

# Kawasaki-Syndrom

Aktualisierung der kinderrheumatologischen S1-Leitlinie Kawasaki-Syndrom (KS) zur interdisziplinären AWMF-S2k-Leitlinie (185–003)

## Kawasaki syndrome

Update of the interdisciplinary guideline Kawasaki syndrome (KS)

### Autoren

Ulrich Neudorf<sup>1</sup>, André Jakob<sup>2</sup>, Toni Hospach<sup>3</sup>

### Institute

- 1 Universitätsklinik Essen, Klinik für Kinderheilkunde III, Bereich pädiatrische Kardiologie/Angeborene Herzfehler
- 2 LMU München, Abteilung Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin
- 3 Klinikum Stuttgart Olgahospital, Zentrum für pädiatrische Rheumatologie

### Schlüsselwörter

Kawasaki-Syndrom, Leitlinie, Risikofaktoren

### Keywords

Kawasaki syndrome, guideline, risk factor

### Bibliografie

arthritis + rheuma 2021; 41: 358–362

DOI 10.1055/a-1607-2442

ISSN 0176-5167

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. Ulrich Neudorf

Universitätsklinik Essen, Klinik für Kinderheilkunde III

Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Deutschland

ulrich.neudorf@uk-essen.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Das Kawasaki-Syndrom ist eine inflammatorische Systemerkrankung unklarer Ätiologie und wird den Vaskulitiden zugeordnet. Es betrifft überwiegend Kinder unter 5 Jahren. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Die seit 2004 existierende und zuletzt 2014 überarbeitete S1-Leitlinie der Gesellschaft für

Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) sollte mit Beteiligung der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler (DGPK) und Einschluss der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) überarbeitet werden. Dies ist in den Jahren 2018 und 2019 erfolgt [1]. Die wesentlichen Neuerungen betreffen die Definition von Risikogruppen, die Einordnung der Therapieformen (Steroide, Biologika) und die Spezifizierung der Anforderungen an die Echokardiografie. Die Empfehlungen zum Langzeit-Follow-up wurden konkretisiert. Im laufenden Prozess der Feinabstimmung der Leitlinie wurde das Interesse an der Kawasaki-Erkrankung durch die Berichte von Kawasaki-ähnlichen Krankheiten im Rahmen von COVID-19-Infektionen dramatisch hoch. Damit hat sich eine neue Krankheit – Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome (PIMS) oder Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) – zur Differenzialdiagnose entwickelt.

### ABSTRACT

Kawasaki syndrome is known as a systemic vasculitis of unknown origin in children mostly younger than 5 years of age. The diagnosis is based on defining clinical symptoms. Recommendations were first published in 2004 by the German society of pediatric rheumatology (GKJR) and updated in 2014. Recently, a revision was published as a result of collaboration of the GKJR with the pediatric cardiologists (DGPK) and general pediatricians (DGKJ) between 2018 and 2019. Major changes were the definition of risk groups, the role of steroids and biologicals in therapy and echocardiography. Recommendations for the cardiac follow-up evaluations have been refined. In the meanwhile, pediatric inflammatory multisystemic syndrome in children (PIMS) or multi systemic inflammatory syndrome associated with COVID 19 (MIS-C) became known as a new disease and needs to be differentiated from Kawasaki syndrome.

Tomisaku Kawasaki erkannte in den 1960er-Jahren, ein neues, fortan nach ihm benanntes Krankheitsbild. 1967 erfolgte die 1. Publikation seiner Patienten in japanischer und 1974 in englischer Sprache. Nachdem zunächst in Deutschland der Begriff mukokutanen Lymphknotensyndrom geprägt wurde, ist die Nomenklatur nun weltweit als Kawasaki-Syndrom akzeptiert. Die in Deutschland erhobene Häufigkeit beschreibt eine Inzidenz von 7,2 auf 100 000 Kinder unter 5 Jahren [2]. Mittlerweile wurde eine Monografie, die praktisch 50 Jahre KS beschreibt, publiziert [3].

Das KS wird den systemischen Vaskulitiden kleiner und mittelgroßer Gefäße zugeordnet. Betroffen sind vor allem arterielle Gefäße, insbesondere die Koronararterien. Der Verlauf ist akut, und manifestiert sich als fieberhafte Erkrankung [4, 5].

Die Ursache ist nicht geklärt – es gibt keine eindeutig beweisende Untersuchungsmethode. Damit wird die Diagnose klinisch gestellt. Das bedeutet im Alltag, dass man penibel die Anamnese und klinische Untersuchung durchzuführen hat. Es erfordert vor allem, dass die entsprechenden Kriterien im direkten Fokus sein müssen (siehe Kasten „Klinische Diagnose-Kriterien des Kawasaki-Syndroms“). Nach Abwägung der Differenzialdiagnosen (► **Tab. 1**) muss auf dieser Grundlage die Entscheidung zur Therapie erfolgen.

#### KLINISCHE DIAGNOSE-KRITERIEN DES KAWASAKI-SYNDROMS

Fieber über 5 Tage und zusätzlich 4 der 5 folgenden Kriterien:

1. Bilaterale konjunktivale Injektion ohne Exsudation
2. Veränderungen der Schleimhäute im Oropharynx, Lacklippen, trockene rissige Lippen, Erdbeerzunge
3. Veränderungen an peripheren Extremitäten  
akut: Ödeme oder Erythem von Händen und Füßen, chronisch: Hautschuppungen, meist an Fingern und Zehen, beginnend in der 2.–3. Woche
4. Exanthem, meist am Stamm, polymorph, nicht vesikulär
5. Zervikale Lymphadenopathie > 1,5 cm, meist unilateral

## Methodik

Die existierende Leitlinienversion von 2014 der GKJR musste überarbeitet werden. Es gab inzwischen Publikationen aus unterschiedlichen Ländern und Gruppen: USA – American Heart Association – Scientific Statement [6]; Italien [7, 8], europäische Share Initiative [9]. Hinzu kamen Arbeiten aus Japan [10].

Die bisherigen LL-Autoren (U. Neudorf, E. Lilienthal, T. Hospach) und neu A. Jakob erarbeiteten die Aktualisierung. Über die Leitlinienkoordinatoren und dem Vorstand der GKJR hinaus, wurde in der neuen Version die Leitlineinkommission der DGPK (Vorsitzende: Prof. Weil und später Priv.-Doz. Dr. Bertram) sowie die DGKJ (Prof. Niehues, Dr. Kästner) involviert. Es fanden 3 Präsenzkonferenzen und in Corona-Zeit eine Survey-Monkey-Umfrage statt. Es wurden die Kriterien der AWMF angewendet (<https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>). Der Prozess erfolgte in engem

► **Tab. 1** Mögliche Differenzialdiagnosen des Kawasaki-Syndroms.

Infektionserkrankungen (viral), z. B.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenovirus, Enterovirus</li> <li>• EBV</li> <li>• HHV6</li> <li>• Masernvirus</li> <li>• Parvo B19</li> <li>• Hantaviren</li> <li>• Corona-Virus</li> <li>• COVID-19-assoziiert: PIMS, Serologie!</li> </ul>
Infektionserkrankungen (bakteriell) z. B.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Streptokokken</li> <li>• Leptospiren</li> <li>• Mykoplasmen</li> </ul>
Systemische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stevens-Johnson-Syndrom</li> <li>• Toxic-Shock-Syndrom</li> <li>• systemischer Verlauf der juvenilen idiopathischen Arthritis</li> <li>• Makrophagenaktivierungssyndrom</li> <li>• (durch anderen Trigger)</li> <li>• Staphylokokken induziertes scaled skin syndrome</li> <li>• andere Vaskulitiden</li> <li>• andere autoinflammatorische Erkrankungen</li> </ul>

Dialog mit der AWMF (Frau Dr. Susanne Blödt), wofür wir uns sehr bedanken.

Insgesamt wurden 9 Kernaussagen (siehe Kasten „Kernaussagen“) und 2 Empfehlungen (siehe Kästen „Empfehlungen“) konsentiert.

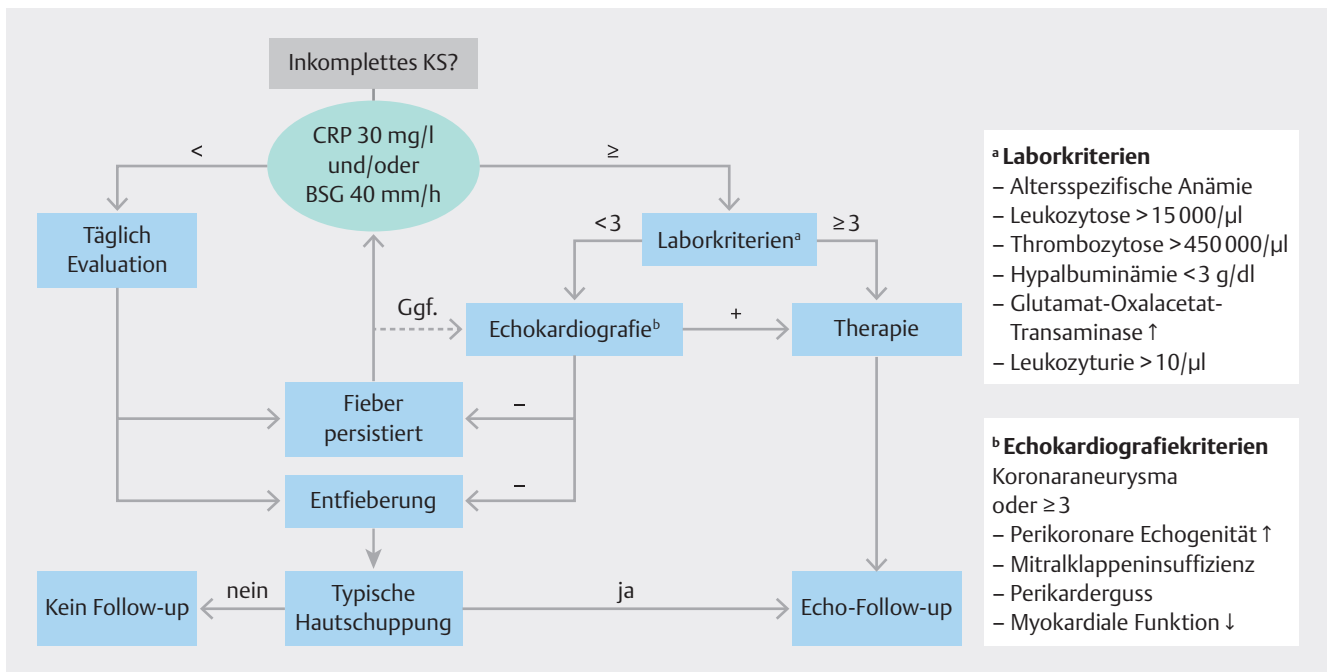
## Ergebnisse

Die Betreuung der Patient\*innen mit Kawasaki-Syndrom erfordert eine rasche, kompetente klinische Einschätzung und Entscheidung zur Therapieeinleitung. Die Klärung der klinischen Situation ist dabei von entscheidender Bedeutung (siehe Kasten „Klinische Diagnose-Kriterien des Kawasaki-Syndroms“).

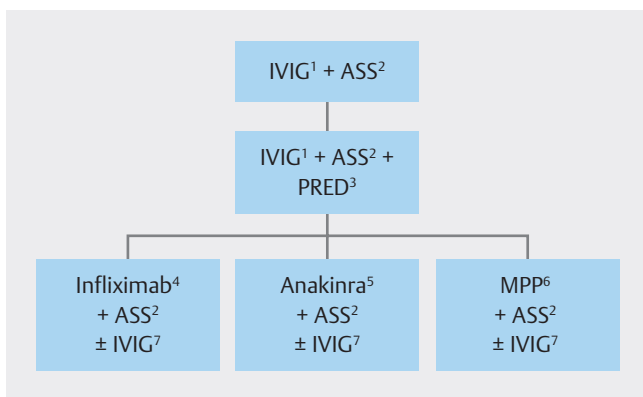
Wenn nicht 4 der 5 Kriterien erfüllt sind, kann ein sogenanntes inkomplettes Kawasaki-Syndrom vorliegen. Bei unklaren Fällen hilft ein Algorithmus, eine KS-spezifische Therapie einzuleiten, was insbesondere bei jungen Säuglingen mit nur wenig KS-spezifischer Symptomatik hilfreich ist (► **Abb. 1**).

Weitere bekanntere beschriebene Manifestationen der Krankheit sind Gallenblasenhydrops und eine sterile Meningitis. Eher wenig beachtet werden Mitbeteiligungen der Sinnesorgane, Auge und Gehör. Die nichteitrige bilaterale Konjunktivitis gehört zu den Diagnosekriterien, jedoch können auch anteriore Uveitiden auftreten. Synechien und Spätschäden am Sehapparat sind vereinzelt mögliche Folgen. Eine augenärztliche Untersuchung einschließlich Nutzung der Spaltlampe ist bei entsprechender Klinik zu empfehlen [11–13]. 36% der KS-Patienten entwickeln eine Einschränkung der Hörfähigkeit. Ein Audiogramm wird initial und 6 Wochen nach Diagnosestellung empfohlen [14, 15].

Differenzialdiagnostische Erwägungen müssen durchgeführt werden (► **Tab. 1**). Das Vorhandensein von Risikofaktoren spielt prognostisch eine entscheidende Rolle. Sie sollen als Entscheidungsgrundlage für die Therapie berücksichtigt werden. Insbe-



► **Abb. 1** Indikation zur Therapie bei Kindern mit Verdacht auf ein inkomplettes Kawasaki-Syndrom [6]. Dieser Algorithmus soll unter folgenden Bedingungen Anwendung finden: Kinder > 6 Monate: mindestens 2 klinische Kriterien und Fieberdauer ≥ 5 Tage; Kinder < 6 Monate: unklares Fieber > 7 Tage; <sup>a</sup>Labor: mindestens 3 der genannten Laborkriterien müssen vorliegen. <sup>b</sup>Echokardiografie: ein positiver echokardiografischer Befund liegt vor, wenn entweder ein Koronaraneurysma oder mindestens 3 der o. g. Befunde vorhanden sind.



► **Abb. 2** Akuttherapie des Kawasaki-Syndroms. Therapieeskalierung jeweils bei fehlender Entfieberung ≥ 36 Stunden nach Ende der IVIG-Gabe. <sup>1</sup>IVIG-Gabe = 2 g/kg über 10–12 Stunden; <sup>2</sup>30–50 mg/kg; <sup>3</sup>Prednisolon 2 mg/kg auf 3 ED; <sup>4</sup>5 mg/kg einmalig; <sup>5</sup>2–max. 10 mg/kg/Tag; <sup>6</sup>Methylprednisolonpuls 10–30 mg/kg (max. 1 g/Tag) für 3 Tage; 2 IVIG-Gaben im Therapieablauf werden als hinreichend betrachtet. Patienten ohne Risikofaktoren sollten keine 3 Gaben erhalten.

sondere stellt die initial sichtbare Beteiligung der Koronararterien einen Risikofaktor dar. Der Therapiebeginn soll zwar unverzüglich erfolgen, jedoch muss ebenso schnell der kardiale Status erhoben werden. Die echokardiografische Untersuchung ist unverzichtbar (Kernaussage 6).

Die Darstellung der Koronararterien sollte so gut wie möglich erfolgen. Die proximalen Anteile lassen sich am besten in der parasternal kurzen Achse auf Höhe der Aortenklappe dar-

stellen. Durch leichte Rotations- und Kippbewegungen sollten in dieser Einstellung die Koronararterien soweit wie möglich bis in die Peripherie verfolgt werden [16, 17]. Die Quantifizierung erfolgt mittels Z-Scores [18]. Dies ist online möglich: (<http://parameterz.blogspot.com/2010/11/montreal-coronary-artery-z-scores.html>).

Je nach Größe werden die Koronarveränderungen wie folgt eingeteilt:

- kleines Aneurysma: Z-Score > 2,5 bis < 5
- mittleres Aneurysma: Z-Score > 5 bis < 10, absolut < 8 mm
- großes Aneurysma/giant aneurysma: Z-Score > 10 oder absolut > 8 mm

Die Therapie besteht aus der Gabe von ASS, Immunglobulinen und bei entsprechenden Risikofaktoren initial zusätzlich Glukokortikoiden. Bei unzureichendem Ansprechen stehen noch TNF-alpha-Blocker (Infliximab) und IL-1-Blocker (Anakinra) zur Verfügung (siehe Empfehlung 1 und 2 sowie ► **Abb. 2**).

**EMPFEHLUNG 1**

Als primäre medikamentöse Therapie des Kawasaki-Syndroms soll die Gabe von i.v.-Immunglobulinen und ASS erfolgen.

- Bei Vorliegen von Risikofaktoren (Empfehlung 2) sollen Glukokortikoide zum Einsatz kommen.
- Bei Versagen dieser Therapieoptionen können Biologika (Infliximab als TNF-α-Blocker oder Anakinra als IL1-Blocker) verabreicht werden (siehe auch ► **Abb. 2**)

## EMPFEHLUNG 2 – RISIKOFAKTOREN

- Bei Vorliegen von einem oder mehreren der folgenden Kriterien soll eine Steroidgabe erfolgen:
  - initial vergrößerte Koronararterien (Z-Score > 2)
  - Alter < 1 Jahr
  - schwerer Krankheitsverlauf (z. B. Makrophagenaktivierungssyndrom, Schock)
- Bei Vorliegen von einem oder mehreren der folgenden Kriterien kann eine Steroidgabe erfolgen:
  - Alter > 7 Jahre
  - männliches Geschlecht
  - pathologische Laborwerte (deutlich erhöhte Inflamationsparameter, Leberenzymhöhung, Hypalbuminämie, Anämie, Hyponatriämie)
  - Krankheitsdauer bis zum Therapiebeginn ≤ 4 oder > 14 Tage

## KERNAUSSAGEN

- Kernaussage 1: Das Kawasaki-Syndrom ist eine akute systemische Vaskulitis. Betroffen sind vor allem mittelgroße nicht-parenchymatöse Arterien, die direkt aus der Aorta entspringen, insbesondere die Koronararterien.
- Kernaussage 2: Das Kawasaki-Syndrom hat abhängig von der ethnischen Herkunft eine variable Inzidenz. Es neigt selten zu Rezidiven und hat in Deutschland eine sehr geringe Letalität.
- Kernaussage 3: Die Ätiologie des KS scheint multifaktoriell zu sein. Im Rahmen der Vaskulitis können neben den Koronararterien auch weitere arterielle Gefäße involviert sein. Die kardialen Manifestationen können alle Herzschichten betreffen und treten meist in der Akutphase auf. Residuelle Veränderungen der Koronararterien sind entscheidend für die Langzeitprognose.
- Kernaussage 4: Das Kawasaki-Syndrom hat neben Fieber 5 klinische Symptome als Hauptkriterien. Die Symptome können zeitlich versetzt auftreten. Weitere unspezifische körperliche Befunde und Symptome können begleitend vorliegen.
- Kernaussage 5: Es gibt Verläufe des Kawasaki-Syndroms, bei denen weniger als 4 der klinischen Kriterien erfüllt sind. Diese sogenannten inkompletten Formen treten vor allem bei Säuglingen auf.
- Kernaussage 6: Die kardiale Abklärung mittels Echokardiografie ist unverzichtbar und soll bei Verdacht auf ein Kawasaki-Syndrom umgehend und wiederholt erfolgen. Dabei müssen vor allem die Koronararterien untersucht werden. Die Laborparameter helfen bei der Quantifizierung der Inflammation und geben Hinweise auf eine kardiale Beteiligung.
- Kernaussage 7: Zur Darstellung der Koronararterien sind die kathetergesteuerte Angiografie und das CT geeignet; das MRT kann Auskunft über Myokardischämien geben.

- Kernaussage 8: Entscheidend ist die klinische Einschätzung des Krankheitsbildes. Die wichtigste apparative Untersuchung ist die Echokardiografie. Sie muss bei Verdacht auf KS umgehend und wiederholt erfolgen. Dabei müssen vor allem die Koronararterien untersucht werden, aber auch nach einer Beteiligung des Myokards oder der Klappen gesucht werden. Die Laborparameter helfen bei der Quantifizierung der Inflammation und geben Hinweise auf eine kardiale Beteiligung. Normale Laborwerte schließen ein KS praktisch aus. Das KS ist Teil der Differenzialdiagnose unklaren Fiebers.
- Kernaussage 9: Die Art der Residuen durch die Beteiligung der Koronararterien bestimmt die Intensität der Nachsorge und die Art der Antikoagulation. Bei sehr großen Aneurysmen, sogenannten „Rieseneurysmen“, ist eine komplette restitutio ad integrum sehr unwahrscheinlich. Diese Patienten bedürfen einer besonders intensiven und lebenslangen kardialen Nachsorge.

## Diskussion

Die Herausforderung des Kawasaki-Syndroms besteht in einer raschen Diagnosestellung und Einleitung der Therapie. Dies erfolgt in der Zusammenschau der klinischen Befunde, da eine beweisende Untersuchungsmethode fehlt. Der beschriebene Algorithmus (► **Abb. 1**) ist dabei von Nutzen. Die unverzüglich durchzuführende echokardiografische Untersuchung sucht nach einer Herzbeteiligung. Die Darstellung der Koronararterien ist dabei von größter Bedeutung.

Die Standardtherapie mit ASS und der i.v.-Immunglobulingabe muss bei Vorhandensein von Risikofaktoren mit Glukokortikoiden ergänzt werden. Sollte damit der Krankheitsverlauf unzureichend kontrolliert sein, stehen IL1- und TNF- $\alpha$ -Blocker zur Verfügung.

Die Prognose wird im Wesentlichen von dem Ausmaß der Herzbeteiligung bestimmt. Damit steht das Herz bei der Nachsorge im Vordergrund.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

## Literatur

- [1] Neudorf U, Jakob A, Lilienthal E, Hospach T. Kawasaki Syndrom (S2k Leitlinie). <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/185-003.html>
- [2] Jakob A, Whelan J, Kordecki M et al. Kawasaki Disease in Germany – A prospective, population-based study adjusted for underreporting. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 129–134
- [3] Saji BT, Newburger JW, Burns JC, Takahashi M, eds. *Kawasaki Disease* 2017. Tokyo, Japan: Springer; 2017.

- [4] Ozen S, Pistorio A, Iusan SM et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 936–941
- [5] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1–11
- [6] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e927–e999
- [7] Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I – definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr* 2018; 44: 102
- [8] Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D et al. Kawasaki disease: guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II – treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Ital J Pediatr* 2018; 44: 103
- [9] de Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease – the SHARE initiative. *Rheumatology* 2019; 58: 672–682
- [10] Kobayashi T, Saji T, Otani T et al. RAISE study group investigators. 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
- [11] Smith LB, Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome and the eye. *Ped Infect Dis J* 1989; 8: 116–118
- [12] Jacob JL. Ocular manifestations in Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node disease). *Can J Ophthalmol* 1982; 17: 199–202
- [13] Farvardin M. Sudden unilater blindness in a girl with Kawasaki disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2007; 44: 303–304
- [14] Smith KA, Yunker WK. Kawasaki disease is associated with sensorineural hearing loss: a systematic review. *Int J Otorhinolaryngol* 2014; 78: 1216–1220
- [15] Aggarwal V, Etinger V, Orjuela AF. Sensorineural hearing loss in Kawasaki disease. *Ann Pediatr Cardiol* 2016; 9: 87–89
- [16] Dietz SM, Tacke CE, Kuipers IM et al. Cardiovascular imaging in children and adults following Kawasaki disease. *Insights Imaging* 2015; 6: 697–705
- [17] van Stijn-Bringas Dimitriades D, Planken RN, Groenink M et al. Coronary artery assessment in Kawasaki disease with dual-source CT angiography to uncover vascular pathology. *Eur Radiol* 2019; 19: 1–10
- [18] Dallaire F. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 60–74