

# Kawasakis syndrom hos voksne

Læge Casper Roed & professor Peter Skinhøj

Rigshospitalet, Epidemiklinikken

I 1979 fremkom de første meddelelser om Kawasakis syndrom (KS) hos voksne. Imidlertid synes voksen-KS fortsat sjælden, og den foreliggende litteratur er af kasuistisk karakter. Hos børn derimod er sygdommen gennem de seneste årtier blevet rapporteret i store materialer fra hele verden, hvilket har resulteret i en omfattende forskning med udgangspunkt inden for pædiatrien. Som indledning til omtalen af sygdommen hos voksne resumeres derfor erfaringerne fra sygdommens aspekter hos børn.

## Akut febrilt mukokutant lymfeknudesyndrom

I 1967 publicerede *Kawasaki* i et japansk tidsskrift en serie af børn med et hidtil ukendt sygdomskompleks, som han benævnte akut febrilt mukokutant lymfeknudesyndrom hos børn. Artiklen blev i 1974 udgivet på engelsk [1, 2]. Fra 1967 og frem til 2003 er mere end 170.000 børn i Japan blevet diagnosticeret med syndromet, som hurtigt fik navn efter *Kawasaki* [3].

Patoanatomisk foreligger en generel vaskulitis med præference for koronarkarrene. Tilstanden er selvlimiterende, men ubehandlet udvikler 15-25% af børnene aneurismer og stenose af koronarkarrene med risiko for iskæmisk hjertesygdom og pludselig død. Således er KS i dag den hyppigste årsag til erhvervet hjertesygdom hos børn [3-5]. Af patienterne med KS er 80% yngre end fem år med overvægt af drenge (1,5:1,0) [6].

Sygdomshyppigheden er stigende og varierer såvel geografisk som etnisk; hos børn, der er yngre end fem år, er incidensen i Japan nu 175 pr. 100.000, i USA 20-25 pr. 100.000 [7]. I et dansk materiale fandtes en stigning frem til 1999, hvor incidensen var 4,5-5,0 pr. 100.000 hos børn under fem år [8].

I alle materialer findes sæsonvariation med overvægt af sygdomstilfælde om vinteren og i det tidlige forår [4, 8, 9]. Trods kliniske og epidemiologiske holdepunkter for en infektiøs genese er det aldrig lykkedes at identificere det eventuelle infektiøse agens. Imidlertid synes patogenesen at inkludere et initialt immunmedieret respons, eventuelt som reaktion på et antigen eller superantigen [3, 6, 10].

Da KS består af et symptomkompleks uden enkeltstående patognomoniske tegn og uden diagnostisk test, stilles diagnosen på vedtagne diagnostiske kriterier (**Tabel 1**). Samtidig kræves udelukkelse af sygdomme med tilsvarende symptomer, idet de enkelte elementer i symptomkomplekset ved KS let forveksles med andre akutte infektionstilstande. Således starter sygdommen med pludselig høj, springende temperatur, hvorefter de diagnostiske kriterier udvikler sig i de følgende dage. Opfyldelsen af kriterierne modvirker overdiagnosticering og indicerer, at tilfældet er komplet. Alle kriterier er imidlertid ikke til stede samtidig, men udvikles fortløbende, således at ukomplette tilfælde kan videreudvikle sig til komplette. Risikoen ved at afvente alle kriterier, før diagnosen stilles og behandlingen institueres, er derfor, at patienten eventuelt når at udvikle koronarkomplikationer. Det kan på denne baggrund i udvalgte ukomplette tilfælde være indiceret at behandle på den kliniske mistanke, selv om ikke alle kriterier er opfyldt. Også andre organmanifestationer forekommer hyppigt i den akutte fase især myokarditis, aseptisk meningitis og diarre [4, 5].

Udviklingen af de diagnostiske kriterier ledsages af en række karakteristiske laboratorieværdier. Leukocytose med neutrofilie er typisk forekommende i det akutte stadium, ligesom de akutte fasereaktanter (C-reaktivt protein og sænkingsreaktion (SR)) er forhøjede. Ved protraherede forløb opstår normokrom anæmi, trombocytose og hypoalbuminæmi. Yderligere ses let forhøjelse af transaminase, bilirubin og immunglobuliner [4, 6].

Ekkokardiografi eller koronar magnetisk resonans-angiografi udføres såvel initialt som opfølgende under sygdomsforløbet [11].

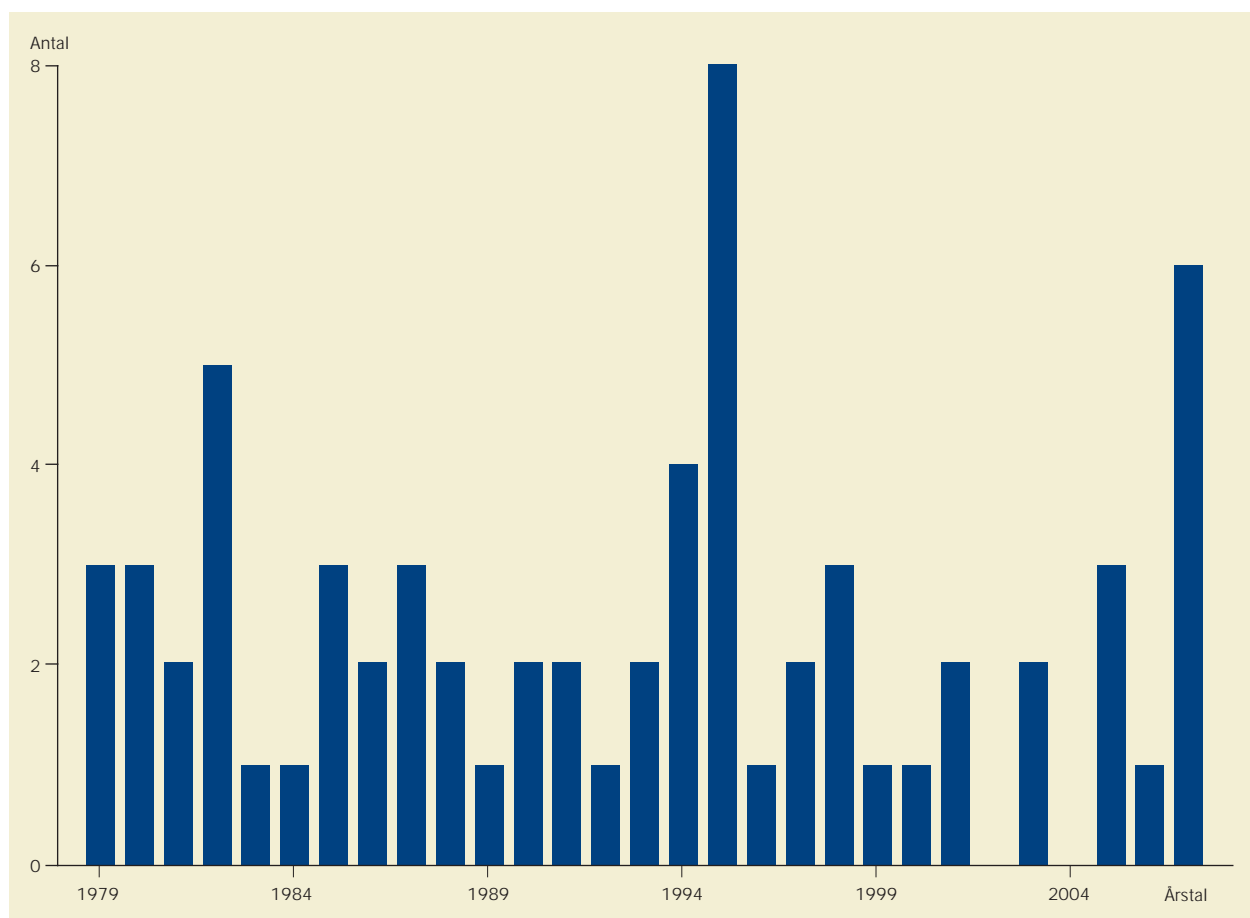
Behandlingen af KS tager sigte på såvel at reducere den akutte inflammatoriske tilstand som at minimere risikoen for udvikling af koronaraneurismer og dermed forbundne komplikationer. Immunglobulin synes at have en generel antiinflammatorisk virkning, og det er et veletableret faktum, at intravenøs immunglobulin (IVIG) 2 g/kg som enkeltinfusion i den akutte fase reducerer forekomsten af koronaraneurismer til mindre end 5%. Det er afgørende, at IVIG-behandlingen gives så tidligt i forløbet som muligt, da aneurismedannelsen i ubehandlede tilfælde finder sted i den akutte fase – dog sjældent før ti dage efter feberdebut. Virkningen af behand-

**Tabel 1.** Diagnostiske kriterier ved Kawasakis syndrom.

Feber af minimum 4-5 dages varighed (pludseligt opstået, høj og springende) samt tilstedeværelse af mindst fire af følgende fem ledsagetilstande<sup>a</sup>:

- Bilateral, ikkepurulent konjunktivit
- Cervikal lymfadenopati
- Polymorft eksantem
- Orale mucosaforandringer med erytem, jordbærtunge, læbefissur
- Ekstremitetsforandringer
  - Akut fase: erytem af håndflader og fodsåler, ødem af hænder og fødder
  - Subakut fase: afskalning af hud på fingre og tæer

a) I tilfælde af samtidig forekomst af feber og billeddiagnostisk påviste aneurismer på koronarkarrene, er færre end fire ledsagetilstande tilstrækkelige.



Figur 1. Antal kasuistiske meddelelser om Kawasaki syndrom hos voksne i perioden 1979-2007, i alt 67 tilfælde.

lingen, der er effektiv i over 80% af tilfældene, registreres på baggrund af temperaturreaktionen inden for 36 timer, idet temperaturfald tages til indtægt for behandlingsrespons. I tilfælde af manglende fald i temperatur eller fornyet temperaturstigning gentages IVIG-behandlingen. Såfremt patienten ikke responderer på fornyet IVIG-dosis, anbefales steroidindgift. Ved svære immunglobulin- og steroidresistente tilfælde kan monoklonalt tumornekrosefaktor-alfa-antistof overvejes. Resultaterne af pågående kliniske studier mhp. infliximabs effekt på incidensen af aneurismedannelse hos gruppen af refraktær KS afventes. I den akutte sygdomsfase doseres yderligere højdosisacetylsalicylsyre (ASA) på grund af den antiinflammatoriske effekt. Denne initiale behandling følges af lavdosisbehandling i de følgende 6-8 uger, indtil SR og trombocytal er normaliserede, for at modvirke koagulation og trombocytaktivering ved eventuelle koronare aneurismer. Såfremt der foreligger aneurismedannelse, fortsættes ASA-lavdosisbehandling vejledt af kardiologisk kontrol [4, 7, 12-14].

Hos op til 50% af børnene med aneurismedannelse finder der inden for 1-2 år en spontan normalisering sted af koronarkarrene. Persistierende koronare aneurismer indebærer

specielt de første fire år efter sygdomsdebut risiko for dødeligt forløbende myokardieinfarkt, og der er derfor i udvalgte tilfælde hos børnene foretaget såvel koronare bypassoperationer som hjertetransplantationer [4].

#### Kawasaki syndrom – også hos voksne

Siden de første meddelelser om KS hos voksne i 1979 [15-17], er der i alt publiceret 67 sygehistorier (Figur 1). Gennemsnitsalderen for mænd og kvinder er 28 år, og sygdommen ses hyppigst hos mænd (1,5:1,0) [18].

Diagnosen stilles hos voksne på grundlag af de samme kriterier som hos børn (jævnfør Tabel 1), og sygdommen forløber hos såvel børn som voksne i tre faser. Den akutte fase varer ca. tre uger og er karakteriseret ved feber og mukokutane forandringer, herunder polymorft udslæt. Eventuelt optræder polyartikulære artralgi, der specielt er lokaliserede til de store led. De koronare aneurismer udvikles typisk i den akutte fase. Den subakutte fase varer 2-3 uger og er specielt karakteriseret ved afskalning på fingre og tæer, der begynder omkring neglene. I rekonvalescensfasen, som forløber over uger til måneder, normaliseres fasereaktanterne [23].

En fælles patogense hos børn og voksne understøttes af

**Faktaboks**

Kawasakis syndrom (KS) er en febril systemisk vaskulitis, der kan kompliceres med udvikling af koronare aneurismer.

KS synes infektiøst betinget, men det eventuelle agens er ikke påvist.

Sygdommen er velkendt hos børn, men sjældent beskrevet hos voksne, hvor der kun foreligger 67 kasuistiske meddelelser.

Det må formodes, at hyppigheden af voksen-KS er betydelig større end antydnet i den foreliggende litteratur.

KS karakteriseres ved pludselig høj feber efterfulgt af konjunktivit, lymfadenopati, udslæt, oralt erytem samt palmar og plantar erytem.

Behandlingen består af immunglobulin intravenøst og acetylsalicylsyre, hvilket nedsætter risikoen for udvikling af koronare aneurismer og komplikationer i relation hertil.

parallele kliniske forløb, omend der er variationer. Ved sammenligning af voksenmaterialet med børn er hyppigheden af de specifikke diagnostiske kriterier således ens, hvorimod der er visse forskelle i hyppigheden af de forskellige sygdomsmanifestationer. Læbefissurer og meningitis optræder hyppigere hos børn end hos voksne. Artralgi og lymfadenopati er hyppigst hos voksne. Trombocytose ses hyppigst hos børn, hvorimod leverenzymerne hyppigst er forhøjede hos voksne [18].

Behandlingen af voksen-KS er som behandlingen af børn og baseret på erfaringerne herfra. Af de 57 voksne tilfælde *Sève et al* [18] samlede fra litteraturen, havde 11 patienter et spontant forløb uden behandling med helbredelse inden for fire uger. De patienter, der blev behandlet med IVIG og ASA, responderede i de fleste tilfælde med temperaturfald inden for 24-72 timer og ophør af udslæt inden for 72 timer. Det var et generelt problem i materialet, at KS ofte først blev diagnosticeret efter den akutte fase, når afskalningen på fingrene begyndte. På dette tidspunkt kan der imidlertid ikke forventes signifikant virkning af immunglobulinbehandlingen. Det er derfor også hos voksne afgørende på et tidligt tidspunkt i sygdomsforløbet at overveje KS som differentialdiagnose.

I mangel af kendt etiologi er det uvist, hvorvidt patofysiologien ved KS er identisk hos børn og voksne. Alt tyder imidlertid på, at dette er tilfældet, idet den generaliserede vaskulitis også hos voksne er et centralt patogenetisk fund. En væsentlig forskel mellem børn og voksne er imidlertid hyppigheden af koronare aneurismer i ubehandlede tilfælde, idet hyppigheden på baggrund af de foreliggende materialer er størst hos børn. Blandt de publicerede 67 tilfælde af voksen-

KS udviklede fem patienter (7,5%) aneurismer; ingen af disse fem havde initielt fået IVIG-behandling [20, 22, 24-26].

En speciel problemstilling frembyder voksne, der uden arteriosklerotiske forandringer eller forudgående kardielle klager pludselig får symptomer på akut kardiovaskulær sygdom med efterfølgende myokardieiskæmi, infarkt og eventuel pludselig hjertedød. Det viser sig i tiltagende grad, at nogle af disse patienter som børn havde erkendt KS eller eventuelt på daværende tidspunkt uerkendte symptomer på sygdommen. Hvor hyppigt KS i barndommen bidrager til udvikling af koronarsygdom i voksenalderen vides ikke. Pludselig død af myokardieiskæmi kan optræde mange år efter, at patienten som barn udviklede aneurismer. *American Heart Association* tilråder derfor, at alle patienter, der har haft KS som børn, følges kardiologisk, idet mange tilfælde af såvel fatale som non-fatale myokardieinfarkter er blevet tilskrevet oversete tilfælde af KS i barndommen [4, 27, 28].

Blandt de voksne med KS, der er beskrevet i litteraturen, findes samtidig forekomst af positiv hiv-status hos 16% (9/57) [18]. Af de ni rapporterede hiv-positive patienter med KS var alle moderat til svært immunsupprimerede (CD4-celletal 10-298), og ingen modtog effektiv antiretroviral behandling ved debut af KS. Det er bemærkelsesværdigt, at hos fire af disse patienter, hvor KS ikke blev behandlet med IVIG, var sygdommens akutte fase selvlimiterende, som hos immunkompetente [29].

På baggrund af hiv-positive patienters generelle sygdomsforløb med febertendens og udslæt, der ofte falder til ro spontant uden tilgrundliggende diagnose, kunne det antages, at der blandt disse patienter forekommer flere tilfælde af KS end hidtil diagnosticeret, og at hiv-patienter kunne være en særlig risikogruppe for udvikling af KS.

**Konklusion**

Det må formodes, at hyppigheden af voksen-KS er betydelig større end den foreliggende litteratur antyder. Patienterne indlægges på almenmedicinske, infektionsmedicinske, reumatologiske, dermatologiske og otologiske afdelinger. En øget opmærksomhed på muligheden for voksen-KS vil formentlig i fremtiden øge antallet af diagnosticerede tilfælde.

Det er vigtigt, at klinikerer hurtigt beslutter sig for IVIG og ASA også hos voksenpatienter, såvel når de diagnostiske kriterier er til stede som ved Kawasaki-lignende ukomplette tilfælde. Forpasser man muligheden for tidlig behandling, er der risiko for udvikling af koronare aneurismer.

Korrespondance: Casper Roed, Epidemiklinikken, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: casper.roed@rh.regionh.dk

Antaget: 9. oktober 2008  
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på [www.ugeskriftet.dk](http://www.ugeskriftet.dk)

## Litteratur

4. Newburger JW, Takahasi M, Gerber MA. 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;114:1708-33.
6. Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH. Kawasaki disease. Diagnosis, management, and long-term implications. *Cardiol Rev* 2007;15:163-9.
8. Fischer TK, Holman RC, Yorita KL et al. Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:411-5.
10. Hoffmann TU, Pærregaard A. Kawasakis syndrom – en infektionssygdom? *Ugeskr Læger* 2002;164:5934-6.
11. Greil GF, Stuber M, Botnar RM et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. *Circulation* 2002;105:908-11.
18. Seve P, Stankovic K, Smail A et al. Adult Kawasaki disease: Report of two cases and literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;34:785-92.
19. Hansen SK, Buhl MR. Kawasaki-syndrom hos en voksen. *Ugeskr Læger* 1998;160:1807-8.
22. Dauphin C, Motreff P, Souteyrand G et al. La maladie de Kawasaki est aussi une maladie de l'adulte: À propos de six observations. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux* 2007;100:439-47.
23. Wolff AE, Hansen KE, Zakowski L. Acute Kawasaki disease: not just for kids. *J Gen Intern Med* 2007;22:681-4.
26. Mahr A, Triaire A, Charniot JC et al. Coronary aneurysms in Kawasaki's disease of the adult. *Ann Med Interne* 1999;50:448.

## Screening for asbestbetingede sygdomme?

Overlæge Charlotte Brauer, overlæge Ulrik Baandrup, overlæge Peter Jacobsen, overlæge Mark Krasnik, forskningschef Jørgen H. Olsen, overlæge Jesper Holst Pedersen, overlæge Torben Riis Rasmussen, læge Vivi Schlünssen, overlæge David Sherson, overlæge Birgitte Svolgaard, overlæge Jens Benn Sørensen & overlæge Øyvind Omland

Glostrup Hospital, Arbejdsmedicinsk Klinik, Sygehus Vendsyssel, Patologisk Anatomisk Institut, Bispebjerg Hospital, Arbejdsmedicinsk Klinik, Gentofte Hospital, Thoraxkirurgisk Afdeling R, Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Århus Sygehus, Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitet, Afdeling for Miljø- og Arbejdsmedicin, Vejle Sygehus, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital, Røntgenafdelingen, Rigshospitalet, Onkologisk Klinik, og Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik

DR Nyheder bragte i december 2006 en historie om, at DSB havde kørt med S-tog med indvendig asbestisolering. Efterfølgende blev der rejst ønske fra DSB-medarbejderne om helbredsundersøgelser af alle, der havde været i kontakt med asbest. De arbejdsmedicinske klinikker i Region Hovedstaden blev kontaktet, og der blev nedsat en tværfaglig arbejdsgruppe, som rådgav DSB og de faglige organisationer om helbredsundersøgelser [1]. Arbejdsgruppen er senere på initiativ fra Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin blevet udvidet til at omfatte denne artikels forfattere, der repræsenterer andre relevante specialer. Denne arbejdsgruppe fik til opgave at gennemgå mulige screeningsmetoder til opsporing af asbestbetingede sygdomme hos tidligere asbesteksponerede personer.

Ca. 150.000 personer i Danmark har arbejdet med asbest bl.a. i byggebranchen, ved el- og varmeværker, på skibsværfter og på Eternitfabrikken i Aalborg. Mellem 1955 og 1980 blev der importeret og brugt meget asbest i Danmark, og forbruget toppede i 1970'erne (**Figur 1**). Allerede i 1972 tog man de første skridt til at forbyde brugen af asbest i Danmark, idet der kom forbud mod brug af asbest til visse former for isolering. I 1980 blev det helt forbudt at bruge asbest bortset fra i asbestcementprodukter som f.eks. eternitplader. I 1986 blev det forbudt at fremstille, importere, anvende eller arbejde med asbest eller asbestholdige materialer under enhver form. Dog har der frem til 2005 været ganske enkelte produkter, der har været undtaget fra forbuddet. Det er fortsat tilladt at arbejde med nedrivning, vedligeholdelse og reparation af bygninger og anlæg, hvor der er anvendt asbestholdigt materiale.

Asbestbetingede sygdomme er stadig et aktuelt problem i Danmark. Dels eksisterer der stadig asbestholdigt materiale i gamle bygninger, og dels er det et biologisk faktum, at asbestbetingede sygdomme som regel først debuterer efter en latenstid på 20-40 år. Asbest kan forårsage lungeasbestose, pleurale *plaques*, bronkogenet karcinom og mesoteliom i pleura og peritoneum. I Danmark er incidensen af mesoteliom i pleura stigende (Figur 1). Det forventes, at incidensen af pleuralt mesoteliom i Europa stadig vil stige og først vil begynde at aftage i 2015-2020.

Ved asbestbetingede sygdomme kan tidlig opsporing af sygdommen være relevant ikke blot i forhold til prognose, men også for tilkendelse af erstatning for en arbejdsbetinget sygdom. De asbestbetingede sygdomme er alle på fortegnelsen over erhvervsygdomme og vil kunne udløse erstatning for varigt mén og erhvervsevnetab. Der kan være tale om over 1 mio. kr. i samlet erstatning for en person med en potentielt dødeligt forløbende arbejdsbetinget kræftlidelse.

Et screeningsprogram forudsætter, at der findes en effektiv