



Titel:	Kawasakis sygdom (Kawasaki Disease)
Forfattergruppe:	Birgitte Smith, Mette Holm, Ulla Hartling, Klaus Juul, Jesper Vandborg Bjerre, Marie-Louise von Linstow
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Infektionsmedicin
Tovholders navn og mail:	Birgitte Smith Birgitte_smith@dadlnet.dk
Dato for godkendt:	15.10.2024
Dato planlagt revision:	15.10.2027
OBS	Kliniske retningslinjer udarbejdet i DPS er ikke juridisk bindende. Der er tale om en anbefaling og det vil altid være det lægefaglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om afvigelser fra retningslinjen.

Kawasakis sygdom (Kawasaki Disease)

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	2
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	3
Behandling	4
Monitorering	5
Diagnosekoder	5
Referencer	5
Interessekonflikter	6
Appendiks	7

Resume

Kawasaki Disease (KD) er en febersygdom af ukendt genese med systemisk vaskulitis af mellemstore arterier. Sygdommen er sjælden og ikke smitsom og ses hyppigst hos børn under 5 år. Sygdommen diagnosticeres ud fra kliniske kriterier, hvoraf feber uden fokus i 5 dage kombineres med mindst 4 ud af 5 diagnostiske kriterier: bilateral non-purulent conjunctival injektion, mundslimhindeforandringer, cervikal lymfeknudehævelse, palmart og/eller plantart erytem og polymorft eksantem.

Der kan ses inkomplet Kawasaki, særligt hos børn under 12 mdr., hvor ikke alle kriterier opfyldes. Ligeledes kan ovennævnte objektive fund præsentere sig løbende, så ikke alle er til stede på en gang, hvilket vanskeliggør diagnosen. 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 KD. Behandling heraf er en specialist opgave.

Kawasakis sygdom (Kawasakis disease)

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

Baggrund

Kawasaki Diseases (KD) er en akut, febril sygdom med systemisk vaskulitis af mellemstore arterier. Sygdommen afficerer hyppigst børn under 5 år og risikoen for aneurismer er 20-25% hos ubehandlede. Prædilektionsstedet for aneurismer er koronarkar, men kan også forekomme i arterier andre steder i kroppen. Genesen er ukendt, men en infektiøs agens eller toksin tænkes at inducere et inflammatorisk respons i genetisk disponerede individer. Diagnostiske kriterier samt feber i 5 dage skal opfyldes, men inkomplet KD kan ses særligt hos børn under 12 mdr.

Behandlingsmålet er at reducere inflammationen og reducere risikoen for koronarkaraneurismer. Behandling med højdosis i.v. immunglobulin (IVIG) indenfor 10 dages sygdom reducerer prævalensen af koronararterieaneurismer fra 20% til < 5%. Virkningsmekanismen af IVIG i behandlingen af KD er ukendt, men IVIG har en generel antiinflammatorisk effekt.

Symptomer og objektive fund

Diagnostiske kriterier:

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

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

Inkomplet KD kan ses, hvor mindre end 4 af ovennævnte kriterier er opfyldt. Inkomplet KD ses hyppigst hos børn under 12 mdr.

Ekkokardiografisk fund af aneurisme i koronarkar er diagnostisk uanset varighed af feber og antal supplerende kriterier.

Kawasakis sygdom (Kawasakis disease)

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

Sjældent forekommer hæmodynamisk påvirkning med hypotension og shock i det akutte stadium og ligeledes sjældent kan KD kompliceres af sekundær hæmfagocytær lymfocytose (HLH)/makrofag aktiveringssyndrom (MAS).

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, differentialtælling, trombocytter (initiel normalt trombocytantal stigende til $> 400 \times 10^9 /L$ i 2.-3. sygdomsuge), CRP, 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 arytmi).

Ekkokardiografi i den akutte fase obs. dilatations og/eller aneurismer i koronararterierne Koronararterie-aneurismer eller blot udvidelser, myocarditis eller pericarditis.

Ekkokardiografi gentages 2 uger og 8 uger efter sygdomsdebut obs. koronarkaraneurismer. Hvis der ikke findes forandringer i koronararterierne og infektionsparametre er normaliserede kan patienterne afsluttes. Ved

Kawasakis sygdom (Kawasakis disease)

koronarkaraneurismer foretages yderligere opfølgning ved pædiatrisk kardiolog.

Behandling

Basisbehandling:

IVIG 2 g/kg givet over 6-12 timer

Og

Acetylsalicylsyre (ASA) 3-5 mg/kg/dag i én daglig dosis.

Kortikosteroid (2 mg/kg/døgn) tillægges samtidig ved svær KD

Svær KD:

- Hos børn under 12 mdr.
- Tilstedeværelse af koronar og/eller perifere aneurismer
- HLH/MAS eller shock

Behandling af svær KD foregår i samarbejde med højt specialiseret enhed. Der er dokumenteret effekt af prednisolonbehandling til børn med svær eller IVIG refraktær KD. Børn under 6-12 mdr. er i øget risiko for udvikling af koronarkaraneurismer på trods af behandling indenfor 10 døgn febersygdom. Derfor skal denne gruppe af børn behandles mere aggressivt.

ASA behandlingsvarighed: indtil trombocytaltal er normaliseret og minimum i 2 mdr. Længere tid ved koronarkaraffektion.

Behandlingssvigt:

Defineres som tilbagevendende eller persisterende febrilia $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i ≥ 24 timer efter afslutning af IVIG og ses hos 10%-20%. Ved behandlingssvigt intensiveres behandlingen.

Dette er en specialist opgave og planlægges ved højt specialiseret enhed i samarbejde med en børnereumatologisk enhed. Behandlingsmuligheder ved behandlingssvigt.

Kawasakis sygdom (Kawasakis disease)

- 1) Gentag IVIG 2 g/kg over 6-12 timer eller
- 2) I.V. pulssteroid (methylprednisolon 10-30 mg/kg x 1 i 3 dage (max. 1 g dgl.) evt. efterfulgt af prednisolon 2 mg/kg/døgn indtil normalisering af CRP og herefter aftrapning se § 2. dosis IVIG kan evt. gives samtidig med pulssteroid. eller
- 3) Peroral prednisolon 2 mg/kg/døgn indtil normalisering af CRP og herefter aftrapning se §.
- 4) I.V. Infliximab 10 mg/kg som en engangsdosis.

Den mest optimale behandling af behandlingsresistent KD er endnu ikke fastlagt.

§ Prednisolon 2 mg/kg/dag kan gives i.v. under indlæggelsen fordelt på 1-2 doser og herefter peroralt. Når CRP er normaliseret halveres prednisolon til 1 mg/kg/dag x 1 morgen i 5 dage, herefter 0,5 mg/kg/dag x 1 morgen i 5 dage og herefter seponeres prednisolon. Ved fornyet feber eller forværring ved ekkokardiografi ændres planen for prednisolon. Max peroral dosis er 60 mg/dag. Prednisolon behandling kan medføre leukocytose.

Tillæg af protonpumpehæmmer bør overvejes under prednisolon behandling.

Monitorering

Temperatur

Vitale parametre (blodtryk, puls, saturation)

Objektiv undersøgelse dagligt under indlæggelsen

Infektionsparametre, hæmatologi, væsketal, leverparametre.

KD er en alvorlig inflammatorisk tilstand. Behandlingsmålet er hurtig reduktion af det inflammatoriske respons. Dette sikres ved at følge CRP tæt.

Sedimentationsreaktion kan stige kortvarigt efter IVIG behandling og kan derfor ikke bruges til monitorering i det akutte forløb. Barnet kan overgå til ambulant kardiologisk opfølgning når det har været afebril i 48 timer og kardiell status kendes.

Diagnosekoder

DRG-kode: DM30.3 Mukokutant lymfeknudesyndrom (Kawasakis sygdom)

DRG behandlingskode: BOHJ10 Højdosis immunglobulin behandling +
tillægskode for IV

Referencer

- 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
- Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009;123:e783- e789.
- 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)
- McCrindle BW, Rowley AH Newburger JW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki Disease. *Circulation* 2017;135: e927-e99
- 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
- Brooks Platt, Emily Belarski et al. Comparison of Risk of Recrudescence Fever in Children With Kawasaki Disease Treated With Intravenous Immunoglobulin and Low-Dose vs High-Dose Aspirin. *AMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1918565.
- Xiaolan Zheng, Peng Yue 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.
- 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
- 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
- Crayne BC, Mitchell C, and Beukelman T. Comparison of Second-line Therapy in IVIgrefractory Kawasaki Disease: A Systematic Review. *J Pediatric Rheumatology* 2019; 17:77

Kawasakis sygdom (Kawasakis disease)

Schwartzenburg E, Strelow J, Chowdhury SM. Pediatric Cardiology Comparison of Risk-Scoring Systems in Predicting Kawasaki Disease Associated Coronary Artery Dilation in a North American Cohort. *Pediatr Cardiol* 2024, <https://doi.org/10.1007/s00246-024-03611-9>

Duignan S, Doyle SL, McMahon CJ. Refractory Kawasaki Disease: Diagnostiv and Management Challenges. *Pediatr Health Med Ther* 2019; 10:131-139

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

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

Gorelik M, Chung S et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):538-548.

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks