

Kawasaki-Syndrom mit Ikterus

Fallbericht

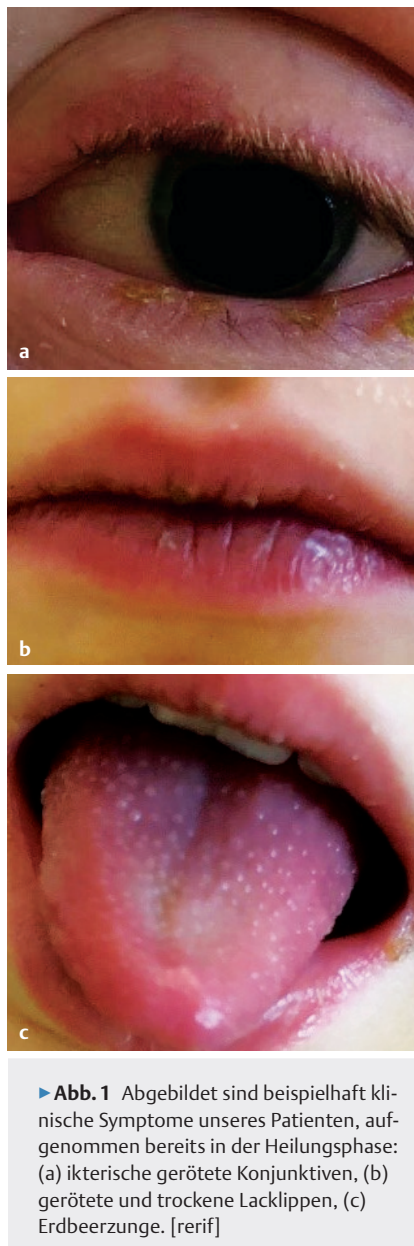
Ein 5 Jahre alter Patient stellte sich mit Fieber seit 6 Tagen, Konjunktivitis und Husten vor. Zudem sind ein dunkler Urin und ein entfärbter Stuhl aufgefallen. Die weitere Eigen- und Familienanamnese war unauffällig. Es bestand ein Kawasaki-Syndrom mit begleitendem cholestatischem Ikterus. Eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS), hochdosierten intravenösen Immunglobulinen und Kortikosteroiden führte zur Entfieberung und über 7 Wochen zum Rückgang der Cholestase.

Klinik

In der klinischen Untersuchung zeigte sich ein 5-jähriger Junge in reduziertem Allgemeinzustand, mit ikterischem Hautbild und ikterischen und geröteten Konjunktiven. Die Schleimhäute waren trocken, der Hautturgor reduziert. Auffällig war zudem ein rechtsseitiger Bauchschmerz mit leichter Abwehrspannung. Im Verlauf entwickelte der Patient bei anhaltendem Fieber multiple Schleimhautauffälligkeiten mit Lacklippen und Erdbeerzunge, ein fleckiges Exanthem, eine Lymphadenopathie und somit das Komplettbild eines Kawasaki-Syndroms (► **Abb. 1**). Im Verlauf folgte eine Desquamation der Fingerkuppen.

Labor

Es zeigte sich das typische Labor eines Kawasaki-Syndroms (► **Tab. 1**) mit deutlich erhöhtem CRP-Spiegel von 110 mg/l sowie einer Anämie und einer Granulozytose, im Verlauf eine Thrombozytose. Laborchemisch fielen deutliche Cholestasezeichen auf mit Erhöhung des Gesamtbilirubins (maximal 8,72 mg/dl) und des direkten Bilirubins (maximal 7,57 mg/dl) sowie erhöhter GGT (bis 1502 U/l) und AP (1015,0 U/l). Des Weiteren bestand ein erhöhter Lipasewert mit 158 U/l, erhöhte ASAT (bis 296 U/l) und ALAT (bis 342 U/l). In den serologischen Untersuchungen vor Immunglobulingabe ergab sich kein Anhalt für eine Virushepatitis A, B oder C, Infektionen mit EBV, CMV oder Mykoplasmen. Antinukleäre Antikörper (ANA) und Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) waren negativ. Alpha-1-Antitrypsin war nicht erniedrigt, die Kupferausscheidung im Spontanurin



► **Abb. 1** Abgebildet sind beispielhaft klinische Symptome unseres Patienten, aufgenommen bereits in der Heilungsphase: (a) ikterische gerötete Konjunktiven, (b) gerötete und trockene Lacklippen, (c) Erdbeerzunge. [rerif]

war unauffällig. Auffällig war vor der intravenösen Immunglobulingabe eine Hypergammaglobulinämie (IgG 18,4 g/l; Norm: 6,4–14,2 g/l). Troponin mit 5,3 ng/l (Norm: < 2,0 ng/l) und das NT-proBNP mit 849 pg/ml (Norm: < 125 pg/ml) waren ebenfalls erhöht.

Bildgebung

In der Abdomen-Sonografie zeigte sich eine Hepatomegalie mit Hyperechogenität ohne weitere Cholestasezeichen. Gallenblase und Milz waren unauffällig.

Initial zeigte sich echokardiografisch eine auffällige rechte Koronararterie mit distaler Erweiterung bei normwertigem Z-Score (Z + 1,6), welche sich im Verlauf unauffällig darstellte.

Therapie

Nach immunmodulierender Behandlung mit Immunglobulinen (2 g/kg KG), ASS (15 mg/kg KG/d, dann 5 mg/kg KG) und Prednisolon (2 mg/kg KG/d) bei Kobayashi-Score von > 5, kam es zur prompten Entfieberung und Normalisierung der Entzündungswerte. Protrahiert waren das Bilirubin und die Transaminasen rückläufig (► **Tab. 1**). 7 Wochen nach Immunglobulin-Gabe zeigte sich eine Normalisierung des Bilirubins. Weiterhin erhöht blieben die Transaminasen, GGT und alkalische Phosphatase.

Diskussion

Das Kawasaki-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die Diagnosestellung ist jedoch kritisch, um das Risiko von Koronararterienaneurysmen durch rechtzeitige Behandlung deutlich zu verringern. Das Kawasaki-Syndrom ist charakterisiert durch tägliches, antibiotikaresistentes Fieber über mehr als 5 Tage mit mindestens 4 von 5 klinischen Kriterien: bilaterale bulbäre nicht eitrig konjunktivale Injektion, Beteiligung der Mundschleimhaut (Lacklippen, Himbeerzunge), periphere Ödeme, polymorpher Hautausschlag und zervikale Lymphadenitis [1]. Seltener beobachtet werden Arthritis [2], Tonsillopharyngitis und ein Gallenblasenhydrops [3]. Die Diagnose eines inkompletten Kawasaki-Syndroms kann gestellt werden, wenn 2 oder 3 der Hauptmerkmale in Verbindung mit einem Echokardiogramm, das Anomalien der Koronararterien zeigt oder mindestens 3 der folgenden Laborbefunde vorliegen: Hypalbuminämie, Anämie, Thrombozytose > 450 000/μL, Leukozytose > 15 000/μL, Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT/GPT) und sterile Pyurie [4].

Der erhebliche Ikterus des Patienten veranlasste zur Untersuchung mehrerer Differenzialdiagnosen: infektiöse Hepatitis, nicht infektiöse Ursachen wie Autoimmun-

► **Tab. 1** Die Tabelle zeigt exemplarisch Werte der laborchemischen Diagnostik. Eine Therapie mit Immunglobulinen erfolgte an Tag 6. Kortikosteroide und ASS wurden von Tag 7 bis 51 verabreicht.

Tag	Norm	1	5	6	7	9	13	16	51
Hämoglobin (g/dl)	11,5–13,5	11	10,7	10,8	9,1	9	8,9	9,1	13,4
Thrombozyten (tsd/ μ l)	150–450	479	491	537	573	737	921	851	449
Leukozyten (tsd/ μ l)	5,00–14,50	12,39	17,06	15,78	12,29	23,76	37,46	18,56	7,32
Harnstoff (mg/dl)	12–46	19,6		14,7		21,8			21,74
CRP (mg/l)	<5,00	111,23	50,16	51,02	46,35	19,52	11,24	4,93	2,44
Bilirubin gesamt (mg/dl)	0,20–1,00	8,72	6,02	5,68	5,72	/	3,54	2,02	0,71
Bilirubin direkt (mg/dl)	<0,25	7,57	5,07	4,80	4,76	5,1	2,66	1,59	0,33
GOT/AST (U/l)	<47	115	183	202	230	296	172	63	115
GPT/ALT (U/l)	<38	148	155	138	149	215	294	240	104
GGT (U/l)	4–22	314	463	520	489	648	1233	1357	445
Lipase (U/l)	<60	151		205	115	19		31	30
Alkalische Phosphatase (U/l)	93–309					1015	832	576	721
Cholinesterase (kU/l)	3,90–11,50			3,48	3,70	3,99			8,0

erkrankungen (z. B. primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis), Morbus Wilson, maligne oder andere biliäre Obstruktion, für die es sämtlich keine wegweisenden Befunde gab. Lediglich ein bereits vor Immunglobulintherapie erhöhtes Gesamt-IgG legt eine autoimmune Genese nahe, da jenes nicht zu einem Kawasaki-Syndrom passen würde. Spezifische Autoantikörper (Anti-nukleäre oder Anti-Neutrophilen-zytoplasmatische Antikörper) waren jedoch nicht nachweisbar.

Wenngleich auch in Standardwerken zur Kinderreumatologie wie dem Textbook of Pediatric Rheumatology [5] eine Cholestase als Symptom des Kawasaki-Syndroms nicht aufgeführt wird, existieren Fallberichte und Fallserien. Eine retrospektive Analyse von 118 Kawasaki-Fällen des Colorado Kinderkrankenhauses zwischen 2009 und 2011 zeigte einen Ikterus bei 3 der 118 Patienten [6]. Nicht genannt ist, ob eine direkte oder rein indirekte Hyperbilirubinämie vorlag. Die Autoren weisen darauf hin, dass im Zusammenhang mit Fieber bei einem Ikterus immer auch an ein Kawasaki-Syndrom gedacht werden soll. Hierzu gibt es eine Analyse von 24 Fällen aus 2 italienischen Zentren, die bei febrilem Ikterus als zweithäufigste Ursache nach einer viralen Hepatitis ein Kawasaki-Syndrom beobachteten [7]. Eine spanische Fallserie, beschrieb 31 Fälle

mit Kawasaki-Syndrom zwischen 2000–2010, von denen sich 3 (9,7%) mit einem Ikterus präsentierten. In allen 3 Fällen zeigte sich eine Cholestase ohne sonografisches Korrelat im Sinne einer morphologischen Pathologie von Leber, Gallenblase oder -gängen [8]. Bauchschmerz und Abwehrspannung wurden wie bei unserem Patienten in einigen weiteren Fällen beobachtet [9, 10]. Gastrointestinale/abdominelle Symptome gehören nicht zu den Diagnosekriterien eines Kawasaki-Syndroms, was die Diagnosestellung weiterhin verzögern kann.

In einer Literaturübersicht zu 33 veröffentlichten Fällen mit Kawasaki-Syndrom mit hepatobiliärer Beteiligung war das Durchschnittsalter der pädiatrischen Patienten mit 5,26 Jahren höher als gewöhnlich beim Kawasaki-Syndrom berichtet [11]. Auch unser Patient war mit 5 Jahren eher im höheren Altersspektrum. Von den Patienten mit hepatobiliären Auffälligkeiten wiesen 73 bzw. 27% ein klassisches bzw. inkomplettes Kawasaki-Syndrom auf. Die häufigsten klinischen Symptome waren bei 76% der Patienten Gelbsucht und bei 48% abdominelle Schmerzen. Sofern angegeben, wiesen die Patienten einen Anstieg des direkten Bilirubins und des Gesamtbilirubins auf. Insgesamt waren bei 91% der Patienten die Leberenzymwerte erhöht. Die γ -Glutamyltranspeptidase-Aktivi-

tät wurde bei 24 Patienten untersucht, die alle einen erhöhten Wert aufwiesen. Alle 33 Patienten wurden mit IVIG und oraler Acetylsalicylsäure behandelt, was zur Entfieberung bei all diesen Patienten und bei 96% zu rascher Rückbildung des Ikterus führte. Nicht in allen Fällen war die Abdomensonografie auffällig: 33% der Patienten zeigten eine Hepatomegalie, 18% eine verdickte Gallenblasenwand und bei einem Patienten wurde eine intrahepatische Gallengangsstauung gesehen. In 2 Fällen bestand zusätzlich ein Gilbert-Meulengracht-Syndrom. Bei einem 4,5-jährigen Patienten mit nach Therapie persistierend erhöhten Transaminasen wurde später die Diagnose einer primär sklerosierenden Cholangitis gestellt. Eine außergewöhnlich hohe Zahl der Patienten hatte eine kardiale Beteiligung (45%, Koronaraneurysmen 39%).

Insgesamt ist die Physiopathologie der Hyperbilirubinämie und der cholestatischen Leberschädigung beim Kawasaki-Syndrom nicht zufriedenstellend geklärt. Vaskulitis-assoziierte Entzündungen und Obstruktionen in Leber und Gallenblase werden als Ursache für erhöhte Transaminasewerte und Cholestase erwogen. Daher sollte bei diesen Patienten unbedingt eine zugrundeliegende Komorbidität als Ursache des ausgeprägten Ikterus bei Kawasaki in Betracht gezogen werden.

FAZIT

Beim febrilen Ikterus, insbesondere ohne sonografisch nachgewiesener cholestatischer Genese, ist das Kawasaki-Syndrom eine wichtige Differenzialdiagnose. Bei in der Literatur nun gehäuften Nachweisen ist eine Beschreibung dieses Symptoms in Lehrbüchern zumindest zu evaluieren. Patienten mit hepatobiliärer Beteiligung beim Kawasaki-Syndrom scheinen häufiger auch eine kardiale Beteiligung zu zeigen. Da der Ikterus eine seltene Manifestation beim Kawasaki-Syndrom ist, sollten Komorbiditäten ausgeschlossen und auch im Verlauf weiterhin erwogen werden und bei anhaltenden Laborauffälligkeiten durch weitere Diagnostik gezielt eruiert werden.

Autorinnen/Autoren



Julia Braun

Ariane Klein
Gerd Horneff

Korrespondenzadresse

Julia Braun

Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin
Arnold-Janssen-Straße 29
53757 St. Augustin
Deutschland
ju.braun@asklepios.com

Literatur

- [1] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135(17): e927–e999
- [2] Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *American family physician* 2015; 91(6): 365–371
- [3] 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(2): 129–134

- [4] Yu JJ. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2012; 55(3): 83–87
- [5] Ross E Petty, Ronald Laxer, Carol Lindsley et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 8. Auflage. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021
- [6] Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Kawasaki Disease and the Pediatric Gastroenterologist: A Diagnostic Challenge. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2013; 56(3): 297–299
- [7] Taddio A, Pellegrin MC, Centenari C et al. Acute Febrile Cholestatic Jaundice in Children: Keep in Mind Kawasaki Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012; 55(4): 380–383
- [8] Ibáñez-Alcalde M, Sánchez-Forte M, Giménez-Sánchez et al. Cholestasis as the initial feature of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(7): 766–767
- [9] Kaman A, Aydın-Teke T, Gayretli-Aydın ZG et al. Two cases of Kawasaki disease presented with acute febrile jaundice. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2017; 59: 84–86. DOI: 10.24953/turkped.2017.01.015
- [10] Majumdar I, Wagner S. Kawasaki Disease Masquerading as Hepatitis. *Clinical Pediatrics* 2015; 55(1): 73–75. DOI:10.1177/0009922815569206]
- [11] Huang S-W, Lin S-C, Chen S-Y, Hsieh, K-S. Kawasaki Disease With Combined Cholestatic Hepatitis and Mycoplasma pneumoniae Infection: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in pediatrics* 2021; 9: 738215

Bibliografie

arthritis + rheuma 2023; 43: 195–197
DOI 10.1055/a-2053-1562
ISSN 0176-5167
© 2023. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Eine Einwilligung der Eltern des Patienten zur Veröffentlichung des Fallberichts liegt vor.