

Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi

Kawasaki disease: Evaluation of 13 cases

Aydın Ece, Ali Güneş, İlhan Tan, Ünal Uluca, Selvi Kelekçi, Servet Yel, Velat Şen

ÖZET

Amaç: Kawasaki hastalığı, ülkemizde seyrek tanı alan bir vaskülitir. Bu çalışmada Kawasaki hastalığı tanısı alan 13 çocuk olgunun klinik ve laboratuvar bulguları ile izlem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Kawasaki hastalığı tanısı tanı kriterlerine dayanarak kondu. Hastaların anamnezi alındıktan ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, biyokimyasal testler ve tam kan sayımı yapıldı ve akut faz belirteçleri ölçüldü. Ayrıca, idrar tetkiki ve enfeksiyon araştırması yapıldı. Hastaların tümüne ekokardiyografi yapıldı. Tedavi olarak intravenöz immunglobulin (IVIg, 2 g/kg) verildi ve asetil salisilik asit (100 mg/kg) başlandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 8'i erkek, 5'i kız idi. Hastaların yaş ortalaması 3,3±1,6 yıl (aralık, 1,5-7 yıl) olup, 12 hasta beş yaş veya altında idi. Başvuru anında hastaneye başvurmadan önceki ortalama tanı gecikmesi süresi 14,2±10,6 gün (ortanca 14 gün, aralık 6-35) idi. Yüksek ateş tüm hastalarda mevcut olup, vücutta döküntü 11/13 hastada, lenfadenopati 9/13'ünde, el ve ayaklarda soyulma 5/13'ünde, konjunktivit ve ağız mukozasında kızarıklık 5/13 hastada mevcuttu. Beş hastada artrit, birer hastada konvülziyon ve solunum sıkıntısı saptandı. Beş hastada ekokardiyografik incelemede ana koroner arterde genişleme saptandı. Hastaların tümüne asetil salisilik asit ve intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavileri başlandı. Hastalarda ateş ve diğer klinik ve laboratuvar anormallikler tamamen düzeldi, ancak iki hastada IVİg tedavisine rağmen koroner arter genişlemesi sebat etti.

Sonuç: Kawasaki hastalığı seyrek görüldüğü için sıklıkla tanıda gecikme olmakta ve koroner arter tutulumu her zaman düzelmeyebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Kawasaki hastalığı, ateş, vaskülit, koroner arter, IVİg tedavisi

ABSTRACT

Objective: Kawasaki disease is a vasculitis that rarely diagnosed in our country. In this study, it was aimed to evaluate clinical and laboratory findings and outcome in 13 children with Kawasaki disease.

Materials and methods: Diagnosis of Kawasaki disease was done based on its diagnostic criteria. Biochemical tests and complete blood count were performed and acute phase reactants were measured. Urinalysis and infection investigations were also done. Echocardiography was performed to all patients. Intravenous immunoglobulin (IVIg, 2 g/kg) was given and acetylsalicylic acid (100 mg/kg) was started to all patients.

Results: Eight male and 5 female children were included. The mean age 3.3±1.6 years (range 1.5-7) and 12 children were under 5 years of age. The mean diagnosis delay duration was 14.2±10.6 days, median 14 days (range, 6-35) before admission to our hospital. There was high fever in all patients, rash on body in 11/13 patients, lymphadenopathy in 9/13, desquamation at hand and feet in 5/13, conjunctivitis and oral mucosal changes in 5/11. Arthritis was found in 5/13, and convulsion and respiratory distress in one each. Dilatation was found in main coronary artery in 5/13 patients by echocardiography. Intravenous immunoglobulin (IVIg) and acetylsalicylic acid were given to all patients. Fever and other clinical and laboratory abnormalities were healed in patients; however, coronary artery dilatation was persisted in two patients despite IVIG treatment.

Conclusion: Diagnostic delay was frequently in Kawasaki disease due to rarity of the disease and coronary artery dilatation may not be healed always.

Key words: Kawasaki disease, fever, vasculitis, coronary artery dilatation, IVIG treatment

GİRİŞ

Kawasaki hastalığı, çocuklarda akut romatizmal ateş sıklığının azalması nedeniyle Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerde edinilmiş kalp hastalığı nedenleri arasında ilk sıraya yükselmiştir.^{1,2} Kawasaki hastalığı sıklıkla beş yaş altı çocukları etkileyen akut ateşle seyreden çoklu sistemleri etkileyen bir vaskülitir. Hastalığın tanısı klinik bulgulardan oluşan tanı kriterlerine dayanarak konur.³ Hastalığın en korkulan yönü tedavi edilmeyen olguların yaklaşık %20-25'inde gelişen koroner arter tutulumudur.⁴ Erken tanı konması ve tedavi edilmesi ile koroner arter tutulum riski azalmaktadır.¹

Kawasaki hastalığında hastaların %85'i beş yaşından küçük çocuklardır. Altı aydan küçük ve sekiz yaşın üstündeki çocuklarda daha az sıklıkta rastlanılmaktadır ve bu çocuklarda koroner arter anevrizması gelişme riski daha fazla olmaktadır.¹

Bütün ırk ve etnik kökenleri etkileyebilirse de en sık Japonya ve Uzakdoğu ülkelerinde görülmektedir. Ortalama görülme hızı Japonya'da 5 yaş altı çocuklarda 188/100.000'dir.⁵ Ülkemizde Kawasaki hastalığı insidansı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır ve sınırlı sayıda olgu serileri bildirilmiştir.^{6,7} Kanra ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, altı yıl içinde dokuz olguya rastladıklarını bildirmişlerdir.⁸

Epidemiyolojik ve klinik bulgular etiyolojik olarak enfeksiyöz bir nedeni kuvvetle desteklese de, hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ateşin ortaya çıkmasından birkaç gün sonra ise hastalığın diğer klinik bulguları da genellikle ortaya çıkmaktadır. Oral mukoza değişiklikleri, bilateral nonpürülan konjonktivit, servikal lenfadenopati, polimorfik makulopapüler döküntü, el ve ayaklarda ödem ve eritematöz döküntü sonrasında gelişen soyulma diğer tanı koydurucu klinik bulgulardır. Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olmakla beraber, tedavi edilmeyen olguların %20-25'inde koroner arter tutulumu nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur.^{1,4}

Günümüzde hastalığın mortalite oranı %0,1'den azdır. Sistemik vaskülitile giden bu hastalıkta, bazı hastalarda koroner-periferel arteriyel anevrizma ve miyokard enfarktüsü gibi komplikasyonlar görülebilir.⁹

Bu çalışmada, Kawasaki hastalığının Türkiye'de çok seyrek görüldüğü dikkate alınarak, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı

ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Kawasaki hastalığı tanısı alan 13 vakanın klinik ve laboratuvar bulguları ile tedavi sonuçları incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

2000-2012 yılları arasında tanı kriterlerine göre³ Kawasaki hastalığı tanısı alan 9'u komplet, 4'ü inkomplet 13 olgu çalışmaya alındı. Komplet Kawasaki hastalığı tanısı, beş günlük ateş ile birlikte en az dört (bilateral eksüdatif olmayan konjonktivit, lenfadenopati, döküntü, dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, ekstremitte değişiklikleri) kriterin varlığına dayanılarak konuldu.³ Nedeni açıklanamayan en az beş gün süren ateşi olmasına rağmen klinik ölçütleri tam olmayan (iki ya da üç ölçüt varlığı) ancak ekokardiyografide koroner arterlerde genişleme saptanan hastalar ise "inkomplet" ya da atipik KH olarak kabul edildi.³

Hastalar yatırıldığında ayrıntılı bir anamnez alındı, fizik muayene yapıldı ve laboratuvar araştırmaları olarak, tam kan sayımı, biyokimyasal testler [Aspartat transaminaz, Alanin transaminaz, Üre, kreatinin, serum albümin, kreatinin kinaz, C-reaktif protein (CRP), eritrosit çökme hızı, anti-streptolizin-O, Laktik dehidrogenaz], idrar tetkiki ve enfeksiyon araştırması yapıldı. Hastaların tümüne ekokardiyografi yapıldı.

Tedavi olarak hastaların tümüne intravenöz immunoglobulin (IVIG, 2 g/kg, 12 saate infüzyon) ve asetil salisilik asit (14 gün 100 mg/kg, takiben 5 mg/kg) verildi. Tedavi sonrasında kontrol ekokardiyografi çekildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 programı kullanıldı. Verilere tanımlayıcı testler uygulandı, ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Koroner genişleme olan ve olmayan olgulara ait sayısal verileri karşılaştırmada Mann-Whitney U testi uygulandı. P değeri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada hastanemizde 2000-2012 yılları arasında Kawasaki hastalığı tanısı alan ve izlemde olan 13 vakanın klinik ve laboratuvar bulguları ile izlem sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya alınan olguların 8'i erkek, 5'i kız idi (Erkek/Kız oranı 1,6). Hastaların ortalama yaşı 3,3±1,6 yıl (aralık 1,5-7)

olup, başvuru sırasında bir hasta dışındaki hastaların tümü beş yaş veya altındaydı. Başvuru anında median hastalık süresi 6 (5-20) gündü (Tablo 1). Ateş tüm hastalarda, vücutta döküntü 11 (%84) hastada, el ve ayaklarda soyulma 4 (%30) hastada, konjonktivit 5 (%38) hastada ve lenfadenopati 9 (%69) hastada mevcuttu. Beş (%38) hastada artrit, birer hastada konvülsiyon ve solunum sıkıntısı saptandı. Ayrıca 12 hastada hepatosplenomegali, iki hastada kardiyak üfürüm saptandı (Tablo 2). Ekokardiyografik incelemede 5 (%38) hastada koroner arterde genişleme saptandı. Ekokardiyografide koroner arter dilatasyonu saptanan ve saptanmayan çocuklar arasında hastanede kalış süresi dışında kalan değişkenler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastanede kalış süresi koroner arter genişlemesi saptanan çocuklarda daha uzun süreli idi ($10,4\pm 3,6$ gün, $6,4\pm 1,9$ gün, $p=0,045$).

Tablo 1. Hastaların klinik bulguları

	Ortalama \pm SS	En düşük- En yüksek
Yaş (gün)	3,3 \pm 1,6	1,5-7,0
Başlama zamanı (gün)	14,2 \pm 10,6	6-35
Nabız (atım/dakika)	113 \pm 10,1	100-130
Sistolik KB (mm-Hg)	101 \pm 6,8	90-110
Diyastolik KB (mm-Hg)	62 \pm 5,2	55-70
Vücut ağırlığı (gr)	14,2 \pm 4,2	10-25
Boy (cm)	97,6 \pm 14,6	80-120
Yatış süresi (gün)	9,4 \pm 7,0	4-30

KB: Kan basıncı, SS: Standart sapma

Tablo 2. Hastaların fizik muayene bulguları

Klinik bulgu	Sayı	%
Ateş	13	100,0
Döküntü	11	84,6
Hepatosplenomegali	12	92,3
Servikal lenfadenopati	9	69,2
Konjonktivit	5	38,5
Ekstremitelerde ödem	5	38,5
Perioral lezyonlar	5	38,5
Deskuamasyon	5	38,5
Eklem şişliği	5	38,5
Kalp üfürümü	2	15,4
Solunum sıkıntısı	1	7,7
Konvülsiyon	1	7,7

Hastaların hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar verileri Tablo 3 de verilmiştir. Bu verilerin değerlendirilmesinde Sekiz (%61,5) hastada anemi (hemoglobin<11 g/dl), 12 (%92,3) hastada eritrosit çökme hızı yüksekliği (>20 mm/saat), 10 (%76,3) hastada CRP yüksekliği (CRP>0,5 mg/dl), 11 (%84,6) hastada trombositoz (trombosit sayısı>400000), 10 (%76,9) hastada lökositoz (beyaz küre sayısı >10,000/mm³) vardı (Tablo 3). Tüm hastalarda bakılan romatolojik testler (romatoid faktör, pANCA, cANCA anti-nükleer antikor) ve enfeksiyona yönelik testler (Salmonella-Brusella grup aglütinasyonları, EBV, CMV, TORCH ve kan kültürleri ve idrar kültürleri) negatif bulundu. Tam idrar tetkiki 10 (%76) hastada normal bulunurken, iki hastada hematüri ve proteinüri, bir hastada ise proteinüri, hematüri ve lökositüri birlikte saptandı.

	Sayı	Ortalama \pm SS	En düşük-En yüksek
Beyaz küre sayısı (/mm ³)	12	14,5 \pm 4,9	8,1-23,3
Hemoglobin (g/dl)	12	10,3 \pm 1,6	7,1-13,5
Trombosit sayısı (/mm ³)	13	581 \pm 219	173-917
PNL (%)	12	61 \pm 20	24-94
AST (U/L)	13	55 \pm 60,7	19-254
ALT (U/L)	13	61 \pm 83,0	9-284
LDH (U/L)	10	360 \pm 137,2	227-619
CK (U/L)	9	77 \pm 65,5	11-187
ASO (U/ml)	6	280 \pm 334,7	44-798
CRP (mg/dl)	12	32,9 \pm 42,6	0-124
EÇH (mm/saat)	12	56 \pm 24,8	16-95

Tablo 3. Hastalara ait laboratuvar verileri

PNL: Polimorf nükleer lökosit, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatinin kinaz, ASO: Anti-streptolizin-O, CRP: C-reaktif protein, EÇH: Eritrosit çökme hızı, Ort \pm SS: Ortalama \pm Standart sapma

Tablo 4. Hastalarda saptanan anormal laboratuvar bulgularının sayısı ve sıklığı

Laboratuvar bulgusu	Sayı	%
CRP yüksekliği	10	76,9
EÇH yüksekliği	12	92,3
BK sayısı>10.000/mm ³	10	76,9
Hb<11 g/dl	8	61,5
Trombosit>400 bin/mm ³	11	84,6
AST>40 IU/L	6	46,2
ALT>35 IU/L	4	30,8
LDH>250 IU/L	10	76,9
Proteinüri+Hematüri	2	15,4
Proteinüri+Hematüri+Lökositüri	1	7,7

CRP: C-reaktif protein, EÇH: Eritrosit çökme hızı, BK: Beyaz küre, Hb: Hemoglobün, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, LDH: Laktat dehidrogenaz

Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların hepsine intravenöz immunglobulin (IVIG, 2 g/kg'dan tek doz, 12 saate sürekli infüzyon şeklinde) ve asetil salisilik asit (100 mg/kg/gün 14 gün, takiben 4 hafta 5 mg/kg dozunda) tedavileri verildi. Hastaların tümünde klinik ve laboratuvar bulguları tedavi ile düzeldi ve hastalar şifa ile taburcu edildi. Koroner arter genişlemesi saptanan 5 hastanın 3'ünde tam düzelme oldu, iki hasta kardiyoloji ile birlikte takip edilmektedir. Hastalarımızın ortalama takip süresi 18,5±6,3 ay idi.

TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı ülkemizde ilk kez 1976 yılında bir hastada bildirilmiştir.¹⁰ Batı ülkelerinde çocuklarda sık edinsel kalp hastalığı nedenlerinden biri olan Kawasaki hastalığının ülkemizdeki insidansı ve hastalığın seyri hakkında yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Daha sonraki yıllarda olgu sunumları şeklinde yayınlar ile birlikte hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularının toplu olarak değerlendirildiği çalışmalar yayınlanmıştır.⁶⁻⁸

Güneydoğu Anadolu bölgesinde çocuk vaskülitlerinin refere edildiği bir merkez olarak hastanemizde 12 yılda sadece 13 hastanın kayıtlara girmesi, Ülkemizde ve bölgemizde hastalığın seyrek olduğunu düşündürmektedir.

Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaş altı çocuklarda görülür ve Erkek/kız oranının literatürde 1,4 olduğu bildirilmektedir.¹⁸ Hastalarımızın %92'si

beş yaşın altındaydı ve hastalarımızın erkek/kız oranının 1,6 olduğu görüldü.

Kawasaki hastalığı için tanısız bir test bulunmamakta olup, klinik bulgulara dayalı tanı kriterleri mevcuttur.³ Ateş ve döküntünün önemli nedenlerinden olan Kawasaki hastalığı'nın, pek çok bulaşıcı döküntülü hastalığı taklit edebildiği, bu nedenle bazı olgularda Kawasaki hastalığı tanısının atlanabileceği bildirilmektedir.^{1,6,7} Tanı klinik kriterlere ve sepsis başta olmak üzere diğer hastalıkların dışlanmasına dayanır. Özellikle daha az sayıda tanı kriterleri olan inkomplet vakalarda tanıda çelişkiler yaşanmaktadır.¹¹ Bizim hastalarımızın 5'inde Kawasaki tanı kriterlerinin tamamı mevcut değildi, bu hastaların üçü hastanemize gönderilmeden önce çeşitli hastanelerde sepsis, odağı saptanamayan enfeksiyon tanılarıyla yatırılıp antibiyotik tedavileri verilmişti. Bu hastalar geç gelmişlerdi ve gözlerde kızarıklık, ağız içinde kızarıklık ve vücutta döküntü gibi bazı tanı kriteri olarak bulgular kaybolmuştu. Tanı kriterlerine göre inkomplet olan vakalar, zaman içinde komplet vakalara dönüşebilir. Bu nedenle özellikle beş günden uzun süren febril döküntülü hastalığı olan her çocukta Kawasaki hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

Yavuz ve ark.'nın olgularının %82'sinde CRP, %100'ünde eritrosit çökme hızında artış, %68'inde trombositoz saptamışlardır.⁷ Çalışmamızda, akut faz belirteçlerinin hastalarımızın %75'inden fazlasında yükselmiş olduğu görüldü. On bir/13 hastamızda ise trombositoz saptandı.

Kawasaki hastalığında erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Ülkemizde seyrek görülen bir çocukluk çağı vaskülitisi olan Kawasaki hastalığı çok iyi tanınmamakta ve sıklıkla enfeksiyon hastalıkları ile karışabilmektedir.¹² Bu durum hastalığın geç tanı almasına neden olmaktadır. Kasapçopur ve ark. 2000 yılında 22 hastanın tanı sırasındaki ortalama hastalık süresini 16,4 gün olduğu bildirilmişlerdi.¹² Hastalarımızın başvuru anındaki ortalama hastalık süresi 14,2 gün olarak, 2000 yılındaki verilerle benzer bulunması geçen süre içinde Kawasaki hastalığı tanısında önemli bir iyileşme olmadığını düşündürmektedir.

IVIG tedavisinin ilk on gün içinde uygulanması, koroner arter anevrizması gibi yaşamı tehdit eden bir komplikasyon insidansını %25'ten %4'lere düşürmektedir.^{13,14} Biz de hastalarımıza IVIG ve aspirin tedavileri uyguladık. Kontrol ekokardiyog-

rafide koroner dilatasyonu devam eden iki hasta dışında kalan 11 hastamızda tüm klinik ve laboratuvar bulgularının düzeldiği görüldü.

IVIG antienflamatuar etkilidir ve içerdiği nötralizan antikorlar, süperantijenlere T hücre yanıtını engellemektedir. Aspirin ile birlikte verilen yüksek doz IVIG tedavisi koroner arter anevrizma gelişim riskini %4'e düşürmektedir.^{13,14} Hastaların %15'inde ikinci bir doza ihtiyaç duyulabilir.¹⁴ Hastalarımızda ikinci doz IVIG tedavisine gereksinim duyulmadı. Literatürde Kawasaki hastalığının rekürrens oranı %0,8 ile %3 arasında değişmektedir.¹⁵ Hastalarımızda izlemde kaldıkları süre içerisinde rekürrens gözükmedi.

Sonuç olarak antibiyotiğe yanıt vermeyen ve beş günden fazla süren ateş ve döküntü ile getirilen hastalarda, diğer döküntülü hastalıkları taklit edebilen Kawasaki hastalığı ayırıcı tanılar arasında düşünülmelidir. Bu hastalıkta erken tanı ve tedavi, ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Tezer H, Seçmeer G. Kawasaki hastalığında yenilikler. Hacettepe Tıp Dergisi 2005;36:105-10.
2. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. J Pediatr 1991;119:279-82.
3. Council on cardiovascular disease in the young, committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease. American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. Circulation 2001;103:335-6.
4. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. Circulation 1993;87:1776-80.
5. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. J Epidemiol 2008;18:167-72.
6. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki Hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47:167-71.
7. Yavuz T, Nişli K, Öner N ve ark. Kawasaki Hastalığı: 34 olgu sunumu. Türk Pediatri Arşivi 2006;41:197-200.
8. Kanra G, Cengiz AB, Kara A, Seçmeler G, Ceyhan M. Kawasaki Hastalığı: Dokuz vakanın takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999;42:469-78.
9. Shulman ST, Inocencio J, Hirsch R. Kawasaki disease. Pediatr Clin North Am 1995;42:1205-22.
10. Özsoylu Ş, Akgün NA. Akut febril mukokütanöz lenf bezi sendromu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 1976;19:57-60.
11. Freeman AF, Shulman ST. Recent developments in Kawasaki disease. Curr Opin Infect Dis 2001;14:357-61.
12. Kasapçopur Ö, Beker D, Çalışkan S ve ark. Kawasaki sendromu. Türk Pediatri Arşivi 2000;35:160-3.
13. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics 1995; 96:1057-61.
14. Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:694-9.
15. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Harada K. Results of the 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:779-83.