

Maija Peltonen

KAWASAKIN TAUDIN SEPELVALTIMOKOMPLIKAATIOIDEN RISKITEKIJÄT JA EHKÄISY

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Maija Peltonen

KAWASAKIN TAUDIN SEPELVALTIMOKOMPLIKAATIOIDEN RISKITEKIJÄT JA EHKÄISY

Lääketieteellinen tiedekunta, Sydäntutkimuskeskus

Kevätlukukausi 2021

Vastuhenkilöt: dosentti Pia Salo

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Sydäntutkimuskeskus, Lääketieteellinen tiedekunta

PELTONEN, MAIJA: Kawasakin taudin sepelvaltimokomplikaatioiden riskitekijät ja ehkäisy

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 19 sivua

Fysiologia

Tammikuu 2021

Tämän kirjallisen työn tarkoituksena on tuoreeseen tutkimustietoon perehtymällä tehdä yleiskatsaus Kawasakin tautiin ja erityisesti sen sepelvaltimokomplikaatioihin. Tarkemmin tarkastellaan sepelvaltimokomplikaatioiden riskitekijöitä ja ehkäisyä. Tutkielma on kirjallisuuskatsaus, jossa käytetään lähdemateriaalina oppikirjoja ja PubMed -tietokannasta löydettyjä alkuperäistutkimuksia, meta-analyyseja ja katsausartikkeleita.

Tutkielmassa käsitellään ensin yleisesti Kawasakin tautia ja ajankohtaista käsitystä sen etiologiasta, epidemiologiasta ja patogeneesistä, sekä taudin diagnostiikkaa ja hoitoa. Seuraavaksi syvennytään tarkemmin Kawasakin taudin sydänkomplikaatioihin ja erityisesti sepelvaltimokomplikaatioihin. Lopussa käsitellään tämänhetkistä tutkimustietoa sepelvaltimokomplikaatioiden riskitekijöistä ja ehkäisystä.

Kawasakin taudin sepelvaltimokomplikaatioille riskitekijöiksi on tunnistettu voimakas tulehdusreaktio, taudin pitkä kesto ennen hoitoa ja hoidolle saatua vastetta sekä resistenssi taudin standardihoidolle, immunoglobuliinihoidolle. Sepelvaltimokomplikaatioiden ehkäisyssä tärkeintä on varhainen diagnostiikka ja hoidon aloitus ajoissa. Uusia tehokkaampia hoitomuotoja on kehitetty paljon immunoglobuliinihoidolle resistenteille potilaille, mutta niiden tehoa sepelvaltimokomplikaatioiden ehkäisyssä ei ole vielä osoitettu.

Keskeisenä päätelmänä katsauksessa on, että sepelvaltimokomplikaatioille suuressa riskissä olevien potilaiden varhainen tunnistaminen mahdollistaisi näiden potilaiden tehokkaamman seurannan ja hoidon jo taudin alkuvaiheessa, jotta taudin vakavimpia komplikaatioita voitaisiin ehkäistä entistä paremmin ja parantaa potilaiden ennustetta. Riskitekijöiden tunnistamisen avulla voitaisiin kehittää pisteytysjärjestelmiä riskipotilaiden tunnistamisen avuksi.

Avainsanat: Kawasakin tauti, sepelvaltimokomplikaatiot, riskitekijät, ehkäisy

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Kawasakin tauti	2
2.1	<i>Epidemiologia ja etiologia</i>	2
2.2	<i>Patofysiologia</i>	3
2.3	<i>Diagnostiikka</i>	3
2.4	<i>Hoito</i>	4
3	Sepelvaltimokomplikaatiot	5
3.1	<i>Kawasakin taudin sydänlöydökset</i>	5
3.2	<i>Sepelvaltimokomplikaatioiden diagnostiikka</i>	7
3.3	<i>Sepelvaltimokomplikaatioiden seuranta</i>	7
4	Sepelvaltimokomplikaatioiden riskitekijät	8
4.1	<i>Laboratoriokokeet</i>	8
4.2	<i>Kliiniset tekijät</i>	9
4.3	<i>Epidemiologiset tekijät</i>	11
5	Sepelvaltimokomplikaatioiden ehkäisy	11
5.1	<i>Diagnostiikka</i>	11
5.2	<i>Hoito</i>	12
6	Yhteenveto	14
	Viitteet	17

1 Johdanto

Kawasakin tauti on keskisuurten valtimoiden akuutti vaskuliitti, joka vaurioittaa erityisesti sepelvaltimoita. Tautia esiintyy lähinnä alle 5-vuotiailla lapsilla ja se on tavallisin aasialaisessa väestössä. Suomessa Kawasakin tauti todetaan vuosittain 35-50 lapsella. (Salo 2017.) Taudin etiologia ja patogeneesi ovat vielä suurilta osin tuntemattomia, mutta todennäköisesti jokin laukaiseva tekijä, kuten infektio, aiheuttaa geneettisesti alttiilla henkilöllä immunologisen reaktion, joka johtaa tulehdusreaktioon verisuonissa (Newburger ym. 2016). Kawasakin taudin diagnoosi on kliininen. Tyypillisiä oireita ovat yli 5 päivää kestävä kuume, sidekalvojen verestys, ihottuma, suurentunut kaulan imusolmuke, suuoireet, kuten mansikkakieli, huulien halkeilu ja limakalvojen punoitus sekä raajojen punoitus, turvotus ja hilseily. Diagnostisen haasteen tuovat potilaat, joiden taudinkuva on epätyypillinen eli ei täytä diagnostisia kriteerejä. Kawasakin tautia hoidetaan tavallisesti suonensisäisellä immunoglobuliinilla ja asetyylisalisyylihapolla, mutta uusia hoitokeinoja kehitetään jatkuvasti. Varhainen hoidon aloitus on tärkeää komplikaatioiden ehkäisemiseksi. (McC Crindle ym. 2017.)

Kawasakin taudin vaikeimpia ja eniten kuolleisuutta aiheuttavia komplikaatioita ovat sepelvaltimoiden tulehdusmuutosten aiheuttamat laajentumat ja pullistumat eli aneurysmat, jotka voivat aiheuttaa sydäninfarkteja, sydämen vajaatoimintaa ja muita pitkäaikaisvaikutuksia jopa aikuisikään saakka. Kawasakin tauti onkin yleisin hankinnaisten sydänvikojen aiheuttaja lapsilla kehittyneissä maissa. Sepelvaltimokomplikaatioita kehittyä nykyhoidolla noin 5 %:lle potilaista. (Salo 2017.) Suuressa komplikaatoriskissä olevien potilaiden varhainen tunnistaminen ja aktiivinen hoito voisi kuitenkin potentiaalisesti vähentää sepelvaltimokomplikaatioita entisestään. Siksi sepelvaltimokomplikaatioiden riskitekijät ja ehkäisy ovat olleet tutkimusten kohteena viime vuodet.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on tehdä yleiskatsaus tämän hetkiseen tietoon Kawasakin taudista ja sen sepelvaltimokomplikaatioista, sekä erityisesti selvittää, mitä riskitekijöitä sepelvaltimokomplikaatioille on todettu ja miten niitä voi diagnostisin ja hoidollisin keinoin ehkäistä. Tässä kirjallisessa työssä on käytetty aineistona oppikirjoja ja PubMed -tietokannasta löydettyjä katsausartikkeleita, alkuperäistutkimuksia ja meta-analyseja.

2 Kawasakin tauti

2.1 Epidemiologia ja etiologia

Kawasakin taudin etiologiaa ei tunneta, mutta epidemiologiset tutkimukset viittaavat monitekijäiseen taustaan. Etiologian selviäminen edistäisi varhaisen diagnostiikan ja uusien hoitomuotojen kehittymistä, joten se on kiivaan tutkimuksen kohteena. Yleisin teoria on, että jokin infektiivinen patogeeni aiheuttaa sopivissa ympäristöolosuhteissa geneettisesti alttiilla henkilöillä kliiniseen tautiin johtavan immunologisen reaktion (Newburger ym. 2016, McCrindle ym. 2017, Lo 2020). Geneettiseen taustaan viittaa taudin suurin esiintyvyys aasialaisessa väestössä, erityisesti Japanissa, vaikka tautia tavataan kaikkialla maailmassa ja kaikissa etnisissä ryhmissä. Myös muualla maailmassa Kawasakin tautia esiintyy eniten aasialaista syntyperää olevissa populaatioissa. (Newburger ym. 2016, Hendrich ym. 2018.) Vanhempien ja sisarusten sairastama Kawasakin tauti vaikuttaisi myös olevan riskitekijä taudille. Erityisesti immunologisten signalointireittien geenivariantteja on yhdistetty alttiuteen Kawasakin taudille, mutta selkeää geeniassoosiaatiota ei vielä ole löytynyt. (McCrindle ym. 2017, Hendrich ym. 2018.)

Taudille on tyypillistä, että lähiaikoina samalla alueella useampi lapsi sairastuu, joka voisi viitata infektiiviseen tekijään, vaikka suoraa tarttumista ei ole havaittu. Lisäksi on havaittu vuodenaikoihin liittyvä sykli, jossa taudin esiintymishuippu painottuu talveen ja kevääseen erityisesti pohjoisella pallonpuoliskolla. Samanlainen ilmiö on tavallista hengitysteiden virusinfektioissa. Laajoista tutkimuksista huolimatta yhtä yhdistävää mikrobia ei ole löydetty, joten kyseessä voi olla useampia taudinaiheuttajia. (Newburger ym. 2016, Lo 2020.) Tiettyyn vuodenaikaan liittyvä tapausryppäiden esiintyminen viittaa ympäristötekijöiden vaikutukseen laukaisevana tekijänä (Wood ja Tulloh 2009).

Kawasakin tautiin sairastuvista 80 % on alle 5-vuotiaita. Tämän on epäilty johtuvan immuunijärjestelmän kypsymisestä. Myös alle 6kk ikäisillä, joilla äidiltä saadut vasta-aineet vielä vaikuttavat, tauti on harvinainen. Pojat sairastuvat tyttöjä useammin. (Newburger ym. 2016, McCrindle ym. 2017, Shulman 2018.)

2.2 Patofysiologia

Kawasakin taudin epäselvän etiologian vuoksi myös patofysiologia on vielä monin osin tuntematon. Taudille ominaista on keskisuurten verisuonten tulehdus koko elimistössä, erityisesti sepelvaltimoissa. Immunologisen tulehdusreaktion laukaisee siis jokin tekijä, mahdollisesti hengitysteiden kautta tarttunut virus, sopivissa ympäristöoloissa ja geneettisesti alttiilla henkilöllä. Tarkkaan ei vielä tiedetä, miten immunologiset muutokset johtavat verisuonivaurioon ja miksi erityisesti sepelvaltimot vaurioituvat.

Ruumiinavauksiin perustuvissa tutkimuksissa on viime aikoina pystytty kuvaamaan kolme verisuonien vaurioon johtavaa prosessia, jotka ovat osittain päällekkäisiä. Akuutissa tulehdusvaiheessa tulehdussolukko on neutrofiilipainotteista, ja se aiheuttaa nekrotisoivan ja verisuonen seinämää tuhoavan tulehdusreaktion, joka alkaa endoteelin verhoamasta sisäkerroksesta (intima) leviten keskikerrokseen (adventitia). Toisessa vaiheessa tulehdussolukko koostuu enemmän lymfosyyteistä ja plasm soluista, ja tämä kroonisempi tulehdusreaktio voi jatkua verisuonissa jopa kuukausia. Kolmantena ilmiönä on kuvattu myofibroblastien proliferatiivinen reaktio, joka liittyy sekä akuuttiin että krooniseen tulehdukseen. Sen seurauksena verisuonet voivat ahtautua. (Newburger ym. 2016, McCrindle ym. 2017.) Sepelvaltimoissa voi keskikerroksen lihassolujen ja elastiinisäikeiden vaurioitumisen sekä endoteelisolujen proliferatiivisen tulehduksen seurauksena syntyä pullistumia eli aneurysmia. Tulehdusvaiheen jälkeen verisuonet fibrotisoituvat ja arpeutuvat, jolloin osa aneurysmista voi palautua tai pienentyä. Suuriin aneurysmiin taas muodostuu usein trombeja ja ne voivat repeytyä aiheuttaen sydäninfarktin. Tämän lisäksi myofibroblastien proliferaation jatkuminen voi aiheuttaa kriittisiä ahtaumia. (McCrindle ym. 2017, Lo 2020.)

2.3 Diagnostiikka

Kawasakin taudin diagnostiikkaan ei ole vielä toistaiseksi käytössä spesifejä laboratorioskokeita, joten se perustuu ensisijaisesti kliiniseen kuvaan. Diagnostiset kriteerit eivät kuitenkaan aina täyty, ja Kawasakin taudin mahdollisuus tulisikin pitää mielessä korkeakuumeisella ja huonokuntoisella pikkulapsella tai pitkittyneen kuumeen taustalla. Erityisesti alle 6kk ikäisillä kliininen kuva on usein epätyypillinen. Varhainen diagnostiikka on tärkeää, sillä hoidon viivästyminen on osoitettu johtavan herkemmin taudin vakavampiin

komplikaatioihin, kuten sepelvaltimolaajentumiin. (Salo 2017, Newburger ym. 2016.)

Tyypillisessä Kawasakin taudissa potilaalla on vähintään viisi päivää kestänyt kuume ja oireita vähintään neljästä seuraavista viidestä pääkriteereistä. Suuoireisiin kuuluvat huulten punoitus ja halkeilu, mansikkakieli ja limakalvojen punoitus. Ihottuma voi olla makulopapulaarista ekseemaa, urtikariaa, erythema multiformen tapaista tai diffuusia punoitusta. Silmien tyypioire on molemminpuolinen punoittava sidekalvontulehdus, johon ei liity rähmintää tai vetistystä. Raajojen oireita ovat käsien ja jalkojen punoitus ja turvotus sekä sormenpäiden ja varpaiden ihon hilseily. Suurentuneen imusolmukkeen löytyminen kaulalta kuuluu myös pääkriteereihin. Tyypioireiden lisäksi potilailla voi olla kuitenkin myös monenlaisia muita oireita, kuten oksentelua, ripulia ja vatsakipua sekä synoviitteja ja nivelkipuja. Potilaat ovat selvästi sairaita ja käsittelyherkkiä. Potilailla voidaan todeta myös välikorvantulehdus tai aseptinen meningiitti. Eräs Kawasakin taudille spesifi löydös on iriitti, joka voi löytyä jopa 80 %:lla potilaista. (McC Crindle ym. 2017, Hendrich ym. 2018.)

Diagnostisen ongelman muodostavat epätyypillistä Kawasakin tautia sairastavat, jotka eivät täytä edellä mainittuja kriteerejä. Tällaisissa tapauksissa diagnoosi varmistuu, jos sydämen ultraäänitutkimuksessa on nähtävissä sepelvaltimoiden laajentumia tai poikkeavaa tehostumista. Sepelvaltimomuutokset ilmenevät kuitenkin aikaisintaan viikon sairastamisen jälkeen. Laboratoriolöydökset Kawasakin taudissa ovat melko epäspesifejä ja sopivat mihin tahansa infektioautiin. Potilailla, joilla on pitkittynyt kuume ja mahdollisesti muita Kawasakin tautiin viittaavia löydöksiä, laboratoriotestit voivat kuitenkin vahvistaa Kawasakin taudin epäilyä. Tulehdusreaktioon liittyen CRP ja lasko tavallisesti kohoavat, ja lisäksi on todettavissa leukosytoosia ja valkosolujen erittelylaskennassa vasemmalle siirtymää. Taudin alkuvaiheessa voi olla trombosytopeniaa, mutta edenneessä taudinkuvassa trombosytoosi on tavallisempaa. Lisäksi potilailla voi olla anemiaa ja hypoalbuminemiaa. Maksa-arvot voivat myös kohota ja usein todetaan steriili pyuria. (McC Crindle ym. 2017, Modesti ja Plewa 2020.)

2.4 Hoito

Kawasakin taudin hoidon tavoitteena on vakavimpien komplikaatioiden, sepelvaltimoiden aneurysmien, ehkäiseminen. Tärkeintä on varhainen diagnostiikka ja välitön hoidon aloitus.

Potilaille aloitetaankin suonensisäinen immunoglobuliini 2 mg/kg 10 tunnin infuusiona heti, kun diagnoosi varmistuu. Immunoglobuliinihoito voidaan toistaa, jos kuumeilu jatkuu vielä 36 tunnin jälkeen ensimmäisestä annoksesta. Immunoglobuliinihoito vähentää sepelvaltimoiden tulehdusreaktiota ja siten ehkäisee sepelvaltimoiden laajentumia. Lisäksi potilaille aloitetaan ensi vaiheen hoitona asetyyllisalisyylihappo, joka vaikuttaa myös tulehdusreaktiota hillitsevästi ja ehkäisee tromboosien muodostumista. Asetyyllisalisyylihapon ei ole kuitenkaan havaittu ehkäisevän sepelvaltimokomplikaatioita. (Saguil ja Fargo 2015, Modesti ja Plewa 2020.) Yhdysvalloissa asetyyllisalisyylihapon annos on 80-100 mg/kg/vrk kuuden tunnin välein annosteltuna. Euroopassa ja Japanissa annos on 30-50 mg/kg/vrk Reyen oireyhtymän riskin vähentämiseksi. Korkea-annoksista aspiriinihoitoa jatketaan, kunnes potilas on ollut kuumeeton vähintään 48-72 tuntia. Tämän jälkeen aspiriinia jatketaan matalammalla annoksella 3-6 mg/kg/vrk, kunnes sepelvaltimomuutoksia ei ole enää nähtävissä. Jos potilaalla todetaan sepelvaltimoiden aneurysmia, aloitetaan usein rinnalle myös varfariinihoito. (McC Crindle ym. 2017.)

Kortikosteroidien roolista Kawasakin taudin hoidossa on ristiriitaista tutkimusnäyttöä. Kortikosteroidin aloittamista suositellaan nykyisin, jos immunoglobuliinihoito joudutaan uusimaan resistenteissa tapauksissa, sekä jo hoidon alkuvaiheessa suuren riskin potilaille. Kortikosteroidien rutiininomaista käyttöä kaikille potilaille tulisi kuitenkin vielä toistaiseksi välttää. TNF- α -estäjää infliksimabia käytetään immunoglobuliinihoidolle resistenteissa tapauksissa. (Salo 2017, McC Crindle ym. 2017.)

3 Sepelvaltimokomplikaatiot

3.1 Kawasakin taudin sydänlöydökset

Sydänkomplikaatiot ovat vaikeimpia ja eniten kuolleisuutta aiheuttavia tekijöitä Kawasakin taudissa. Välittömän kuolleisuuden ja pitkäaikaissairastavuuden vähentämisen kannalta niiden varhainen tunnistaminen on tärkeää. Kawasakin tauti voi aiheuttaa tulehdusreaktion sepelvaltimoiden lisäksi myös myokardiumiin, perikardiumiin ja läppien endokardiumiin. (McC Crindle ym. 2017.) Sepelvaltimokomplikaatioita kehittyy hoitamattomana 15-25 %:lle tapauksista. Nykyhoidolla esiintyvyys on kuitenkin alle 5 %. (Salo 2017.)

Sepelvaltimoiden inflammaatio Kawasakin taudissa voi johtaa niiden laajentumiseen tai edelleen eri kokoihin sepelvaltimoiden aneurysmiin. Lieväasteinen sepelvaltimoiden laajentuminen on tavallista, mutta se on yleensä seurannassa täysin palautuva muutos, eikä aiheuta suurentunutta sydänkomplikaatioiden riskiä. Aneurysmiin voi kuitenkin muodostua trombeja hidastuneen verenvirtauksen ja inflammaation aiheuttaman trombosytoosin, endoteelivaurion ja trombosyyttifunktion muutoksen seurauksena. Trombimassa voi johtaa sepelvaltimon tukkeutumiseen ja akuuttiin sydäninfarktiin. Komplikaatoriski suurenee riippuen siitä, kuinka kookkaasta aneurysmasta on kyse. Suurin tromboosiriski on yli 8mm jättianeurysmissa. Lisäksi harvinaisissa tapauksissa suuri aneurysma voi jopa revetä akuutissa vaiheessa aiheuttaen sydäninfarktin ja tamponaation. Kawasakin tautia sairastavien sepelvaltimoiden tiheä seuranta ultraäänitutkimuksella on tärkeää, koska sepelvaltimoiden muutokset eivät usein aiheuta mitään oireita ennen mahdollista sydäninfarktia. Sydäninfarkti ilmenee pikkulapsilla epäspesifein ja vähäisin oirein, ja sitä tulisi osata epäillä huonontuneen yleistilan taustalla Kawasakin tautia sairastavilla. (McC Crindle ym. 2017.)

Akuuttien komplikaatioiden lisäksi sepelvaltimoiden aneurysmiin liittyy pitkäaikaisongelmia. Akuutin vaiheen jälkeen aneurysmien palautumisvaiheessa ne alkavat fibrotisoitua ja arpeutua, joka voi ahtauttaa sepelvaltimoita erityisesti laajentumasta distalisemmin. Lisäksi arpeutumisvaiheessa alkaa sepelvaltimoiden lihaskerroksen proliferaatio, joka voi aiheuttaa kriittistenkin ahtaumien muodostumisen kuukausia taudin sairastamisen jälkeen. Proliferaation seurauksena sepelvaltimon seinämä jää epänormaaliksi rakenteeltaan ja toiminnaltaan, vaikka sen läpimitta palaisikin ennalleen. Suurikokoisten aneurysmien palautuminen entiseen läpimittaan on epätodennäköistä. Sydäninfarktirisiki on suurimmillaan 1-2 vuotta taudista, mutta sepelvaltimoihin jäävät rakenteelliset muutokset aiheuttavat Kawasakin taudin sairastaneille elinikäisen suurentuneen riskin sepelvaltimoiden ahtaumiselle ja iskeemisille tapahtumille. (Newburger ym. 2016, Wood ja Tulloh 2009.)

Sepelvaltimoiden laajentumia tavallisempi Kawasakin taudin sydänkomplikaatio on myokardiitti. Histologisten tutkimusten mukaan myokardiittia esiintyy valtaosassa tapauksista taudin akuutissa vaiheessa (Soni ym. 2020). Suurimmalla osalla potilaista myokardiitti on oireeton, mutta se voi aiheuttaa vaikeankin sydämen vajaatoiminnan. Myokardiittiin liittyviä löydöksiä ovat takykardia, kammioagaloppi diastolisen vajaatoiminnan seurauksena ja erilaiset EKG-muutokset (S-T-tason muutokset, pidentynyt PQ- ja QT-aika, R-

ja T-aaltojen madaltuminen). Useimmiten myokardiitti ja siihen liittyvä vajaatoiminta ohittuvat nopeasti hoidon myötä eivätkä aiheuta pitkäaikaisvaikutuksia sydämen toiminnalle. (Dionne ja Dahdah 2017.)

Perikardiumnestettä esiintyy melko yleisesti perikardiittiin liittyen, mutta sen määrä on yleensä vähäinen ja se aiheuttaa harvoin hankausääntä tai tamponaation uhkaa. Läppien inflammaatio voi aiheuttaa läppävuotoja, tavallisimmin mitraaliläppään. Lisäksi Kawasakin tautiin voi liittyä aortan tyven laajentuma, joka voi aiheuttaa aorttaläpän vuotoa. (McCrindle ym. 2017.)

3.2 Sepelvaltimokomplikaatioiden diagnostiikka

Ensisijainen tutkimus Kawasakin taudin diagnoosin jälkeen on sydämen ultraäänitutkimus. Sepelvaltimolaajentumat ultraäänitutkimuksessa vahvistavat diagnoosin. Laajentumia ei akuuttivaiheessa ole välttämättä vielä nähtävissä, mutta sepelvaltimoiden seinämät voivat olla runsaskaikuisia. Ultraäänitutkimus tulisikin toistaa viimeistään viikon kuluttua diagnoosista, jotta myöhemmin kehittyneet sepelvaltimolaajentumat voidaan todeta. Jälkitarkastuksessa 4-6 viikon kohdalla taudin alusta määritetään jatkoseurannan tarve jäljelle jääneiden sepelvaltimomuutosten perusteella. (Salo 2017.)

Tyypillisimmät paikat sepelvaltimoiden laajentumille ovat vasemman eteen laskevan haaran (LAD) ja oikean sepelvaltimon (RCA) tyvessä. Tulehdukselliset muutokset alkavat useimmiten sepelvaltimoiden tyvestä, ja leviävät sitten distalisemmin. (McCrindle ym. 2017.) Sepelvaltimoiden laajentumien luokitteluun on käytössä erilaisia menetelmiä. Suomessa sepelvaltimoiden läpimitta suhteutetaan lapsen kokoon standardideviaationa (Salo 2017). Standardideviaatio ilmoitetaan z-arvona. Sepelvaltimon laajentumassa ilman aneurysmaa z-arvo on 2-2,5. Pienissä aneurysmissa z-arvo on 2,5-5, keskisuurissa 5-10 ja suurissa aneurysmissa z-arvo on yli 10 tai sepelvaltimon läpimitta on yli 8 mm. (McCrindle ym. 2017.)

3.3 Sepelvaltimokomplikaatioiden seuranta

Sydämen ultraäänitutkimus on riittävän sensitiivinen sepelvaltimoiden laajentumien havaitsemisessa erityisesti pikkulapsilla. Potilaiden jatkoseurannassa on kuitenkin tärkeää

havaita laajentumien lisäksi mahdollisten ahtautumien ja trombien muodostuminen, jossa ultraäänitutkimus ei ole tarpeeksi sensitiivinen erityisesti lapsen kasvaessa. Siksi seurannassa käytetään myös tietokonetomografia- ja magneettikuvausta sekä sepelvaltimoiden varjoainekuvausta eli angiografiaa. (Newburger ym. 2016.) Kuten edellä todettiin, diagnoosivaiheen jälkeen ultraäänitutkimus tulisi toistaa alkuvaiheessa ainakin viikon ja neljän viikon kohdalla taudin alusta mahdollisten sepelvaltimokomplikaatioiden toteamiseksi. Jos potilaalla todetaan aneurysmia, ultraäänitutkimus kannattaa tehdä tiheämmin alkuvaiheessa aneurysmien kasvunopeuden määrittämiseksi. Jos potilaalla on ollut korkeintaan lieviä, täysin palautuneita sepelvaltimomuutoksia, riittää jatkossa ultraäänikontrolli vuoden kohdalla. Jos taas potilaalla on todettu aneurysmia, tulisi ultraäänitutkimuksen ja EKG:n lisäksi tehdä rasisuskoe ja TT- tai angiografiatutkimus mahdollisten ahtaumien toteamiseksi viimeistään vuoden kuluttua diagnoosista. (Salo 2017.)

4 Sepelvaltimokomplikaatioiden riskitekijät

4.1 Laboratoriokokeet

Epidemiologisissa tutkimuksissa on löydetty runsaasti suureen sepelvaltimokomplikaatioiden riskiin viittaavia laboratorioarvoja, mutta ne ovat pääosin epäspesifejä, tulehdukselliseen aktiviteettiin viittaavia löydöksiä. Spesifejä laboratorioarvoja sepelvaltimovaurioille tai niiden riskille ei vielä toistaiseksi ole. Riskipotilaille spesifin laboratorioarvon löytyminen helpottaisi näiden potilaiden varhaista tunnistamista.

Kawasakin taudin sepelvaltimokomplikaatiot johtuvat tulehduksellisista muutoksista sepelvaltimoiden seinämissä, joten tulehdusreaktion voimakkuutta kuvaavat laboratoriokokeet ovat luonnollisesti tärkeitä sepelvaltimomuutosten riskiä arvioitaessa. Vauriot sepelvaltimoiden seinämissä ovat sitä todennäköisempiä mitä voimakkaampaan tulehdusvasteeseen laboratoriokokeet viittaavat. Tulehdusreaktion voimakkuutta kuvaavia laboratorioarvoja on runsaasti, ja lähes kaikilla on todettu jonkinlainen yhteys sepelvaltimokomplikaatioihin. Melko vahvaa näyttöä löytyy sille, että korkea C-reaktiivinen proteiini (CRP) diagnoosivaiheessa on riskitekijä sepelvaltimokomplikaatioiden muodostumiselle (Yan ym. 2019). Myös korkea lasko vaikuttaisi olevan itsenäinen riskitekijä (Ghelani ym. 2013). Suuren riskin potilailla on usein akuuttivaiheessa anemiaa,

trombosytopeniaa ja leukosytoosia inflammaatioon liittyen (Beiser ym. 1998). Seerumin albumiiniarvo kuvastaa tulehdusreaktion voimakkuutta, koska tulehdusreaktiossa erittyvät sytokiinit aiheuttavat endoteelivaurion kautta albumiinin siirtymisen verisuonten ulkopuolelle sekä estävät albumiinin synteesiä maksassa (Pettersson 2001). Albumiiniarvon onkin todettu olevan matalampi niillä potilailla, joilla on suurempi riski sepelvaltimokomplikaatioihin (Ghelani ym. 2013, McCrindle ym. 2007). Riskipotilailla on todettu enemmän hyponatremiaa, hypokalemiaa ja korkeampia maksa-arvoja. Seerumin immunoglobuliiniarvoilla on myös merkitystä. Matalat IgM- ja IgG-arvot diagnoosivaiheessa viittaavat suurentuneeseen sepelvaltimokomplikaatioiden riskiin, mutta myöhemmässä vaiheessa taas korkeat IgG- ja IgA-arvot ovat yhteydessä sepelvaltimokomplikaatioihin. Seerumin sytokiiniarvoista koholla olevat IL-6, IL-8 ja TNF- α viittaavat myös suurentuneeseen riskiin. (McCrindle ym. 2007, Sawaji ym. 1998.)

Seerumin NT-proBNP eli natriureettinen propeptidi kohoaa, kun sydänlihas venyytyy ja sitä käytetään yleisesti esimerkiksi sydämen vajaatoiminnan diagnostiikassa. Kawasakin taudissa NT-proBNP on lupaava spesifi merkkiaine sydänkomplikaatioille. Vuonna 2013 tehdyssä tutkimuksessa Yoshimura ym. osoittivat, että NT-proBNP oli merkitsevästi enemmän koholla potilailla, joille kehittyi sepelvaltimokomplikaatioita. Näillä potilailla oli myös enemmän resistenssiä immunoglobuliinihoidolle, joka itsessään lisää sepelvaltimokomplikaatioiden riskiä. Myös viime vuosien kattavat meta-analyysit viittaavat siihen, että diagnoosivaiheessa koholla oleva NT-proBNP olisi riskitekijä sepelvaltimokomplikaatioille, mutta lisätutkimukset aiheesta ovat vielä tarpeen asian vahvistamiseksi (Zheng ym. 2020, Yu ym. 2016).

4.2 Kliiniset tekijät

Kawasakin taudin diagnoosi on vielä toistaiseksi kliininen ja perustuu tyypillisten oireiden määrittämiin diagnostisiin kriteereihin. Merkittävällä osalla potilaista taudinkuva on kuitenkin epätyypillinen eli ei täytä diagnostisia kriteerejä. Epätyypillinen taudinkuva vaikeuttaa diagnoosin tekemistä ja voi johtaa merkittäviinkin hoitoviiveisiin. Usein epätyypillisessä oirekuvassa Kawasakin taudin diagnoosi saadaan vasta kun sepelvaltimon laajentuma on nähtävissä ultraäänitutkimuksessa. Hoidon aloituksen myöhästyminen lisää sepelvaltimokomplikaatioiden riskiä. Epätyypillinen taudinkuva onkin yksi merkittävimmistä riskitekijöistä sepelvaltimokomplikaatioille, tutkimusten mukaan erityisesti alle 12

kuukauden ikäisillä ja aasialaisella populaatiolla. (Ha ym. 2013.) Nykyään on kehitetty uusia kriteereitä ja pisteytysjärjestelmiä epätyypillisen taudinkuvan tunnistamiseen, joka onkin vähentänyt sepelvaltimokomplikaatioiden määrää epätyypillistä Kawasakin tautia sairastavilla, sillä hoito saadaan aloitettua riittävän aikaisin. Epätyypillinen taudinkuva on silti edelleen riskitekijä tyypillistä Kawasakin tautia sairastaviin nähden. (Nomura ym. 2020.)

Immunoglobuliinihoito on tärkein sepelvaltimokomplikaatioita ehkäisevä hoidollinen tekijä, joka on vähentänyt sepelvaltimokomplikaatioiden esiintymistä merkittävästi. Immunoglobuliinihoito hillitsee elimistön tulehdusreaktiota, ja siten ehkäisee sepelvaltimoiden vaurioitumista. Hoidon ajoitus on kuitenkin tärkeää, jotta se olisi riittävän tehokasta. Sepelvaltimoiden laajentumat kehittyvät yleensä 7-10 päivää oireiden alusta, joten hoito tulisikin aloittaa heti, kun herää epäily Kawasakin taudista. Sepelvaltimokomplikaatioiden riski nousee selkeästi, jos immunoglobuliinihoito aloitetaan yli 10 päivää oireiden alusta. (Yan ym. 2019.) Kliinisesti selkein merkki Kawasakin taudin aktiivisuudesta on kuume. Myöhäiseen hoidon aloitukseen liittyen tutkimuksissa on todettu, että pitkään kestänyt kuume ennen hoidon aloitusta on merkittävä riskitekijä sepelvaltimomuutoksille. Raja-arvona selkeästi suurentuneelle riskille on määritetty 7 kuumepäivää ennen hoidon aloitusta. Lisäksi pitkittynyt ja uusiutunut kuumeilu hoidon jälkeen on riskitekijä. Merkittävin ero sepelvaltimokomplikaatioiden riskin lisääntymisessä on niillä potilailla, joilla kuumeen kokonaiskesto on yli 8 päivää. (Kim ym. 2007.) Pitkittyneen taudinkuvan lisäksi myös uusiutunut Kawasakin tauti on riskitekijä sepelvaltimokomplikaatioille (Nakamura ym. 1998).

Immunoglobuliinihoito ei kuitenkaan tehoa kaikilla potilailla, vaan jopa viidesosalla potilaista oireet jatkuvat immunoglobuliini-infuusion (IVIG) jälkeen. Syytä tähän ei tiedetä, mutta sen epäillään liittyvän geneettisiin eroavaisuuksiin immuunivasteessa. IVIG-resistenssi tarkoittaa sitä, että potilaan kuumeilu jatkuu vähintään 36 tuntia infuusion jälkeen. (McCrindle ym. 2017.) Resistenssi immunoglobuliinihoidolle on selkeä riskitekijä sepelvaltimokomplikaatioille. Riski saada vaikeampia sepelvaltimokomplikaatioita on myös suurempi ja nämä potilaat ovat erityisessä riskissä saada jättianeurysmia. (Yan ym. 2019, Uehara ym. 2008.) Riskitekijät IVIG-resistenssille ovat osittain samoja sepelvaltimokomplikaatioiden riskitekijöiden kanssa, kuten miessukupuoli, koholla oleva CRP ja ALAT, hypoalbuminemia ja uusiutuva Kawasakin tauti. Lisäksi IVIG-hoidon aloittamisen

ennen viidettä sairastamispäivää on todettu olevan yhteydessä hoitoresistentteihin tapauksiin. (Sleeper ym. 2011, Uehara ym. 2008.)

Sepelvaltimoiden aneurysmat syntyvät yleensä vasta taudin toisella tai kolmannella viikolla, mutta tätä ennen todetut muut löydökset sydämen ultraäänitutkimuksessa voivat ennakoida aneurysmien ilmaantumista myöhemmin. Vuonna 2011 Printz ym. tekemässä tutkimuksessa diagnosoivaiheessa todetuilla vasemman kammion systolisella vajaatoiminnalla, mitraaliläpän vuodolla ja aortan tyven laajentumalla havaittiin yhteys suurempaan sepelvaltimolaajentumarisktiin taudin myöhemmässä vaiheessa.

4.3 Epidemiologiset tekijät

Ikä vaikuttaa tutkimusten perusteella sepelvaltimokomplikaatioiden vakavuuteen. Cameron ym. (2019) vertailivat tutkimuksessaan alle vuoden ikäisten sepelvaltimokomplikaatioiden esiintyvyyttä vanhempiin lapsiin nähden. Tutkimuksessa todettiin, että alle vuoden ikäiset lapset saivat suurempia ja vakavampia sepelvaltimolaajentumia ja aneurysmia kuin sitä vanhemmat. Myös Salgado ym. (2017) osoittivat tutkimuksessaan, että alle 6kk ikäisillä oli suurempi riski saada sepelvaltimoiden aneurysmia kuin vanhemmilla lapsilla. Alle 6kk ikäisillä lapsilla taudinkuva on useammin epätyypillinen, joka aiheuttaa diagnostista viivettä ja siten lisää sepelvaltimokomplikaatioiden riskiä. Kuitenkin molemmissa tutkimuksissa suurin osa lapsista sai hoitoa alle 10 vuorokauden sisällä oireiden alusta, joten ikää voidaan pitää myös itsenäisenä riskitekijänä. Tiivis seuranta sepelvaltimoiden aneurysmien varalta onkin erityisen tärkeää tässä ikäryhmässä.

Tutkimuksissa on myös havaittu ero sukupuolten välillä. Kawasakin tauti on yleisempi pojilla kuin tytöillä, mutta myös siihen suhteutettuna sepelvaltimokomplikaatiot ovat pojilla yleisempiä. On viitteitä siitä, että tämä ero johtuisi geneettisistä eroavaisuuksista immuunivasteessa sukupuolten välillä. Toisaalta pojilla on todettu olevan myös suuremmat sepelvaltimot, joka voi aiheuttaa tilastollista harhaa. (Yan ym. 2019.)

5 Sepelvaltimokomplikaatioiden ehkäisy

5.1 Diagnostiikka

Sepelvaltimokomplikaatiot aiheuttavat Kawasakin taudin vakavimmat seuraukset, ja niiden ehkäisy olisikin tärkein tautitaakkaa vähentävä asia. Epidemiologiisiin riskitekijöihin ja laboratorioarvoihin ei voida vaikuttaa, mutta näiden perusteella riskiryhmään kuuluvia potilaita voidaan seurata tiheämmin sepelvaltimokomplikaatioiden varhaisen toteamisen varalta. Sen sijaan varhaisella diagnostiikalla ja erilaisilla hoidollisilla interventioilla voidaan ehkäistä sepelvaltimomuutosten muodostumista.

Epätypillinen taudinkuva on diagnostinen haaste ja viivästyttää usein hoidon aloitusta. American Heart Association (AHA) on kehittänyt uuden mallin, jonka avulla myös diagnostisten kriteerien ulkopuolelle jäävät potilaat tunnistetaan nykyään aikaisemmin. Jos potilaalla on yli 5 päivää kestäneen kuumeen lisäksi kaksi Kawasakin taudin tyyppioiretta ja tyyppilliset löydökset joko laboratorikokeissa tai sydämen ultraäänitutkimuksessa, immunoglobuliinihoidon aloitus empiirisesti on perustelua. Tyyppillisiä laboratoriolöydöksiä ovat koholla oleva CRP ja lasko, leukosytoosi, anemia, hypoalbuminemia, koholla oleva ALAT, trombosytoosi ja pyuria. Ultraäänilöydöksiä taas ovat sepelvaltimon laajenema, verisuonten seinämien poikkeava tehostuminen, vasemman kammion systolinen vajaatoiminta, mitraaliläpän vuoto ja perikardiumneste. (McCrinkle ym. 2017.) Varhaisemmalla diagnostiikalla sepelvaltimokomplikaatioiden määrä on vähentynyt epätypillisistä taudinkuvaa sairastavilla (Nomura ym. 2020).

5.2 Hoito

Immunoglobuliinihoidosta sepelvaltimokomplikaatioiden vähentämisessä löytyy paljon tutkimusnäyttöä. Newburger ym. (1986) tekemässä tutkimuksessa sepelvaltimokomplikaatioiden esiintyvyys kontrolliryhmässä oli 23 % neljän viikon kohdalla, kun taas ryhmässä, joka sai neljä infuusiota matala-annoksista IVIG-hoitoa, sepelvaltimokomplikaatioita tuli vain 8 %:lle tutkittavista. Jatkotutkimuksessa (Newburger ym. 1991) verrattiin matala-annoksisen ja korkea-annoksisen IVIG-hoidon tehoa, jolloin sepelvaltimokomplikaatioiden esiintyvyys putosi yksittäisen korkea-annoksisen IVIG-hoidon seurauksena 4 %:iin. Immunoglobuliinihoito kannattaa aloittaa heti diagnoosin varmistuttua parhaimman hoitotuloksen saamiseksi, koska varhainen hoito ehkäisee sepelvaltimokomplikaatioita. Hoidon aloittaminen 5-7 päivän kuluessa oireiden alkamisesta vähentää sepelvaltimoiden aneurysmien muodostumisen riskiä 25 %:sta jopa 3-5 %:iin. (Modesti ja Plewa 2020.)

Immunoglobuliinihoidon rajoituksena on se, että joka viidennellä potilaista on resistenssiä hoidolle. Japanissa on kehitetty useita riskipisteisiin perustuvia järjestelmiä, joilla on voitu ennustaa IVIG-resistenssiä aasialaisessa populaatiossa. Pisteytysjärjestelmien avulla on pystytty hyvinkin tarkasti tunnistamaan varhain ne potilaat, jotka todennäköisesti tarvitsevat immunoglobuliinihoidon lisäksi muuta hoitoa. Ajoissa aloitettu tehostettu hoito on vähentänyt sepelvaltimokomplikaatioita korkean riskin potilailla. Pisteytysjärjestelmät eivät kuitenkaan ole riittävän tarkkoja muissa etnisissä ryhmissä, kuten pohjoisamerikkalaisessa populaatiossa, joten uusien pisteytysjärjestelmien kehittäminen IVIG-resistenssille riskissä oleville potilaille on tarpeen. (Sleeper ym. 2011.)

Tehokkaimmasta hoitomuodosta IVIG-resistenteillä potilailla ei ole vielä varmuutta, koska niiden tehosta ei ole tehty riittävästi vertailevia tutkimuksia. Yleisimmin suositellaan immunoglobuliini-infuusion uusimista samalla hoitoannoksella, jos potilaan kuumeilu jatkuu yli 36 tuntia ensimmäisestä annoksesta. IVIG-hoidon uusimisen tehosta sepelvaltimokomplikaatioiden ehkäisyssä ei ole tehty randomisoituja tutkimuksia, mutta retrospektiivisissä tutkimuksissa sen teho on ollut ilmeinen. (McCrinkle ym. 2017.) Kortikosteroidit ovat toinen yleisesti käytetty lääkeryhmä IVIG-resistenteillä potilailla. Kortikosteroidihoitoa ja uusittua IVIG-hoitoa vertailevia tutkimuksia on tehty paljon, mutta niiden tehossa komplikaatioiden ehkäisyssä ei ole havaittu merkittävää eroa. Esimerkiksi Yang ym. tutkimuksessa vuonna 2015 kortikosteroidihoito laski toistettua IVIG-hoitoa tehokkaammin kuumetta, mutta sepelvaltimokomplikaatioiden esiintyvyydessä ei ollut merkittävää eroa. Kortikosteroidien käyttöä IVIG-hoidon uusimisen sijaan ei siis suositella, mutta kortikosteroidihoitoon ja immunoglobuliinihoidon yhdistelmä saattaa olla kumpaakin yksittäistä hoitomuotoa tehokkaampi sepelvaltimokomplikaatioiden ehkäisyssä (Kobayashi ym. 2013). Kolmas immunoglobuliinihoidolle resistenteille potilaille käytetty hoitomuoto on infliksimabi, joka on TNF- α :n monoklonaalinen vasta-aine. TNF- α on tulehdusreaktiossa erittyvä sytokiini, jonka pitoisuus on todettu olevan korkeampi potilailla, joille kehittyy sepelvaltimokomplikaatioita. Infliksimabin on tutkimuksissa ollut yhtä tehokas kuin uusittu IVIG-hoito ehkäisemään sepelvaltimokomplikaatioita IVIG-resistenteissä tapauksissa. Sitä voidaan käyttää turvallisesti vaihtoehtona uudelle IVIG-hoidolle. (Mori ym. 2012, Son ym. 2011, Burns ym. 2008.)

Kortikosteroidien käyttö yleisesti Kawasakin taudin hoidossa ei ole vielä vakiintunutta, koska niiden hyödyistä on ristiriitaista tutkimusnäyttöä. Nykyiset hoitosuositukset suosittelevat kortikosteroidien käyttöä lähinnä hoitoresistenteissä tapauksissa, mutta ne saattavat olla tehokkaita jo varhaisemmassakin vaiheessa aloitettuna erityisesti suuren riskin potilailla. Viime vuosien laajoissa meta-analyyseissa oli näyttöä siitä, että kortikosteroidihoidon aloittaminen jo taudin akuutissa vaiheessa vähentää sepelvaltimokomplikaatioita ja lyhentää kliinisten oireiden ja sairaalahoidon kestoa. Suurin hyöty saatiin, kun kortikosteroidihoito aloitettiin riittävän aikaisin ja suuren komplikaatoriskin potilailla. (Wardle ym. 2017, Chen ym. 2016.) Ongelmana on edelleen näiden suuressa riskissä olevien potilaiden tunnistaminen, jotka hyötyisivät aikaisesta kortikosteroidihoidosta.

Hyvin vaikeissa tautitapauksissa, jos immunoglobuliinihoito, kortikosteroidit ja infliksimabi eivät auta, on tarjolla vaihtoehtoisia hoitomuotoja, jotka ovat vielä tutkimusvaiheessa. Syklosporiini on kalsineuriinestäjiin kuuluva immunosuppressiivinen lääkeaine, jonka tehosta vaikean Kawasakin taudin hoidossa on muutamia tutkimuksia, joissa se on osoittautunut tehokkaaksi. Anakinra on interleukiini-1-reseptoriantagonisti, jota on onnistuneesti käytetty vaikeissa Kawasakin taudin tapauksissa. Tutkimuksia on käynnissä sen tehon tarkemmaksi määrittämiseksi. Etanersepti on infliksimabin kaltainen TNF- α -estäjä, jonka käytöstä on myös alustavia tutkimuksia. Myös atorvastatiinin anti-inflammatorinen ja antioksidatiivinen teho on mielenkiinnon kohteena. Uusien lääkkeiden tehosta sepelvaltimokomplikaatioiden ehkäisyssä ei kuitenkaan ole vielä tutkimuksia. (Soni ym. 2020, McCrindle ym. 2017.)

6 Yhteenveto

Kawasakin tautiin liittyvissä tutkimuksissa on jo pitkään ollut tavoitteena löytää riskitekijöitä sepelvaltimokomplikaatioille, koska se mahdollistaisi suuressa riskissä olevien potilaiden varhaisen tunnistamisen, jotta heitä voitaisiin hoitaa jo alkuvaiheessa tehokkaammin ja seurata ultraäänitutkimuksin tiheämmin. Näin voitaisiin ehkäistä taudin vaikeimpia komplikaatioita ja parantaa potilaiden ennustetta.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa käytetyssä aineistossa sepelvaltimokomplikaatioiden riskiä mahdollisesti lisääviä laboratorioarvoja oli runsaasti, mutta suurin osa niistä oli epäspesifejä

ja tutkimuksissa oli ristiriitaisia tuloksia niiden merkittävyydestä. Yleisenä johtopäätöksenä vaikuttaisi olevan, että sepelvaltimokomplikaatioille suuressa riskissä ovat potilaat, joilla on diagnoosivaiheessa laboratoriotestien perusteella erityisen voimakas elimistön tulehdusvaste. Tulehdukselliseen aktiviteettiin viittaavat korkea CRP ja lasko, leukosytoosi, anemia, trombosytopenia, hypoalbuminemia, matalat immunoglobuliiniarvot ja korkeat sytokiiniarvot. (Yan ym. 2019, Ghelani ym. 2013, McCrindle ym. 2007, Beiser ym. 1998, Sawaji ym. 1998.) Erityisen vahva näyttö oli matalasta albumiiniarvosta diagnoosivaiheessa (Ghelani ym. 2013, McCrindle ym. 2007). NT-proBNP on lupaava sydänspesifi merkkiaine suurentuneelle sepelvaltimokomplikaatioiden riskille (Zheng ym. 2020, Yu ym. 2016, Yoshimura ym. 2013.)

Selkein riskitekijä sepelvaltimokomplikaatioille vaikuttaisi olevan taudin pitkä kesto ennen hoidon aloitusta tai hoidolle saatua vastetta. Erityisesti kuumeen pitkä kokonaiskesto on yhteydessä suurentuneeseen komplikaatorisktiin, koska se kertoo taudin tulehduksellisesta aktiviteetista, joka altistaa sepelvaltimomuutoksille (Kim ym. 2007). Sepelvaltimokomplikaatiot muodostuvat yleensä 7-10 päivää oireiden alusta, joten niiden riski kasvaa merkittävästi, jos hoito aloitetaan vasta sen jälkeen (Yan ym. 2019). Hoidon aloitusta viivästyttää selkeimmin epätyypillisen taudinkuvan aiheuttama diagnostinen viive (Ha ym. 2013). Immunoglobuliinihoidolle resistentillä potilailla kuumeilu jatkuu IVIG-hoidon jälkeen tai uusiutuu nopeasti, joka on merkittävä sepelvaltimokomplikaatioiden riskitekijä (Yan ym. 2019, Uehara ym. 2008). Myös samalla potilaalla uusiutunut Kawasakin tauti on riskitekijä sepelvaltimokomplikaatioille (Nakamura ym. 1998). Diagnoosivaiheessa ultraäänitutkimuksessa todetut sydämen rakenteelliset ja toiminnalliset muutokset ovat myös riskitekijä myöhemmille komplikaatioille (Printz ym. 2011). Epidemiologisiksi riskitekijöiksi sepelvaltimokomplikaatioille on tunnistettu alle 6kk ikä ja miessukupuoli (Cameron ym. 2019, Yan ym. 2019, Salgado ym. 2017).

Sepelvaltimokomplikaatioiden ehkäisyssä tärkeintä on tunnistaa Kawasakin tautia sairastavat potilaat varhain ja aloittaa asianmukainen hoito heti. Paras teho saadaan, kun hoito aloitetaan 5-7 päivää oireiden alusta (Modesti ja Plewa 2020). Epätyypillinen taudinkuva on aikaisemmin aiheuttanut diagnostista haastetta ja hoitoviivettä, mutta nykyisin käytössä olevan pisteytysjärjestelmän avulla tunnistetaan aikaisemmin potilaat, jotka eivät täytä diagnostisia kriteerejä (McCrindle ym. 2017). Epätyypillistä taudinkuvaa sairastavien riski

sepelvaltimokomplikaatioille onkin vähentynyt varhaisen diagnostiikan ansiosta (Nomura ym. 2020). Hyvässä ajoin aloitettu suonensisäinen immunoglobuliinihoito ehkäisee sepelvaltimokomplikaatioita, mutta merkittävä osa potilaista ei saa hoitovastetta immunoglobuliinille. Resistenteissa tapauksissa immunoglobuliinihoito usein uusitaan nykysuositusten mukaan, mutta vaihtoehtona on myös TNF- α estäjä infliksimabi, jonka on todettu olevan yhtä tehokas. (McC Crindle ym. 2017, Mori ym. 2012, Son ym. 2011, Burns ym. 2008.) Lupaavaa tutkimusnäyttöä on siitä, että hoitoresistenteilla potilailla kortikosteroidien yhdistäminen immunoglobuliinihoitoon ehkäisee komplikaatioita (Kobayashi ym. 2013). Lisäksi uutta näyttöä on siitä, että erityisesti suuren riskin potilailla kortikosteroidin liittäminen hoitoon jo alkuvaiheessa vähentäisi sepelvaltimokomplikaatioita (Wardle ym. 2017, Chen ym. 2016). Monia uusia biologisia lääkkeitä on tutkimusvaiheessa vaikeimpiin tautitapauksiin.

Sepelvaltimokomplikaatioiden riskitekijöistä on tehty paljon epidemiologisia tutkimuksia, mutta monet aiheeseen liittyvät tutkimukset ovat tehty vain japanilaisessa populaatiossa, eivätkä ole siten yleistettävissä maailmanlaajuisesti. Riskitekijöiden parempi tunnistaminen mahdollistaisi riskipisteytysjärjestelmien kehittämisen sellaisten potilaiden tunnistamiseksi, jotka ovat riskissä sepelvaltimokomplikaatioille tai immunoglobuliinihoidon resistenssille ja näitä potilaita voitaisiin hoitaa alkuvaiheessa tehokkaammin kuin standardihoidolla. Näin sepelvaltimokomplikaatiota voitaisiin jatkossa ehkäistä entistä paremmin.

Viitteet

Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol.* 1998 1;81(9):1116-20.

Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, Melish ME, Jackson MA, Asmar BI, Lang DJ, Connor JD, Capparelli EV, Keen ML, Mamun K, Keenan GF, Ramilo O. Infliximab treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2008 153(6):833-8.

Cameron SA, Carr M, Pahl E, DeMarais N, Shulman ST, Rowley AH. Coronary artery aneurysms are more severe in infants than in older children with Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2019;104(5):451–5.

Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, Zhou T, Wang Z, Martinek M, Pürerfellner H, Liu S, Krucoff MW. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2016 1;170(12):1156-1163.

Dionne A, Dahdah N. Myocarditis and Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2017;21(1):45–9.

Ghelani SJ, Kwatra NS, Spurney CF. Can Coronary Artery Involvement in Kawasaki Disease be Predicted? *Diagnostics (Basel).* 2013 26;3(2):232-43.

Ha, KS., Jang, G., Lee, J. et al. Incomplete clinical manifestation as a risk factor for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 172, 343–349 (2013).

Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki Disease. *Front Pediatr.* 2018;6:198.

Kim, T., Choi, W., Woo, CW. *et al.* Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 166, 421–425 (2007).

Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Ikeda K, Seki M, Shimoyama S, Ishii Y, Suzuki T, Nakajima K, Sakamoto N, Arakawa H. Efficacy of intravenous immunoglobulin combined with prednisolone following resistance to initial intravenous immunoglobulin treatment of acute Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2013;163(2):521-6.

Lo MS. A framework for understanding Kawasaki disease pathogenesis [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. *Clin Immunol.* 2020;214:108385.

McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, Vetter VL, Gersony WM, Mitchell PD, Newburger JW; Pediatric Heart Network Investigators. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized

measurements. *Circulation*. 2007 10;116(2):174-9.

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 [published correction appears in *Circulation*. 2019 30;140(5):e181-e184]. *Circulation*. 2017;135(17):e927–e999.

Modesti AM, Plewa MC. Kawasaki Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Mori M, Imagawa T, Hara R, Kikuchi M, Hara T, Nozawa T, Miyamae T, Yokota S. Efficacy and limitation of infliximab treatment for children with Kawasaki disease intractable to intravenous immunoglobulin therapy: report of an open-label case series. *J Rheumatol*. 2012;39(4):864-7.

Nakamura Y, Yanagawa H, Ojima T, Kawasaki T, Kato H. Cardiac sequelae of Kawasaki disease among recurrent cases. *Arch Dis Child*. 1998;78(2):163-5.

Newburger J, Takahashi M, Burns J. Kawasaki disease. *Am Coll Cardiol* 2016, 97:1738–49.

Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991; 324:1633–1639.

Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP, Mason WH, Reddy V, Sanders SP. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986; 315:341–347.

Nomura Y, Yashiro M, Masuda K, Nakamura Y. Treatment change and coronary artery abnormality in incomplete Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2020;62(7):779-784.

Pettersson, T. Hypoalbuminemia ja sen kliininen merkitys. *Duodecim* 2001;117(18):1803-1810

Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, Frank D, Li JS, Margossian R, Shirali G, Takahashi M, Colan SD; Pediatric Heart Network Investigators. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 4;57(1):86-92.

Saguil A, Fargo M. Diagnosis and management of Kawasaki disease. *Am Fam Physician* 2015;91:365–71.

Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, Sun X, Jain S, Burns JC, et al. High risk of coronary artery aneurysms in infants younger than 6 months of age with Kawasaki disease. *J Pediatr*.

2017;185:112–6 e1.

Salo, E. 2017. *Kawasakin tauti*. Julkaisussa: Käytännön lastenkardiologiaa. Duodecim, Helsinki.

Sawaji Y, Haneda N, Yamaguchi S, Kajino Y, Kishida K, Seto S, Konishi N, Waki K, Baba K, Arisawa K, Kamiya T, Mori C. Coronary risk factors in acute Kawasaki disease: correlation of serum immunoglobulin levels with coronary complications. *Acta Paediatr Jpn*. 1998;40(3):218-25.

Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, Atz AM, Printz BF, Baker A, Vetter VL, Newburger JW; Pediatric Heart Network Investigators. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011;158:831–835.e3.

Son MB, Gauvreau K, Burns JC, Corinaldesi E, Tremoulet AH, Watson VE, Baker A, Fulton DR, Sundel RP, Newburger JW. Infliximab for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: a retrospective study. *J Pediatr*. 2011;158(4):644-649.e1.

Soni PR, Noval Rivas M, Arditi M. A Comprehensive Update on Kawasaki Disease Vasculitis and Myocarditis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(2):6.

Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Ogino H, Schonberger LB, Yanagawa H. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):155-60.

Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 27;1(1):CD011188.

Wood LE, Tulloh RMR. Kawasaki disease in children. *Heart* 2009;95:787–92.

Yan F, Pan B, Sun H, Tian J, Li M. Risk Factors of Coronary Artery Abnormality in Children With Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2019 26;7:374.

Yang X, Liu G, Huang Y, Chen S, Du J, Jin H. A meta-analysis of re-treatment for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Cardiol Young*. 2015;25(6):1182-90.

Yu J, Li HH, Dong L. Meta-analysis: Diagnostic Value of N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide for Kawasaki Disease. *Clin Lab*. 2016 1;62(10):1903-1910.

Zheng X, Zhang Y, Liu L, Yue P, Wang C, Zhou K, Hua Y, Wu G, Li Y. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker for predicting coronary artery lesion of Kawasaki disease. *Sci Rep*. 2020 20;10(1):5130.