt. Inkomplet KD ses hyppigst hos små børn < 12 mdr. For behandlingsalgoritme se [Appendiks](#).

Tilstedeværelse af aneurisme i koronarkar er diagnostisk uanset antal supplerende kriterier.

Associerede symptomer kan forsinke diagnosen²: Irritabilitet, opkastninger, diarré, mavesmerter, hoste, mathed, artralgi.

Sjældent forekommer hæmodynamisk påvirkning med hypotension og shock i det akutte stadium. Kawasaki Disease Shock Syndrom (KDSS) defineres som vedvarende nedsat systolisk blodtryk $\geq 20\%$ eller kliniske tegn på nedsat perfusion³.

Differentialdiagnoser

- stafylok- og streptokokinfektion
- virale infektioner (f.eks. influenza, morbilli)
- medikamentel reaktion
- systemisk juvenil idiopatisk artrit
- leukæmi eller lymfom
- Stevens-Johnsons syndrom

Undersøgelser

- Hæmoglobin, leukocytter, differentieltælling, trombocytter (initiel normalt trombocytalt stigende til $> 400 \times 10^9/L$ i 2.-3. sygdomsuge), CRP, sedimentationsreaktion, leverparametre (ofte forhøjet ALAT), væsketal
- Bloddyrkning (minimum x 2)
- Svælgpodning
- Urinstiks (steril pyuri kan ses)

- Rtg. af thorax (obs. hjerteinsufficiens, pericarditis)
- EKG (tegn på iskæmi, pericarditis eller arytmi)
- Ekkokardiografi i den akutte fase obs. koronararterie varianter, myocarditis eller pericarditis.

Ved fravær af EKG forandringer og kliniske kardielle symptomer kan IVIG administreres før ekkokardiografi er udført.

Ekkokardiografi gentages 2 uger og 8 uger efter sygdomsdebut obs. koronarkar aneurismer. Såfremt der ikke findes koronararterieforandringer og infektionsparametre er normaliserede kan patienterne herefter afsluttes. Ved koronarkar aneurismer vil der foretages yderligere opfølgning ved pædiatrisk kardiolog.

Behandling

- 1) Indlæggelse
- 2) IVIG 2 g/kg givet over 6-8 timer
+ acetylsalicylsyre (ASA) 80-100 mg/kg/dag fordelt på 4 doser⁴.
ASA dosis reduceres til 3-5 mg/kg/dag ved afebril tilstand i 48-72 timer og gives som én daglig dosis.
Behandlingsvarighed: indtil trombocytal er normaliseret og minimum i 2 mdr. Længere tid ved koronarkar affektion.

Behandlingssvigt defineres som tilbagevendende eller persisterende febrilia $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i ≥ 36 timer efter afslutning af IVIG infusion og ses hos $\leq 10\%$.

Ved behandlingssvigt intensiveres behandlingen. Dette er en specialist opgave og planlægges ved højt specialiseret enhed.

- 3) Gentagelse af IVIG 2 g/kg over 6-8 timer
- 4) Overvej i.v. pulssteroid behandling (methylprednisolon 10-30 mg/kg/dag i.v. i 3 dage⁵⁻⁷ og herefter prednisolon 2 mg/kg/dag i 2 uger⁷
- 5) Overvej infliximab 5 mg/kg i.v. givet én gang. Kan evt. gentages efter 14 dage^{8,9}

Prednisolon behandling af pt. med KD er omdiskuteret^{5-7,10}. Der er dokumenteret effekt på børn med svær, IVIG refraktær KD og bør administreres sammen med IVIG ved højrisiko for aneurisme dannelse.

Monitorering

- Temperatur
- Vitale parametre (blodtryk, puls, saturation)
- Objektiv us. dagligt under indlæggelsen
- Infektionsparametre inklusiv sedimentationsreaktion, hæmatologi, væsketal, leverparametre.

Patienten kan overgå til ambulat kardiologisk opfølgning når afebril tilstand er stabil (>48 timer) og kardiell status kendes.



Referencer

1. Newburger JW, Takahashi M et al. A Single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-1639
2. Baker AL, Lu M et al. Associated Symptoms in the Ten Days Prior to Diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;154(4):592-595
3. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009;123:e783- e789.
4. Newburger JW, Takahashi M et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708
5. Tacke CE, Burgner D, Kuipers IM, Kuijpers TW. Management of acute and refractory Kawasaki disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10(10): 1203-1215.
6. Luca NJC, Yeung RSM. Epidemiology and management of Kawasaki disease. *Drugs* 2012; 72(8): 1029-1038.
7. Kobayasashi T, Saji T et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-1620
8. Stenbøg E, Windelborg B, Hørlyck A, Herlin T. The effect of TNFalpha blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(4): 318-321.
9. Son MB, Gauvreau K et al. Infliximab for Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: A Retrospective Study. *J Pediatr* 2011;158:644-649
10. Newburger JW, Sleeper LA et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-675

Interessekonflikter

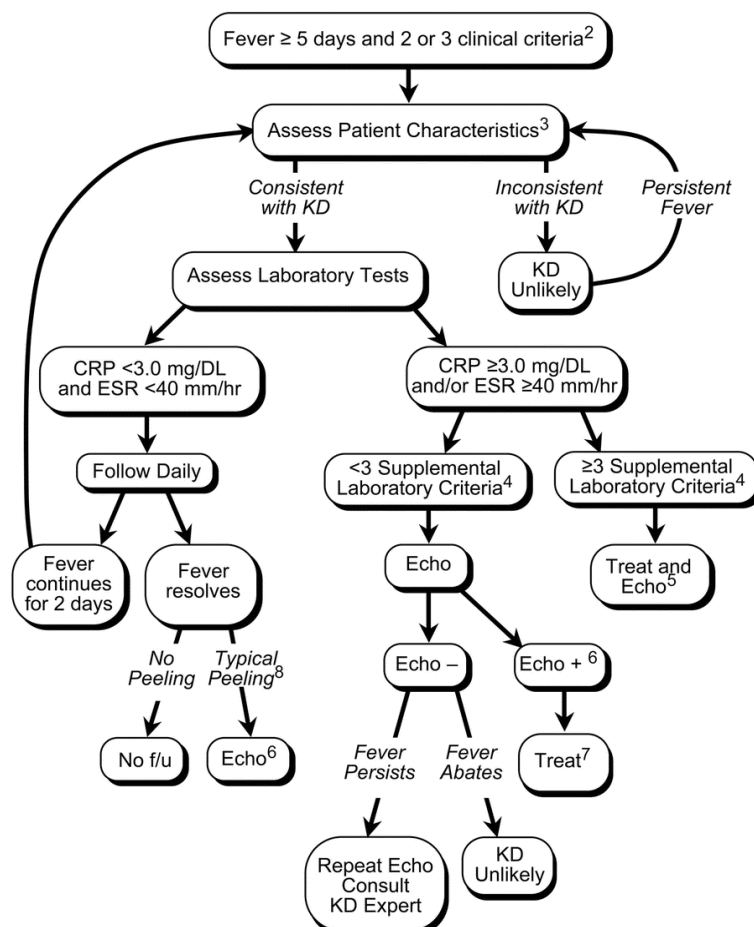
Ingen

Appendiks

Inkomplet Kawasaki's sygdom

Foretag evaluering af patienter mistænkt for inkomplet Kawasaki's sygdom efter nedenstående algoritme⁴ af Newburger JW et al.

Evaluation of Suspected Incomplete Kawasaki Disease (KD)¹



1. Algoritmen er ikke evidensbaseret, men udgør anbefalinger fra nordamerikansk ekspertkomité⁴
 2. Hos børn ≤ 6 mdr med ≥ 7 dages feber uden fokus foretages biokemisk udredning og ved tegn på inflammation (CRP, SR) ligeledes ekkokardiografi, selvom barnet ikke opfylder kriterierne for Kawasaki's sygdom.

3. Symptomer som tyder på anden sygdom end Kawasaki's sygdom inkluderer eksudativ conjunctivitis, eksudativ pharyngitis, diskrete intraorale læsioner, bulløst eller vesikulært udslæt eller generaliseret adenopati. Overvej differentialdiagnoser.

4. Biokemiske tillægskriterier inkluderer hypoalbuminæmi, anæmi, ALAT forhøjelse, trombocytose efter 7 dages sygdom $\geq 450 \times 10^9/l$, leukocytose $\geq 15 \times 10^6/l$ og urin ≥ 10 leukocytter/synsfelt

5. Behandling kan startes før ekkokardiografi.

6. Ekkokardiografi vurderes ud fra specielle kriterier. For yderligere information se venligst⁴.

7. Hvis ekkokardiografi er positiv bør behandling være påbegyndt inden 10 dage fra feberdebut. Initieres også efter dag 10 særligt hvis der er tegn til pågående infektion (CRP, SR).