

HEIKKI TUIKKALA

LL, lastentauteihin erikoistuva lääkäri
HUS Lastenkliniikka

EVA SALO

dosentti, erikoislääkäri
HUS Lastenkliniikka

Pienen lapsen kuumeilu – voiko se olla Kawasakin tauti?

- Kawasakin tauti on etiologialtaan tuntematon pienten lasten systeeminen vaskuliitti.
- Vakavimpia komplikaatioita ovat sepelvaltimoiden aneurysmat. Tauti on yleisin syy lasten hankinnaisiin sydänsairauksiin.
- Diagnoosi on kliininen ja perustuu diagnostisiin kriteereihin.
- Kawasakin tautia hoidetaan laskimoon annettavalla immunoglobuliinilla. Ennuste on hyvä, mikäli hoito aloitetaan ajoissa.

KIRJALLISUUTTA

- 1 Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Amerugi* 1967;16:178–222.
- 2 Burns JC. Commentary: translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:993–995.
- 3 Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T ym. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics* 2000;106:E27.
- 4 Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79–85.
- 5 Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y ym. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015;25:239–245.

Kawasakin tauti (KD) on saanut nimensä japanilaiselta lastenlääkäriltä Tomisaku Kawasakilta (1). Hän kuvasi vuonna 1967 potilassarjan, johon kuului 50 lapsipotilasta, ja antoi näiden yhteneväiselle taudinkuvalle nimen akuutti kuumeinen mukokutaaninen imusolmukeoireyhtymä (2). Tauti rauhoittui itseksensä, ja ennustetta pidettiin hyvänä. Esiintyvyyden seuraamiseksi luotiin diagnostiset kriteerit, jotka ovat nykyluokituksenkin pohjalla. Pian Japanissa kuitenkin raportoitiin Kawasakin taudin sairastaneiden potilaiden äkkikuolemia. Ruumiinavauksissa potilailla havaittiin sepelvaltimolaajentumia. Niiden ymmärrettiin olevan yhteydessä tautiin, ja se luokiteltiin vaskuliitteihin (3).

Potilastapaus

Perhe hakeutui terveyskeskuspäivystykseen aiemmin terveen 5 kuukauden ikäisen poi-

Uutena oireena oli ilmaantunut vesiripulia. Tulehdusarvot olivat samalla tasolla kuin edellisenä päivänä. Viljelyvastauksen mukaan virtsassa kasvoi sekaflooraa. Antibioottihoito lopetettiin, ja lapsi kotiutui diagnoosina gastroente-

riitti. Seitsemän päivän kuumeilun jälkeen potilas sai lähetteen lastentautien päivystykseen. Vointi oli selvästi huonompi, ja löydöksiä todettiin silmien sidekalvojen verestys, nielun punoitus sekä vartalon laaja-alainen eksanteema. Kaulalla ei todettu poikkeavia imusolmuke-suurentumia eikä raajoissa löydöksiä. Tulehdusarvot olivat suurentuneet: CRP-pitoisuus oli jo 110 mg/l ja leukosyyttien määrä 18,4 E9/l. Syke oli 190/min. Lapsi otettiin infektio-osastolle, ja suoneen annettava kefuroksiimihoido aloitettiin. Kawasakin taudin kriteereistä täytyivät kuume ja kolme viidestä pääoireesta (taulukko 1). Sydämen kaikukuvauksessa todettiin tautiin sopien sepelvaltimoiden tyvien laajentumat, kaliiberin vaihtelua ja perikardiumnestelyä.

Hoidoksi aloitettiin immunoglobuliini 2 g/kg/10 h infuusiona suoneen sekä asetyylisalisyylihappo 50 mg/kg/vrk jaettuna kolmeen annokseen. Silmälääkärin tutkimuksessa löydöksenä oli lievä iriitti, jonka hoidoksi aloitettiin deksametasonitipat. Laboratoriokokeissa todettiin natriureettisen propeptidin (ProBNP) pitoisuudeksi 880 ng/l (viitearvo alle 84 ng/l) ja troponiini T:n (TnT) pitoisuudeksi 18 ng/l (viitearvo alle 15 ng/l).

Lapsi virkistyi nopeasti immunoglobuliini-infuusion aikana, ja kuume laski. Ihottuma ja silmien verestys rauhoittuivat. Tulehdusarvot alkoivat pienentyä, ja potilas kotiutui hyväkuntoisena kolmen päivän osastohoidon jälkeen.

Kawasakin taudin oireista suurin osa sopii tavallisiin infektioihin.

kansa kanssa kaksi päivää jatkuneen kuumeen vuoksi. Pojalla oli ollut viikon ajan harvakseltaan pientä yskää, mutta ei muita oireita. Laboratoriokokeissa todettiin CRP-pitoisuuden olevan 29 mg/l ja leukosyyttien määrän 14,2 E9/l. Virtsanäytteessä leukosyyttien määrä oli 33 E6/l. Oireiden tulkittiin johtuvan virtsatieinfektioista, ja poika kotiutettiin hyväkuntoisena. Kefaleksiiniantibiootti aloitettiin suun kautta annettuna.

Kuume jatkui kuitenkin korkeana, ja perhe hakeutui uudelleen hoitoon seuraavana päivänä.

- 6 Salo E, Griffiths EP, Farstad T, Schiller B, Nakamura Y, Yashiro M ym. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatr Int* 2012;54:770–772.
- 7 Rowley AH, Wolinsky SM, Relman DA, Sambol SP, Sullivan J, Terai M ym. Search for highly conserved viral and bacterial nucleic acid sequences corresponding to an etiologic agent of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 1994;36:567–571.

VERTAISARVIOITU



- 8 Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodo X, Uehara R ym. Seasonality of Kawasaki disease: a global perspective. *PLoS One* 2013;8:e74529.
- 9 Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M ym. Kawasaki disease in families. *Pediatrics* 1989;84:666-669.
- 10 Dergun M, Kao A, Hauger SB, Newburger JW, Burns JC. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:876-881.
- 11 Rowley AH. The etiology of Kawasaki disease: superantigen or conventional antigen? *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:69-70.
- 12 Meissner HC, Leung DY. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:91-94.
- 13 Hara T, Nakashima Y, Sakai Y, Nishio H, Motomura Y, Yamasaki S. Kawasaki disease: a matter of innate immunity. *Clin Exp Immunol* 2016;186:134-143.
- 14 Xie X, Shi X, Liu M. The roles of genetic factors in Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis of genetic association studies. *Pediatr Cardiol* 2018;39:207-225.
- 15 Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR ym. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One* 2012;7:e38998.
- 16 McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M ym. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e999.
- 17 Benseler SM, McCrindle BW, Silverman ED, Tyrrell PN, Wong J, Yeung RS. Infections and Kawasaki disease: implications for coronary artery outcome. *Pediatrics* 2005;116:e760-6.
- 18 Manlhiot C, Christie E, McCrindle BW, Rosenberg H, Chahal N, Yeung RS. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr* 2012;171:657-662.
- 19 Smith LB, Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:116-118.
- 20 Parthasarathy P, Agarwal A, Chawla K, Tofighi T, Mondal TK. Upcoming biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease: A review. *Clin Biochem* 2015;48:1188-1194.
- 21 Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS ym. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:86-92.

Potilas oli kardiologin seurannassa, ja sepelvaltimomuutokset normaalistuivat kolmessa viikossa. Asetyyliisilyihappolääkitystä jatkettiin annoksella 5 mg/kg yhteensä kahden kuukauden ajan. Seurantakäynti lastentautien poliklinikalla ohjelmointiin vuoden päähän sairastumisesta.

Lasten toiseksi yleisin vaskuliitti

Kawasakin tauti on pääasiassa pienten lasten akuutti korkeakuumeinen keskisuurten verisuonten vaskuliitti. Se on lasten toiseksi yleisin vaskuliitti Henoch-Schönleinin purppuran jälkeen. Sairastuneista 80 % on alle 5-vuotiaita, ja tauti on noin 1,5 kertaa yleisempi pojilla kuin tytöillä. Tautia tavataan kaikilla mantereilla, mutta selvästi yleisin se on Itä-Aasiassa (4). Japanissa vuosittainen ilmaantuvuus alle 5-vuotiailla lapsilla on 265/100 000 (5). Länsimaisessa väestössä vastaava luku on noin 10/100 000 ja Suomessa 11,4/100 000 (6).

Kawasakin taudin etiologia on edelleen arvoitus, vaikka sitä on tutkittu lähes 50 vuotta. Jonkin tai joidenkin ulkoisten tekijöiden ajatellaan laukaisevan immunologisen reaktion geneettisesti alttiilla potilaalla. Laukaisevaa tekijää ei tunneta, mutta sitä ajatellaan esiintyvän laajalti ympäristössä, ja potilaan arvellaan altistuvan sille ylähengitysteiden kautta. Taudin epidemiologiset piirteet ja kliininen kuva viittaavat infektiokuperään (7), mutta patogeneeniä ei ole löydetty eikä tarttumista potilaasta toiseen ole osoitettu. Tautia kuitenkin esiintyy joskus rypäinä samalla paikkakunnalla. Lisäksi ilmaantuvuudessa on todettu vuodenaikavaihtelua: pohjoisella pallonpuoliskolla tautia esiintyy eniten tammi-maaliskuussa (8). Vanhemman tai sisaruksen sairastaman kawasakin taudin on todettu suurentavan sairastumisriskiä (9,10). Varmuuden puuttuessa taudin aiheuttajaksi on tarjottu ympäristötekijää, tavallista tai superantigeeniä sekä vasta-ainevälitteistä mekanismia (11,12).

Kawasakin taudissa aktivoituvat sekä luontainen että hankittu immuunijärjestelmä. Akuutissa vaiheessa voidaan todeta proinflammatoristen sytokiinin sekä neutrofiilien lisääntymisen ja hankinnaiseen immunitettiin liittyen T- ja B-lymfosyyttien aktivoituminen (13).

Geneettiseen taustaan viittaa sairastumisriskin säilyminen suurempana maastaan muuttaneiden japanilaisten jälkeläisillä, vaikka muutto

TAULUKKO 1.

Kawasakin taudin kliiniset ja diagnostiset kriteerit.

Kuume ≥ 5 päivää ja suljettu pois muut mahdolliset sairaudet ja vähintään 4 seuraavista 5 oireesta:

- Raajalöydökset (kämmenten tai jalkaterien punoitus ja/ tai turvotus tai subakuutissa vaiheessa ihon kuoriutuminen)
- Monimuotoinen ihottuma
- Molemmipuolinen silmien sidekalvoverestys
- Huulien tai suun limakalvolöydös (punaiset, halkeilevat huulet, mansikkakieli tai suun limakalvojen verestys)
- Kaulan alueen imusolmuketurvotus ($\geq 1,5$ cm, toispuolinen)

Vähemmät oireet riittävät, jos todetaan taudille tyypillisiä sepelvaltimomuutoksia.

Oireet eivät välttämättä esiinny samanaikaisesti, vaan riittää, että ne ovat ilmenneet jossain vaiheessa kuumeen aikana.

Muita Kawasakin taudin löydöksiä

SYDÄN JA VERENKIERTOELIMISTÖ

- Sepelvaltimomuutokset
- Suhteettoman nopea syke suhteessa kuumeeseenkin
- Myokardiitti, perikardiitti (21)
- Kammiofunktion ja sydänläppien häiriöt (22)
- Aortan tyven laajentuma
- Elimistön muiden keskikokoisten suonten aneurysmat (16)

HENGITYSTIET

Peribronkiaaliset tai interstitiaaliset infiltraatit

TUKI- JA LIIKUNTAELIMISTÖ

Levelkipu tai -tulehdus

MAHA-SUOLIKANAVA

- Ripuli, oksentelu, vatsakipu
- Hepatiitti, keltaisuus
- Sappirakon turvotus
- Haimatulehdus

KESKUSHERMOSTO

- Voimakas ärtyisyys
- Aseptinen meningiitti
- Kasvohermoalvaus
- Sensorineuraalinen kuulonalenema

VIRTSATIET

- Aseptinen pyuria
- Uretriitti, hydroseele

MUUT

- Vaiippa-alueen ihon kuoriutumisen
- Retrofaryngeaalinen turvotus
- Anteriorinen uveiitti (19)
- BCG-rokotusarven punoitus ja kiinteytyminen

LABORATORIOLOYDÖKSET

- Suurentuneet tulehdusarvot
- Neutrofiilien nuoruusmuotojen ylimäärä
- Lievä anemia
- Hypoalbuminemia
- Transaminaasiarvojen suurentuminen
- Trombocytoosi taudin toisesta viikosta lähtien
- Suurentuneet eteispeptidiarvot (20)

- 22 Newburger JW, Sanders SP, Burns JC, Parness IA, Beiser AS, Colan SD. Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome. Effect of intravenous gamma-globulin. *Circulation* 1989;79:1237-1246.
- 23 Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T ym. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-1058.
- 24 Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, Rauova L, Fabrizzi F, Shoenfeld Y. Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases. *Pharmacology* 2001;62:133-137.
- 25 Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE ym. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-347.
- 26 Salo E. Kawasaki tauti. Kirjassa: Ojala T, Happonen JM, Jokinen E, Pihkala J, toim. Käytännön lastenkardiologiaa. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017:168-72.
- 27 Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z ym. Coronary artery complication in kawasaki disease and the importance of early intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2016;170:1156-1163.
- 28 Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H ym. 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.
- 29 Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011188.
- 30 Campbell AJ, Burns JC. Adjunctive therapies for Kawasaki disease. *J Infect* 2016;72(suppl S1-5).
- 31 Miura M, Kobayashi T, Kaneko T ym. Association of severity of coronary artery aneurysms in patients with kawasaki disease and risk of later coronary events. *JAMA Pediatr* 2018;172:e180030.
- 32 Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T ym. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-2612.
- 33 Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick DB Jr ym. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation* 2012;125:2447-2453.

KUVA 1.

Kawasakin taudin tavallisimpia oireita.

Raajalöydökset (A, B) ovat tavallisia taudin alkuvaiheessa ja häviävät yleensä kuumeen laskiessa. Kämmenten, sormien (E) ja jalkapohjien hilseily on taudin myöhäisoire, jota esiintyy 2-3 viikon kuluttua taudin alkamisesta. Parin kuukauden kuluttua kynsiin voi ilmaantua poikittaiset vaot, ns. Beau linjat. Joskus kynnet irtoavat kokonaan.

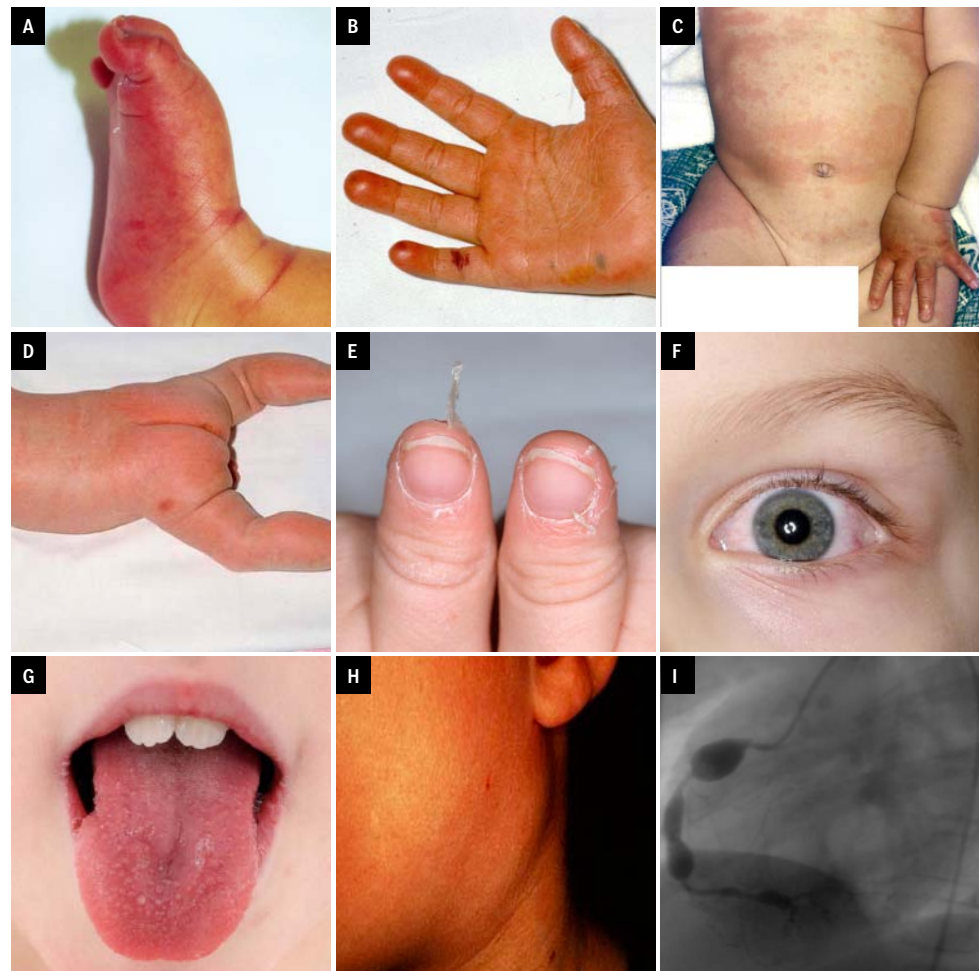
Ihottuma (C, D) on monimuotoinen, usein urtikariatyypinen ja lehahteleva. Tavallisia löydöksiä ovat lisäksi vaippa-alueen ihon kuoriutuminen sekä BCG-rokotusarven punoitus ja turvotus. Ihottuma ei yleensä kutia, ja rakkulat, petekiat sekä bullat ovat harvinaisia.

Silmien sidekalverestystä (F) esiintyy lähes kaikilla potilailla. Se ilmaantuu tavallisesti 2-4 päivän kuluttua kuumeen alusta. Sarveiskalvon ympäristö on usein rauhallinen. Silmälääkärin konsultaatiosta on hyötyä, sillä kahdelta potilaalta kolmesta löytyy lieväoireinen anteriorinen uveitti (19). Märkäinen sidekalvotulehdus sen sijaan viittaa muuhun etiologiaan kuin Kawasakin tautiin.

Suun alueen löydöksiä (G) ilmenee 80-90 %:lla potilaista taudin alkuvaiheessa. Huulet punoittavat ja ovat kuivat sekä halkeilevat. Mansikkakieli ja diffuusi suun ja nielun limakalvojen punoitus ovat tavallisia. Nielun peitteet, rakkulat tai haavaumat viittaavat muuhun etiologiaan.

Noin puolella potilaista on - tavallisesti toispuolinen - imusolmukesuurentuma kaulalla (H). Se on esiintyessään yleensä selvä löydös: imusolmukkeet ovat suuria, läpimitaltaan yli 1,5 cm.

Sepelvaltimoaneurysmat (I) ilmaantuvat useimmiten oikeaan sepelvaltimoon (kuten kuvassa) tai vasemman eteen laskevan haaran yläosaan.



Kuvat: HUS

- 34 Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986;108:923–927.
- 35 Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y ym. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379–1385.
- 36 Ishikawa T, Iwashima S. Endothelial dysfunction in children within 5 years after onset of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2013;163:1117–1121.
- 37 Tsuda E, Hamaoka K, Suzuki H, Sakazaki H, Murakami Y, Nakagawa M ym. A survey of the 3-decade outcome for patients with giant aneurysms caused by Kawasaki disease. *Am Heart J* 2014;167:249–258.
- 38 Suda K, Iemura M, Nishiono H, Teramachi Y, Koteda Y, Kishimoto S ym. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. *Circulation* 2011;123:1836–1842.

olisi tapahtunut sukupolvia aiemmin. Taudin geneettinen tausta on kuitenkin monitekijäinen ja selittää vain osan sairastumisalttiudesta. Mahdollisia altistavia geenejä tunnetaan tällä hetkellä yli 60, ja niistä suurin osa liittyy elimistön immuuni- ja inflammaatioreaktioiden säätelyyn (14). Suurin osa geenitutkimuksista on tehty aasialaisilla väestöillä.

Taudin kulku on kolmivaiheinen. Se alkaa korkeakuumeisella akuutilla vaiheella, joka kestää hoitamattomana jopa 10–14 vrk. Alku on äkillinen, ja kuume reagoi huonosti kuumelääkitykseen. Akuutin vaiheen aikana ilmaantuvat taudin kliiniset oireet. Lapset ovat selvästi kivuliaita ja ärtyisiä. Laboratoriolöydökset sopivat akuuttiin bakteeritautiin. Akuutissa vaiheessa neutrofiilivaltainen nekrotisoiva tulehdusreaktio tuhoaa etenevästi verisuonen seinämän rakenteita adventitiaan saakka. Arteriitti heikentää valtimoiden seinämiä altistaen aneurysmille.

Akuuttia vaihetta seuraa 2–4 viikon kestoisen subakuutti vaihe. Lapset toipuvat kliinisesti, yleisvointi normalistuu ja näkyvät oireet katoavat. Kawasakiin taudin merkittävin komplikaatio, sepelvaltimoaneurysmat, ilmaantuvat juuri subakuutissa vaiheessa, kun potilas on usein jo kotiutunut. Verihiutaleiden määrä voi reaktiivisesti

ylittää jopa arvon 1 000 E9/l. Verisuonten seinämissä alkaa lymfosyyttivaltainen subakuutti inflammaatio. Se saattaa jatkua kuukausista vuosiin limittyen taudin kolmanteen vaiheeseen, luminaaliseen myofibroblastiseen proliferaatioon (LMP). Tässä vaiheessa suonen sisällä tapahtuu kudoksen myofibroplastista uudiskasvua mediaalisen sileälihassolukon aktivoimana (15).

Toipumisvaiheen katsotaan alkavan, kun lasko ja verihiutaleiden määrä ovat normaalistuneet. Se voi kestää kuukausista vuosiin, ja sen aikana verisuonissa tapahtuu paranemista ja joskus arpeutumista. Aneurysman seinämän myötäinen tromboosi tai luminaalinen myofibroblastinen proliferaatio voivat edetä suonen stenoosiksi ja edelleen sydäninfarktiksi.

Miten tunnistan Kawasakiin taudin?

Oireet ja diagnostiikka

Diagnoosi on kliininen ja perustuu taudinkuvaan (taulukko 1). Spesifistä diagnostista testiä ei ole. Diagnoosin asettamiseksi vaaditaan vähintään 5 päivää kestänyt kuume (> 38 °C) ja neljä viidestä pääoireesta. Vähemmät oireet riittävät, jos todetaan sepelvaltimomuutoksia (taulukko 1). Nykysuositusten mukaan diagnoosin voi asettaa jo ennen 5 kuumepäivän rajaa, jos oireita on vähintään neljä ja mukana on raaja-oire (16). Viidestä pääoireesta (kuva 1) tavallisimmat ovat silmien sidekalvoverestys, suun tai huulien alueen muutokset ja monimuotoinen ihottuma. Lisäksi pääoireisiin kuuluvat raajalöydökset sekä noin puolella potilaista tavattava kaulan imusolmuke suurentuma. Diagnoosia tukevat lukuisat tautiin yhdistetyt liitännäisoreet (taulukko 1).

Edellä esitellyn potilastapauksen lapsella kaikki kriteerit eivät täyttyneet. Tämä viivästytti diagnosointia, ja sepelvaltimomuutoksia ehti kehittyä. Potilastapaus osoittaa Kawasakiin taudin tunnistamisen vaikeuden: oireet sopivat moniin tavallisiin infektioihin. Lapsen äidin mukaan lasta käytettiin yhteensä 8 kertaa terveydenhuollon vastaanotoilla ennen taudin diagnosointia. Työdiagnoosi ehti vaihtua useamman kerran ennen kuin diagnoosin varmistaneet sepelvaltimomuutokset todettiin. Potilas olisi kuitenkin todennäköisesti hoidettu immunoglobuliinilla myös ilman näitä muutoksia. Iritiitilöydös nimittäin tuki diagnoosia, ja oletettavasti inflammaation merkit olisivat jatkuneet antibiootihoidosta huolimatta.

TAULUKKO 2.

Epätyypillisen Kawasakiin taudin selvittely AHA:n suositusten mukaisesti (16).

Kuume \geq 5 päivää ja 2–3 Kawasakiin taudin oiretta tai < 6 kk ikäisen imeväisen kuume yli 7 vrk ilman muuta selitystä

Tutki CRP-pitoisuus ja lasko; jos normaalit niin seuranta
CRP-pitoisuus \geq 30 g/l tai lasko \geq 40 mm/h
Tutki PVK, ALB, ALAT, PLV

Löydökset

- Anemia
- B-Leukosyytit \geq 15 E9/l
- Trombosyytit \geq 450 E9/l 7 vrk:n kuumeen jälkeen
- Hypoalbuminemia
- ALAT-arvo suurentunut
- Virtsan leukosyytit > 10/nk

1. Jos kokeissa < 3/6 löydöstä niin seuranta. Kuumeen jatkuessa status ja laboratoriotulokset toistettava. Jos ilmaantuu tyypillinen raajojen ihon kuoriutuminen, tehtävä sydämen kaikukuvaus.

2. Jos laboratoriotuloksissa \geq 3/6 löydöstä
TAI sydämen kaikututkimuksessa Kawasakiin tautiin sopivia löydöksiä
→ HOIDA.

TAULUKKO 3.

Kawasakin taudin hoito.

- Immunoglobuliini 2 g/kg i.v. 10 h infuusiona
- Asetyyilisalisyylihapo 30–50 mg/kg 2–3 annoksena p.o.
- Rinnalle harkitaan heti metyyliprednisolonia 2 mg/kg/3 i.v., jos tauti on vaikea tai hoidon aloitus viivästyy (> 7 vrk kuumeen alusta)

Jos kuume jatkuu yli 36 h:n kuluttua immunoglobuliinihoidon päättymisestä:

- Uusitaan hoito 2 g/kg i.v.
- Rinnalle metyyliprednisolonihoito i.v.

CRP-pitoisuuden alettua pienentyä selvästi, prednisolonia siirytään antamaan vain aamuisin. Kuumeen laskettua prednisolonilääkitys puretaan pienentämällä annosta 5 päivän välein 2–1–0,5 mg/kg p.o.

Kun potilas on ollut 2 vrk kuumeeton, asetyyilisalisyylihapopääkitys pienennetään annokseen 3–6 mg/kg kerran päivässä.

Jos hoitoihin ei saada vastetta, voidaan käyttää infliksimabia tai muita biologisia lääkkeitä.

Erotusdiagnostiikka ja sudenkuopat

Kawasakin taudissa haasteena on diagnosoida ja hoitaa lapsi – jonka oireista suurin osa sopii tavallisiin infektioihin – ennen sepelvaltimo- muutosten kehittymistä. Taudin tunnistaminen voi olla vaikeaa siksikin, että oireet saattavat fluktuoida ja osa niistä voi olla jo väistynyt hoitoon hakeutuessa. Näin ollen huolellisen anamneesin merkitys korostuu. Lisäksi on havaittu, että kolmasosalla potilaista on samanaikaisesti bakteeritai virustautiin sopiva löydös, kuten keuhkokuva- muutos tai nieluviiljelyssä kasvava streptokokki, mikä voi vaikeuttaa diagnoosiin pääsyä (17).

Korkeakuumeisen ihottuman voivat aiheuttaa monet bakteeri- ja virustaudit, esim. stafylokokki-infektiot (toksinen sokkioireyhtymä, scalded skin -oireyhtymä), tulirokko, enterorokko, tuhkarokko sekä adeno- tai Epstein-Barrin virus. Taudinkuva voi muistuttaa Kawasakin tautia myös muissa vaskuliiteissa, Stillin taudissa ja tietyissä lääkeainereaktioissa, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymässä.

Epätyypilliseksi tai epätäydelliseksi Kawasakin taudiksi kutsutaan tilannetta, jossa kliiniset kriteerit eivät täyty (taulukko 2). Tilanne on tavallisin ikäjakauman ääripäissä eli alle 1-vuotiailla ja yli 9-vuotiailla. Näissä ikäryhmissä sepelvaltimomuutokset ovat tavallisia ja kuolleisuus tautiin yleisintä. Imeväisikäisillä tavalli-

simmat löydökset ovat kuume ja ihottuma, ja puuttumaan jäävät useimmiten lymfadenopatia ja raajamuutokset. Laboratoriolöydöksissä ei ole eroa ikäryhmien välillä (18).

Epätyypillinen Kawasakin tauti on syytä ottaa huomioon myös imeväisen aseptisen meningiitin tai pyelonefriitin yhteydessä. Edellä kuvatussa potilastapauksessakin todettu pyuria tarjoaa helpon selityksen imeväisen kuumeelle, jolloin muut löydökset voivat jäädä huomioimatta. Lisäksi ihottumaa sekä silmien ja suun punoitusta saatetaan pitää lääkeainereaktion aloitetulle antibioottilääkitykselle, ja tauti voi jäädä diagnosoimatta.

Kun kaulan imusolmuketurvotus on huomattava oire, lapsi saattaa päätyä korvatautiin osastolle kaulan lymfadeniitin hoitoon. Kawasakin tauti voi ilmentyä viljelynegatiivisena sokkina, ja tauti onkin pidettävä mielessä, jos epäillyn sepsiksen mikrobilääkehoidolla ei saada vastetta. Mikäli taas vatsa-suolikanavaoireet hallitsevat, lapsi voi päätyä jopa kirurgiseen hoitoon.

Koska Kawasakin taudin inflammaatio rauhoittuu itseksensä, lapsi saatetaan kuumeen ja oireiden helpotettua kotiuttaa ilman diagnoosia, vaikka pahimmillaan hänelle on jo kehittynyt sepelvaltimoaneurysmat. Viikon kuumeille alle 6 kk:n ikäiselle lapselle tulisivatkin aina tehdä sydämen kaikututkimus, jos kuumeen etiologiasta ei ole varmuutta.

Miten hoidan?

Tavoitteena on pysäyttää inflammaatioreaktio nopeasti ja ehkäistä näin sepelvaltimomuutosten kehittyminen. Diagnoosin viivästyminen liittyy suurempaan riskiin muutosten synnylle, ja kokonaan ilman hoitoa sepelvaltimoaneurysmia kehittyi neljäsosalle potilaista.

Hoidon kulmakivi on suoneen annettu immunoglobuliini (taulukko 3). Kriteerien täytyessä tai selvässä tautiepäilyssä hoito tulisi aloittaa viipymättä. Taudin komplikaatiot ovat pahimmillaan fataaleja, ja ajoissa aloitettu immunoglobuliinihoito on tehokasta ja vaarantonta (23). Jotta sepelvaltimomuutosten kehittyminen saataisiin ehkäistyä, hoito tulisi aloittaa 7–10 vrk:n kuluessa kuumeen alkamisesta. Hoito on indisoitu myöhemminkin, jos kuume jatkuu eivätkä tulehdusarvot pienene (mikä kertoo inflammaation jatkumisesta) (16). Rajut oireet kertovat voimakkaasta inflammaatiosta ja ovat huonomman ennusteen merkkejä. Tällöin

TAULUKKO 4.

Kawasakin tautia sairastavan potilaan sydänseuranta riskitason mukaan.

Riskitaso	Lääkehoito	Urheilu	Seuranta	Koronaarikvantaminen
1 Ei todettuja koronaarimuutoksia	ASA 6-8 viikkoa	Urheilukielto 6-8 viikkoa	Neljä viikkoa taudin alusta (kaikukuvaus, EKG)	
2 Vähäiset, palautuneet muutokset (kesto alle 8 viikkoa)	ASA 6-8 viikkoa	Urheilukielto 6-8 viikkoa	Yksi vuosi taudin alusta (kaikukuvaus, EKG)	
3 Yksittäisiä, pieniä tai keskiuuria aneurysmia	ASA, kunnes koronaarimuutokset väistyneet	Urheilukielto 6-8 viikkoa, kiellon purku rasituskokeen perusteella Kilpaurheilukielto, kunnes sepelvaltimomuutokset hävinneet	Vuosittain (kaikukuvaus, EKG, rasitusergometria)	TT tai angiografia 12 kuukauden kuluttua diagnnoosista
4 Yksi tai useampi jätti-aneurysma tai lukuisia pienempiä, ei ahtaumaa	ASA ± varfariini	Urheilukielto 6-8 viikkoa, kiellon purku rasituskokeen perusteella Kilpaurheilukielto, kunnes sepelvaltimomuutokset hävinneet	Vuosittain (kaikukuvaus, EKG, rasitusergometria)	TT tai angiografia 3-12 kuukauden kuluttua diagnnoosista

ASA = asetyylisalisyylihapollääkitys, TT = tietokonekerroskuvaus

Lähde: Salo E. Kawasakin tauti. Kirjassa: Ojala T, Happonen JM, Jokinen E, Pihkala J, toim. Käytännön lastenkardiologiaa. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2017, s. 171 (26).

tehokas hoidon aloitus on erityisen tärkeää (taulukko 3) (8,24).

Suoneen annetun immunoglobuliinin teho Kawasakin taudin hoidossa havaittiin vuonna 1984 (23). Sepelvaltimomuutosten ilmaantuminen vähenee 25 %:sta 5 %:iin, ja myös muut kliiniset löydökset väistyvät nopeasti. Hoidon vaikutustapaa ei kuitenkaan tunneta.

Hoidolla ei ole vakavia haittavaikutuksia (25), mutta tavallista on 1–2 vrk:n kuluttua ilmaantuva lyhytkestoinen päänsärky, jonka hoidoksi riittää särkylääke. Infuusioreaktioina voi ilmaantua kuumetta, ihottumaa, pahoinvointia ja verenpaineen laskua (24), mutta ne useimmiten helpottavat infuusionopeutta pienentämällä. Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita suositellaan annettavan vasta 6 kk:n kuluttua immunoglobuliinihoidosta.

Vaskuliittien hoidon kulmakivi ovat perinteisesti olleet kortikosteroidit. Kawasakin taudissa niiden hyöty ja turvallisuus on osoitettu useissa tutkimuksissa. Kortikosteroideista hyötyvät erityisesti potilaat, joilla on suuri riski komplikaatioihin (27). Niiden hyödystä jo ensilinjan lääkkeenä on saatu näyttöä japanilaisesta väestöstä (28). Myös länsimaiselle potilaalle tulee harkita metyyliiprednisolonin aloittamista primaarisesti immunoglobuliinin rinnalla, jos diagnoosi viivästyy tai taudinkuva on vaikea (29).

Asetyylisalisyylihapon (ASA) käytöllä on pitkä perinne sepelvaltimosairauksien hoidossa, mutta näyttö lääkkeen tehosta Kawasakin taudin sepelvaltimomuutosten ehkäisyssä on vähäistä.

Asetyylisalisyylihapollääkitys aloitetaan suuressa anti-inflammatorisella annoksella. Kuumeen laskettua siirrytään pienempään anti-tromboottiseen annokseen (taulukko 3). Jos sepelvaltimomuutoksia on todettu, lääkettä käytetään, kunnes sepelvaltimot normaalistuvat. Tarvittaessa käytetään muuta antikoagulaatiohoitoa kuten varfariinia.

Moderneja biologisia lääkkeitä on tutkittu pääasiassa immunoglobuliinihoidolle reagoimattomien potilaiden sekundaarisessa hoidossa. Infliksimabista on näyttöä inflammasation rauhoittamisessa, mutta sepelvaltimomuutosten ilmaantumista sillä ei ole pystytty vähentämään. Muita tutkittuja lääkkeitä ovat esimerkiksi etanersepti, anakinra, siklosporiini ja atorvastatiini (30).

Refraktaarinen Kawasakin tauti

Noin 10–20 % Kawasakin tautia sairastavista ei saa apua primaarisesta hoidosta, ja kuume jatkuu tai uusi immunoglobuliinin annon jälkeen. Nämä refraktaarisesta tautimuodosta kärsivät potilaat ovat kliinisesti merkittävä ryhmä, sillä riski sepelvaltimomuutosten kehittymiselle

SIDONNAISUUDET

Heikki Tuikkala ja Eeva Salo:
Ei sidonnaisuuksia.

on heillä yhdeksänkertainen muihin verrattuna. Potilailla, joille muutoksia on kehittynyt, on myös suurempi riski myöhempään sydän- ja verisuonisairastavuuteen (31).

Tämän potilasryhmän tunnistamiseksi ja optimaalisen hoidon löytämiseksi on tehty intensiivistä tutkimusta. Japanissa immunoglobuliinihoidolle reagoimattomien potilaiden seuloon on käytössä riskilaskureita, mutta näistä ei ole todettu olevan hyötyä länsimaisessa väestössä (32). Nykyisin hoitosuosituksena refraktaarisessa Kawasakin taudissa on immunoglobuliini-infuusion uusiminen ja metyyliiprednisolonin tai joskus infliksimabin aloittaminen samanaikaisesti.

Seuranta ja ennuste

Yleensä immunoglobuliinihoito lievittää nopeasti potilaiden oireita, ja he voivat kotiutua muutaman päivän kuluessa. Koska vakavat sepelvaltimokomplikaatiot saattavat kehittyä vasta kotiutumisen jälkeen, sydämen kaikkuvasta suositellaan diagnoosivaiheessa sekä 2 ja 6 viikon kuluttua taudin alkamisesta (taulukko 4). Myös sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöt ja sydänlihastulehdus voivat oireilla vasta kotiutumisen jälkeen. Kliinistä tutkimusta suositellaan kontrollikäyntien yhteydessä sekä vuoden kuluttua taudista.

Kawasakin tauti on kehittyneissä maissa yleisin lasten hankinnaisten sydänvikojen aiheuttaja. Taudin on todettu altistavan äkkikuolemalle, sydäninfarktille, vakaville kammiooperäisille rytmihäiriöille ja vasemman kammion toiminnanvajaukselle aikuisiällä. Nuoren aikuisen yllättäen ilmaantuvan infarktin tai äkkikuoleman taustalta voikin löytyä lapsuudessa diagnosoimatta jäänyt Kawasakin tauti (33). Suurimmillaan sydäninfarktin riski on vuoden ajan sairastumisesta (34).

Kawasakin tauti todetaan Suomessa noin 30–50 lapsella vuosittain. Vuodesta 1979 alkaen tautiin tiedetään kuolleen yhteensä 9 lasta, ja kahdelle on tehty sepelvaltimoiden ohitusleikkaus. Immunoglobuliinihoito on kuitenkin parantanut ennustetta selvästi. Kuolleisuus on nykyisin noin 0,1 %.

Suurin kuoleman riski on aneurysmapotilailla. Aneurysmien luokittelussa suositellaan käytettäväksi potilaan mittoihin perustuvaa Z-score -luokitusta (31). Merkittävimmät riskitekijät myöhemmille sepelvaltimotapahtumille

ovat miessukupuoli, resistenssi immunoglobuliinihoidolle ja suuret (Z-score > 10 tai suonen läpimitta \geq 8 mm) aneurysmat (31). Pienet, lievästi laajentuneet aneurysmat palautuvat useimmiten normaaleiksi, vaikka joissain tutkimuksissa onkin havaittu, että seinämien rakenne jää pysyvästi paksummaksi ja jäykemmäksi niiden kohdalla (35,36). Tämä saattaa lisätä riskiä ateroskleroosin varhaiselle kehittymiselle. Suurimmat aneurysmat ovat menettäneet verisuoniseinämärakenteensa sisimmät kerrokset, eivätkä voi normalistua. Yli 8 mm:n läpimittaisiin jättianeurysmiin liittyy merkittävä repeytymisriski taudin ensimmäisten viikkojen aikana ja myöhemmin infarktirisiki. Huonoin ennuste on potilailla, joille on kehittynyt useita aneurysmia tai jättianeurysmia (37,38).

Potilaat, joille on kehittynyt sepelvaltimomuutoksia, kuuluvat lastenkardiologin seurantaan. Tromboosien ehkäisyyn käytetään varfariinia ja pienimolekylaarista hepariinia. Jos sepelvaltimoihin kehittyä trombooseja, voidaan tarvita liuotushoitoa tai invasiivisia toimenpiteitä kuten pallolaajennusta ja stenttausta tai jopa ohitusleikkausta. Jos taas potilaalle ei kehity sepelvaltimomuutoksia, seurannan voi nykytiedon mukaan lopettaa vuoden kuluttua sairastumisesta.

Lopuksi

Kawasakin taudin diagnosointi voi olla vaikeaa, erityisesti epätyypillisessä taudinkuvassa. Diagnostiikka ei ole täsmällistä, mutta diagnoosin varmistumista eli sepelvaltimomuutosten ilmaantumisesta ei voi jäädä odottamaan. Näin ollen on hyväksyttävä, että osa potilaista voi saada tarpeettoman hoidon.

Tutkimushaasteena on taudin etiologia. Patogeneesiä ymmärtämällä voitaisiin sekä diagnostiikkaa että hoitokeinoja kehittää spesifisemmiksi. Tärkeää olisi myös tunnistaa ja hoitaa oikein refraktaarisesta tautimuodosta kärsivät potilaat. Lisää tutkimustietoa tarvittaisiin myös taudin pitkäaikaisvaikutuksista ja potilaiden myöhemmästä sairastavuudesta, jotta seuranta voitaisiin järjestää optimaalisesti. ●

Kiitos Pediatric Research Centerille kirjoitustyön rahoittamisesta.

English summary

www.laakarilehti.fi

› in english

Fever in a small child – could it be Kawasaki disease?

HEIKKI TUIKKALA
M.D. specializing in paediatrics
HUS Children's Hospital

EEVA SALO

Fever in a small child – could it be Kawasaki disease?

Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis occurring in small children and affecting predominantly medium size vessels such as the coronary arteries. It is nowadays the most common cause of acquired heart disease in children. KD has been known now for 50 years. The incidence is highest in Japan, at over 250 per 100 000 children <5 years of age per year; in Caucasian children it is much lower, at about 10 per 100 000 children <5 years of age. Despite intensive research the cause of the disease is unknown, and the long-term cardiovascular risk remains to be ascertained. Coronary artery aneurysms (CAA) are the most serious complication.

Diagnosis is clinical and based on the diagnostic criteria. There is no confirmatory laboratory test. Intravenous immunoglobulin (IVIG) is an effective treatment which lowers the incidence of CAAs from 25% to 5%. Some children do not respond to IVIG and need repeated treatment combined with corticosteroids. Those patients are at a higher risk of developing coronary artery changes.

According to current knowledge, the prognosis of the disease is good. Mortality is about 0.1%. Most patients do not develop coronary changes. Small changes tend to improve by themselves. Long-term morbidity correlates with the size of the CAAs. Large aneurysms may lead to stenosis and obstruction and need bypass surgery or percutaneous interventions.

More research is needed of many issues around KD. The long term cardiovascular risk of patients without coronary artery changes is unknown. Optimal treatment, accurate diagnosis and identification of high-risk patients are essential questions still waiting to be answered.