

KAWASAKİ HASTALIĞI

KAWASAKI DISEASE

Eda ÖZAYDIN, İbrahim ECE, Belkıs GÖKDAĞ, Nursel ALPAN, Gülşen KÖSE

Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Kawasaki hastalığı (mukokutanöz lenf nodu sendromu) nedeni bilinmeyen ve genellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda görülen bir sistemik vaskülit sendromudur. Çocukluk çağında Henoch-Schonlein vaskülitinden sonra en sık görülen ikinci vaskülit nedenidir. Hastalığın en önemli komplikasyonu koroner arter anevrizmasıdır. Bu nedenle erken tanı ve tedavi hastalığın iyi prognozu açısından çok önemlidir. Kawasaki hastalığının kesin tanı koydurucu kriterleri yoktur. Atipik veya inkomplet seyirli vakaların varlığı nedeniyle 5 günden uzun süren ateşli olgularda Kawasaki hastalığı akla getirilmeli ve hastalar kardiak komplikasyonlar açısından ekokardiografi ile değerlendirilmelidir. Erken tanı ve tedavinin önemini bir kez daha vurgulamak amacıyla hastanemize uzamış ateş nedeniyle refere edilen, koroner arter anevrizması gelişmesi nedeniyle Kawasaki hastalığı tanısı alan 5.5 aylık erkek hastayı sunuyoruz.

Anahtar sözcükler: Kawasaki hastalığı, sütçocuğu, koroner arter anevrizması

Yazışma Adresi:

Dr. Eda ÖZAYDIN
Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Sütçocuğu Servisi
e-posta:
eozaydin2001@yahoo.com

ABSTRACT

Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome) is a systemic vasculitic syndrome with unknown etiology which occurs predominantly in children younger than 5 years. It is the second common cause of vasculitis following Henoch-Schonlein vasculitis in childhood. The most important complication of the disease is coronary artery aneurysm. For that reason, early diagnosis and therapy is very important for good prognosis. Kawasaki disease has no certain diagnostic criteria. Because of atypical or incomplete cases, Kawasaki disease should be considered in any infant or young child with prolonged and unexplained fever and these patients should be evaluated by echocardiography for cardiac complications. We present a 5.5 month old boy referred to our hospital for prolonged fever, developing coronary artery aneurysm and diagnosed as Kawasaki disease to emphasize the importance of early diagnosis and therapy once more.

Key words: Kawasaki disease, infant, coronary artery aneurysm

GİRİŞ

Kawasaki hastalığı (KH) ilk kez 1967 yılında Japonya'da tanımlanmış olup ateş, döküntü, bilateral ek-sudatif olmayan konjunktival konjesyon, servikal lenfa-denit, el ve ayaklarda şişlik ve eritemle karakterize bir vaskülitir (1). Tüm dünyada görülmele birlikte Japonya ve Asya'da daha sıklıkla görülmektedir. 1967 yılından beri 100.000'den fazla sayıda vaka Japonya'da rapor edilmiştir. Etnik gruplar arasında görülme sıklığının farklı olması kimokin ve tümör nekrozis faktör (TNF) reseptörleri, HLA haplotipleri gibi genetik faktörlerin farklılığından kaynaklandığını düşündürmektedir (2). Ülkemizde insidansla ilgili net bir veri bulunmamaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalar KH'nın bulaşıcı ajanlar tarafından tetiklendiği tezini desteklemektedir. Erkek

çocukları kızlardan daha sık etkilenmektedir. Ortalama 2 yaş civarında görülür (3). Kawasaki hastalığının tanısı klinik kriterlere göre konulmaktadır. Çocuklarda edinsel kalp hastalıklarının en önemli nedenidir (4). Ülkemizde sık görülmemesi ve geç tanı alan hastaların olması nedeniyle; düşmeyen ateş yakınımasıyla getirilen, koroner arter anevrizması (KAA) gelişen ve KH tanısı alan 5.5 aylık erkek hastayı bir kez daha hastalığın erken tanı ve tedavisinin önemini vurgulamak amacıyla sunuyoruz.

VAKA TAKDİMİ

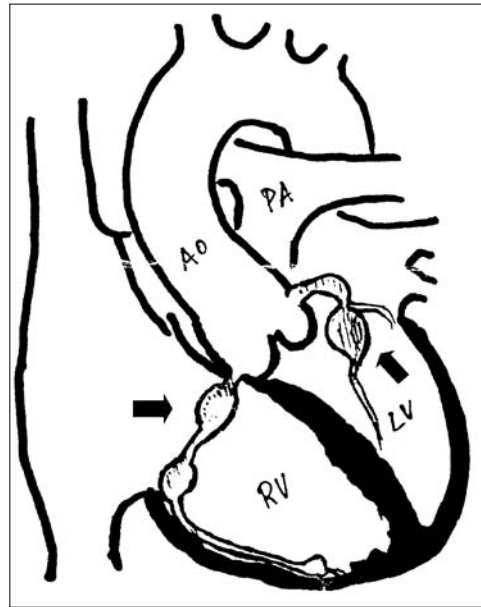
5.5 aylık erkek hasta 9 gün önce başlayan yüksek ateş, döküntü, emmeme şikayetleriyle mahallinde hastaneye başvuran hasta parenteral antibiyotik tedavisine rağmen ateşi düşmemesi nedeniyle hastanemize sevk edildi. Aralarında akrabalık olmayan ailenin ikinci çocu-

ğu olan hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik bulunmadı. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 8800gr (% 50-75), boy 65 cm (% 25-50), baş çevresi 42 cm (% 25-50), ateş 38.2°C, nabız 150/dk, solunum 44/dk, arteriyel kan basıncı 80/50 mmHg (50-75 persentil), dil ve dudakları parlak kırmızı renkli görünümde olup vücudunda makülopapüler döküntüler, ön ve arka servikalde en büyüğü 0.5-1 cm çapında lenfadenopatileri mevcuttu. Laboratuvar incelemede hemogloblin 10.8 gr/dl, hematokrit % 31, lökosit 22.000/mm³, trombosit 1.050.000/mm³, sedimentasyon hızı 36 mm/saat, CRP 15.7 mg/dl bulundu. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. İdrar tetkikinde özellik yoktu. İdrar, kan, gayta ve beyin-omurilik sıvısı kültürlerinde üreme olmadı. EBV IgM, CMV IgM, Toxo IgM, Salmonella-Brucella aglütinasyon testleri, viral hepatit belirleyicileri negatif bulundu. Beyin-omurilik sıvısı incelemesinde 3 hücre /mm³, BOS'da protein: 34 mg/dl, glukoz: 58 mg/dl ölçüldü. Akut faz reaktanları yüksek olması nedeniyle seftriakson tedavisi başlandı. Hastanın telekardiografisi ve elektrokardiografisi normaldi. Ekokardiografisinde (EKO) sol koroner arter çapı 5 mm, sağ koroner arter çapı 5.8 mm ölçüldü (Şekil 1). Düşmeyen ateşi olan hastanın koroner arter anevrizması Kawasaki hastalığına bağlı olarak düşünüldü. 2gr/kg/doz intravenöz immunglobulin (IVIG) 12 saat infüzyonla verildi. Asetilsalisilik asit (ASA) 5mg/kg/gün doz ve dipiridamol 5 mg/kg/gün başlandı. IVIG tedavisi sonrasında ateşi düşmesine rağmen taşikardilerinin devam etmesi nedeniyle dijitalize edildi. Klinik izleminde sedimentasyon hızında yükselme saptanan hastaya 2. doz IVIG tedavisi verildi. Miyokard fonksiyonları normal olmasına rağmen taşikardileri devam eden hastanın bakılan CPK-MB düzeyi hafif yüksek, troponin düzeyi normal bulundu. Hastanın trombositleri 23. günde, CRP düzeyi 14.günde, sedimentasyon hızı 30.günde normal düzeylere geriledi. Yatışının 37.gününde genel durumu iyi olan, ateşi olmayan, akut faz reaktanları, trombositleri ve kontrol CPK-MB değerleri normale dönen, EKO'da miyokard fonksiyonları normal olmasına rağmen koroner arter dilatasyonları devam eden hasta ileri bir merkeze koroner anjiyografi yapılmak üzere sevk edildi. Koroner anjiyografisinde sağ ve sol koroner arterlerde anevrizmatik değişikliklerin devam ettiği ancak obstrüksiyon olmadığı saptandı (Şekil 2).

Hasta halen 14 aylık olup genel durumu iyi olarak Pediatrik Kardiyoloji Bölümü tarafından izlenmektedir ve ASA tedavisi (5 mg/kg/gün) almaya devam etmektedir.



Şekil 1 Hastanın ekokardiografisinde koroner arter anevrizmasının görüntüsü



Şekil 2 Koroner anjiyografide sağ ve sol koroner arterlerde anevrizmaların görüntüsü

TARTIŞMA

Kawasaki Hastalığı ülkemizde ilk kez 1976 yılında tanımlanmıştır (5). Daha sonraki yıllarda tekli veya çoklu vaka sunumları şeklinde rapor edilmiştir (6-7).

Kawasaki Hastalığı tanısı belirlenmiş 6 ana semptom veya bulgu olan ateş,ekstremitte periferindeki değişiklikler, polimorf ekzantem, bilateral konjunktival konjesyon, orofarinks mukozasında değişiklikler ve servikal lenfadenopatiden en az beşinin olması ile konulmaktadır (Tablo 1). ‘Japanese Diagnostik Guidelines’ toplam 6 ana bulgudan dördüne ek olarak ekokardiografi veya anjiyografi ile koroner arter değişikliklerinin saptanmasının KH tanısı için yeterli olduğunu kabul etmektedir. Altı ana semptomdan 4’ü mevcutsa hastalık Japonya’da atipik (inkomplet) KH olarak adlandırılmaktadır.

Tablo 1 Kawasaki Hastalığının Tanı Kriterleri

1. Beş gün veya daha uzun süre nedeni açıklanamayan ateş
2. Bilateral eksudatif olmayan konjunktival konjesyon
3. Orofarinksde değişiklikler:mukozaal eritem,kırmızı veya kuru ve çatlak dudaklar,çilek dili
4. Ekstremitte periferinde değişiklikler: karakteristik olarak avuç içleri ve ayak tabanlarında eritem,eller ve ayaklarda endurasyon, ödem veya periungual membranöz deskuamasyon
5. Polimorf döküntü (primer olarak gövdede, veziküler olmayan)
6. Akut nonsupuratif servikal adenopati (genellikle tek taraflı, en az 1.5 cm çapında bir veya daha fazla lenf nodu)

Kawasaki Hastalığı 3 klinik fazdan oluşmaktadır: Akut, subakut ve konvelesan. Ateş ve hastalığın diğer klinik bulgularıyla karakterize akut faz 1-2 hafta sürer. Subakut faz ateş, diğer klinik bulguların kaybolmasıyla başlar ve 4. haftaya kadar sürer. Bu dönem soyulmaların, trombositozun, koroner anevrizmaların geliştiği ve ani ölüm riskinin en yüksek olduğu dönem olması nedeniyle çok önemlidir. Konvelesan dönem (6.- 8. hafta) tüm

linik bulguların kaybolduğu ve sedimentasyon hızının normale dönmesiyle sonlanan fazdır (8). Hastamız subakut ve konvelesan dönemlerde ani ölüm riski nedeniyle hastanede yatırılarak izlenmiş ve 6. haftada taburcu edilmiştir.

Ayırıcı tanı klinik ve laboratuvar bulgularla çoğunlukla yapılabilir de 1 yaş altındaki inkomplet vakaların tanınmasında güçlükler bulunmaktadır. Japonya’da bildirilen bir çalışmada 242 Kawasaki olgusunun % 10’unda tanı kriterleri karşılanamamıştır (9). Bu grup KAA gelişiminin en sık olduğu gruptur. Bu nedenle vakamızda olduğu gibi uzamış, açıklanamayan ateşi ve mukokutanöz inflamasyon bulguları olan infantlarda mutlaka Kawasaki Hastalığı akla gelmeli ve ekokardiografi yapılmalıdır.

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada 1994-2003 yılları arasında Kawasaki Hastalığı tanısı almış 3115 hasta taranmıştır. Ortalama yaşı 32 ay olan hastaların % 12.9’unda KAA gelişmiştir. 1 yaşın altında ve 9-17 yaşları arasında olmak, erkek cinsiyet, Asya-Pasifik ve Latin kökenli etnik grupta olması risk faktörleri olarak tespit edilmiştir. Geç tanı ve tedavi almak önemli bir risk faktörü olarak vurgulanmıştır. Bizim hastamızda yaş, cinsiyet ve geç tanı almış olmak gibi risk faktörleri mevcuttu (10). Ülkemizde en geniş vaka sunumu İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bölümünden yapılmıştır. 34 vakanın incelendiği bu çalışmada ateş hastaların tümünde mevcutken lenfadenopati ana klinik bulgulardan en az görülen olarak bulunmuştur, bu hastaların 11’inde koroner arter dilatasyonu gözlenmiştir (11).

Kawasaki hastalığı tanısı düşünülen vakalar hastanede takip edilmeli ve en kısa zamanda IVIG ve aspirin tedavine başlanmalıdır. İnkomplet hastalığı olanlarda EKO yapılmalıdır. Klinik bulguları açıklayıcı bir neden bulunamadığında ve şüpheli KH vakalarında çocuklara tedavi başlanması önerilmektedir. Özellikle KAA riski yüksek olan vakalarda (1 yaş altı, anemi lökositoz ve sola kayma gibi sistemik inflamasyon bulguları, koagulopati) ampirik tedavi başlanması düşüncesi ağır basmaktadır (12).

Kawasaki hastalığı tedavisinde ilk olarak antiinflamatuar ve antitrombotik etkileri nedeniyle ASA kullanılmıştır. Ateş ve artrit tedavisinde etkili olmasına rağmen KAA gelişmesini etkileyememiştir. 1984 yılından itibaren

IVIG kullanılmaya başlamasıyla KAA insidansında % 70 oranında azalma saptanmıştır (3). IVIG ayrıca morbidite ve mortalite için yüksek risk olan dev KAA oluşumunu engeller, bozulmuş lipid metabolizmasını ve deprese miyokard kontraktilesininin düzelmesini sağlar (13).

IVIG antiinflamatuvar etkili olup içerdiği nötralizan antikorlar süperantijenlere karşı T hücre yanıtını engellemektedir. Bölünmüş düşük doz IVIG tedavisini (400 mg/kg/gün dört ardışık gün), tek bir infüzyonla verilen yüksek doz IVIG tedavisi (2 gr/kg,10 saat IV infüzyon) ile karşılaştırılan çalışmaların meta-analiz sonucuna göre, bizim de uyguladığımız ikinci seçeneğin KAA'nı önlemede çok daha etkin olduğu görülmüştür (14). Hastaların % 15'inde ikinci doza ihtiyaç duyulabilir (15). Bizim vakamızda da akut faz yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle 2. doz IVIG tedavisi uygulandı.

Akut dönemde IVIG verilemeyen olguların %20-30'unda koroner arter tutulumu gözlenmektedir. Bu durum miyokard iskemisi, nadiren infarktüs, anevrizma ruptürü ve hatta ölüme neden olmaktadır. Yüksek doz IVIG ve ASA kullanımı ile koroner arter tutulumu riski %2-3'e düşmüştür (16).

Kawasaki hastalığında kortikosteroidlerin yeri tartışmalıdır. Ancak son yıllarda IVIG ve ASA tedavisine dirençli vakalarda steroid tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir.

İki açık, randomize, prospektif çalışmada IVIG ve kortikosteroid alan hastaların standard tedavi alanlara göre ateşlerinin daha kısa sürdüğü ve inflamatuvar belirleyicilerinin daha hızlı düştüğü saptanmıştır (17-18). ABD'de yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada steroid tedavisinin primer Kawasaki hastalığındaki yeri araştırılmıştır. 10 günden uzun süren ateşi olan 101 hastaya 30mg/kg/doz intravenöz metilprednizolon (IVMP), 98 hastaya plasebo verilmiştir. Bütün hastalar konvansiyonel tedavi olarak 2gr/kg/doz IVIG ve 80-100mg/kg/gün ASA afebril oluncaya kadar almışlardır. İki grup arasında hastanede yatış süresi, ateşli gün sayısı, IVIG tedavisi tekrarı ve yan etkiler açısından fark istatistiksel olarak saptanmamıştır. Bu çalışmayla tek doz steroid tedavisinin konvansiyonel tedaviye eklenmesi gerekliliği düşüncesi destek bulamamıştır

(19). Günümüzde KH konusunda deneyimli hekimlerin çoğu en az 2 doz IVIG tedavisi almasına rağmen inflamasyon bulguları devam eden vakalarda yüksek doz IVMP tedavisinin (30mg/kg/gün, 1-3 gün süreyle) kullanılmasını önermektedir. Bu tedavinin etkili olmadığı durumlarda tek doz (5 mg/kg) infliximab denenebilir (20).

İmmunosupresif ajanların (siklofosamid, siklosporin) KH tedavisinde kullanılmasıyla ilgili literatürde net bilgiler bulunmamaktadır. Toksik etkilerinin fazla olması ve hastalığının etkilerinin geç başlaması, KH olan çoğu vakanın 3 hafta içerisinde ateşin ve klinik bulguların düzelmesi nedeniyle immunosupresif tedavilerin kullanılmasına sıklıkla gerek duyulmamaktadır. Ancak semptomların 3-4 haftadan fazla sürdüğü vakalarda ayırıcı tanıda poliarteritis nodoza gibi kronik vaskülitler mutlaka akla getirilmelidir (3).

Ülkemizdeki serilerde vaka sayısının az sayıda olması ülkemizde sık görülmediğini desteklemektedir. Seyrek görülmesi çok iyi tanınmamasına ve hastaların geç tanı almasına neden olmaktadır.

Sonuç olarak; döküntü ve antibiyotiğe cevap vermeyen yüksek ateşle getirilen çocuklarda ayırıcı tanıda mutlaka Kawasaki hastalığı düşünülmelidir. Erken tanı ve tedavi hayatı tehdit edici kardiovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Clinical observation of 50 patients. Jpn J Allergy 1967;16: 178-222.
2. Newburger JV, Taubert KA, Shulman ST, Rowley AH, Gewitz MH, Takahashi M, McCrindle BW. Summary and abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium: December 4-7, 2001, Hakone, Japan. Pediatr Res. 2003;53:153-157.
3. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in Children. Pediatr Clin N Am 2005;52:547-575.
4. Aydogdu SA, Ünüvar T, Levent E, İnan G. Kawasaki Hastalığı:İki Olgu Sunumu. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2005;6:39-42.
5. Özsoylu Ş, Akgün NA. Akut febril mukokütanöz lenf bezi sendromu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1976;19:57-60.

6. Kanra G, Cengiz AB, Kara A, Seçmeer G, Ceyhan M. Kawasaki hastalığı: dokuz vakanın takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1999; 42:469-478.
7. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gurses D. Kawasaki hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2004; 47:167-171.
8. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co.2007: 1036-1042.
9. Fugushige N, Takahashi N, Ueda K, Ueda Y. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki Disease. *Acta Paediatr*. 1994;83:1057-1060.
10. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki Syndrome and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities. United-States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:245-249.
11. Yavuz T, Nişli K, Öner N, Ömeroğlu R.E, Dindar A, Aydoğan Ü, Ertuğrul T. Kawasaki hastalığı: 34 olgu sunumu. *Türk Pediatri Arşivi*. 2006; 41: 197-200.
12. 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; 81:1116-1120.
13. Sundel RP. Update on the treatment of Kawasaki disease in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2002; 4: 474-482.
14. Rauch AM. Kawasaki syndrome:critical review of U.S. epidemiology. *Prog Clin Biol Res*. 1987; 250: 33-34.
15. 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: 694-699.
16. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr*. 2001; 90: 40-44.
17. Okada Y, Shinohara M, Kobayashi T, Inove Y, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikowa A.Gunma Kawasaki Disease Study Groyp. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003;143:363.
18. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr*. 2003; 142: 611-616.
19. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, Li JS, Takahashi M, Baker AL, Colan SD, Mitchell PD, Klein GL, Sundel RP;Pediatric Haet Network Investiqtors. Randomised Trial of Pulsed Corticosteroid Therapy for Primart Treatment of Kawasaki Disease. *N Engl J Med*. 2007; 356;7:663-675.
20. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol*. 2004;31:808-810.