

## Kawasaki hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi

A. Ruhi Özyürek<sup>1</sup>, Zülal Ülger<sup>2</sup>, Ertürk Levent<sup>2</sup>, Dolunay Gürses<sup>2</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Profesörü, <sup>2</sup>Pediyatri Uzmanı

**SUMMARY:** Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. (Department of Pediatrics, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey). Kawasaki disease: evaluation of 11 patients. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 167-171.

Kawasaki disease, preferentially affecting children younger than five years of age, is a vasculitis characterized by fever, rash, cervical lymphadenopathy, conjunctival congestion, and oral cavity and hand-feet changes. The most serious complication is coronary artery aneurysm. In this study, 11 children (3 girls, 8 boys) with Kawasaki disease, diagnosed in Ege University Hospital Department of Pediatrics between 1999 and 2003 were evaluated. At admission, mean age was  $3.5 \pm 2.7$  (1-9) years. At the time of diagnosis, eight (73%) patients were under five years of age and the mean duration of disease was  $8.2 \pm 2.0$  (6-13) days. Fever was present in all patients. The second most commonly seen sign was oral mucosa changes, present in 10 (91%) of the patients. In three (27.2%) of the patients, coronary artery pathology was observed. All patients diagnosed as Kawasaki disease were treated with intravenous immunoglobulin and acetylsalicylic acid. Resistance to intravenous immunoglobulin was seen in only one patient. In this patient, recurrence with cardiac tamponade occurred. A heightened awareness of Kawasaki disease can prevent the development of serious cardiovascular complications by facilitating early diagnosis and treatment.

**Key words:** Kawasaki disease, fever, vasculitis, coronary artery aneurysm.

**ÖZET:** Kawasaki hastalığı, özellikle beş yaşın altında sık görülen ateş, döküntü, eksüdatif olmayan konjunktival konjesyon, servikal lenfadenit, ağız içi ve el-ayak değişiklikleri ile karakterize bir vaskülitir. Hastalığın en önemli komplikasyonu koroner arter anevrizmasıdır. Bu çalışmada, 1999-2003 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Kawasaki hastalığı tanısı alan 11 vaka değerlendirildi. Hastaların üçü (%27) kız, sekizi (%73) erkekti. Başvuru sırasındaki ortalama yaş  $3.5 \pm 2.7$  (1-9 yıl) yıldı. Tamı sırasında (%73) beş yaşın altındaydı. Başvuru anında ortalama hastalık süresi  $8.2 \pm 2.0$  (6-13) gündü. Ateş hepsinde saptandı. İkinci en sık görülen bulgu oral mukoza değişiklikleriydi ve hastaların 10'unda (%91) vardı. Üç (%27.2) hastada koroner arterde patolojik bulgu vardı. Hepsine intravenöz immünglobülin ve asetil salisilik asit tedavileri başlandı. Birinde intravenöz immünglobülin tedavisine direnç gözlemlendi. Hastaların hepsinde tedavi sonrası klinik ve laboratuvar bulguları normale döndü. Birinde kardiyak tamponat bulgularının eşlik ettiği rekürrens gelişti. Kawasaki hastalığının iyi tanınması, hastaların erken tanı alıp, tedavi edilmesini sağlayarak ciddi kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesini engelleyebilir.

**Anahtar kelimeler:** Kawasaki hastalığı, ateş, vaskülit, koroner arter anevrizması.

Kawasaki hastalığı ilk kez 1967 yılında Japonya'da tanımlanmış olan ateş, döküntü, bilateral eksüdatif olmayan konjunktival konjesyon, servikal lenfadenit, el ve ayaklarda şişlik ve eritem ile karakterize bir vaskülitir<sup>1</sup>. Çocukluk çağında Henoch Schonlein

vaskülitinden sonra en sık görülen ikinci vaskülit nedenidir. Sistemik vasküitle giden bu hastalıkta, bazı hastalarda koroner-periferik arteriyel anevrizma ve miyokard enfarktüsü gibi komplikasyonlar görülebilir<sup>2</sup>. İngiltere ve ABD'de çocuklarda en sık edinsel kalp hastalığı

nedenidir. Tüm ırklarda görülebilen hastalığın yıllık insidansı Japonya'da 67:100.000 iken, Amerika'da 5.6:100.000'dir. Japonya ve Asya'da daha sık görülen hastalık özellikle altı ay ile beş yaş arasındaki çocuklarda görülür. Ülkemizde Kawasaki hastalığının insidansı tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada bölümümüzde Kawasaki hastalığı tanısı alan ve izlemde olan 11 vakanın klinik ve laboratuvar bulguları ile izlem sonuçları değerlendirilmektedir.

### Materyal ve Metot

1999-2003 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Kawasaki hastalığı tanısı alan 11 vaka çalışmaya alındı. Hepsisi KH tanı kriterlerine dayanarak tanı aldı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi ve izlem sonuçları geriye dönük olarak değerlendirildi.

### Bulgular

Hastaların üçü (%27) kız, sekizi (%73) erkekti. Başvuru sırasındaki ortalama yaş  $3.5 \pm 2.7$  (1-9 yıl) yıldı. Tanı sırasında hastaların sekizi (%73) beş yaşın altındaydı. Dokuz (%81.8) hasta akut, iki (%18.2) hasta ise subakut evrede tanı aldı. Başvuru anında ortalama hastalık süresi  $8.2 \pm 2.0$  (6-13) gündü. Beş (%45.4) hastanın sonbahar mevsiminde tanı aldığı tespit edildi. Hastaların ortalama yatış süresi  $16 \pm 6$  (7-28) gündü.

Antibiyotiğe yanıt vermeyen, beş günden uzun süren ateş hastaların tümünde vardı. İkinci en sık görülen bulgu oral mukoza değişiklikleriydi ve hastaların 10'unda (%91) vardı. Eksüdatif olmayan konjunktival konjesyon dokuz (%81.8), servikal lenfadenopati sekiz (%72.7), el-ayak değişiklikleri sekiz (%72.7), döküntü ise yedi (%63.6) hastada gözlemlendi (Tablo I). Döküntünün genellikle ateş ile başladığı, hastalığın akut dönemi süresince devam ettiği ve iz bırakmadan aniden solduğu görüldü.

Hepsinde huzursuzluk vardı. İkisinde özellikle büyük eklemlerde artrit gözlemlendi. Eklem tutulumu, tedavi ile birlikte sekel bırakmadan düzeldi. Dört (%36.3) hastada perineal döküntü ve deskuamasyon olduğu görüldü. Birinde hastalığın akut döneminde BCG aşısının yapıldığı yerde eritem ve endürasyon olduğu, tedaviden sonra bu bulgunun tamamen gerilediği izlendi.

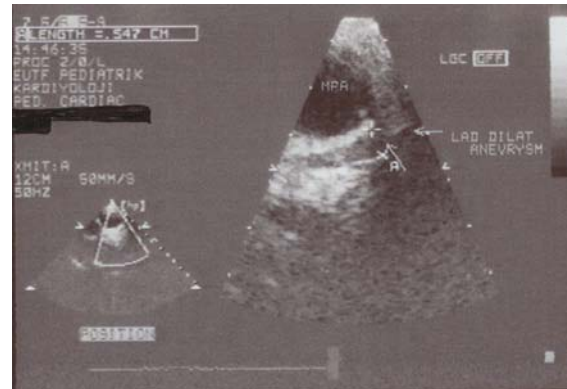
Tablo I. Kawasaki hastalığı tanı kriterleri ve hastalarımızda görülme sıklıkları: ateş (5 günden uzun) + aşağıdakilerden dördü

Konjunktival konjesyon	%81.8
Lenfadenopati	%72.7
Döküntü	%63.6
Dudak ve oral mukoza değişiklikleri	%91.0
Ekstremitte değişiklikleri	%72.7

Koroner arter anevrizması varsa dörtten daha az kriter tanı için yeterlidir.

Hastaların hepsi tanı anında fizik muayene, telekardiyografi, ve ekokardiyografi ile değerlendirildi. Üçünde (%27.2) EKG'de PR mesafesinde uzama vardı. Hiçbirinde ST ve T dalgası değişiklikleri izlenmedi. Üçünde (%27.2) ekokardiyografi ile koroner arter tutulumu saptandı (Şekil 1). Bu hastaların ikisinde koroner arter anevrizması, birinde koroner arterde dilatasyon vardı. Koroner arter dilatasyonlu hastada izlemin üçüncü ayından itibaren bu patolojik bulgunun tamamen gerilediği görüldü. Koroner arter anevrizma boyutu her iki hastada da 8 mm'in altındaydı ve beraberinde stenoz yoktu. Hastaların birinde izlemin altıncı ayında anevrizma tamamen geriledi; diğer hastada ise anevrizmanın küçülmekle birlikte devam etmekte olduğu gözlemlendi. Koroner arter tutulumu olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların hiçbirinde miyokardit gözlemlendi. Bir hastada rekürrens sırasında kardiyak tamponat bulguları ile birlikte perikardiyal effüzyon gelişti (Şekil 2).

Hastaların tam kan sayımları değerlendirildiğinde, başvuru sırasında ortalama lökosit



Şekil 1. Parasternal kısa eksen kesit ekokardiyografi görüntüsü: Sol ön inen arterde dilatasyon.



Şekil 2. Parasternal uzun eksen kesit ekokardiyografi görüntüsü. Diyastol sırasında sağ yapılarla baskı yapan perikardiyal efüzyon.

sayısı  $\text{mm}^3$  de  $17550 \pm 5865.2$  (13200-30400), ortalama hemoglobin düzeyi  $10.2 \pm 1.7$  (6.3-11.8) gr/dl ve ortalama trombosit sayısı  $\text{mm}^3$  de  $766454 \pm 267884$  (420000-1192000) bulundu. Akut faz reaktanlarının belirgin yüksek olduğu görüldü. Ortalama C-reaktif protein düzeyi (CRP)  $12.0 \pm 7.5$  (3.3-30.0) mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı ise  $87.7 \pm 21.6$  (60-130) mm/saat bulundu. Hepsinde izlem süresince eritrosit sedimentasyon hızınının 20 mm/saat'in, CRP'nin ise 0.3 mg/dl'nin altına gerilediği görüldü. Üç (%27.2) hastada steril piyüri, iki (%18.1) hastada ise karaciğer fonksiyon testlerinde ılımlı artış saptandı.

Kawasaki hastalığı tanısı alan hastaların hepsine intravenöz immünglobülin (IVIG) ve asetil salisilik asit tedavileri başlandı. IVIG 2 gr/kg'dan 10-12 saatlik infüzyon şeklinde verildi. Birinde IVIG tedavisinden 48 saat sonra ateş yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle IVIG tedavisi tekrarlandı. Bu hasta, tedaviden bir ay sonra rekürrens ile tekrar hastaneye yatırıldı. Rekürrens sırasında hastada kardiyak tamponat bulguları da vardı. IVIG dirençli bu hastaya perikardiyosentez sonrasında üç gün süre ile 30 mg/kg'dan intravenöz metilprednizolon infüzyon tedavisi uygulandı.

Asetil salisilik asit tedavisi başlangıçta anti-enflamatuar dozdan (90-100 mg/kg/gün) verildi. Ateş geriledikten ve akut faz reaktanları normal düzeye ulaştıktan sonra doz antiagregan doza (5 mg/kg/gün) düşüldü. Asetil salisilik asit tedavisine en az altı hafta, koroner arter tutulumu olan hastalarda ise bulgular tamamen gerileyene kadar devam edildi. Hastaların

tümünde klinik ve laboratuvar bulguları tedavi ile düzeldi. Yalnızca bir hastada rekürrens görüldü. Ancak rekürrens gösteren bu olguda da tedaviye yanıt alındı. Ortalama izlem süresi  $24.8 \pm 17.4$  (3-53) aydı. Ölüm olmadı; izlem süresince hastalarda herhangi bir patolojik bulgu gözlenmedi.

### Tartışma

Batı ülkelerinde çocuklarda en sık edinsel kalp hastalığı nedeni olan Kawasaki hastalığının ülkemizdeki insidansı ve hastalığın seyri hakkında yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Kawasaki hastalığının ülkemizde ilk kez 1976 yılında bir hastada bildirilmiştir<sup>3</sup>. Daha sonraki yıllarda, vaka sunumu şeklinde yayınlar ile birlikte hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularının toplu olarak değerlendirildiği çalışmalar yayınlanmıştır<sup>4-8</sup>.

Kawasaki hastalığı için tanısal bir test bulunmamaktadır. Tanı klinik kriterlere ve sepsis başta olmak üzere diğer hastalıkların dışlanmasına dayanır (Tablo I). Bu nedenle özellikle, daha az sayıda tanı kriterleri olan inkomplet vakalarda tanıda çelişkiler yaşanmaktadır<sup>9</sup>. Literatürde 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<sup>10,11</sup>. 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 düşünölmelidir. Ülkemizde seyrek görölen bir çocukluk çağı vaskülit olan Kawasaki hastalığı çok iyi tanınmamakta ve sıklıkla enfeksiyon hastalıkları ile karışabilmektedir<sup>12</sup>. Hastanemizde beş yıllık bir sürede 11 hasta Kawasaki hastalığı tanısı aldı. Diğer serilerde de az sayıda vaka bulunması hastalığın ülkemizde sık görülmediğini desteklemektedir<sup>8,12</sup>.

Ülkemizde Kawasaki hastalığı olan hastalar geç tanı almaktadır. Bir çalışmada 22 hastanın tanı sırasındaki ortalama hastalık süresinin  $16.4 \pm 10.8$  gün olduğu bildirilmektedir<sup>12</sup>. Bu seride ise başvuru anındaki ortalama hastalık süresi  $8.2 \pm 2.0$  (6-13) gündü. Kawasaki hastalığında erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir: IVIG tedavisinin ilk on gün içinde uygulanması, koroner arter anevrizması gibi

yaşamı tehdit eden bir komplikasyonun insidansını %25'ten, %4'lere düşmektedir<sup>9-14</sup>.

Çalışmamızda Kawasaki hastalıklı 11 vakanın beşinin (%45.4) sonbahar mevsiminde tanı aldığı belirlendi. Literatürde bulunan geniş serilerde hastalığın sıklıkla kış ve ilkbahar mevsimlerinde görüldüğü belirtilmektedir<sup>12</sup>. Hastaların büyük bir kısmı (%73) literatürde olduğu gibi beş yaşın altındaydı. Erkek:kız oranının literatürde 1.4/1 olduğu bildirilmektedir<sup>13</sup>. Çalışmamızda hastalarda erkek:kız oranının 2.6/1 olduğu tespit edildi.

Hastalarımızın klinik ve laboratuvar bulgularının görülme sıklığı, döküntü sıklığı dışında diğer ülkelerden bildirilen veriler ile benzerlik göstermektedir. Literatürde döküntünün %90 oranında görüldüğü bildirilmektedir<sup>9</sup>. Bizim hastalarımızda döküntü daha az sıklıkta (%63.6) görülen bir bulguydu. Kawasaki hastalığında artrit ve artralji %20-40 oranında bildirilmektedir. Özellikle kalça, diz ve dirsek gibi büyük eklemler etkilenmektedir. Çalışmamızda iki hastada (%18.2) büyük eklemlerde artrit vardı.

Tanı kriterleri arasında bulunmasa da huzursuzluk hemen her hastada bulunmaktadır ve önemli bir bulgudur. Onbir hastanın hepsinde huzursuzluk gözlemlendi. Huzursuzluğun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte aseptik menenjit varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir<sup>14</sup>.

Tanı kriterleri arasında olmayan, ancak Kawasaki hastalığı için oldukça spesifik olan bir diğer bulgu da BCG aşısının yapıldığı yerde eritem ve endürasyon olmasıdır. Onbir hastanın birinde bu bulgu saptandı. Hastalığın en önemli komplikasyonu olan koroner arter tutulumu üç (%27.2) hastada saptandı. Tedavi ile iki hastada bulgular tamamen geriledi. Kasapçopur ve arkadaşlarının<sup>12</sup> serisinde koroner arter tutulumunun %4.5 olduğu bildirilmektedir.

Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, hepsinde akut faz proteinlerinin, lökosit sayısının ve eritrosit sedimentasyon hızının arttığı görüldü. Genelde lökositoz, normokorom-normositer anemi ve trombositoz olduğu saptandı. Kawasaki hastalığında steril piyüri insidansının %75 olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda bu bulgu daha az sıklıkta (%27.2) gözlenmiştir.

IVIG antiinflamatuvar etkilidir ve içerdiği nötralizan antikolar, süperantijenlere T hücre

yanıtını engellemektedir. Aspirin ile birlikte verilen yüksek doz IVIG tedavisi koroner arter anevrizma gelişim riskini %4'e düşürmektedir<sup>14,15</sup>. 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 karşılaştıran çalışmaların meta-analiz sonucuna göre, ikinci seçeneğin koroner arter anevrizmasını önlemede çok daha etkin olduğu açıkça görülmüştür<sup>16</sup>. Hastaların %15'inde ikinci bir doza ihtiyaç duyulabilir<sup>17</sup>. Hastalarımızın birinde, ikinci doz IVIG tedavisi verilmesi gerekli oldu.

Literatürde Kawasaki hastalığının rekürrens oranı %0.8 ile %3 arasında değişmektedir<sup>18,19</sup>. On bir hastanın birinde rekürrens görüldü. IVIG dirençli bu vakada metilprednizolon tedavisi uygulandı. Kawasaki hastalığında kortikosteroidlerin yeri tartışmalı bir konudur. Ancak son yıllarda IVIG ve aspirin tedavisine dirençli hastalarda steroid tedavisinin etkili olduğu bildirilmektedir<sup>20,21</sup>.

Sonuç olarak döküntü ve antibiyotiğe yanıt vermeyen ateş ile getirilen, özellikle beş yaşın altında olan hastalarda, diğer döküntülü hastalıkları taklit edebilen Kawasaki hastalığı ayırıcı tanılar arasında düşünülmelidir. Bu hastalıkta erken tanı ve tedavi, ciddi kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından oldukça 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. Shulman ST, Inocencio J, Hirsch R. Kawasaki disease. Pediatr Clin North Am 42: 1205-1222.
3. Özsoylu Ş, Akgün NA. Akut febril mukokütanöz lenf bezi sendromu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi 1976; 19: 57-60.
4. Hiçsönmez G, Kanra G, Koçak H, Özsoylu Ş. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. Clin Pediatr 1977; 16: 480-481.
5. Gültekin A, Gökalep A, Oğuz A, Hah MM. Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki syndrome): a case report. Turk J Pediatr 1988; 30: 51-54.
6. Çelebi A, Çalışkan S, Özdoğan H, Ali A, Sever L, Arısoy N. Kawasaki Hastalığı. İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi 1992; 27: 118-122.
7. Kanra G, Seçmeer G, Cengiz AB, Kara A, Çatal F. Kawasaki hastalığı: Bir vaka takdimi. Yeni Tıp Dergisi 1999; 16: 206-209.

8. Kanra G, Cengiz AB, Kara A, Seçmeer G, Ceyhan M. Kawasaki hastalığı: dokuz vakanın takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999; 42: 469-478.
9. Nasr I, Tometzski AJ, Schofield OM. Kawasaki disease: an update. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 6-12.
10. Levin M, Tizard EJ, Dillon MJ. Kawasaki disease: recent advances. Arch Dis Child 1991; 66: 1369-1374.
11. Freeman AF, Shulman ST. Recent developments in Kawasaki disease. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 357-361.
12. Kasapçopur Ö, Beker D, Çalışkan S ve ark. Kawasaki sendromu. Türk Pediatri Arşivi 2000; 35: 160-163.
13. Jacobs JC. Kawasaki disease. Curr Opin Rheumatol 1996; 8: 41-43.
14. Cimaz R, Falcini F. An update on Kawasaki disease. Autoimmunity Reviews 2003; 2: 258-263.
15. 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: 1057-1061.
16. Rauch AM. Kawasaki syndrome: critical review of U.S. epidemiology. Prog Clin Biol Res 1987; 250: 33-44.
17. 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.
18. 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: 779-783.
19. Bell DM, Morens DM, Holman RC, Hurwitz ES, Hunter MK. Kawasaki syndrome in the United States. Am J Dis Child 1983; 137: 211-214.
20. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immunoglobulin resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. J Pediatr 1996; 128: 146-149.
21. Dahlem PG, von Rosenstiel IA, Lam J, Kuijpers TW. Pulse methyl-prednisolone therapy for impending cardiac tamponade in immunoglobulin resistant Kawasaki disease. Int Care Med 1999; 25: 1137-1139.