

## Kawasaki hastalığı şok sendromu: Bir vaka takdimi

Büşra Öztürk<sup>1</sup>, Gönül Tanır<sup>2</sup>, Ayşe Kaman<sup>3</sup>, Zeynep Gökçe Gayretli Aydın<sup>3</sup>, İlker Ertuğrul<sup>4</sup>, Türkan Aydın Teke<sup>5</sup>

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Pediyatri Asistanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>4</sup>Çocuk Kardiyoloji Uzmanı, <sup>5</sup>Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı

\*İletişim: ayse092003@yahoo.com

**SUMMARY:** Öztürk B, Tanır G, Kaman A, Gayretli Aydın ZG, Ertuğrul İ, Aydın Teke T. (Dr. Sami Ulus Child Health and Diseases Center, Ankara, Turkey). Kawasaki disease shock syndrome: case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 131-135.

Kawasaki disease (KD) is a generalized systemic vasculitis predominantly involving medium-sized arteries. The Kawasaki disease shock syndrome (KDSS) was reported firstly as myocardial dysfunction, earlier onset, coronary artery involvement, and poor response to standard intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. A three-month-old girl was admitted with high fever, irritability, poor feeding and hemodynamic instability. For the presence of pyuria, fever and clinical sepsis suspicion, intravenous empirical antibiotic treatment was commenced with a preliminary diagnosis of urosepsis. Thereafter, an echocardiographic investigation was performed because of persistent fever and increasing platelet counts. Kawasaki disease was diagnosed by determining coronary artery dilation on echocardiography. Here, a young infant with KDSS was reported to emphasise this uncommon presentation of Kawasaki disease, because of possible fatal outcome without timely IVIG treatment.

**Key words:** Kawasaki disease, shock.

**ÖZET:** Kawasaki hastalığı sıklıkla orta çaplı arterleri tutan sistemik, jeneralize bir vaskülitir. Kawasaki hastalığı şok sendromu (KHŞS) ilk olarak miyokardiyal disfonksiyon, erken başlangıç, daha şiddetli koroner arter tutulumu ve standart intravenöz immünglobülin (İVİG) tedavisine yanıtın kötü olması olarak bildirilmiştir. Bu yazıda ateş, huzursuzluk, beslenmede azalma ve hemodinamik bozukluk ile başvuran üç aylık bir kız bebek sunuldu. Ateş, piyüri ve klinik sepsis şüphesi nedeniyle ürosepsis ön tanısı ile ampirik intravenöz antibiyotik tedavisi başlandı. Daha sonra ateşin devam etmesi ve ilerleyici trombositoz nedeniyle yapılan ekokardiyografik incelemede koroner arterde dilatasyonu saptanması ile Kawasaki hastalığı tanısı konuldu. Burada Kawasaki hastalığının, zamanında İVİG tedavisi yapılmadığında ölümle sonuçlanabilecek seyrek görülen bir ortaya çıkış şekli olan KHŞS'li bir bebek olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** kawasaki hastalığı, şok.

Kawasaki hastalığı; genellikle beş yaşından küçük çocuklarda ortaya çıkan, nedeni bilinmeyen akut febril sistemik bir vaskülitir. Koroner arterleri tutma eğilimi olan Kawasaki hastalığı, özellikle endüstrileşmiş ülkelerde, çocuklarda edinsel kalp hastalığının en başta gelen nedenidir.<sup>1</sup> Kawasaki hastalığının klasik tanı kriterleri; en az beş gün süren ateş ve beş major klinik bulgudan en az dördünün (polimorf döküntü, eksudatsız bilateral bulbar konjunktivit, tek taraflı ağrısız servikal lenfadenopati, dudak ve oral mukozada değişiklikler, ekstremitelerde

akut dönemde el ve ayaklarda endüratif ödem, avuç içlerinde eritem, subakut dönemde periungual soyulma) bulunmasıdır.<sup>2</sup> Küçük bebeklerde daha sık bildirilen kısmi Kawasaki hastalığı ise, başka bir nedenle açıklanamayan beş günden uzun süren ateş ve tanısız kriterleri tam olarak taşımayan (sadece iki veya üç tanesinin olduğu), ancak koroner arter anormalliklerinin varlığı olarak tanımlanır.<sup>3</sup> Kawasaki hastalığının akut evresi sırasında esas kardiyovasküler komplikasyon koroner arter lezyonları olmasına rağmen, daha az

sıklıkla hemodinamik düzensizlik bildirilmiştir. İlk defa Kanegaye ve arkadaşları<sup>4</sup> tarafından 2009'da tanımlanan, hastalığın akut döneminde hipotansiyon ve hacim genişleticilerin, vazoaaktif ajanların başlanmasını gerektiren bu tablo Kawasaki hastalığı şok sendromu (KHŞS) olarak adlandırılmıştır. Burada; başlangıçta klinik sepsis olarak tanı alan, daha sonra hacim genişletici sıvı tedavisi gerektiren hipotansiyonu gelişen, periferik dolaşımı bozulan, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen akut faz reaktanları yüksek giden ve üçüncü ekokardiyografik incelemede koroner arter anevrizması saptanmasıyla Kawasaki hastalığı tanısı almış olan bir KHŞS olgusu sunulmuştur.

### Vaka Takdimi

Daha önce tamamen sağlıklı olan, üç aylık kız hasta, bir gün önce başlayan ateş, huzursuzluk, emmede azalma yakınmalarıyla getirildi. Genel durumu orta, huzursuz ve letarjik olan hastanın vücut sıcaklığı 38.3°C, nabız 170/dakika, solunum sayısı 50/dakika olarak saptandı. Fizik muayenede ateş odağı olmayan hastaya lomber ponksiyon yapıldı. BOS'un (beyin-omurilik sıvısı) direkt mikroskopik incelemesinde hücre veya Gram boyamada mikroorganizma görülmedi. Biyokimyasal incelemesinde BOS protein ve glukoz normaldi. Diğer laboratuvar incelemelerinde; periferik kan beyaz küre sayısı 8.490/mm<sup>3</sup> hemoglobin 10.7 gr/dl, MCV (ortalama eritrosit hacmi) 86.5 fL, trombosit sayısı 504.000/mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein (CRP) 33 mg/L (0-4 mg/L), protrombin zamanı (PT) 16.8 saniye (10.0-15.5 sn), aPTT (aktive parsiyal tromboplastin zamanı) 36 sn (23-36 sn), PT INR (protrombin zamanı-uluslararası normalizasyon oranı) 1.43 (0.53-1.26) olarak bulundu. Serum albümin ve diğer biyokimya değerleri normal sınırlardaydı. İdrar mikroskopik incelemesinde 23 lökosit saptandı. Piyürisi olan hasta ürosepsis ön tanısıyla servise yatırıldı. Kan, idrar ve BOS kültürleri alındı. Ampisilin ve sefotaksim tedavisi başlandı.

Hastanın taşikardisi (200 atım/dk) olması üzerine çekilen elektrokardiyografide sinüs taşikardisi, ekokardiyografide ince patent duktus arteriyozus, apikal ventriküler septal defekt vardı. Sol ventrikül fonksiyonları, koroner arter çıkış ve seyirleri normaldi. Hastaya digoksin başlandı. Bozulmuş koagülasyon parametreleri nedeniyle taze donmuş plazma infüzyonu ve K

vitamini desteği verildi.

İzleminde, antibiyotik tedavisinin 48 saati dolduktan sonra, hastanın ateşinin düşmemesi üzerine alınan kontrol periferik kan beyaz küre sayısı 14.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11.7gr/dl trombosit sayısı 472.000/mm<sup>3</sup>, CRP 255 mg/L olarak bulundu. Kültürlerde üreme olmadı. Aynı gün hipotansiyonu gelişen, perfüzyonu bozulan hastaya bir kez 20 ml/kg serum fizyolojik infüzyonu uygulandı ve yanıt alındı. Anemi nedeniyle bir kez eritrosit transfüzyonu yapıldı. Ateşin beşinci gününde abdominal ve transfontanel ultrasonografi yapıldı. Abdominal ultrasonografide her iki böbrek parankim ekojenitesi artmış olarak görüldü. Safra kesesi doğaldı. Transfontanel ultrasonografi normaldi. İkinci kez yapılan ekokardiyografik incelemede koroner dilatasyon saptanmadı. Yatışının yedinci gününde ateşi düşen hastanın genel durumu düzeldi, oral alım isteği arttı. Taşikardisi gerileyen hastanın digoksin tedavisi kesildi. Hastanın CRP düzeyi 44 mg/L'ye geriledi, ancak trombositozu devam etti. Yedinci günde trombosit sayısı 1.014.000/mm<sup>3</sup> olarak görüldü. Antibiyotik tedavisi 14 güne tamamlanan ve kontrol trombosit sayısı 837.000/mm<sup>3</sup> olan hasta taburcu edildi. Taburculuktan altı gün sonra huzursuzluk, emmede azalma ve hafif ateş yakınmalarıyla tekrar getirildi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, aktif, vücut sıcaklığı 37.4 °C, diğer vital bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; periferik kan beyaz küre sayısı 13.300/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 890.000/mm<sup>3</sup>, CRP 89 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 82 mm/saat olarak bulundu. Tekrar servise yatırılan hastanın izlemi sırasında ateşi olmamasına rağmen CRP, ESH yüksekliği ve belirgin trombositozu devam etmesi üzerine Kawasaki hastalığı ön tanısıyla üçüncü kez tekrarlanan ekokardiyografide sağ koroner arterde 5.2-7.3 mm boyutlarında sakküler anevrizma saptandı. Sol koroner arter fuziform olarak geniş ve en geniş yerinde 5,3 mm olarak ölçüldü (Şekil 1). Koroner arter anevrizması komplikasyonu gelişmiş olan hastaya Kawasaki hastalığı tanısıyla intavenöz immünglobülin (İVİG) (2 gr/kg/gün, intravenöz) verildi. Hasta subakut döneme girdiği için antikoagülan dozda (3-5 mg/kg, oral) aspirin, orta büyüklükte koroner arter anevrizması geliştiği için enoksaparin (100 ünite/kg, subkutan) olarak başlandı. İVİG tedavisi sonrasında 35. günde CRP negatif,



Şekil 1. Sağ koroner arterde anevrizma, sol koroner arterde difüz genişleme görülmektedir.

trombosit sayısı  $752.000/\text{mm}^3$  olarak görüldü. İzleminde aritmi veya başka bir komplikasyon gelişmeyen hasta, bu tanıyla üç hafta hastanede yatırıldıktan sonra, enoksaparin ve düşük doz aspirin ile taburcu edilip bilgilerinin kullanılması için annesinden onam alındı.

### Tartışma

Hastamız başlangıçta bir günlük ateş, taşikardi, takipne, letarji klinik bulguları ve CRP yüksekliği laboratuvar bulgusu ile sistemik enflamatuvar cevap sendromu (SIRS) ve piyüri varlığı ile ürosepsis olarak değerlendirildi. Sepsis, enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanır. Sepsisli bir hastada, dolaşımsal, hücrel ve metabolik anormalliklerin varlığında, tek başına sepsise göre mortalite riskinin daha yüksek olduğu, septik şok düşünülmelidir.<sup>5</sup> Kawasaki hastalığının akut döneminde, yaş ve cinsiyete göre tanımlanmış kan basıncının -2SD'nin altında olması, bazal kan basıncı değerinin %20'den daha fazla düşmesi veya kan basıncı düzeyine bağlı olmaksızın perfüzyon bozukluğunun klinik bulgularının (taşikardi, kapiller yeniden doluş zamanında uzama, soğuk ekstremiteler, zayıflamış nabız, oligüri veya mental değişiklikler) olması durumlarından herhangi birinin eşlik etmesi olarak tanımlanan KHŞS septik şokla karışabilir.<sup>4</sup> Antibiyotik tedavisinin 48 saati dolduktan sonra, ateş yüksekliği ve CRP düzeyinde artma ile birlikte sıvı tedavisine yanıtı hipotansiyon ve perfüzyon bozukluğu gelişen hastamızın kan, idrar, BOS kültürlerinde üreme olmaması ile septik şokun dışlandığı düşünüldü.

Hastanın ateş süresi, Kawasaki tanısı için gerekli olan ateş süresi ile uyumlu değildi.<sup>2</sup> Ancak, altı aylık veya daha küçük bebeklerde ateş, başka bir neden bulunamadan yedi gün veya daha uzun sürdüğünde ve sistemik enflamasyonu gösteren laboratuvar kanıtları varsa, Kawasaki hastalığının hiçbir klinik kriteri olmasa bile ekokardiyografik inceleme yapılması gerektiği önerilmiştir.<sup>3</sup> Yedinci günden önce gelişen hemodinamik instabilite nedeniyle yapılan ikinci ekokardiyografisinde de koroner arter değişikliği olmayan hastaya, yedinci günden sonra ateşi düştüğü için tekrar ekokardiyografik değerlendirme yapılmamıştı.

Kawasaki hastalığı tanısında; serum albümin  $\leq 3.0$  gr/dl, anemi, ALT yüksekliği, yedi günden sonra trombosit sayısının  $\geq 450.000/\text{mm}^3$ , lökosit sayısının  $\geq 15.000/\text{mm}^3$ , ve idrarda 100'lük büyütmede  $\geq 10$  lökosit varlığı yardımcı testler olarak tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Hastamızda bu laboratuvar bulgularından anemi, trombositoz ve piyüri vardı. Hastamızda Kawasaki hastalığı ön tanısının konulmasında başlangıçta var olan trombositoz değerlendirilmemiş olmasına rağmen ilerleyici trombositoz, CRP ve ESH yüksekliği ile birlikte ekokardiyografinin üçüncü kez tekrarlanmasıyla tanı konulmasını sağlamıştı. Hastamızda var olan diğer yardımcı laboratuvar bulgusu steril piyüri idi.

Kawasaki hastalığının klinik gidişi kendine özgü belirtilerin varlığı ile akut, subakut ve konvelesan olarak üç evreye ayrılabilir.<sup>6</sup> Hastalığının başlangıcından 27 gün sonra tanı alan hastamız; ateşin tedrici olarak düşmesi ve diğer belirtilerin gerilemesiyle karakterize olan subakut evredeydi. Bu evrede ya da konvelesan evrede ortaya çıkan ve yüksek

morbidite ve mortalite riski olan koroner arter anevrizması varlığı ile Kawasaki hastalığı tanısı almıştı. Koroner arter anevrizması için risk faktörlerinden olan uzamış ateş süresi, ESH gibi enflamatuvar parametrelerin uzun süreli yüksekliği ve bir yaşından küçük olmak gibi faktörler hastamızda da vardı. Diğer risk faktörleri ise altı yaşından büyük yaş ve erkek cinsiyettir.<sup>6</sup>

İlk tanımlandığı çalışmada Kawasaki hastalığı tanısı alan 187 hastadan 13'ünün (%7) KHŞS ile ortaya çıktığı ve erken tanınmasının zor olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> Tayvan'da yapılan nüfusa dayalı geniş bir epidemiyolojik araştırmada KHŞS insidansı Kawasaki hastalığı olan 100 hastada 1.45 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar Kawasaki hastalığı olanlarla KHŞS olanlar karşılaştırıldığında, KHŞS olanların yaşı daha büyük, koroner arter anevrizması gelişme riskinin ve hastanede yatış süresinin daha uzun olduğunu belirtmişlerdir.<sup>7</sup> Kawasaki tanısıyla bir çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılan 25 hastanın 17'sinde KHŞS tanımlanmıştır.<sup>8</sup> KHŞS olan hastaların ilk tanısının, hastamızda olduğu gibi Kawasaki hastalığı olmadığı bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Kawasaki hastalığının erken döneminde seyrek olarak bildirilen şok ve myokardiyal disfonksiyon, tam olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, aşırı üretilen proenflamatuvar sitokinlerin, myositlerin kontraktıl fonksiyonunda yol açtığı bozukluğa bağlı olabileceği; İVİG tedavisinin enflamatuvar sitokin salınımındaki bozukluğu düzelttiği ileri sürülmüştür.<sup>10</sup> Hepsidin eritropoezin bozulmasıyla aneminin ortaya çıkmasında anahtar bir rolü olabileceği ve koroner arter lezyonu ortaya çıkışının bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür. Akut enflamasyonun bir belirteci olan ve demir regulasyonunda görev alan hepsidin düzeylerinin incelendiği 87 Kawasaki hastasının, ateşli kontrol hastaları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; yüksek hepsidin düzeylerinin, interlökin-6 düzeyleri ile pozitif, serum demir ve hemoglobin düzeyleri ile negatif olarak korele olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar ayrıca yüksek hepsidin düzeylerinin; İVİG tedavisine yanıtızsızlık ve koroner arter lezyonu gelişmesi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>11</sup>

Başlangıçta yanlış tanı alabilen KHŞS'li hastaların klinik gidişinin değişken olduğu, enflamatuvar parametrelerin diğer Kawasaki hastalarından yüksek olduğu, erken evrede

yoğun bakım desteği gerektirebilen şok ve hipotansiyon gelişebildiği ve koroner arter anevrizması gelişme riskinin ve bir dozdan fazla İVİG gereksiniminin diğer Kawasaki hastalarından yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastamızda olduğu gibi, bu hastalar erken evrede Kawasaki hastalığının kriterlerini taşımadığından İVİG tedavisinde gecikme olabilir.<sup>9</sup> İVİG tedavisi verildiğinde subakut evrede olan hastamızda, tedaviye yanıt CRP, ESH ve trombositozda gerileme olarak alındı ve ikinci kez İVİG verilmedi.

Hastalığın başlangıcından 10 gün ve daha sonra verilen İVİG tedavisinin etkinliğini araştıran bir çalışmada, Kawasaki hastalarının %10-25'inde İVİG tedavisinin geç verildiği, özellikle altı ayın altındaki bebeklerde ve kısmi Kawasaki hastalarında tedavi gecikmesinin daha sık olduğu ve 11-20. günlerde İVİG tedavisi alan hastalarda 4-8. günlerde tedavi alan hastalara göre daha yüksek koroner arter lezyonu saptandığı, zaten geç İVİG verilen grubun %50 sinde tedavi öncesinde koroner arter lezyonu gelişmiş olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup> Hastanın ateşi ve sistemik enflamasyon devam ediyorsa veya koroner arter bozukluğu gelişmişse, 10. günden sonra da olsa İVİG tedavisinin verilmesi önerilmiştir. Koroner arter tutulumu olan vakalarda trombozu önlemek için aspirine ek olarak varfarin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılabilirliği bildirilmiştir.<sup>3</sup> Bizim hastamız tanı aldığı semptomların başlamasından sonra 27 gün geçmiş, koroner arterde 7.3 mm boyutunda bir anevrizma vardı. Hastamızın seri ekokardiyografik incelemelerinde koroner arterdeki lezyonda bir gerileme saptanmadı. Trombozu önlemek amacıyla aspirine ek olarak 100 ünite/kg enoksaparin verilmeye devam edildi.

KHŞS'nin küçük bebeklerde tam veya kısmi Kawasaki hastalığının hiçbir klinik tanı kriteri ve dört veya beş gün süren ateş olmadan, septik şoku taklit eden bir tablo ile ortaya çıkabileceği, başlangıçta var olan steril piyürinin yardımcı tanı kriteri olabileceği düşünülmüştür. Altı aylık veya daha küçük bebeklerde ateş, başka bir neden bulunamadan yedi gün veya daha uzun sürdüğünde ve sistemik enflamasyonu gösteren laboratuvar kanıtları varsa, Kawasaki hastalığının hiçbir klinik kriteri olmasa bile ekokardiyografik inceleme yapılması daha önce önerilmiştir. Hastamızda ise yedinci günden

sonra ateş düşmüş olmasına rağmen ESH ve CRP yüksekliği yanında ilerleyici trombositoz uyarıcı olmuştur. Küçük bebeklerde hastalık hem kısmi olabileceği, hem de septik şoku taklit edebileceği için daha erken tanı, İVİG tedavisi ve koroner arter komplikasyonlarının önlenmesi için KHŞS'nin ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğine dikkat çekilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Wang CL, Wu YT, Liu CA, Kuo HC, Yang KD. Kawasaki disease: infection, immunity and genetics. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 998-1004.
2. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-544.
3. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 2747-2771.
4. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: 783-789.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810.
6. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki disease. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (20th ed). Philadelphia: Saunders, 2015: 1209-1214.
7. Lin MT, Fu CM, Huang SK, Huang SC, Wu MH. Population-based study of Kawasaki disease shock syndrome in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1384-1386.
8. Lin YJ, Cheng MC, Lo MH, Chien SJ. Early differentiation of Kawasaki Disease Shock Syndrome and Toxic Shock Syndrome in a Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1163-1167.
9. Chen PS, Chi H, Huang FY, Peng CC, Chen MR, Chiu NC. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: a case-control study. *J Microbiol Immunol Infect* 2015; 48: 43-50.
10. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, et al. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2012; 38: 872-878.
11. Kuo HC, Yang YL, Chuang JH, et al. Inflammation-induced hepcidin is associated with the development of anemia and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *J Clin Immunol* 2012; 32: 746-752.
12. Muta H, Ishii M, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y. Late intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics* 2012; 129: 291-297.