

# İntravenöz İmmünglobulin Tedavisine Dirençli Kawasaki Vakası

Sinan Mahir KAYIRAN \*, Berkan GÜRAKAN \*\*, Aygün DİNDAR \*\*\*

## IVIG Tedavisine Dirençli Kawasaki Vakası

Kawasaki hastalığı nedeni ve patogenezi bilinmeyen akut multisistemik bir vaskülitir. Tanısı klinik bulgulara göre konulur. Bu çalışmada inatçı ateş, karın ağrısı ve ishal yakınmalarıyla başvuran ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisine dirençli bir vaka sunulmaktadır. Hastanın yakınmaları puls metilprednizolon tedavisi ile geriledi. Yüksek doz puls steroid tedavisinin, IVIG dirençli vakalarda alternatif bir tedavi yaklaşımı olabilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Kawasaki hastalığı, puls steroid, immünglobulin

Çocuk Dergisi 2010; 10(1):41-43

## A Case with Intravenous Immunoglobulin Resistant Kawasaki Disease

Kawasaki disease is an acute febrile multisystem vasculitis of unknown etiology and pathogenesis. The diagnosis is based on clinical features. We describe a case of intravenous immunoglobulins (IVIG) resistant Kawasaki disease presenting with persistent fever, abdominal pain and diarrhea. The symptoms disappeared after methylprednisolone pulse therapy. We emphasize that high-dose pulse steroid may be an alternative therapeutic option in Kawasaki disease which presents with failure to respond high-dose IVIG therapy.

**Key words:** Kawasaki disease, pulse steroid, immunoglobulin

J Child 2010; 10(1):41-43

## GİRİŞ

Kawasaki hastalığı, ilk kez 1967 yılında Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanan, etiyojisi ve patogenezi tam aydınlatılmamış olan multisistemik bir vaskülitir <sup>(1)</sup>. Hastalık en sık Japonya ve diğer Uzakdoğu ülkelerinde ve daha çok erkek çocuklarda görülmektedir. Tanısı en az 5 gün süren, nedeni bulunamayan, antipiretik ve antibiyotiklere yanıt veremeyen ateşe ek olarak, aşağıdaki 5 kriterden 4'ünün bulunmasına göre klinik olarak yapılır <sup>(1-3)</sup>:

- Bilateral nonpürülan bulber konjunktival hiperemi
- Ağızda ve farenkste hiperemi, çilek dili, çatlamış dudaklar
- Makülopapüler ya da skarlatiniform olabilen polimorf karakterde yaygın eritemli döküntü

- Periferik ekstremitte değişiklikleri, ellerde ve ayaklarda endürasyon, el ayalarıyla ayak tabanlarında eritem
- Tek taraflı, en az 1.5 cm boyutlarında süpüratif olmayan bir veya daha fazla servikal lenfadenopati.

Diğer klinik bulgular arasında kusma, karın ağrısı, diyare, aseptik menenjit, artrit ve steril piyüri sayılabilir. Steril piyüri hastaların  $\frac{3}{4}$ 'ünde görülür <sup>(3)</sup>.

Hastalığın en önemli komplikasyonu koroner arterlerde ektazi ya da anevrizma oluşumu gibi lezyonlardır. Güncel tedavi yaklaşımı yüksek doz (2 g/kg) intravenöz immünglobulin (IVIG) ve oral aspirin (80-100 mg/kg) şeklindedir <sup>(4)</sup>. Hastaların % 20'sinde tek doz IVIG'e rağmen inatçı ya da nükseden ateş görülebilir ve ikinci doz IVIG gerekebilir <sup>(5)</sup>. Değişik yayınlarda farklı dozlardaki IVIG'e yanıtız hastalarda kortikosteroidlerin ve immünosupressif ilaçların kullanımı bildirilmiştir <sup>(5-8)</sup>.

Bu çalışmada IVIG tedavisine rağmen, inatçı ateşle

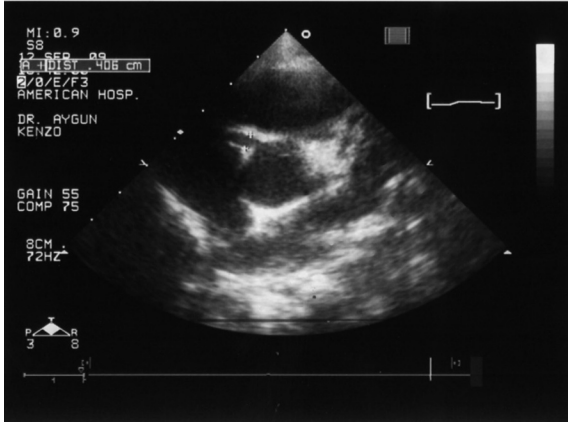
**Alındığı tarih:** 18.10.09

**Kabul tarihi:** 15.12.09

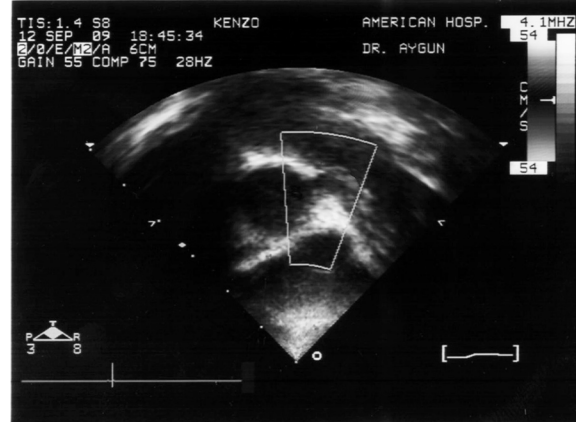
\* Amerikan Hastanesi Pediatri Kliniği, Uz. Dr.

\*\* Amerikan Hastanesi Pediatri Kliniği, Prof. Dr.

\*\*\* Amerikan Hastanesi Pediatrik Kardiyoloji Kliniği, Prof. Dr.



Şekil 1. Sağ koroner arter cidar ekojenitesinde artış ve hafif dilatasyon.



Şekil 2. Sol koroner arterde dilatasyon.

seyreden ve pulse metilprednizolon tedavisi uygulanan Kawasaki hastası sunulmuştur.

## VAKA SUNUMU

İki buçuk yaşındaki Japon erkek hasta karın ağrısı, ishal ve kullanılan antibiyotik ve antipiretiklere rağmen, düşürülemeyen ve 5 gündür devam eden ateş yakınmalarıyla hastanemize getirildi. İlk başvuruğunda fizik incelemede aksiller ateş 40.1°C, huzursuz, bilateral nonpürulan konjunktivit, dudaklar ve orofarenksde hiperemi, gövde ve ekstremitelerde eritematöz döküntü, el ve ayaklarda ödem ve eritem gözlemlendi. Başlangıç laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı 15,530/mm<sup>3</sup> (% 81 nötrofil, % 12 lenfosit, % 7 monosit), hemoglobin 12.4 g/dL ve trombosit sayısı 236,000/mm<sup>3</sup> olarak belirlendi. C-reaktif protein (CRP) değeri 22.5 mg/L idi. Hasta bu klinik ve laboratuvar bulgularıyla yatırıldı. Tam idrar analizinde bol lökosit görüldü ve antibiyotik tedavisi başlandı iki gün sonra sonuçlanan idrar kültüründe üreme gözlenmedi. Benzer şekilde kan kültüründe de üreme olmazken, boğaz kültüründe normal boğaz florası saptandı. Ebstein-Barr virus serolojisi ve karın ultrasonografisi normaldi. Hastaneye yatışının ikinci gününde Kawasaki hastalığı ön tanısıyla ekokardiyografi çekildi ve sağ koroner arterde cidar ekojenitesinde artış ve hafif dilatasyon tespit edildi (Şekil 1). Bu dönemde alınan laboratuvar bulgularında ALT 130 U/L, AST 81 U/L, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 40 mm/sa olarak ölçüldü ve 2 g/kg intravenöz immünglobulin tedavisi 12 saatlik infüzyon şeklinde uygulandı. Aynı anda aspirin 80 mg/kg/gün oral 4 doza bölünerek başlandı. Klinik olarak bu dönemde

hastanın her iki dizinde artralji, yürüyememe, sol üst servikal bölgede 3x4 cm boyutlarında lenfadenopati belirdi. Dudaklarda hiperemiye ek olarak belirgin çatlama görüldü. IVIG tedavisine rağmen, hastanın ateşi sürekli yüksek seyretti ve 48 saat sonra yapılan analizlerde lökosit sayısı 12,680/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 10.4 g/dL ve trombosit sayısı 148,000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. CRP değeri bu kez 126 mg/L idi. ESR ise, 55 mm/sa idi. Bu durumda hastaya ikinci kez yüksek doz IVIG (2 g/kg) tedavisi uygulandı. Bu dönemde yapılan ekokardiyografide sağ koroner cidar ekojenitesinde artış ve dilatasyon gözlemlendi (sağ koroner arter çapı proksimalde 3 mm, distalde 4 mm). Hastanın döküntüleri geriledi, ancak ateş yüksekliği devam etti ve kan analizinde trombosit sayısının 1,027,000/m<sup>3</sup>'ye yükseldiği görüldü. Bu dönemde yapılan ekokardiyografide sol koroner arterde de dilatasyon görüldü (ikinci IVIG tedavisinden 48 saat sonra) ve ateş devam ettiği için yüksek doz metilprednisolon 30 mg/kg IV uygulandı (Şekil 2). Ancak, 24 saat sonra uygulanan 2. yüksek doz IV metilprednisolon tedavisinden sonra hastanın ateşi düştü ve huzursuzluğu geriledi, ertesi gün yürümeye başladı. Daha sonra parmaklarında soyulmalar gözlemlendi 72 saat sonra vücut ısısı normal seyrede hasta oral antiagregan dozda (5 mg/kg) aspirin ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı, çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda Henoch-Schönlein purpurasından sonra ülkemizde ikinci sıklıkta görülen çocukluk çağı vaskülitidir<sup>(3,9)</sup>. Erken tanı ve tedavi ile koroner arter lezyonlarının gelişme riski önemli derecede azalmaktadır.

Kawasaki hastalarında tek doz IVIG infüzyonu sonrası devam eden inatçı ateş durumunda uygun tedavi yaklaşımı tam olarak netleşmemiştir<sup>(10)</sup>. Her ne kadar 2. doz IVIG güvenli ve uzmanlar tarafından önerilmekte ise de, hastaların 1/3'ünde inatçı ya da nükse-den ateş görülebilmektedir<sup>(4,5)</sup>. Vakamızda olduğu gibi yüksek ESR olan hastalarda IVIG tedavisine direnç riski artmaktadır. IVIG'e dirençli hastalarda akut fazda koroner arter lezyonu prevalansı daha yüksek olup, IVIG tedavisine geç başlama ve uzun süreli ateş varlığı da dev anevrizma riskini artırmaktadır<sup>(10)</sup>. Hastamızda ateşin 6. gününde tanı alması uygun dozda ve zamanında IVIG uygulanmasına rağmen, tedaviye yanıt alınamadı. Ancak, eritamatöz döküntü, karın ağrısı, ishal gibi bulgular gerilemesine rağmen inatçı ateş, artralji, devam etti. İkinci kez IVIG 2 g/kg dozunda 12 saatlik infüzyon şeklinde uygulandı. Bu dönemde yapılan ekokardiyografide sol koroner arterde de dilatasyon geliştiği görüldü. Literatüre bakıldığında yineleyen tedavi dozları konusunda 1 g/kg yada 2 g/kg şeklinde olmak üzere tam bir fikir birliği oluşmamıştır<sup>(7,11)</sup>. Ancak, çok geniş ileri çalışmalar uygulanana kadar 2 g/kg'lık dozun daha iyi bir seçenek olduğu düşünülmektedir<sup>(12)</sup>.

İlk kez Wright ve ark.<sup>(7)</sup>, IVIG tedavisine dirençli Kawasaki hastalarında pulse metilprednisolon tedavisinin sonuçlarının başarılı olduğunu ve herhangi bir olumsuz sonuçla karşılaşmadıklarını bildirmiştir. Japonya'da yapılan daha yeni bir çalışmada 299 Kawasaki hastasında ise, kortikosteroid tedavisinin ateş süresini kısalttığı ve koroner arter lezyonunu azalttığı gösterilmiştir<sup>(13)</sup>. Vakamızda ateşin devam ettiği 12. günde, ikinci doz IVIG tedavisinden 48 saat sonra uygulanan iki doz pulse metilprednisolon (30 mg/kg) tedavisi sonrası ateş düştü. Afebril 72 saatlik izlem sonrası antiagregan dozda uygulanan Aspirin ile hasta taburcu edilerek ayaktan izleme alındı. IVIG rezistan vakalarda pulse metilprednisolon tedavisinin zamanlaması henüz tam belirlenmemiştir. Bu konuda en olumlu sonuçlar Fukunishi ve ark.<sup>(14)</sup> tarafından bildirilmiş olup, erken dönemde uygulanan steroid tedavisi ile ateş süresinin kısaltıldığı ve dev anevrizma oluşumu gözlenmediği belirtilmiştir. Kortikosteroid

tedavisi rezistan Kawasaki vakalarında uygulanan 2 doz IVIG tedavisi sonrası 3. doz IVIG tedavisinden daha etkili bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir<sup>(12)</sup>. İleri düzeyde yapılacak prospektif çalışmaların ışığında pulse metilprednisolon tedavisinin IVIG'e dirençli vakalarda uygun bir alternatif tedavi yaklaşımı olduğu görülmektedir. Kawasaki hastalığında uygun tedavinin zamanında yapılmaması durumunda kardiyak komplikasyonların gelişme riskinin % 20-25 arasında olduğu göz önüne alındığında erken tanı ve tedavinin önemi anlaşılmaktadır. Hastalığın olası komplikasyonlarını azaltabilmek için, 2 doz IVIG tedavisi sonrası dirençli vakalarda çok zaman kaybetmeden pulse metilprednisolon tedavisi düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. **Kawasaki T.** Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Allergy* 1967; 16:178-222.
2. **Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al.** Kawasaki disease: a brief history. *Pediatrics* 2000; 106:e27.
3. **Tezer H, Seçmeer G.** Kawasaki hastalığında yenilikler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36:105-10.
4. **Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al.** Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87:1776-80.
5. **Wallace CA, French JW, Kahhn SJ, Sherry DD.** Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105:e78.
6. **Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP.** Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:1144-8.
7. **Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP.** Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128:146-9.
8. **Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T.** Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporine A therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:635-7.
9. **Kasapçopur A, Arısoy N.** Kawasaki hastalığı. *Türk Ped Arş* 2008; Özel sayı:9-11.
10. **Sittiwangkul R, Pongprot Y, Silvilairat S, Phornphutkul C.** Management and outcome of intravenous gammaglobulin-resistant Kawasaki disease. *Singapore Med J* 2006; 47(9): 780-4.
11. **Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW.** Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1993; 123:657-9.
12. **Hung JJ, Chiu CH.** Pulse methylprednisolone therapy in the treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease: case report and review of the literature. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24:89-93.
13. **Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A.** Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999; 135:465-9.
14. **Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, et al.** Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000; 137:172-6.