

# Kawasaki sjúkdómur á Íslandi 1979-1997

Pétur Benedikt Júlíusson<sup>1)</sup>, Hróðmar Helgason<sup>2)</sup>, Árni V. Þórsson<sup>3,4)</sup>

Júlíusson PB, Helgason H, Þórsson ÁV

Kawasaki disease in Iceland 1979-1997

Læknablaðið 1999; 85: 120-4

Kawasaki disease is a multisystem inflammatory disease most commonly affecting young children. The first patient documented with the disease in Iceland was diagnosed in 1979. In this retrospective study we describe our experience with the disease in Iceland over 19 years.

From 1979 to 1997 40 children were diagnosed with Kawasaki disease, i.e. an annual incidence of 8.5 per 100,000 children younger than five years of age. Male-female ratio was 2:1. The number of patients each year varied from none to seven. Coronary aneurisms were revealed in four of 30 patients (13%) undergoing 2D echocardiography. One patient died (2.5%) of cardiac complication (heart failure). Twenty-seven of 30 patients diagnosed after 1987 were treated with intravenous immunoglobulins. The incidence of Kawasaki disease in Iceland is comparable to what has been reported in the other Nordic countries.

**Key words:** *Kawasaki disease, epidemiology, complications.*

## Ágrip

Kawasaki sjúkdómur er bólgusjúkdómur sem einkennist aðallega af hita, húðútbrotum, tárubólgu og bólgubreytingum í munnslímhúð,

en getur haft í för með sér fylgikvilla í hjarta- og æðakerfi. Gúlamyndun í kransæðum sést hjá 15-20% ómeðhöndlaðra sjúklinga. Tilgangur þessarar afturskyggnu rannsóknar var að kanna nýngengi Kawasaki sjúkdóms hérlandis, tíðni hjartakvilla og annarra fylgikvilla. Fyrsti sjúklingurinn greindist á Íslandi 1979. Til og með 1997 höfðu 40 börn greinst með sjúkdóminn hér á landi. Meðalnýngengi var 8,5/100.000 á ári hjá börnum undir fimm ára aldri. Kynjahlutfall (drengir/stúlkur) var 2:1. Fjöldi tilfella var breytilegur frá ári til árs, frá engu til sjö barna á ári. Hjartabilun greindist hjá þremur börnum og kransæðagúlar hjá fjórum. Einn sjúklingur lést úr hjartabilun tengdri Kawasaki sjúkdómi. Öll börn greind eftir 1987, að þremur undanskildum, voru meðhöndluð með mót-efnum í æð. Nýngengi sjúkdómsins innan fimm ára aldurs er sambærilegt við niðurstöður rannsókna frá hinum Norðurlöndunum.

## Inngangur

Kawasaki sjúkdómi var fyrst lýst í Japan af Tomisaku Kawasaki árið 1967 (1). Orsakir sjúkdómsins eru óþekktar en hann einkennist af hita, húðútbrotum, tárubólgu, bólgum í munnslímhúð, útlímabólgum og eitlastækkunum. Hættulegasti fylgikvilli sjúkdómsins er bólgja í meðalstórum slagæðum, sérlega kransæðum, með gúlamyndun. Allt að 20% sjúklinga fá slíka gúla án meðhöndlunar (2). Oftast ganga kransæðagúlarnir til baka án þess að valda sjúkdómseinkennum en þó geta þeir leitt til hjartadreps eða langvinnss hjartasjúkdóms. Dánartíðni er lág eða undir 1% (3). Kawasaki sjúkdómur er nú algengasta orsök áunnins hjartasjúkdóms hjá börnum í hinum vestræna heimi (4).

Frá <sup>1)</sup>barneklínikken Bergen, Haukeland Sykehus, <sup>2)</sup>Barna-spítala Hringinsins, <sup>3)</sup>barnadeild Sjúkrahúss Reykjavíkur, <sup>4)</sup>Háskóla Íslands. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Pétur B. Júlíusson barneklínikken Bergen, Haukeland Sykehus, 5021 Bergen. Netfang: pjul@bkb.haukeland.no

**Lykilorð:** *Kawasaki sjúkdómur, faraldsfræði, fylgikvillar.*

Tafla I. Greiningarskilmerki Kawasaki sjúkdóms (9).

A. Hiti sem hefur staðið í að minnsta kosti fimm daga.

- B. Fjögur af fimm eftirtöldum einkennum verða að vera fyrir hendi:
1. Tárubólga; í báðum augum og án útferðar.
  2. Slímhúðarbreytingar í vörum og munnholi; rauðar og sprungnar varir, jarðarberjatunga, roði í hálsi.
  3. Eitlastekkanir á hálsi; að minnsta kosti einn eitill yfir 1,5 cm í þvermál.
  4. Útlímabreytingar; bráðar: roði og bjúgur í lófum og iljum; síðkomnar: húðflögnun í kringum neglur.
  5. Útbrot; geta verið margskonar meðal annars líkst skarlatssótt, mislingum eða ofsakláða.

C. Aðrir sjúkdómar útilokaðir.

Gúlar ná hámarksstærð í annarri og þriðju viku sjúkdómsins eða um það leyti sem bráðastigi sjúkdómsins lýkur. Einnig flagnar húð, sérstaklega á höndum og fótum. Hiti varir yfirleitt ekki lengur en tvær vikur án meðferðar (2,5).

Sjúkdómnum hefur verið lýst í flestum löndum, en er algengastur meðal barna af Asískum uppruna (2). Faröldrum hefur verið lýst bæði í Japan og í Bandaríkjunum (5). Tíðnin sveiflast eftir árstíðum og virðist sjúkdómurinn algengastur frá nóvember fram á vor (6,7). Sjúkdómurinn herjar fyrst og fremst á yngri börn, um 80% sjúklinganna eru undir fimm ára aldri, en honum hefur einnig verið lýst hjá fullorðnum (8).

Orsök og greining sjúkdómsins er byggð á klínískum einkennum og hafa menn komið sér saman um greiningarskilmerki (tafla I)(9). Ýmis önnur einkenni geta verið til staðar (tafla II) (9). Oft er sjúkdómsgreiningin erfð, sérlega hjá yngstu börnunum en hjá þeim sjást ekki öll sjúkdómsskilmerki þrátt fyrir einkennandi kransæðabreytingar (10,11).

Þótt sjúkdómsmyndin og faraldsfræði sjúkdómsins bendi til sýkingar hefur enginn sýkingarvaldur fundist. Settar hafa verið fram hugmyndir um að bakteríueitur valdi sjúkdómseinkennum en það setur sjúkdóminn í flokk með skarlatssótt og „staphylococcal toxic shock syndrome“ (12,13). Slík bakteríueitur geta örvað stóran fjölda T-eitilfrumna með því að bindast HLA-II sameindinni á APC-frumni (antigen presenting cell) annars vegar og T-eitilfrumu viðtækinu hins vegar. Þessi binding er ekki vækis sértæk (antigen specific) (14). Í Kawasaki sjúkdómi á sér stað mikil virkjun ónæmiskerfisins í bráðafasa sjúkdómsins, bólgufrumuiferð í æðum og hjarta með fjölgun T-hjálparfrumna og fækkun T-bæli-

Tafla II. Kawasaki sjúkdómur: sjúkdómseinkenni önnur en greiningarskilmerki (9).

- Hjarta og æðakerfi:** hjartabilun vegna hjartavöðvabólgu, hjartsláttartruflana, lokuleka.
- Meltingarvegur:** niðurgangur, uppköst, kvíðverkir, þarmalömun, bjúgur í gallblöðru, gula, væg brenglun lifrarprófa.
- Blóð:** hækkað sökk, fjölgun hvítra blóðkorna, vinstri hneigð, hækkað CRP, blóðflögufjölgun í annari viku.
- Pvag:** þvagrásarbólga með graftarmigu (steril pyuria).
- Neglur:** hvít þverrák á batastigi sjúkdóms.
- Liðir:** liðverkir, liðbólgur.
- Taugakerfi:** óvæð, heilahimnubólga.

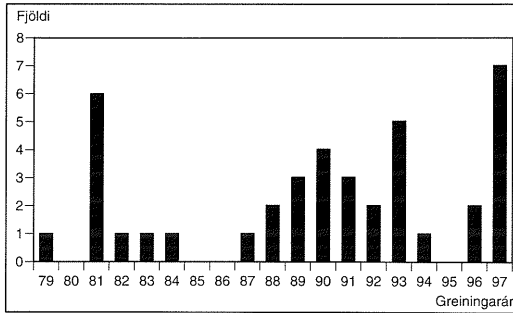
frumna og aukningu í fjölda mótefnaframleiðandi B-frumna (15).

Mismunagreiningar Kawasaki sjúkdóms eru meðal annars skarlatssótt, mislingar, iktsýki (juvenile rheumatoid arthritis), heilkenni Stevens Johnsons, „staphylococcal toxic shock syndrome“ og lyfjaútbrot.

Meðferð Kawasaki sjúkdóms er mótefni og aspirín. Gjóf mótefna er áhrifarík til að draga úr kransæðakvillum, hita og bólgu. Þegar mótefni eru gefin snemma í sjúkdómi (innan 10 daga) lækkar tíðni kransæðaskaða verulega (16). Skammtur mótefna er 2g/kg sem gefin eru á 10-12 klukkustundum (17). Mótefni geta hamið fjölgun T-frumna og seytrun örvunarþátta (18). Aspirín dregur úr bólgu og hefur að auki blóðþynnandi áhrif sem eru talin mikilvæg, sérlega á annarri og þriðju viku sjúkdómsins þegar blóðflögum getur fjölgað. Ráðlagður skammtur aspiríns er 80-100mg/kg á dag í tveimur skömmtum fyrstu tvær vikurnar, síðan 5mg/kg daglega meðan gúlar eru til staðar (19). Það hefur ekki verið sýnt fram á að aspirín dragi úr gúlamyndun (20).

### Efniviður og aðferðir

Rannsóknin er afturskyggn á þeim börnum sem fengið hafa sjúkdómsgreininguna Kawasaki sjúkdómur hérlendis. Farið var í gegnum sjúkragögn og klínísk einkenni skráð. Sjúklingar sem fylltu klínísk skilmerki sjúkdómsins voru teknir með (tafla I). Aldur barnanna var skráður, kyn, innlagnardagur og lengd innlagnar. Fylgikvillar voru kannaðir; liðbólgur, þvagrásarbólgur, heilahimnubólgur, lithimnubólgur og kvillar í lifur og gallblöðru. Sérstaklega voru sjúkragögn athuguð með tilliti til hjartakvilla. Ómskoðunarsvör voru lesin, tilvist gollurshússvökva og kransæðabreytinga skráðar. Meðferð sjúklinga var könnuð. Athugaður var tími frá upphafi einkenna til gjafar



Mynd 1. Fjöldi sjúklunga greindra með Kawasaki sjúkdóm eftir árum.

mótefna, til að sjá hvernig staðið væri að greiningu hérlendis.

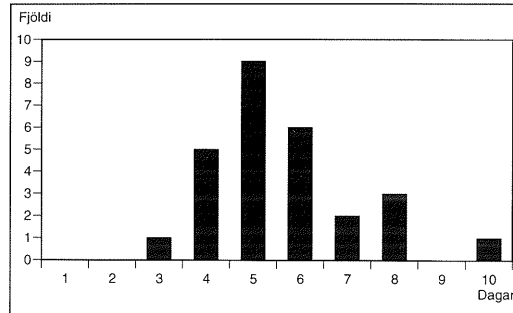
### Niðurstöður

Á árunum 1979-1997 var staðfest greining Kawasaki sjúkdóms hjá 40 börnum. Öll börnin utan eitt voru lögð inn á sjúkrahús. Lágu 15 á Landakotsspítala, 23 á Landspítalanum og tvö á Fjórðungssjúkrahúsinu á Akureyri. Fimm börn fengu sjúkdómsgreininguna en stóðust ekki greiningarskilmerki og voru því ekki tekin með.

*Fjöldi og dreifing tilfella eftir mánuðum og árum:* Verulegur breytileiki er á fjölda tilfella frá ári til árs (mynd 1). Á þriggja mánaða tímabili árið 1981, í ágúst, september og október, greindust sex börn með sjúkdóminn. Ekki finnst nein tengsl milli barna sem greinst hafa með sjúkdóminn. Dreifing virðist nokkuð jöfn eftir mánuðum og engin árstíðarsveifla er sjáanleg. Meðalnýgengi sjúkdómsins hjá börnum innan fimm ára aldurs reiknast 8,5 á 100.000 á ári.

*Aldur og kyn:* Flest barnanna, eða 85%, voru yngri en fimm ára við greiningu. Yngsti sjúklingurinn var sex mánaða og sá elsti átta ára. Meðalaldur var 3,0 ár. Kynjahlutfall (drengir:stúlkur) var 2:1.

*Fylgikvillar í hjarta og æðakerfi* (tafla III): Alls voru 37 af 40 sjúklingum ómskoðaðir. Af þeim voru 30 skoðaðir með tvívíddarómum í sjúkdómslegunni en fimm fyrstu ómskoðanirnar voru gerðar með „M-mode“, sem greinir ekki breytingar í kransæðum. Tveir sjúklingar voru ómskoðaðir nokkrum árum eftir veikindin með tvívíddarómum og höfðu þá eðlilegar kransæðar. Fjórir af þeim 30 (13%) sem ómskoðaðir voru með tvívíddarómum í sjúkdómslegunni fengu gúla á kransæðar. Voru þeir 4-6 mm í þvermál. Hafa gúlarnir gengið til baka hjá öllum nema einum. Allt eru þetta drengir, tveir þeirra fengu



Mynd 2. Tími frá upphafi einkenna til mótefnagjafar.

Tafla III. Helstu fylgikvillar Kawasaki sjúkdóms\*.

Gúlar á kransæðar	4 (af 30 ómskoðuðum með tvívíddarómum (13%))
Gollurshússvökvi	13 (af 35 ómskoðuðum (37%))
Klínísk hjartabilun	3 (7,5%)
Liðverkir/liðbólgur	8 (20%)
Graftarmiga	20 (50%)
Heilahimnubólga	1 (2,5%)
Lithimnubólga	1 (af 11 augnskoðuðum (9%))
Brennsluð lifrarpróf	23 (af 39 rannsóknnum (59%))
Bjúgur í gallblöðu	1 (2,5%)

\* Sjá skýringar í texta.

tvo gúla en hinir tveir einn gúl. Allir þessir sjúklingar voru meðhöndlaðir með mótefnum.

Þrjú sjúklingar (7,5%) fengu klínísk hjartabilun og lést einn þeirra af völdum hennar. Hann var 10 mánaða gamall og er eini sjúklingurinn sem hefur látist af völdum sjúkdómsins hérlendis, en hann var jafnframt sá fyrsti sem var greindur með sjúkdóminn. Hann fékk ekki gúl á kransæðar en hinir tveir sjúklingarnir fengu gúla.

Enginn sjúklingur hefur greinst með hjartadrep.

*Meðferð:* Frá 1987 hafa allir sjúklingar, að þremur undanskildum, fengið mótefni (27 af 30). Af þeim þremur sem ekki fengu mótefni var einn talinn hafa iktsýki og fékk meðhöndlun með sterum, annar var sjúkdómsgreindur eftir á og sá þriðji hafði vægan sjúkdóm en allir uppfylltu þó skilmerki Kawasaki sjúkdóms. Framan af voru mótefnin gefin á fjórum dögum, einu sinni daglega, 400mg/kg. Tíu sjúklingar fengu slíka meðferð. Árið 1991 var meðferðinni breytt í 2g/kg, gefið í einum skammti, á 10-12 klukkustundum og fengu 17 sjúklingar slíka meðhöndlun. Fjögur börn fengu endurtekna mótefnagjöf vegna viðvarandi einkenna. Þrjátíu og sjö (92,5%) voru meðhöndluð með aspirín. Tuttugu og fjögur (60%) fengu eitt eða fleiri sýklalyf á sjúkdómstímanum.

**Greiningartími:** Meðaltími frá upphafi ein-kenna til mótefnagjafar, hjá þeim 27 sjúklingum sem fengu mótefni, var 5,6 dagar (3-10 dagar, (mynd 2)).

**Legutími:** Meðallegutími var 14,2 dagar (2-21 dagar). Ekki var marktækur munur á lengd sjúkráúsdvalar sjúklinga sem fengu mótefni og hinna sem ekki fengu slíka meðferð.

### Umræða

Nýgengi á Íslandi, 8,5 á 100.000 á ári hjá börnum undir fimm ára aldri, er nokkrum hærra en lýst hefur verið í Danmörku (22) en svipað og í Svíþjóð og Finnlandi (23,24). Nýgengi sjúkdómsins er einnig áþekkt í Bandaríkjunum þegar ekki er um faraldra að ræða en í faröldrum hefur nýgengið farið upp í 150 á 100.000 á ári hjá börnum innan fimm ára (21). Nýgengi hérlendis hefur verið breytilegt og haustið 1981 virðist sem um samsafn tilvika hafi verið að ræða þegar sex sjúklingar greindust með sjúkdóminn á þremur mánuðum. Athyglisvert er að í Finnlandi hafði einungis stökum tilfellum verið lýst fyrir 1981 þegar 53 sjúklingar greindust á þriggja mánaða tímabili, frá október til desember sama ár (25). Tölur frá Svíþjóð og Noregi frá þessu tímabili liggja ekki fyrir en samsafn tilvika er ekki lýst í Danmörku á þessum tíma (22).

Aldursdreifing er mjög áþekkt því sem almennt er lýst (6), það er langflestir sjúklinganna eru undir fimm ára aldri.

Drengir eru í meirihluta og allir sjúklingar sem fengu kransæðabreytingar voru drengir. Áréttar þetta fyrri niðurstöður um að drengir séu frekar útsettir fyrir Kawasaki og fá einnig verri sjúkdóm (2).

Tíðni kransæðakvilla er svipuð á Íslandi og lýst hefur verið erlendis (2,16,22,23). Upplýsingar vantar þó um ástand kransæðanna hjá 10 sjúklingum þar sem þeir voru ekki skoðaðir með tvívíddarómun í bráðafasa sjúkdómsins.

Í okkar rannsókn er ekki mögulegt að meta árangur mótefnagjafar á kransæðasjúkdóm, þar sem flestir þeir sjúklingar sem ekki fengu mótefni, voru ekki skoðaðir með tvívíddarómun. Góður árangur var þó af mótefnagjöfum á gang sjúkdómsins, sjúklingar urðu langflestir hitalausir innan sólarhrings frá gjöf og almenn líðan varð mun betri.

Mismunagreiningar eru margar og getur sjúkdómsgreiningin tekið langan tíma. Meðaltími frá upphafi einkenna til gjafar mótefna

reyndist 5,6 dagar sem er stuttur tími miðað við erlendar niðurstöður (16,23,24). Sex sjúklingar fengu mótefni fyrir fimmta dag veikinda en þeir höfðu þá öll skilmerki sjúkdóms fyrir utan tímalengd hitans. Mögulegt er að greina sjúkdóminn fyrir fimmta dag hita ef önnur skilmerki eru til staðar og sjúkdómsmyndin ein-kennandi (26).

Á síðustu árum hafa birst lýsingar af fullorðnum sjúklingum með brjóstverki og kransæðabreytingar, æðagúla eða þregngli, sem taldar eru afleiðingar Kawasaki sjúkdóms í bernsku (27,28). Líklegt er að sjúkdómurinn sé áhættuþáttur fyrir kransæðasjúkdóm síðar á ævinni.

Í samantekt sýnir rannsókn okkar að nýgengi Kawasaki sjúkdóms er svipað og á hinum Norðurlöndunum. Þá kemur fram að tíðni kransæðakvilla er einnig sambærileg við nágrannalöndin. Flestir sjúklinganna fengu mótefnagjöf snemma í sjúkdómnum, en mótefnagjöf fyrirbyggir alvarlegan kransæðasjúkdóm. Mikilvægt er að hafa í huga að hjá yngstu börnunum (börnum innan eins árs) eru einkennin oft frábrugðin að því leyti að þau uppfylla ekki alltaf þau skilmerki sem annars eru sett fyrir greiningunni. Þegar um er að ræða barn með langvarandi óútskýrðan hita er mikilvægt að hafa í huga þau fjölbættu einkenni sem fylgt geta Kawasaki sjúkdómi.

### HEIMILDIR

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome: clinical observations of 50 cases. *Jpn J Allergol* 1967; 16: 178-222.
2. Kato H, Inoue O, Akagi T. Kawasaki disease: cardiac problems and management. *Pediatr Rev* 1988; 9: 209-17.
3. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Asian Med J* 1989; 32: 497-506.
4. Ledford DK. Immunological aspects of cardiovascular disease. *JAMA* 1992; 268: 2923-9.
5. Gersony WM. Diagnosis and management of Kawasaki disease. *JAMA* 1991; 265: 2699-703.
6. Bell DM, Brink EW, Nitzkin JL, Hall CB, Wulf H, Berkowitz ID, et al. Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N Eng J Med* 1981; 304: 1568-75.
7. Rauch AM. Kawasaki syndrome: review of new epidemiologic and laboratory developments. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1016-21.
8. Jackson JL, Kunkel MR, Libow L, Gates RH. Adult Kawasaki disease. Report of two cases treated with intravenous gamma globulin. *ARCH Intern Med* 1994; 154: 1398-405.
9. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. American Heart Association Committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease. *AJDC* 1990; 144: 1218-9.
10. Levy M, Koren G. Atypical Kawasaki disease: analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 122-6.
11. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki dis-

- ease in infants less than one year of age. *J Pediatr* 1995; 126: 524-9.
12. Leung DYM, Cody Meissner H, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993; 342: 1385-8.
  13. Leung DYM, Cody Meissner H, Schlievert PM. The etiology and pathogenesis of Kawasaki disease. How close are we to the answer? *Curr Op Infect Dis* 1997; 10: 226-32.
  14. Curtis N, Zheng R, Lanb JR, Levin M. Evidence for a superantigen mediated process in Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 1995; 72: 308-11.
  15. Leung DYM. Immunologic abnormalities in Kawasaki syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250: 159-65.
  16. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy E, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1985; 315: 341-7.
  17. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, 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: 1633-9.
  18. Norrby Teglund A, Kaul R, Low DE, McGeer A, Newton DW, Andersson J, et al. Plasma from patients with severe invasive group A streptococcal infections treated with normal polyspecific IgG inhibits streptococcal superantigen-induced T-cell proliferation and cytokine production. *J Immunol* 1996; 156: 3057-64.
  19. 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.
  20. Durongpitsitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995; 96: 1057-61.
  21. Shackelford PG. Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1664-6.
  22. Bulow SLM, Hansen US, Hansen D, Pedersen FK, Herlin T, Jacobsen JR, et al. Kawasaki's sygdom. Forekomst i Danmark i perioden 1981-1990. *Ugeskr Læger* 1994; 156: 4813-6.
  23. Schiller B, Fasth A, Björkhem G, Elinder G. Kawasaki disease in Sweden: incidence and clinical features. *Acta Pædiatr* 1995; 84: 769-74.
  24. Salo E. Kawasaki disease in Finland in 1982-1992. *Scand J Infect Dis* 1993; 25: 497-502.
  25. Salo E, Pettay O, Pelkonen P, Pesonen E. An outbreak of Kawasaki disease in Finland [abstract]. 8th Scottish-Scandinavian conference on infectious diseases. Tampere, Finland, June 8-11, 1983.
  26. Shulman ST, Inocencio JD, Hirsch R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1205-2.
  27. Albat B, Missov E, Leclercq F, Grolleau R, Thevenet A. Adult coronary aneurysms related to Kawasaki Disease. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35: 57-60.
  28. Ishiwata S, Fuse K, Nishiyama S, Nakanishi S, Watanabe Y, Seki A. Adult coronary artery disease secondary to Kawasaki disease in childhood. *Am J Cardiol* 1992; 69: 692-4.