

KAWASAKİ HASTALIĞI : İKİ OLGU SUNUMU***S. Ayvaz AYDOĞDU¹, Tolga ÜNÜVAR¹, Ertürk LEVENT², Gülten İNAN¹****ÖZET**

Kawasaki hastalığı sistemik bir vaskülitir. En çok orta boy arterleri tutar. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda edinsel kalp hastalıklarının en sık nedenidir. Halen etiolojisi ve patogenezi tam aydınlatılmamıştır. Koroner arter etkilenmesine bağlı ani ölüm ve kronik hastalık riski intravenöz immünglobulin tedavisi sonrası belirgin azalmaktadır. Bu nedenle erken ve doğru tanı prognoz açısından çok önemlidir.

Kawasaki hastalığı tanısı konan iki olgumuzun birinde ekokardiyogramda sol ana koroner arterde dilatasyon saptandı. Diğer olguda kardiyak lezyon yoktu. Koroner arter ektazisi izlemde geriledi. Bu makalede, iki olgu nedeniyle Kawasaki hastalığı'nın tanısı, tedavi ve izlem ilkeleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kawasaki hastalığı, IVIG, koroner anevrizma

Kawasaki Disease: Report of Two Cases**SUMMARY**

Kawasaki disease is a systemic vasculitis. It affects medium-sized arteries most commonly. In developed countries, it is the most common reason for acquired cardiac diseases in children. Etiology and pathogenesis of the disease have not yet been completely clarified. Risk of sudden death or chronic cardiac disease due to coronary artery lesions are highly decreased after intravenous immunoglobulin therapy. Thus, early and correct diagnosis is of utmost importance for favorable outcome.

In one of the two cases with Kawasaki disease, left main coronary artery was dilated on the echocardiogram. The other patient had no cardiac lesion. Coronary artery ectasia was observed to be regressed. In this paper, due to the two cases, diagnosis, treatment and follow-up principles of Kawasaki disease were discussed.

Key words: Kawasaki disease, IVIG, coronary aneurysm

Kawasaki hastalığı en çok orta boy arterleri etkileyen, ölüme ve kronik koroner arter hastalığına yol açabilen sistemik bir vaskülitir. Gelişmiş ülkelerde çocuklarda edinsel kalp hastalıklarının en sık nedenidir. Henüz etiolojisi ve patogenezi tam aydınlatılmamıştır. Koroner arter anevrizmasına bağlı ani ölüm ve kronik hastalık riski ilk 10 günde uygulanan intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi sonrası belirgin azalmaktadır. Bu nedenle erken ve doğru tanı çok önemlidir. Kesin tanı koydurucu tek bir bulgu olmadığından ve ayrıca atipik olguların varlığı da bilindiğinden, tanı için öncelikle 5 günden uzun süren ateşli olgularda hastalıktan şüphe etmek ve kardiyak etkilenme açısından ekokardiyogram ile tetkik edilmesini sağlamak gereklidir.

Bu makalede kliniğimize başlıca düşmeyen ateş yakınmasıyla getirilen ve birinde koroner arter genişlemesi olan iki Kawasaki olgusu sunularak, hastalığa dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU SUNUMU

3 yıl 9 aylık ilk erkek olgu, parenteral antibiyotik tedavisine rağmen 4 gündür düşmeyen ateş, boyun ve karın ağrısı yakınmaları ile kliniğimize Kawasaki hastalığı ön tanısı ile sevk edilmişti. Olgunun fizik bakısında ateş 38,8 C, dudaklarda kızarıklık ve

çatlamlar, çilek dili görünümü, orofarinkste hiperemi, bilateral nonpürülan bulbar konjunktivit, sol ön üst servikal bölgede 2x2 cm boyutta, hareketli, hafif hassas ve üzeri hiperemik lenfadenopati, genital bölgelerde ve sol ayak bileğinde maküler döküntü tespit edildi. Meninks irritasyon kanıtları pozitif alındı. Diğer sistem bakıları normal bulundu. Göz konsültasyonunda nonpürülan konjunktivit dışında patoloji saptanmadı.

Laboratuar tetkiklerinde 5. hastalık gününde hafif lökositoz (BKH:14 100/ml), anemi (Hb:%10,1 gr), formülde % 80 PNL hakimiyeti, Sedimentasyon hızında artış (82 mm/saat) saptandı. BOS'ta 90/ml lökosit görüldü; protein ve şeker normaldi. Kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. AST hafif yüksekti (53 U/L). EKG ve EKO normaldi. Kawasaki hastalığı düşünüldü. Olguya hastalığın 6. gününde 2 gr/kg dozda IVIG 12 saatte infüzyonla verildi. Asetil salisilik asit (ASA) 80 mg/kg/gün dozda başlandı. 1 gün içinde ateşi düştü ve tekrarlamadı. Hastalığın 9. gününde trombositoz, genital bölgelerde soyulmaları başladı. 12. günde el parmaklarında soyulmalar gözlemlendi. Kontrol EKO tetkikleri normaldi. İzleminde Beau çizgileri gelişti (Resim 1).

14 aylık ikinci erkek olgu antibiyotik tedavisine rağmen 10 gündür süren ateş, maküler döküntüler, her iki gözde kızarıklık yakınmalarıyla getirildi. Fizik

*Bu olgular 6-9 Ekim 2004 tarihlerinde Kayseri'de düzenlenen IV. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kardiyak Cerrahi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR



Resim 1. Beau çizgileri



Resim 2. Sol ana koronerde genişleme

bakıda ateşi 38,2 C idi. Halsiz görünümde, belirgin huzursuz, dudakları kırmızı ve çatlak, farinks hiperemik görünümdeydi. İnguinal bölgede kızarıklık vardı. Ellerde ağrılı, yaygın, hafif şişlik vardı. Akciğerde solunum sesleri kabalaşmıştı. Konjunktiviti, meninks irritasyon kanıtları yoktu. Diğer sistem bakıları normaldi. Göz konsültasyonunda patoloji saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde (10. gün), hafif lökositoz (BKH: 13 400/ml), anemi (Hb:9,9 gr/dl), formülde %60 PNL hakimiyeti, hafif trombositoz (476 000/ml), Sedimentasyon hızında artış (77 mm/saat) saptandı. BOS, kan, dışkı, boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Göğüs grafisinde bilateral retiküler infiltrasyon gözlemlendi. Direkt karın grafisi, karın US ve EKG normal bulundu. EKO'da sol ana koroner arterde genişleme (3,9 mm) ve perikardiyal sıvı (2,9 mm) saptandı (Resim 2). Kawasaki hastalığı düşünülerek olguya 2 gr/kg IVIG tek doz uygulandı ve 100 mg/kg/gün ASA başlandı. Ateşi 2 günde düzelen olgunun izlemlerinde ASA antitrombotik doza düşüldü. Ellerde soyulmaları oldu. Kontrol EKO'larda sol ana koroner arter 3,3 mm'e geriledi.

TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı en sık 6 ay ile 5 yaş arasında görülen sistemik bir vaskülit olup, gelişmiş ülkelerde, çocuklarda edinsel kalp hastalıklarının en önde gelen nedenidir. Hastalığın etiolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir; bununla birlikte klinik ve epidemiolojik bulgular, genetik olarak yatkın kişilerde enfeksiyöz bir ajanın yaptığı hastalık olduğunu düşündürmektedir. Bir sunumda PCR tekniğiyle 12 Kawasaki hastasının hepsinde, periferik kanda mono nükleer hücrelerden Bunya virüslerine homolog bir nükleik asit dizgesi saptandığı bildirilmiştir.¹

Kawasaki hastalığı tanısı en az 5 gün süreli ateş ve diğer 5 bulgudan (Bilateral konjunktivit; orofarinks hiperemisi, dudaklarda çatlama ve "çilek dili"; el ve ayaklarda eritem ve şişlik, daha sonra periungual soyulma; eritematöz döküntü; servikal lenfadenomegali >1.5 cm) dördüne ilaveten benzer bulgulu hastalıkların dışlanmasıyla konur. Ayrıca ateş ve EKO'da koroner arter tutulmuş bulguları varsa diğer bulgulardan dörtten azı ile de tanı konabilir.²

Ayrıcı tanıda en çok akla gelebilecek hastalıklar arasında Kızamık, Kızıl, Steven-Johnson Sendromu, febril viral exantemler (EBV, Adenovirus, Enterovirus, Parvovirus), toksik şok sendromu, İzumi ateşi ve JRA sayılabilir. Çoğu durumda klinik ve laboratuvar bulguları ile ayırım yapılabilir. Tanıda güçlük nedenlerinden biri özellikle ilk 1 yaşta inkomplet Kawasaki olgularıdır. Bir çalışmada Japonya'dan bildirilen 242 Kawasaki olgusunun %10'unda tanı kriterleri tam karşılanmamıştır.³ Bu grup aynı zamanda koroner anevrizma gelişiminin en fazla olduğu gruptur. Bu yüzden uzamış, açıklanamayan ateşi ve mukokutanöz inflamasyon bulguları olan infantlarda mutlaka Kawasaki hastalığı akla gelmeli ve ekokardiografi yapılmalıdır.

Hastalığın klinik olarak 3 evresi vardır.² Akut ateşli faz 1-2 hafta sürer. Tanısal bulgular bu evrede gözlenirken, EKO'da anevrizma genellikle gözlenmez. Bizim ikinci olgumuzda hastalığın 11. gününde, henüz ateşliyken, akut fazda EKO'da koroner ektazi ve hafif perikard efüzyonu saptandı. Subakut faz ateş, döküntü, lenfadenopati düzelinece başlar. 4. haftanın sonuna kadar sürer. Parmaklarda soyulmalar ve trombositoz gelişir. Koroner arter lezyonlarının en sık geliştiği ve ani ölüm riskinin en fazla olduğu evredir. Konvalesan faz tüm klinik bulguların yatışmasıyla başlar ve genellikle 6-8 haftalara dek, sedimentasyon hızı normale gelene kadar sürer.

IVIG ve yüksek doz ASA tedavisinden sonra koroner anormallikler (ektazi, anevrizma) % 3-5 gelişir.⁴ Ülkemizden bildirilen 22 vakalık bir seride tedavi öncesi 4 olguda (%18) koroner arter patolojisi izlenmiş, tedavi sonrası tüm olgular iyileşmiştir.⁵ 11 vakalık başka bir seride ise 3 olguda (%27) koroner arter patolojisi izlenmiş, 1 olguda rekürrens gelişse de tümü iyileşmiştir.⁶ Koroner arterlerin cins ve yaşlara

göre normal çapları için Tan⁷ ve arkadaşlarının Singapur'dan yayınladığı verilerden yararlanılabilir . Bu çalışmada 2 ay ila 8 yaş arası çocuklar değerlendirilmiştir. Parasternal kısa eksen bakısında diyaştolde sol ve sağ ana koroner arter iç çapları çıkış yerlerinden 5-10 mm mesafeden ölçülmüştür. Ayrıca aort anulusu sistol sonunda parasternal uzun eksenle ölçülerek, koroner arter çaplarının aort anulusuna oranları incelenmiştir. Bu oranın yaş ve cinse göre değişmeksizin dar bir aralıkta olduğunu bulmuşlardır. Ortalamanın 2 standart sapma alt ve üst sınırları Sol koroner arter çapı/Aort anulusu için 0.11-0.19; Sağ koroner arter çapı/Aort anulusu içinse 0.09-0.17 hesaplanmıştır. Japon Sağlık Bakanlığı'nın 1984'te önerdiği sınırlar ise çocuğun boyutlarını tam dikkate almayan 5 yaş altında 3 mm, daha büyüklerde 4 mm değerleridir .⁷ Her iki kritere göre de olgumuzun sol ana koroner arterinde ektazi (3.9 mm) mevcuttu; tedaviyle gerilese de henüz normal değere gelmedi. Sağ koroner arteri 2 mm olup normal çaptaydı.

Tedavinin esasını ASA + IVIG oluşturur. Akut evrede 30-100 mg/kg/gün dozda ASA, 2 gr/kg/12 saatlik infüzyon şeklinde IVIG'le beraber kullanılır .⁸ Subakut ve konvalesan fazda antitrombotik dozda ASA (3-5 mg/kg/gün) kullanılır. EKO'da koroner anormallik saptanmazsa ASA hastalık başlangıcından ortalama 6-8 hafta sonra kesilebilir. Koroner arter anomalisi varsa ASA süresiz devam edilir. Dev koroner anevrizması (8mm) olanlarda antikoagülan ile birlikte ASA verilebilir. Dirençli vakalara ikinci doz IVIG verilmektedir. Maksimum etkinlik için ilk 10 günde uygulanmalıdır . Tanı 10. günden sonra konya da hastanın hala ateşi varsa, inflamasyon bulguları sürüyorsa veya koroner anevrizma geliştiriyorsa IVIG verilir .⁹ Yüksek doz IVIG ile dev anevrizma insidansı yaklaşık %1'e düşer. Tekrarlı IVIG tedavisine dirençlilerde pulse metil prednizolon (30 mg/kg, 1-3 gün) tedavisinin etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır .¹⁰ Pentoksifilin, eritrosit fleksibilitelerini artırır, kan viskozitesini düşürür, etkili vazodilatatördür ve trombosit agregasyonu ile nötrofil aktivasyonunu baskılar. Çocuklarda IVIG + ASA + 20 mg/kg/gün pentoksifilin kullanılan bir çalışmada hiçbir olguda anevrizma gelişmezken, pentoksifilin kullanılmayan grupta %11-14 koroner anevrizma gelişmiştir .¹¹ Ümit vaadeden bu ilaç konusunda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. IVIG + pulse metil prednizolona rağmen ciddi hasta olanlara plazmaferez denenebilir.

Akut fazda gözlenen ektazi veya anevrizmaların %50'den fazlasında gerileme olur ve anjiyografik olarak normal hale gelir. 8mm olan anevrizmalar gerilemez ve komplikasyonlara eğilimlidir .¹²

Yeni tanı almış Kawasaki hastalığı olgularında, akut faz reaktanları normale geldiğinde yapılan EKO bulgularına göre risk derecesi belirlenerek aşağıdaki gibi uzun süreli izlem planlanabilir¹² :

Risk düzeyi 1 (Hiçbir evrede anormallik

saptanmayan düşük riskli olgular): İlk yıldan sonraki izlemi ilk basamak hekimlere bırakılabilir. Tüm gruplarda kalp için sağlıklı yaşam şekli ile 3-5 yılda bir kan lipid profili bakılabilir. Fizik aktivite kısıtlanmaz.

Risk düzeyi 2 (Geçici koroner ektazi veya düzelmiş anevrizma): 1-2 yıl arayla pediatrik kardiyolog muayenesi uygun olur. Hasta yarışmalı spor yapmak isterse stres EKO veya myokard perfüzyon sintigrafisi ile kombine stres test uygulanabilir. Koroner arter lümeni normale geldikten sonra antitrombosit tedaviyi sürdürmenin gerekliliği halen kabul görmemektedir.

Risk düzeyi 3 (Persistan 7mm anevrizma): Günlük düşük doz ASA + yıllık EKO ve EKG ile izlem uygun olur. Periyodik olarak stres testi yapılabilir. Bunlar stres EKO veya myokard perfüzyon sintigrafisi ile kombine edilmelidir. Fizik aktivite için karar bu testlere göre verilmelidir. Genellikle ilk 10 yaşta efor kısıtlaması gerekmez; 10 yaştan sonra yorucu veya yarışmalı efordan kaçınılmalıdır. Eğer tüm koronerler EKO ile yeterli görüntülenebiliyorsa ve stres testleri, stresle indüklenen myokard iskemisi göstermezse koroner anjiyografi gerekli değildir.

Risk düzeyi 4 (7mm koroner anevrizmalı): Warfarin ile INR 2-2,5 arası tutulmalıdır. Düşük doz aspirin ilave edilebilir. Kapak yetmezliği yoksa endokardit profilaksisi gerekli değildir. Büyük anevrizmalı veya multipl küçük orta anevrizmalılarda a

kut hastalıktan 6-12 ay sonra bazal koroner arter anatomisi için ve gelecekte darlık veya tıkanıklık gelişebilecek olası yerleri öngörmek için koroner anjiyografi önerilir. Anjiyografiye yakın zamanda yapılacak stres myokardiyal sintigrafi veya stres ekokardiografi gelecekteki kıyaslamalar için gereklidir. İzlemlerde EKG, EKO ve stres testleri yapılır. Bu testlerde yeni çıkan veya kötüleşen myokard iskemi bulgusu saptanırsa koroner anjiyografi tekrarlanır. Bu bulgular olmasa bile 2-3 yıl sonra kontrol anjiyografi ile lezyonun doğal seyri görülmüş olur . Yorucu veya yarışmalı aktivite yasaklanır.

Risk düzeyi 5 (Koroner arter darlık veya tıkanıklığı olduğu bilinenler veya by-pass geçirenler): Düşük doz ASA sürekli alırlar. Eğer birlikte dev anevrizma varsa warfarin eklenebilir. Hafif orta düzeyde eğlence amaçlı aktivite yapabilirler. By-pass için değerlendirilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Shulman ST, Rowley AH. Etiology and pathogenesis of Kawasaki disease. Prog Pediatr Cardiol 1997;(6)3:187-92
2. Mason WH, Burns JC. Clinical presentation of Kawasaki disease. Prog Pediatr Cardiol 1997;(6)3:193-201
3. Fukushige N, Takahashi N, Ueda K, Ueda Y. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki Disease. Acta Paediatr 1994;83:105760.
4. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS et al. A single

- intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:16339.
5. Kasapçopur Ö, Beker DB, Çalışkan S, Batmaz G, Çelebi A, Taştan Y, Balgöz P, Sever L, Arısoy N. Kawasaki Sendromu. *Türk Pediatri Arşivi* 2000;35(3):160-3
 6. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47(3):172-7
 7. Tan TH, Wong KY, Cheng TK, Heng JT. Coronary normograms and the coronary-aorta index: objective determinants of coronary artery dilatation. *Pediatr Cardiol* 2003;24(4):328-35.
 8. Kusakawa S, Tatara K. Efficacies and risks of aspirin in the treatment of the Kawasaki disease. *Prog Clin Biol Res* 1987;250:40113.
 9. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bierman FZ, Karchmer AW, Wilson W. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:177680.
 10. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996;128:146-9.
 11. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Motohashi T, Ino T, Yabuta K. Pentoxifylline and intravenous gamma globulin combination therapy for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1994;153: 6637.
 12. Takahashi M, Mason WH. Long-term follow-up of patients with Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol* 1997;(6)3:227-36

YAZIŞMA ADRESİ

Yrd.Doç.Dr.S Ayvaz AYDOĞDU
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, AYDIN

Tel : 0256 444 12 56
Faks : 0256 214 64 95

E-Mail : aaydogdu@hotmail.com

Geliş Tarihi : 12.11.2004
Kabul Tarihi : 22.12.2004