

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 konjunktivitt, glandelsvulst, forandringer i munnslimhinnen og på hender og føtter. Koronare komplikasjoner med aneurismedannning er rapportert hos 20 – 25 % av ubehandlede pasienter, og Kawasakis syndrom regnes nå som den vil 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. Fem av disse fikk behandling med immunglobulin, som hos alle hadde svært god effekt, med raskt fall i feber og av allmenntilstand. En pasient hadde et aneurisme av moderat størrelse, og hos fire andre ble det funnet sannsynlige vaskulittforandringer. Alle forandringer var normalisert etter maksimalt 17 måneder.

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

Kawasakis syndrom eller febrilt mukokutant lymfeknutesyndrom ble første gang beskrevet i Japan i 1967 (1). Syndromet klassifiseres vanligvis som en 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 diagnostiske kriterier for Kawasakis syndrom, og for å stille diagnosen må minst fem av seks kriterier være til stede (tab 1). Dersom bare tre av kriteriene er til stede, men det samtidig er hjerteaffeksjon, kalles det atypisk eller inkomplett Kawasakis syndrom. Det finnes også assosierte funn i andre organsystemer (tab 2).

Koronare komplikasjoner med aneurismedannning er rapportert hos en firedel av pasientene, og disse kan trombosere, og lede til infarkt og eventuelt død. Kawasakis syndrom er etter hvert blitt den viktigste årsaken til ervervet hjertesykdom hos barn (2). De koronare komplikasjoner er også årsaken til en dødelighet på 0,3 – 2 % (3, 4). Etiologien er fortsatt ukjent. Man har nå ikke kunnet påvise noe infeksiosøst agens. Det er likevel mye som kan tyde på infeksøs etiologi, både klinisk bilde med debut, feber og leukocytose, aldersfordeling, sesongvariasjoner med toppen vinter og vår og epidemilignende opptreden 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. Enkelttilfeller hos voksne er beskrevet. Syndromet sees fortsatt hyppigst i Japan og omkringliggende land, men har økende insidens også i Vesten. Sykdommen er beskrevet fra alle kontinenter. I Sverige har man funnet en insidens på 2,9 per 100 000 barn < 16 år og 6,2 per 100 000 voksne med en overvekt av gutter, 2,3 : 1 (3). Sykdommen er flere ganger omtalt i Tidsskriftet, sist i 1988 (7 – 11). Det har siden kommet nye retningslinjer for behandling. Intravenøs immunglobulin har vist seg å være en svært effektiv behandling, og foruten å gi rask bedring av allmenntilstanden også reduserer faren for koronare komplikasjoner betraktelig (12). 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 oppfølgning 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 sykehistorie database. Vi søkte også på beslektede diagnoser og gikk gjennom disse, uten at vi fant at pasienter med sannsynlig Kawasakis syndrom hadde fått andre diagnoser. Journalene ble gjennomgått med tanke på anamnese, kliniske funn, behandling og behandlingsrespons. Ekkokardiografisk undersøkelse ble gjort med Acuson 128 XP og transdusere 3,5 MHz, 5 MHz og 7 MHz. Undersøkelsene ble gjort i tiden 1997 – 99, i serier, med samme utstyr og samme undersøker, og etter retningslinjer fra 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 refererer til tabell 3).

Pasient 2. Vel seks år gammel gutt med kjent astma, ellers frisk, som ble innlagt november 1997 etter tre dager med høy glandelsvulst på halsen, uten effekt av antibiotika. Han var ved innleggelsen lett ikterisk, palpasjonsøsm under høyre cos hadde erythema multiforme-liknende utslett, bilateral konjunktivitt, rubor i munnslimhinnen og jordbærtunge. Spinalviste celletall på 28. Ultralyd abdomen viste galleblærehydrops med fortykket vegg og svær forstørrelse av galleblæren. Ved behandling med cefotaksim og metronidazol var han vedvarende høyfebril. Ekkokardiografi viste vaskulittforandringer moderat dilatasjon av venstre koronararterie, til 5,8 mm. Han fikk så kraftig avskalling på fingrene og artritt tegn i venstre ankelled. Det ble startet behandling med immunglobulin 7. sykdomsdag. Han fikk umiddelbart feberfall og var afebril i allmenntilstand etter to døgn. Ved belastnings-EKG fant man holdepunkter for lett iskemi, og det ble planlagt koronarangiografi i ventetiden gikk imidlertid forandringene tilbake, og undersøkelsen ble ikke gjennomført. Han ble fulgt med jevnlig ekkokardiografiske undersøkelser. Etter 17 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 halse mistanke om peritonsillær abscess ble avkrefte, og man startet opp med klindamycin intravenøst. Til tross for denne behandlingen, som hun fikk i til sammen ni døgn, hadde hun vedvarende høy feber på mellom 39 og 40 °C og CRP rundt 100 mg/l. Etter hvert tilkom forandringer i munnen, med jordbærtunge, uttalt rubor og sprukne lepper, samt bilateral konjunktivitt forbigående utslett på kroppen. Man mistenkte Kawasaki's syndrom, og hun fikk behandling med immunglobulin 11. sykdomsdag. Ekkokardiografi viste uregelmessig lumen i koronararterier og perikoronar hyperekkogenisitet, som ble tolket som sann vaskulittforandringer uten aneurismedannning. Ultralyd abdomen viste fortykket galleblærevegg og ascites. Ved øyelegeundersøkelse fant man iridocyklitt bilateralt. Hun hadde umiddelbar respons på immunglobulinbehandlingen. I mistenkte vaskulittforandringene i koronararteriene ble fulgt med flere ultralydkontroller, og normaliserte seg gradvis. Etter kontroll etter ni måneder var hun helt frisk og uten kardial sekvele.

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

Tabell 1

Diagnostiske kriterier for Kawasaki's syndrom

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

Tabell 2

Assosierte funn ved Kawasaki's 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's syndrom er tidligere beskrevet i Tidsskriftet (9). Våre pasienter frembød et karakteristisk bilde, og hos samtlige var fem eller seks kriterier til stede. Hos flere dominerte imidlertid assosierte funn. Tre pasienter affeksjon av galleblæren og/eller leveren. Galleblæreaffeksjon er rapportert hos 2,5 – 7 % (13, 14), og når dette er debuts kan det være vanskelig å skille fra en tilstand som krever operativ behandling. Prognosen er imidlertid god hos pasienter behandlet med immunglobulin. En av våre pasienter hadde serøs meningitt, som er et velkjent assosiert funn. I spinalvæske påvist enterovirus ved polymerasekjedereaksjon, men betydningen av dette er usikker. Samme pasient hadde også en artritt, og når dette er et tidlig symptom, kan tilstanden likne juvenil revmatoid artritt.

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

Tabell 3

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

Hovedkriterier											
	Kjønn	Alder (år)	Innlagt år	Feber > 5 dager	Konjunktivitt	Forandringer i munnhule	Forandringer hender/føtter	Utslett	Lymfeglandelhevelse	Assosierte funn	Kardiologiske funn
Pasient 1	M	6	1989	+	+	+	+	+	+	Økte transaminaser	Ikke undersøkt
Pasient 2	M	6	1997	+	+	+	+	+	+	Galleblærehydrops, icterus, serøs meningitt, artritt	Aneurisme
Pasient 3	K	7	1998	+	+	+	+	+	+	Iridocyklitt, fortykket galleblære, ascites	Vaskulitt
Pasient 4	M	3	1998	+	+	+	+	+	+	–	Vaskulitt
Pasient 5	M	2	1998	+	+	+	+	+	–	–	Vaskulitt
Pasient 6	M	1	1999	+	–	+	+	+	+	Irritabilitet, hepatitt	Vaskulitt Trikuspidal regurgitasjon
• ¹ Mulige vaskulittforandringer											

Tabell 4

Behandling ved Kawasaki's syndrom

A	AkuttstadiumAcetylsalisylsyre 80 – 100 mg/kg/døgn i 4 doser i 14 dagerImmunglobulin 2 g/kg, engang 12 timer intravenøst
B	Rekonvalesensstadium (etter 14 dagers sykdom, afebril pasient) Acetylsalisylsyre 3 – 5 mg daglig som engangsdose i 6 – 8 uker etter sykdomsdebut
D	Akutt trombose/ferskt infarktFibrinolytisk 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 aneurisma utvidelser av koronarkar, dvs. diameter indre lumen > 3 mm, oppstår gjerne i andre til fjerde uke, eventuelt med trombose som kan lede til infarkt og risiko for plutselig død. Denne risikoen er størst ved store aneurismer med indre diameter > 8 mm. Av våre pasienter fikk påvist dilatasjon av koronarkar til maksimalt 5,8 mm. Forandringene var helt normalisert etter 17 dager. Fire pasienter hadde kaliberveksling i koronarkar og perikoronar hyperekkogenisitet. Slike funn er mindre objektive kriterier for koronaraffeksjon enn en påvist dilatasjon. Det er imidlertid påvist at samtlige pasienter med Kawasaki's syndrom i den akutte sykdomsfasen viser patologisk-anatomiske tegn på koronar vaskulitt (16), og at moderat utvidelse av koronarkarene antas å være vanligere enn tidligere antatt (17). Kaliberveksling og uregelmessig lumen i koronarkarene ble allerede i 1984 definert som koronar affeksjon (18). Vi tolket derfor våre funn som sannsynlige vaskulittforandringer. Forandringene vedvarte fra tre måneder etter sykdomsdebut.

Pasientene ble fulgt med ekkokardiografikontroller i serie i 8 – 17 måneder. Normalisering av funnene, vurdert av samme undersøker, med samme apparat, probe og innstillinger, styrker mistanken om at funnene var uttrykk for reell sykdoms av koronarkar. Ingen av pasientene utviklet stenoser eller andre komplikasjoner. En pasient fikk påvist klaffeinsuffisien en kjent, men mindre vanlig manifestasjon enn vaskulittforandringer (4, 19). Den påviste trikuspidalinsuffisiensen, som sykdomsdag og som var større enn en fysiologisk lekkasje, kan imidlertid også være et uttrykk for påvirket hemodynamisk situasjon i forbindelse med feber og alvorlig sykdom. Tilstanden var normalisert ved 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 på denne sykdommen (22). Det er senere vist at høydose (2 g/kg) gitt som engangsdose er mest effektivt (2) dårlig behandlingsrespons, dvs. fortsatt feber etter 48 timer, kan dosen gjentas. Acetylsalisylsyre i høydose gir de første pga. den antiinflammatoriske og antitrombotiske effekten. Etter 14 dager gir acetylsalisylsyre i antitrombotisk dose. Den antitrombotiske effekten er kanskje den viktigste, da det ikke er sikkert vist at acetylsalisylsyre forhindrer aneurismeutv. Man vet at behandling med immunglobulin og acetylsalisylsyre gitt i løpet av sykdommens første ti døgn reduserer prev 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 aneurismedannning. Ut fra nyere studier har man imidlertid stilt spørsmål ved dette (23, 24). Kortikosteroider har fortsatt sikker plass i primærbehandlingen, men kan muligens benyttes i tilfeller av behandlingssvikt av immunglobulin (24, 25). Våre pasienter fikk immunglobulin 2 mg/kg i løpet av 5. – 11. sykdomsdag, og alle oppfylte ved eller umiddelbart etter behandlingstidspunktet hovedkriteriene for Kawasaki's syndrom. Samtlige ble feberfrie i løpet av ett til to døgn. Behandling hadde nærmest umiddelbar effekt på allmenntilstanden. Pasientene ble skrevet ut tre til fem døgn etter at behandlingen 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's sykdom. Anbefalinger fra American Heart Association 1994. Modifisert etter Dajani og med (12)

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 for opptil 10 års alder. Etter 10 års alder belastningstester hvert 2. år	Angiogra belastning eller EKG mistanke stenoser
En eller flere store aneurismer (>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. rgt. thorax. Årlige belastningstester etter 10 års alder	Angiogra belastning eller EKG mistanke stenoser
Koronar obstruksjon	Som over. Vurder i tillegg kalsiumkanalblokkere	Kontaktidrett og vektløfting frarådes sterkt. Øvrig fysisk aktivitet ut fra belastningstester og myokardscintigrafi	EKG, ekkokardiografi halvårlig, belastningstester årlig	Angiogra pasienter på valg av

Konklusjon

Kawasaki's syndrom er en sjelden, men viktig differensialdiagnose hos småbarn med vedvarende feber som ikke responderer på antibiotika. Diagnosen kan være vanskelig å stille, siden de ulike kliniske funnene ikke nødvendigvis er til stede tidlig i sykdomsforløpet og assosierte funn kan dominere. Koronaraffeksjon er hyppig forekommende og er årsak til de farlige komplikasjonene ved denne sykdommen. Tidlig behandling med intravenøs immunglobulin har vist seg å være meget effektiv. Det forkorter sykdomsforløpet og hindrer alvorlige komplikasjoner.

LITTERATUR

1. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. Paediatrics 1974; 54: 271 – 6.
2. Curtis N. Kawasaki disease. Early recognition is vital to prevent cardiac complications. BMJ 1997; 315: 322 – 3.
3. Schiller B, Fasth A, Bjørkhem G, Elinder G. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. Acta Paed 1984; 769 – 74.

4. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Paediatr Cardiol* 1999; 46: 313 – 29.
5. Curtis N, Zheng R, Lamb JR, Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1995; 72: 308 – 11.
6. Fisher P, Uttenreuther-Fischer M. Superantigens in the aetiology of Kawasaki disease. *Lancet* 1996; 348: 202.
7. Laane BFM. Infantil polyarteritis nodosa eller mukokutant lymfeknutesyndrom (Kawasaki sykdom). *Tidsskr Nor L* 1981; 101: 1583 – 5.
8. Helland G. Mukokutant lymfeknutesyndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1981; 101: 720 – 1.
9. Kvien TK, Grønn M. Kawasaki syndrom. En viktig differensialdiagnose hos barn med feber. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1981; 101: 2060 – 2.
10. Huld-Nystrøm E. Mukokutant lymfeknutesyndrom. Vanligere enn vi tror? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106: 103.
11. Norgård G, Rosland GA. Koronare komplikasjoner ved Kawasaki syndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1988; 108: 248.
12. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P et al. Guidelines for long term management of patients with Kawasaki disease. *Circulation* 1994; 89: 916 – 22.
13. Suddleson EA, Reid B, Woolley M, Takahashi M. Hydrops of the gallbladder associated with Kawasaki syndrome. *Surg* 1987; 22: 956 – 9.
14. Hou JW, Chang MH, Wu MH, Lee CY. Kawasaki disease complicated by gallbladder hydrops mimicking acute abdomen: report of three cases. *Acta paediatr* 1989; 30: 52 – 60.
15. Durongpistikul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and intravenous gamma globulin treatment. *Paediatrics* 1995; 96: 1057 – 61.
16. Landing BH, Larson EJ. Pathological features of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome). *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 218 – 29.
17. Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998; 133: 254 – 8.
18. Research Committee on Kawasaki disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and of coronary artery lesions in Kawasaki disease. Tokyo: Ministry of Health and Welfare, 1984.
19. Akagi T, Kato H, Inoue O. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *Am Heart J* 1990; 120: 366 – 72.
20. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ et al. A single intravenous infusion of intravenous gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 389 – 9.
21. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed MD et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87: 1776 – 80.
22. Furusho K, Kamiya T, Nakano H. High-dose intravenous gamma globulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2: 1100 – 1.
23. 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.
24. Newburger J. Treatment of Kawasaki disease: corticosteroids revisited. *J Pediatr* 1999; 134: 411 – 3.
25. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 17: 1144 – 8.

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

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 27. mars 2026.