



Titel:	Kawasaki's sygdom
Forfattergruppe:	Mette Holm, Ulla Hartling, Mia Glerup, Marie-Louise von Linstow, Birgitte Smith, 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	4
Interessekonflikter	4
Referencer	5
Appendiks	6

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: 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).

Der kan være recidiv eller vedvarende febrilia trods IVIG behandling ved 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 arterier er 20-25% hos ubehandlede. Prædilektionsstedet er koronarkar, men kan også forekomme i arterier andre steder i kroppen. 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 hørjøde, 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 til stede samtidig!

Bemærk!

Inkomplet Kawasaki's sygdom kan ses, hvor < 4 af ovennævnte kriterier er opfyldt. Inkomplet KD ses hyppigst hos små børn < 12 mdr.

Tilstedeværelse af aneurisme i koronarkar er diagnostisk uanset varighed af feber og 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 stadium³. Ligeledes kan KD kompliceres af sekundær hæmofagocytær lymfocytose/makrofag aktiverings syndrom⁴.

Differentialdiagnoser

- stafylokok- og streptokokinfektion (skarlagensfeber og toksisk shock syndrom)
- virale infektioner (f.eks. influenza, morbilli, adenovirus)
- medikamentel reaktion
- systemisk juvenil idiopatisk artrit
- Stevens-Johnsons syndrom

Undersøgelser

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

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

IVIG kan 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 foretages yderligere opfølgning ved pædiatrisk kardiolog.

Behandling

Basisbehandling:

IVIG 2 g/kg givet over 6-12 timer

+ acetylsalicylsyre (ASA) 30-50 mg/kg/dag fordelt på 4 doser^{5,6}.

Kortikosteroid behandling gives *samtidig* til patienter med svær KD⁷:

- Tilstedeværelse af koronar og/eller perifere aneurismer
- HLH eller shock
- Overvejes hos børn < 12 mdr

Behandling af svær KD foregår i samarbejde med højt specialiseret enhed.

Der er dokumenteret effekt af prednisolon behandling til børn med svær eller IVIG refraktær KD⁷. Børn < 6-12 mdr er i øget risiko for udvikling af koronarkar aneurismer på trods af behandling indenfor 10 dg febersygdom⁸. Derfor bør denne gruppe af børn behandles mere aggressivt.

ASA dosis reduceres til 3-5 mg/kg/dag ved afebril tilstand i 48-72 timer og gives som én daglig dosis.

ASA behandlingsvarighed: indtil trombocytaltal 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 ≥ 24 timer efter afslutning af IVIG infusion og ses hos 10%-20%.

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

Behandlingsmuligheder ved behandlingssvigt^{5,7,9-12}.

- 1) Gentagelse af IVIG 2 g/kg over 6-12 timer, eller
- 2) I.v. pulssteroid behandling (methylprednisolon 10-30 mg/kg x1 i.v. i 3 dage^{7,9,11,13-15}) (max. 1g dgl) evt. efterfulgt af prednisolon 2 mg/kg/døgn indtil normalisering af CRP^{8,14} og evt. sammen med 2. dosis IVIG, eller
- 3) Peroral prednisolon 2 mg/kg/døgn indtil normalisering af CRP og herefter aftrapning⁸.
- 4) Infliximab 5 mg/kg i.v. givet én gang.

Den mest optimale behandling af behandlingsresistent KD er endnu ikke fastlagt^{7,11-12}. Der pågår randomiserede, kontrollerede studier af infliximab versus 2. dosis IVIG (Kidcare) samt af indikation for tillæg af peroral prednisolon til basisbehandlingen.

§Prednisolon 2 mg/kg/dag fordelt på 3 doser kan gives i.v. under indlæggelse og herefter p.o. Når CRP er normaliseret kan påbegyndes udtrapning af prednisolon over f.eks. 15 dage i 5-dags steps, fra 2 mg/kg/dag til 1 mg/kg/dag til 0,5 mg/kg/dag¹⁴. Max dosis 60 mg/dag. Tillæg af protonpumpehæmmer kan overvejes under prednisolon administration.

Monitorering

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

KD er en alvorlig inflammatorisk tilstand, hvor behandlingsmålet er hurtig reduktion af det inflammatoriske respons. Dette sikres ved tæt opfølgning af infektionstal. Sedimentationsreaktion kan stige kortvarigt efter IVIG behandling og kan derfor ikke bruges til monitorering i det akutte forløb. Patienten kan overgå til ambulat kardiologisk opfølgning når afebril tilstand er stabil (>48 timer) og kardiell status kendes.

Interessekonflikter

Ingen

Referencer

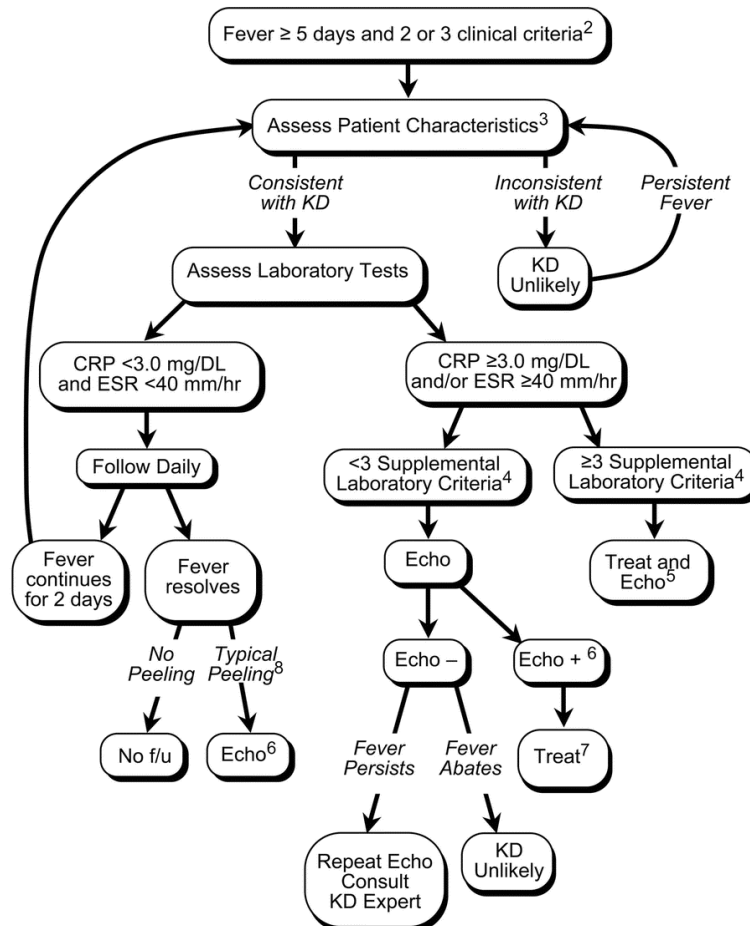
1. Newburger JW, Takahashi M et al. A Single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-1639
2. Baker AL, Lu M et al. Associated Symptoms in the Ten Days Prior to Diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 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. Lind-Holst M, Hartling U et al. High-dose anakinra as treatment for macrophage activation syndrome caused by refractory Kawasaki disease in an infant. *BMJ case reports* 2019;aug 4;12(8)
5. McCrindle BW, Rowley AH Newburger JW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease. *Circulation* 2017;135:e927-e99
6. Zheng X, Yue P et al. Efficacy between low and high dose aspirin for the initial treatment of Kawasaki disease: Current evidence based on a meta-analysis. *PLOS one* 2019 May 22;14(5):e0217274
7. De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D et al. European Consensus-based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Kawasaki Disease – the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019;58:672-682
8. Salgado AP, Ashouri N, Berry EK et al. High Risk of Coronary Artery Aneurysms in Infants Younger than 6 Months of Age with Kawasaki Disease. *J pediatr* 2017 Jun;185:112-116.e1
9. 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.
10. Crayne BC, Mitchell C, and Beukelman T. Comparison of Second-line Therapy in IVIg-refractory Kawasaki Disease: A Systematic Review. *J Pediatric Rheumatology* 2019;17:77
11. Phuong LK, Chen KYH, Burgner DP and Curtis N. What Paediatricians need to know about the updated 2017 American Heart Association Kawasaki Disease Guideline. *Arch Dis Child* Jan 2020;105.10-12
12. Duignan S, Doyle SL, McMahon CJ. Refractory Kawasaki Disease: Diagnostiv and Management Challenges. *Pediatr Health Med Ther* 2019;10:131-139
13. Luca NJC, Yeung RSM. Epidemiology and management of Kawasaki disease. *Drugs* 2012; 72(8): 1029-1038.
14. Kobayashi 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
15. 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

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).