

Kawasaki hastalığı ve BCG reaktivasyonu: Bir vaka takdimi

Ateş Kara¹, Gülten Türkkkanı Asal², Hasan Tezer², İlker Devrim², A. Bülent Cengiz¹
Kadriye Yurdakök³, Gülten Seçmeer³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Kara A, Asal GT, Tezer H, Devrim İ, Cengiz AB, Yurdakök K, Seçmeer G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Kawasaki disease with BCG reactivation: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 42-45.

Kawasaki disease is an acute self-limited vasculitis of childhood that is characterized by fever, bilateral non-exudative conjunctivitis, erythema of the lips and oral mucosa, changes in the extremities, non-vesicular rash and unilateral cervical lymphadenopathy. Coronary artery aneurysms or ectasia develop in 15% to 25% of untreated children and may lead to sudden death or ischemic heart disease later in life, so early diagnosis and treatment with intravenous immunoglobulin and aspirin are important. As it is an uncommon disease and some patients lack sufficient clinical signs to fulfill the classic criteria, there could be problems in diagnosis. Here we present a Kawasaki disease one-year-old case with BCG vaccination reactivation, to point out that BCG reactivation might be a clue in the atypical Kawasaki case.

Key words: Kawasaki disease, BCG reactivation.

ÖZET: Kawasaki hastalığı, beş günden uzun süren yüksek ateş, bilateral eksüdatif olmayan konjunktivit, dudaklarda ve oral mukozada eritem, ekstremitte değişiklikleri, veziküler olmayan döküntü ve unilateral servikal lenfadenopati ile karakterize, çocukluk çağının vaskülitidir. Hastalık kendi kendine düzelebilirken, %15-25 oranında gelişen kardiyak komplikasyonlar ani ölümlere ve ileri yaşlarda koroner arter hastalıklarına neden olabilmektedir. Bu nedenle komplikasyonların önlenmesinde etkili olan ve klinik tabloda düzelleme sağlayan intravenöz immünglobülin ve aspirin tedavisinin erken dönemde verilmesi gereklidir. Kawasaki hastalığının seyrek görüldüğü ve tüm klinik kriterleri olmadan başvurular olduğu için tanı konulmasında sıkıntılar yaşanabilmektedir. Bu nedenle eşlik edebilecek yardımcı bulguların bilinmesinin de yararlı olacağı kanısındayız ve tüm klinik kriterleri olmadan, ancak son yıllarda literatürde dikkat çekilen Kawasaki hastalığının akut döneminde BCG aşı yerinde reaktivasyonu ile Kawasaki tanısı koyduğumuz bir vakayı tartışarak BCG reaktivasyonunun Kawasaki tanısı için yönlendirici olabileceğini vurgulamak ve dikkate getirmek istedik.

Anahtar kelimeler: Kawasaki hastalığı, BCG reaktivasyonu.

Tomisaku Kawasaki tarafından 1967 yılında ilk kez tanımlanmış olmasına, aradan geçen yaklaşık kırk yıllık süreye rağmen Kawasaki hastalığının etiyolojisi hâlâ aydınlatılabilmemiş değildir^{1,2}. Ayrıca, özellikle gelişmiş ülkelerde akut romatizmal ateş konusunda elde edilen başarılarından sonra Kawasaki hastalığının komplikasyonları çocukluk çağında edinsel kalp hastalıkları arasında ilk sıraya yerleşmiştir¹. Bu özellikleri ile Kawasaki hastalığı her

geçen gün daha fazla dikkate gelmektedir, ancak hâlâ etiyolojisi üzerindeki tartışmalar devam ettiği gibi tanı konulmasında da tanımlanan ilk klinik kriterler kullanılmaktadır. Hastalığın klinik önemine neden olan kardiyak komplikasyonlarının önlenmesi için, hastalığın akut döneminde tanı konulması ve intravenöz immünglobülin (IVIG) ile yüksek doz aspirin tedavisinin erken dönemde başlanması gereklidir. Hastalığın tanısı, beş

günden uzun süren ateşe eşlik eden yaygın mukozal enflamasyon, her iki gözde süpüratif olmayan konjunktivit, endüre ödem, veziküler olmayan polimorf dökümü ve süpüratif olmayan servikal lenfadenopati varlığında kolaylıkla konulabilirken (Tablo I), hastalığın klasik coğrafyası dışında sıklıkla vakalar tüm klinik kriterleri karşılamadığı için olası hastaların çok geniş bir yelpazede düşünülmesi gereklidir.

Tablo I. Kawasaki hastalığı tanı kriterleri

En az 5 gün devam eden ateş (>39.4°C) ve
- Bilateral konjunktival enjeksiyon,
- Mukozal değişiklikler; orofarinks ve dudaklarda eritem, kırmızı çilek dili,
- Akut pürülan olmayan servikal lenfadenopati (genellikle tek taraflı 2 cm'den büyük),
- Polimorföz eritematöz ekzantem (veziküler döküntü beklenmez),
- Ekstremitelerdeki değişiklikler; avuç içleri ve ayak tabanlarında eritem, el ve ayaklarda ödem, turnak diplerinden başlayan eldiven-çorap şeklinde soyulma

Atipik veya bir başka ifade ile "kısmi" yani klinik kriterleri tam karşılmayan Kawasaki hastalığı başvuruları her geçen gün daha fazla dikkate gelmektedir³. Asıl sorun ise atipik Kawasaki hastalığı vakalarının sıklıkla yanlış veya geç tanı almaları ve tedavilerinin gecikmesidir³. Stockheim ve arkadaşlarının⁴ retrospektif olarak derledikleri Kawasaki vakalarında, ayırıcı tanı arasında Kawasaki hastalığının düşünülmemesi ve klinik kriterleri tam sağlamayan ancak diğer eşlik edebilen kusma, ishal, artralji, meningismus ve baş ağrısı gibi diğer bulguların daha ön planda olduğu vakalarda gecikmenin olduğu belirtilmiştir.

Etkili tedavisi varlığı ile tanı düşünülduğünde, özellikle de ülkemiz gibi Kawasaki hastalığının göreceli olarak daha seyrek olduğu yörelerde uzamış ateş varlığında ayırıcı tanılar arasında düşünülmesi gereklidir^{5,6}. Seyrek görüldüğü ve tüm klinik kriterleri olmadan başvuruların olabileceği de düşünülduğünde eşlik edebilecek yardımcı bulguların bilinmesinin de yararlı olacağı kanısındayız. Bu nedenle biz tüm klinik kriterleri olmadan, ancak son yıllarda literatürde dikkat çekilen Kawasaki hastalığının akut döneminde BCG aşı yerinde reaktivasyonu ile Kawasaki tanısı koyduğumuz bir vakayı tartışarak BCG reaktivasyonunun Kawasaki tanısı için yönlendirici olabileceğini vurgulamak ve dikkate getirmek istedik.

Vaka Takdimi

Oniki aylık erkek çocuğun hastanemize gönderilmeden 14 gün önce başlayan ateş, ishal ve kusma şikayeti ile yedi gün hastaneye yatırılarak parenteral antibiyotik tedavisi aldığı, ancak ateşinin 39°C ve üzerinde seyrettiği, eş zamanlı olarak bir hafta devam eden konjunktiviti, gövdede kısa süreli makulopapüller döküntüsünün ve iki aylıkken yapılan BCG aşı yerinde kızarıklığı ve sulanması olduğu öğrenildi. Daha önce benzer şikayetleri olmayan hastanın rutin aşılarının ve iki doz (sekizinci ve onuncu aylarda) H. influenzae aşısının yapıldığı öğrenildi. Hastanemizde vücut sıcaklığı 39.2°C (aksiller) ve diğer vital bulguları stabil ve genel durumu iyi, bilinci açıktı. BCG aşı yerinde belirgin kızarıklık, endürasyon ve kabuklanma vardı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar bulgularından hemoglobin 10.7 gr/dl, lökosit sayısı 25500/mm³, trombosit sayısı 861000/mm³ idi. Periferik kan yaymasında %89 polimorfonükleer lökosit, %11 lenfosit ve trombositleri bol ve kümeli idi. Sedimentasyon hızı 84 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 21.8 mg/dl (normali: 0-0.8 mg/dl) idi. Diğer laboratuvar bulgularında özellik olmayan hastada, ateş etiolojisi araştırılmak üzere yapılan beyin-omurilik sıvısı (BOS); incelemesinde protein 31mg/dl, glukoz 59 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 104 mg/dl), mikroskopisinde 11 polimorfonükleer lökosit, 33 lenfosit saptandı. Ampisilin/sulbaktam (200 mg/kg/gün, intravenöz) başlandı. Kan, BOS, idrar kültürlerinde üreme saptanmadı ve boğaz kültürü normal boğaz florası bulundu. Serum Epstein-Barr virus, sitomegalovirus serolojileri ve BOS Herpes simpleks virus antikorları negatif olarak bulundu. Abdominal ultrasonografik incelemesi normal sınırlarda değerlendirildi. Antinükleer antikor, Anti ds-DNA antikorlar incelemelerinde reaksiyon saptanmadı.

Yatışının ikinci gününde ateşleri devam eden hastanın, hikayesinde gözlerinde kızarıklık, vücudunda döküntüsünün olduğunun öğrenilmesi üzerine BCG aşı yerinde de reaktivasyon bulgularının varlığı da olduğu için Kawasaki hastalığından şüphelenilerek hikayesi derinleştirildiğinde el ve parmaklarında şişliğinin olduğu ve düzeldiği öğrenildi; ancak ağız mukozasında değişiklik veya servikal lenfadenopati hikayesi alınmadı. Bu amaçla yapılan ekokardiyografisinde sağ koroner arter üzerinde 6 mm genişliğinde anevrizma, mitral

kapakta 2-3 derece yetmezlik saptandı, EKG normal olarak bulundu. Hastanın ateşinin devam etmesi, eritrosit sedimentasyon hızının yüksek ve trombozitozu olduğu için Kawasaki hastalığı tanısı ile 2 gr/kg tek doz (12 saatlik yavaş infüzyon) ve aspirin 80 mg/kg/gün dört eşit dozda başlandı. IVIG tedavisi tamamlandıktan sonra ateşi tekrarlamadı. Dördüncü gününde lökosit sayısı 6400/mm³, trombosit sayısı 535000/mm³ idi. Sekizinci gününde ve onbeşinci gününde yapılan ekokardiyografide da anevrizmada artış saptanmadı, yirminci gününde aspirin dozu azaltıldı (4 mg/kg), üç ay sonra yapılan ekokardiyografisinde anevrizması kaybolan hastaya aspirin tedavisini altı aya tamamlanması önerildi ve kontrole çağrıldı.

Tartışma

Kawasaki hastalığının tanısı için özgün bir test yoktur. Hastalığın tanısı, ateş, ekstremitelerdeki değişiklikler, polimorf ekzantem, bilateral konjunktival konjesyon, orofarenks mukozasındaki değişiklikler ve servikal lenfadenopatiden oluşan altı ana kriterden beşinin olması ile konulmaktadır (Tablo I)^{2,7}. Özellikle sepsis olmak üzere diğer hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir. Toksik şok sendromu (streptokokal-stafilokokkal), kızıl, enterovirus, adenovirus, kızamık, parvovirus, Ebstein-Barr virus, sitomegalovirus, mikoplazma, riketsia, leptospira enfeksiyonları benzer tablolara neden olabildikleri için ayırıcı tanıda yer almaktadır⁷.

Gerek Japonya'da gerekse Amerika Birleşik Devletleri tarafından geliştirilmiş olan rehberlerde beş günden uzun süren ateşin varlığında klinik bulguların üçünün saptanması ve diğer olası enfeksiyonların ayırt edilmesi halinde Kawasaki hastalığı tanısı için yeterli olduğunu kabul edilmekte ve atipik Kawasaki hastalığı olarak adlandırılmaktadır^{7,8}. Çeşitli yayınlarda Kawasaki hastalığının %7-10'unun atipik şekilde gözlemlendiğini bildirmektedir. Koroner arter anevrizma gelişme risklerinin tipik Kawasaki hastalığı kadar yüksek olması bu hastalarda da erken tedavinin önemini göstermektedir^{9,10}. Hastamızda beş günden uzun süren ateş, konjunktivit, ekstremitelerdeki değişiklikleri ile döküntü öyküsü ve ekokardiyografide de koroner arter anevrizması bulunması ile atipik Kawasaki hastalığı düşünülmüştür. Nispeten sık görülen diğer klinik bulgulardan ishal ve kusma hastamızda da vardı.

BCG aşısı yerinde yerel eritem, Kawasaki hastalığında nispeten olarak özgün ve erken bir kriter olarak kabul edilebilir ve BCG aşısı yerindeki kızarıklık ve kabuklanma hastalığın akut döneminin işareti olarak değerlendirilebileceği aslında oldukça önceden 1982 yılında Japonca olarak literatürde dikkate getirilmiştir¹¹. Kawasaki hastalığının akut fazında insan 63-KD "heat shock protein" (HSP) geninin, PCR yöntemiyle artmış ekspresyonu gösterilmiştir. HSP 63 (mikobakterial protein P1), mikobakterium tüberkülozis HSP 65'in insan analogudur, %65 oranında aynı protein dizinini taşımaktadır¹². Mikobakteriyel BCG antijenleri ile şüphelenilen enfeksiyon ajanları arasında çapraz reaksiyon gösteren moleküllerin buradaki enflamatuvar olaylara neden olduğu düşünülmektedir^{12,13}.

Günümüzde Kawasaki hastalığının standart tedavisi 2 gr/kg intravenöz immunglobülinin 12 saatte tek dozda yavaş infüzyonu ve günde 80-100 mg/kg, dört doza bölünmüş oral asetilsalisilik asit'ten oluşmaktadır¹⁴. Kawasaki hastalığında tedavinin uygulanmadığında koroner arter anevrizması veya ektazisi gelişme ihtimali %15-25 arasında olduğu için tanı konulması ve tedavi verilmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak tüm klinik kriterlerin gelişmediği vakalarda tanı konulma zorluğu bulunmaktadır, bu nedenle yeni rehberler geliştirilmektedir⁷.

Bu vaka takdimi ile, ülkemizde çok sık olarak karşılaşmadığımız bu klinik tabloda tanıya yardımcı olabilecek bir bulguyu dikkate getirmek istedik. Literatürde çok kısıtlı olarak yer almış bir bulgu olması açısından da önem taşıyan BCG reaktivasyonu, ülkemizde BCG aşısının rutin uygulandığı düşünüldüğünde Kawasaki hastalığı tanısında önemli bir yardımcı bulgu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Newburger JW, Fulton DR. Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 508-514.
2. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-544.
3. Freeman AF, Shulman ST. Recent developments in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 357-361.
4. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137: 250-252.
5. Kanra G, Seçmeer G, Cengiz AB, Kara A, Çatal F. Kawasaki hastalığı: bir vaka takdimi. *Yeni Tıp Dergisi* 1999; 16: 206-209.

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. 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.
8. Kawaski T. Kawasaki disease. Acta Paediatr 1995; 84: 713-715.
9. Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. Acta Paediatr 1994; 83: 1057-1060.
10. Rowley AH. Incomplete (atypical) Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 563-565.
11. Takayama J, Yanase Y, Kawasaki T. Study of the changes of the site of the BCG inoculation in MCLS (in Japanese). Jpn J Paediatr 1982; 86: 567-572.
12. Yokota S, Tsubaki K, Kuriyama T, et al. Presence in Kawasaki disease of antibodies to mycobacterial heat-shock protein HSP65 and autoantibodies to epitopes of human HSP65 cognate antigen. Clin Immunol Immunopathol 1993; 67: 163-170.
13. Hsu YH, Whang YH, Hsu WY, Lee YP. Kawasaki disease characterized by erythema and induration at the Bacillus Calmette-Guerin and purified protein derivative inoculation sites. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 576-578.
14. American Academy of Pediatrics. Kawasaki syndrome. In: Pickering LK (ed). Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases (26th ed). Elk Grove Village, IL: American Acedemy of Pediatrics; 2003: 392-395.