

De ziekte van Kawasaki, nog steeds een mysterieuze ziekte

De ziekte van Kawasaki berust op een acute vasculitis en komt vooral voor bij jonge kinderen. Omdat er geen specifieke laboratoriumtest ter beschikking is, moet de diagnose aan de hand van de klinische kenmerken worden gesteld: langdurige hoge koorts, afwijkingen van het mond- en keelslijmvlies, vaatinjectie van de conjunctivae, gezwollen handen en voeten, exantheem en cervicale lymfadenopathie. Onbehandeld is er een kans van 25% op cardiale complicaties, in het bijzonder aneurysmata van de coronairarteriën. Vroegtijdige behandeling met intraveneuze immuunglobulinen kan de afwijkingen van de coronairarteriën reduceren tot 5%. Snelle herkenning en behandeling van het ziektebeeld zijn dus cruciaal. De ziekte van Kawasaki komt bij alle rassen voor, met een sterke voorkeur voor Japanse kinderen. Dit pleit, evenals het vaker voorkomen bij jongens, voor een genetische predispositie die kan leiden tot een zeer heftige immuunrespons op een (waarschijnlijk infectieus) agens. De directe oorzaak of verwekker van de ziekte van Kawasaki is na 40 jaar intensief wetenschappelijk onderzoek nog steeds niet gevonden.

Winterberg DH. De ziekte van Kawasaki, nog steeds een mysterieuze ziekte
Ned Tijdschr Tandheelkd 2007; 114: 436-439

Inleiding

Veertig jaar geleden werd door Tomisaku Kawasaki een nieuw ziektebeeld beschreven bij 50 Japanse kinderen, die gepaard ging met langdurige hoge koorts, afwijkingen aan huid en slijmvlies, roodheid van de conjunctivae en cervicale lymfeklierzwelling (Kawasaki, 1967). Al in 1961 had hij het eerste ziektegeval gezien bij een 4-jarig kind. Hijzelf noemde deze mysterieuze ziekte 'het mucocutane lymfekliersyndroom', maar later werd in de medische literatuur gesproken over de ziekte van Kawasaki. Aanvankelijk dacht Kawasaki dat de ziekte goedaardig verliep, doch al snel bleek dat er ernstige hartafwijkingen – vooral ten gevolge van beschadigingen aan de coronairarteriën – konden ontstaan die bij 1-2 % van de kinderen leidden tot de dood (Burns et al, 2000). Toen de eerste Engelstalige publicatie in 1974 verscheen, was het verband tussen de ziekte van Kawasaki en de vasculitis van de coronairarteriën overduidelijk geworden (Kawasaki et al, 1974).

Al kort na de eerste beschrijving van de ziekte verschenen er ook publicaties over de ziekte van Kawasaki in de Verenigde Staten, Europa en Azië, en inmiddels zijn overal ter wereld en bij alle rassen patiënten met deze ziekte beschreven. De eerste Nederlandse publicatie dateert uit 1976 (Becker et al, 1976). Het is intrigerend dat de ziekte pas sinds de jaren '60 van de vorige eeuw is beschreven en dat de etiologie, ondanks intensief speurwerk, nog steeds onbekend is.

Diagnose en klinische verschijnselen

Omdat de oorzaak van de ziekte van Kawasaki niet bekend

is en er geen specifieke laboratoriumtest of pathognomonische klinische bevinding voorhanden is, moet de diagnose op basis van een combinatie van verschillende klinische verschijnselen worden gesteld (tab. 1). Eigenlijk zou het om die reden beter zijn te spreken van een syndroom in plaats van een ziekte. De koorts is vaak hoog – rond de 40 °C – en de patiënten maken een zieke, geprikkelde indruk. Kort na het ontstaan van de koorts ontstaat bilaterale vaatinjectie van de bulbair conjunctivae. Het oogwit rond de buitenste begrenzing (limbus) van het hoornvlies is meestal niet aangedaan. De roodheid van de ogen berust niet op een

Tabel 1. Diagnostische criteria van de ziekte van Kawasaki.

Koorts (vaak hoog) die sinds 5 of meer dagen bestaat en niet kan worden toegeschreven aan een andere ziekte, en minstens 4 van de onderstaande klinische kenmerken:

- > Dubbelzijdige vaatinjectie van de bulbair conjunctiva, zonder exsudatie
- > Afwijkingen aan het mondslijmvlies en de lippen: erytheem van mondslijmvlies en farynx, aardbeitong, rode gebarsten lippen (afb. 1)
- > Cervicale lymfadenopathie (> 1,5 cm), meestal unilateraal
- > Polymorf exantheem (afb. 1)
- > Afwijkingen aan de extremiteiten: oedeem van handen en voeten en erytheem van handpalmen en voetzolen
- > Vervellingen van vingertoppen en tenen (vooral rond de nagels), 2 tot 3 weken na het begin van de ziekte (afb. 2)

conjunctivitis. In tegenstelling tot infecties die wel gepaard gaan met een bindvliesontsteking, zoals mazelen of adenovirusinfecties, treedt er geen exsudaatvorming op. Het bij de ziekte van Kawasaki voorkomende exantheem heeft een wisselende duur van enkele dagen tot meer dan 1 week. Het is vooral op de romp gelokaliseerd, maar breidt zich vaak uit naar het gezicht en de extremiteiten (afb. 1). De morfologie van het exantheem geeft echter geen uitsluitsel bij het stellen van de diagnose vanwege de diverse uitingsvormen. Het polymorfe exantheem kan onder andere maculeus, papuleus, scarlatiniform (op roodvonk gelijkend; aanvoelend als grof schuurpapier), hemorragisch of erythema multiforme-achtig (met zogenaamde schietschijflaesies) zijn.

Omdat er bij de ziekte van Kawasaki een gegeneraliseerde systemische vasculitis in het spel is, kunnen bloedvaten in het hele lichaam zijn aangedaan. Behalve de hierboven genoemde hoofdkenmerken zijn er in de literatuur ook vele andere afwijkingen beschreven, zoals artritis, gastro-intestinale klachten (buikpijn, leverfunctiestoornissen) en urethritis. Het meest gevreesd zijn de cardiale complicaties, in het bijzonder de afwijkingen aan de kransslagaderen. Bij patiënten die minstens 5 dagen koorts hebben en bij echocardiografisch onderzoek coronaire afwijkingen hebben, kan de diagnose ook bij minder dan 4 van de in de tabel genoemde kenmerken worden gesteld.

Het probleem bij de definiëring van het ziektebeeld aan de hand van vast afgesproken diagnostische criteria is dat incomplete vormen van de ziekte van Kawasaki ongediagnosticeerd kunnen blijven, met alle gevolgen van dien. Incomplete manifestaties worden bij 10% van de patiënten gezien, in het bijzonder bij jonge zuigelingen. Juist bij deze leeftijdsgroep is het risico van aneurysmata van de coronairarteriën het grootst (De Ruijter et al, 2004; Kim, 2006).

Laboratoriumonderzoek

Helaas bestaat er geen specifieke laboratoriumtest om de ziekte van Kawasaki te diagnosticeren. Tijdens de acute fase is er een leukocytose, een verhoogde bezinkingssnelheid van de erythrocyten en een stijging van de waarde van C-reef proteïne. In de loop van het ziektebeeld ontstaat er trombocytose met aantallen bloedplaatjes die kunnen uitstijgen boven de $1.000 \times 10^9/L$ (normaalwaarden: $150 - 350 \times 10^9/L$). Bij een verlaagd albuminegehalte van het bloed is er grotere kans op een langduriger en ernstiger beloop van de ziekte.

Epidemiologie

Ook vóór 1967 is de ziekte van Kawasaki ongetwijfeld – zij het veel minder vaak – voorgekomen. Deze ziektegevallen werden veelal abusievelijk bestempeld als infantiele periarteriitis nodosa.

Rond de 85% van de patiënten met de ziekte van Kawasaki is jonger dan 5 jaar en de ziekte komt bij jongens ongeveer 1,5 maal vaker voor dan bij meisjes. In de Verenigde Staten komt de ziekte vaker voor in de winter- en lentemaanden.



Afb. 1. Vurig maculopapuleus exantheem bij een patiëntje met de ziekte van Kawasaki. De lippen zijn opvallend rood en vertonen fissuren.



Afb. 2. Vervellingen van de tenen, 2 weken na het begin van de ziekte van Kawasaki.

De ziekte van Kawasaki wordt vooral gezien bij kinderen van Japanse afkomst. De jaarlijkse incidentie in Japan bedroeg in 1997 en 1998 112 gevallen per 100.000 kinderen jonger dan 5 jaar (Yanagawa et al, 2001). In de periode 2003-2004 is de incidentie opgelopen naar 175 gevallen per 100.000 kinderen (Burns, 2007). In de Verenigde Staten laten incidentieonderzoeken duidelijke raciale verschillen zien, met als koplopers kinderen van Aziatische oorsprong (32,5 gevallen per 100.000 kinderen < 5 jaar), gevolgd door kinderen van Afrikaanse afkomst (16,9 gevallen per 100.000 kinderen), Latijns-Amerikaanse afkomst (11,1 gevallen per 100.000 kinderen) en blanke kinderen (9,1 gevallen per 100.000 kinderen) (Holman et al, 2003). Betrouwbare Nederlandse getallen zijn niet voorhanden, maar uitgaande van 988.000 kinderen in de leeftijdsgroep van 0 tot 5 jaar en een jaarlijkse incidentie van ruim 9 gevallen per 100.000 kinderen, komt men op ongeveer 90 nieuwe Kawasaki-patiënten per jaar.

De raciale verschillen in incidentie wijzen erop dat genetische factoren een rol spelen in de mate van vatbaarheid voor de ziekte van Kawasaki. Dit wordt nog eens versterkt door het feit dat de kans om de ziekte te krijgen groter is als broertjes en zusjes of de ouders de ziekte van Kawasaki

hebben gehad. Er is veel onderzoek verricht naar mogelijke omgevingsfactoren en sommige onderzoekers meenden een verband te kunnen aantonen met het reinigen van tapijten, het gebruik van luchtbevochtigingsapparatuur en het wonen in een waterrijke omgeving. Andere onderzoekers konden deze bevindingen echter niet bevestigen, waardoor het verband met deze factoren onduidelijk blijft (Burns en Glodé, 2004).

Etiologie en immunopathogenese

Na 40 jaar wereldwijd onderzoek is de oorzaak van de ziekte van Kawasaki nog steeds niet gevonden. Alles wijst erop dat er sprake moet zijn van een infectieziekte, maar een eenduidig infectieus agens is nog niet gevonden. Wat pleit voor een infectie zijn de epidemiologische kenmerken als seizoensvoorkomst, het voorkomen van epidemische verheffingen en het voorkomen van de ziekte bij oudere zuigelingen en jonge kinderen (jonge zuigelingen zijn nog beschermd door moederlijke antistoffen; volwassenen hebben antistoffen opgebouwd). Ook de klinische verschijnselen, de beperkte duur van de ziekte en de afwijkende bevindingen bij laboratoriumonderzoek wijzen op een infectie.

Bij de ziekte van Kawasaki staat de activatie van het immuunsysteem op de voorgrond. Concentraties van vele pro-inflammatoire chemokinen en cytokinen, zoals interleukine 1, 6 en 8, en tumornecrosisfactor- α (TNF- α) zijn tijdens de acute fase van de ziekte verhoogd. Geactiveerde monocyt/macrofagen lijken een belangrijke rol te spelen in het ziekteproces (Burns en Glodé, 2004). De immunologische reactie wordt mogelijk getriggerd door diverse microorganismen (Newburger, 2004). Aanvankelijk bestond de opvatting dat bacteriële toxinen als een soort superantigeen een cascade van immunologische gebeurtenissen in gang konden zetten en zo zouden leiden tot de ziekte van Kawasaki. Deze hypothese heeft steeds minder aanhangers, vooral omdat er geen verschil kon worden aangetoond in het voorkomen van superantigeen producerende bacteriën bij patiënten met de ziekte van Kawasaki en een controlegroep van kinderen met koorts (Leung et al, 2002).

Pathologische anatomie

De ziekte van Kawasaki wordt gekenmerkt door een generaliseerde vasculitis. Vooral de middelgrote musculaire arteriën zijn aangedaan met een sterke voorkeur voor de coronairarteriën. Ten gevolge van het ontstekingsproces in de arteriewand kunnen aneurysmatische verwijdingen ontstaan. Als de ontsteking is uitgeblust, treedt een langdurige periode op van progressieve fibrose en littekenvorming. Dit remodeleringsproces kan leiden tot stenose van de coronairarteriën.

Cardiale complicaties

De ziekte van Kawasaki is de meest voorkomende oorzaak van verworven hartgebreken bij kinderen. Risicofactoren voor het ontstaan van aneurysmata van de coronairarteriën

zijn onder andere het mannelijke geslacht, een leeftijd < 6 maanden of > 8 jaar en persisterende koorts na therapie met immuunglobulinen. Behalve het ontstaan van aneurysmata van de coronairarteriën (tot 25% bij de onbehandelde patiënten) worden er bij kinderen met de ziekte van Kawasaki ook andere cardiale afwijkingen gezien zoals myocarditis en pericarditis. Bij 1% van de patiënten ontwikkelt zich een valvulitis, meestal van de mitralisklep.

Bij de helft van de patiënten met (voornamelijk kleinere) aneurysmata verdwijnen de afwijkingen binnen 1 tot 2 jaar. Bij 20% ontwikkelt zich een stenose, vooral bij de in- en uitgang van reuzenaneurysmata (Burns en Glodé, 2004). Op den duur kan dit leiden tot ischemie van de hartspier. Trombosevorming in een vernauwde of aneurysmatisch verwijde coronairarterie kan een myocardinfarct veroorzaken en is de belangrijkste doodsoorzaak (Freeman en Shulman, 2006).

Behandeling

Zonder behandeling ontstaan er bij 15 tot 25% van de kinderen met de ziekte van Kawasaki afwijkingen aan de coronairarteriën. Met een tijdige behandeling, vóór de 10e ziektedag, wordt dit percentage teruggedrongen tot 5% (Freeman en Shulman, 2006). De initiële behandeling bestaat uit een eenmalige intraveneuze toediening van immuunglobulinen in een dosering van 2 g/kg lichaamsgewicht, en een hoge dosis acetylsalicylzuur (Aspirine®) (80 tot 100 mg/kg lichaamsgewicht, in 4 doses). Het acetylsalicylzuur wordt gegeven als ontstekingsremmer en wordt gecontinueerd totdat de koorts gedurende 2 tot 4 etmalen is verdwenen. Daarna wordt het in een aanzienlijk lagere dosering toegediend (3 tot 5 mg/kg lichaamsgewicht) vanwege zijn antitrombotische werking. Als de kransslagaderen geen afwijkingen vertonen, kan de behandeling met acetylsalicylzuur 6 tot 8 weken na het begin van de ziekte van Kawasaki worden gestaakt. Het exacte werkingsmechanisme van de immuunglobulinen bij de ziekte van Kawasaki is nog steeds onbekend.

Van de patiënten reageert 10 tot 15% niet adequaat op de behandeling en blijft koorts houden. Deze kinderen hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van aneurysmata van de coronairarteriën. Meestal wordt in deze gevallen een tweede dosis immuunglobulinen gegeven. Indien ook dat geen succes heeft, kunnen andere opties als corticosteroiden of monoklonale antistoffen tegen tumornecrosisfactor- α (TNF- α) worden overwogen.

Bij patiënten die toch coronaire aneurysmata ontwikkelen is het behandeldoel trombosevorming en stenosering te voorkomen. Bij kleinere aneurysmata (< 6 mm) wordt Aspirine® gegeven; grotere worden behandeld met bloedplaatjesremmers als clopidogrel. Bij reuzenaneurysmata (> 8 mm) is antistollingsbehandeling met laagmoleculair heparine of oraal toegediende anticoagulantia (cumarienderivaten) noodzakelijk (Freeman en Shulman, 2006). Deze behandeling zal levenslang moeten worden gegeven. Als stenosering van de coronairarteriën aanleiding geeft tot

ischemie van het myocard, moeten behandelingen als dotteren, plaatsing van een stent of een bypassoperatie worden overwogen.

Tandheelkundige aspecten

De kans dat de tandarts wordt geconfronteerd met een patiënt tijdens het acute stadium van de ziekte van Kawasaki is bij deze betrekkelijk zeldzame ziekte natuurlijk klein. Het kind is erg ziek, en een eventueel geplande afspraak zal om die reden worden afgezegd. Wel is het mogelijk dat een consult wordt aangevraagd als een tandheelkundige oorzaak van de onbegrepen hoge koorts wordt overwogen. Bij inspectie van de mondkeelholte valt de hyperemie van het slijmvlies op, en vooral de erythemateuze aardbeïtong met zijn prominente fungiforme papillen is opvallend. De farynx is erythemateus, zonder tekenen van exsudatie of ulceratie. Op zich zijn deze slijmvliesafwijkingen niet specifiek voor de ziekte van Kawasaki en kunnen ze onder andere ook worden gezien bij roodvonk. Wel kenmerkend zijn de vaak kersrode droge lippen met fissuren die gemakkelijk kunnen bloeden (afb. 1). De cervicale lymfeklieren zijn vaak – meestal eenzijdig – vergroot, voelen stevig aan en fluctueren niet.

Zoals bij de behandeling al is besproken, moeten patiënten met persisterende aneurysmata van de coronairarteriën levenslang worden behandeld met antistollingsmiddelen. Bij het gebruik van acetylsalicylzuur moet men zich realiseren dat de bloedstolling na het staken van dit medicament nog gedurende 10 dagen gestoord kan zijn en dat er dientengevolge verhoogd bloedverlies bij een operatieve ingreep kan optreden. Het effect van clopidogrel is 2 dagen na het staken uitgewerkt. Bij het gebruik van orale antistolling in de vorm van cumarinederivaten (Sintrom®, Marcoumar®) is de kans op grote bloedingen aanzienlijk. In alle gevallen is het belangrijk over het tijdelijk stoppen en hervatten van de medicatie te overleggen met de behandelende specialist.

In het algemeen is endocarditisprofylaxe niet nodig, tenzij beschadiging van de hartkleppen is opgetreden.

Literatuur

- Becker AE, Beekman RP, Hal AL van der. De infantiele polyarteriitis nodosa en de ziekte van Kawasaki ('muco-cutaneous lymphnode syndrome'). Twee verschillende ziekten of uitingen van één zelfde ziekteproces? Ned Tijdschr Geneesk 1976; 120: 2147-2151.
- Burns JC. Persoonlijke mededeling 2007.
- Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. Kawasaki disease: a brief history. Pediatrics 2000; 106: e27. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e27>.
- Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. Lancet 2004; 364: 533-544.
- Freeman AF, Shulman ST. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association Guidelines. Am Fam Physician 2006; 74: 1141-1148.
- Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. Pediatrics 2003; 112: 495-501.

- Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of fingers and toes in children [in het Japans]. Arerugi 1967; 16: 178-222.
- Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. Pediatrics 1974; 54: 271-276.
- Kim DS. Kawasaki Disease. Yonsei Med J 2006; 47: 759-772.
- Leung DYM, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. J Pediatr 2002; 140: 742-746.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. 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: 1708-1733.
- Ruijter FTH de, Wolfs TFW, Geelen SPM, Faber TE. Aanhoudend onbegrepen koorts bij twee zuigelingen door de atypische vorm van de ziekte van Kawasaki. Ned Tijdschr Geneesk 2004; 148: 892-895.
- Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. Pediatrics 2001; 107: E33. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/107/3/e33>.

Summary

Kawasaki syndrome, still a mystery

Kawasaki disease is an acute vasculitis that occurs especially in young children. Because there is no specific laboratory test available, diagnosis has to be made on the basis of clinical characteristics: prolonged fever, oropharyngeal changes, conjunctival injection, erythema and edema of hands and feet, rash, and cervical lymphadenopathy. Without treatment there is a 25% chance of cardiac complications, especially aneurysms of the coronary arteries. Early treatment with intravenous immunoglobulin reduces this risk to 5%. Accurate diagnosis and therapy is crucial. Kawasaki syndrome has been reported in all racial groups with the highest incidence in Japanese children. Together with the fact that the disease is more common in boys this indicates that genetic factors play an important role in determining susceptibility to a (probably infectious) trigger. In spite of 40 years of intensive scientific research, the cause of Kawasaki disease still remains unknown.

Bron

D.H. Winterberg

Uit het Emma Kinderziekenhuis, onderdeel van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam

Datum van acceptatie: 27 augustus 2007

Adres: Emma Kinderziekenhuis AMC, AMC, postbus 22660,

1100 DD Amsterdam

d.h.winterberg@amc.uva.nl