

Kawasaki disease: evaluation of 15 cases

Kawasaki Hastalığı: 15 Olgunun Değerlendirilmesi

Damla Ince¹, Ozlem Elkiran¹, Cemsit Karakurt¹, Yilmaz Tabel²

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Abstract

Objective: Kawasaki disease is characterized with acute systemic self-limited vasculitis, commonly affects middle and small size arteries, occurs predominantly in children under 5 years old age. Most common causes of morbidity and mortality in Kawasaki disease are coronary artery complications. Aim of this retrospective study is to evaluate clinical and laboratory results of 15 Kawasaki patients who were followed-up in 2011-2016 years.

Materials and Methods: In this study the clinical and laboratory data of 15 Kawasaki disease patients, who were followed-up in January 2011- May 2016, were evaluated retrospectively. Diagnosis of Kawasaki disease was done according to the American Heart Association criteria.

Results: Fever was most common clinical symptom and was seen in all patients. We observed coronary artery aneurysm only in one patient. During follow-up clinical and laboratory findings were improved and we did not determine any other complications.

Conclusion: Kawasaki disease is characterized with acute systemic self – limited vasculitis, commonly affects middle and small size arteries, occurs predominantly in children under 5 years old age. Although coronary artery aneurysms was seen in 25% of untreated Kawasaki patients, the frequency of coronary artery aneurysm was decreased to 5% by using IVIG treatment. Despite the IVIG treatment, coronary aneurysms may be seen in different ratios in the groups of Kawasaki patients due to genetic predisposition. Although we don't have any information about the incidence of Kawasaki disease in our country, coronary artery aneurysms were seen lower in our patients than in other publications from our country.

Keywords: Kawasaki Disease; Coronary Aneurysm; Vasculitis; Treatment.

Öz

Amaç: Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaşın altında görülen, etyolojisi bilinmeyen orta küçük çaplı damarları etkileyen bir vaskülitir. Hastalığın en önemli morbidite ve mortalite nedeni koroner arter tutulumudur. Bu çalışmanın amacı 2011-2016 yılları arasında kliniğimizde takip edilmiş olan Kawasaki olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011-Mayıs 2016 tarihleri arasında Kawasaki hastalığı nedeniyle kliniğimizde takip ve tedavisi yapılan 15 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanısı Amerikan Kalp Akademisinin Kawasaki hastalığı tanı kriterlerine göre konuldu.

Bulgular: Çalışmamıza 15 tane hasta dahil edildi. Kawasaki hastalığının kriterlerinden ateş tüm olgularda görülen tek semptomdu. Bu hastaların içerisinde koroner arter tutulumu olan 1 hastamız vardı. Takiplerinde hastaların tümünde klinik ve laboratuvar bulgular normale döndü, ek bir komplikasyon olmadı.

Sonuç: Kawasaki hastalığı genellikle 5 yaşın altında görülen, orta küçük çaplı damarları etkileyen bir vaskülitir. Tedavi edilmeyen hastaların % 25'inde koroner arter tutulumu bildirilmekle beraber hastalığın erken tanısı ve intravenöz immunoglobulin kullanımı ile bu oran % 5'e inmektedir. Tedaviye rağmen genetik yatkınlık nedeniyle dünyanın farklı bölgelerinde koroner arter tutulumu sıklığı farklı oranlarda bildirilmektedir. Ülkemizde Kawasaki hastalığının gerçek sıklığı bilinmemekle beraber bu çalışmada bölgemizde Kawasaki hastalığına bağlı koroner arter tutulumunun ülkemizden yapılan diğer yayınlara göre daha az olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kawasaki Hastalığı; Koroner Anevrizma; Vaskülit; Tedavi.

GİRİŞ

Kawasaki hastalığı kendini sınırlayan genellikle 5 yaş altı çocukları etkileyen daha çok küçük ve orta çaplı arterleri

Received: 26.07.2016

Accepted: 15.01.2017

Corresponding Author

Damla Ince, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye
E-mail: drdamlaince@gmail.com

etkileyen akut, sistemik bir vaskülitir. Nedeni tam olarak bilinmeyen bu hastalık ilk olarak 1967 yılında tanımlanmıştır (1).

Genetik olarak yatkın kişilerde bir takım çevresel ve enfeksiyöz uyarılar sayesinde immun sistemin aktive olmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (2). Hastalık tanısı en az 5 gün süren ateşle birlikte, oral kavite değişiklikleri, polimorfik döküntü (özellikle makülopapüler), bilateral nonpürülan konjunktivit, ekstremitte değişiklikleri, servikal lenfadenopati

bulunması gibi tanımlanmış 5 kriterden en az dördünün olması ile tanı konular (3). Hastalık tedavisiz izleminde %25 oranında, intravenöz immunoglobulin (IVIG) tedavisi alan hastaların ise %5'inde koroner arterleri etkileyebilen bir hastalıktır (3). Bu çalışmanın amacı 2011-2016 yılları arasında kliniğimizde takip edilmiş olan Kawasaki olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Kliniği'nde Ocak 2011- Mayıs 2016 tarihleri arasında Kawasaki hastalığı nedeniyle takip ve tedavisi yapılan 15 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanısı Amerikan Kalp Akademisinin Kawasaki hastalığı kriterlerine göre konuldu. Kriterlerden en az 38.5 °C ve 5 gün ve daha fazla süren ateş mutlaka bulunmak üzere diğer 5 kriterden (konjunktivit, dudak ve ağız mukozası değişiklikleri, servikal lenfadenit, döküntü, ekstremite değişiklikleri) en az dördünün olması ile komplet Kawasaki hastalığı tanısı konuldu (3). Beş günden fazla ateşi olmakla birlikte kriterlerden 3 tanesini sağlayan hastalar atipik Kawasaki hastalığı olarak kabul edildi.

Hasta dosyalarından anamnez bilgilerine göre ateş süresi ve tanı günü hesaplandı. Hastaların hastalık süreleri, yaşları, bulguları, laboratuvar tetkileri, ekokardiyografik değerlendirmeleri incelendi. Hastalar seri ekokardiyografik değerlendirme ile bir pediatrik kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Tanı konulduktan sonra hastaların tümüne IVIG 2 gr/kg 12 saatlik infüzyon ve eş zamanlı asetil salisilik asit (ASA) 100 mg/kg/gün dozunda başlandı. ASA hastanın ateşi normale döndükten 48-72 saat sonra 3-5 mg/kg/gün dozuna inilerek 4-6 hafta süre ile devam edildi. IVIG ve ASA sonrası 48 saat sonra ateşin devam etmesi tedaviye cevapsızlık olarak kabul edildi ve ikinci kez aynı doz IVIG tedavisi verildi. Koroner arter anevrizması saptanan olgulara anevrizma düzeleneye kadar ASA tedavisine devam edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji bölümünde 2011-2016 yılları arasında Kawasaki hastalığı tanısı alarak tedavi ve takipleri yapılan 15 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Çalışmamıza 15 hasta dahil edildi. Bunlardan 10 (%66) tanesi erkek, 5 (%34) tanesi kızdı. Başvuru esnasında ortalama yaşları 2.5 (1-11 yıl) idi. Kawasaki hastalığının kriterlerinden ateş tüm olgularda görülen tek semptomdu. Ortalama ateş süresi 7 (5-10) gündü. Oral mukozaya değişiklikleri hastaların %93'ünde saptandı (Resim 1). Hastaların 12 (%80) tanesinde çilek dili mevcuttu. Döküntü hastaların %73'ünde mevcuttu. Bunların da %63'ünde makülopapüler tarzdaydı.

El ve ayaklarda soyulma (Resim 2) ile konjunktivit 9 (%60) hastada, servikal lenfadenopati 13 (%86) hastada görüldü. Hastaların içerisinde koroner arter tutulumu olan 1 hastamız vardı. Ekokardiyografi bulgularından 1

hastada eser-1.derece mitral yetmezlik saptandı, diğer hastaların ekokardiyografi bulguları normaldi. Seri ekokardiyografik değerlendirmede 1 hastamızda 4 mm çapında fuziform koroner arter dilatasyonu saptandı (z score 4.5) (Resim 3).

Laboratuvar bulgularından ortalama trombosit sayısı 488.000 (164-987 000) /mm³. C reaktif protein 10.5 (0-035) mg/dl ortalama sedimentasyon hızı 79 (44-120) mm/saattir. Hastaların 4 tanesinde (%26) hipoalbuminemi, 2 tanesinde (%13) steril pyüri mevcuttu. Üç hastada (%20) karaciğer enzim yüksekliği ve bu hastaların 1'inde de safra çamuru saptandı. Bunlara ek olarak 1 hastada artrit, 1 hastada üst gastrointestinal sistem kanaması, 3 hastada meningeal irritasyon bulguları saptandı. Meningeal irritasyon bulguları saptanan hastaların beyin omurilik sıvıları normal bulundu. Hastalarımızın tümüne IVIG ve antienflamatuvar dozda asetil salisik asit (ASA) tedavisi verildi. 2 hastada IVIG tedavisi sonrası ateş devam etti ve 2.doz IVIG tedavisi verildi. Tedavi sonrası daha önce karaciğer enzim yüksekliği olmayan 2 hastada ılımlı karaciğer enzim yüksekliği saptandı. Takiplerinde hastaların tümünde klinik ve laboratuvar bulgular normale döndü, ek bir komplikasyon olmadı. Koroner arter anevrizması olan hastamızın koroner arter anevrizması 4 hafta da düzeldi halen stabil olarak takip edilmektedir.



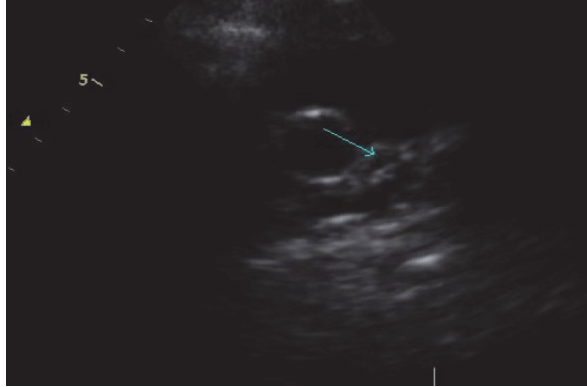
Resim 1. 2 yaşında erkek hastada Kawasaki hastalığına bağlı dudak mukozasında meydana gelen değişiklikler izlenmektedir.



Resim 2. Kawasaki hastalığına bağlı perianal bölgede soyulma izlenmektedir.

Tablo 1. Kawasaki olgularının klinik ve laboratuvar özellikleri

Bulgular	Ortalama	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	2.5 (1-11 yıl)	1-11
Ateş süresi (gün)	7	5-10
Klinik bulgular	Hasta sayısı	%
Ateş	15	100
Oral mukoza değişikliği	14	93
Döküntü	11	73
Nonpürülan konjunktivit	9	60
Lenfadenopati	13	86
El ve ayaklarda soyulma	9	60
Koroner arter tutulumu	1	6
Meningeal irritasyon bulguları	3	20
Perianal soyulma	5	33
Artrit	1	6
Gastrointestinal kanama	1	6
Safra çamuru	1	6
Laboratuvar bulguları	Ortalama	Minimum-Maksimum
Lökosit (mm ³)	13.000	10.400-19.400
Hemoglobin(g/dl)	10.3	73
CRP(mg/dl)	10.5	1.01-26.8
Sedimentasyon(mm/saat)	79	44-120
Trombosit sayısı (mm ³)	488.000	164-987.000

**Resim 3.** 2 yaşında erkek hastada Kawasaki hastalığına bağlı olarak meydana gelen 4 mm çapında sol koroner arter anevrizması izlenmektedir.

TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı etyolojisi tam olarak bilinmeyen genetik olarak yatkın kişilerde küçük ve orta çaplı arterleri tutan 5 günden uzun süren ateş, konjunktivit, servikal lenfadenopati, döküntü, ağız mukozası değişiklikleri ile karakterize bir vaskülitir. En sık 5 ay ile 6 yaş arasında görülür (6). Çalışmamızdaki hastalar 1-11 yaş arasında olup ortalama yaş 2.5 yıl idi. Kawasaki hastalığı 5 yaşın üzerinde ve erişkinlerde nadir görülür. Literatürde yaşları 18 ile 68 arasında değişen 57 erişkin Kawasaki olgusu yayınlanmıştır (7,8). Bizim tanı anında 5 yaşın üzerinde 2 hastamız mevcuttu. Bunlardan biri 11, diğeri 7 yaşındaydı. Hastalığın erkek/kız oranı 1.5 olarak bilinmektedir (9) ve bizim hastalarımızda da uyumlu olarak 1.5 idi. Hastalık Asya ülkelerinde özellikle Japonya'da siktir. Japonya'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada Kawasaki hastalığı sıklığı senede 100.000' de

239 olarak saptanmıştır (10). Kuzey Avrupa'da yapılan başka bir çalışmada ise sıklık 100.000 çocukta 5.4 ile 11.4 arasında bulunmuştur (11). Ülkemizdeki Kawasaki hastalığı ise tam olarak bilinmemektedir. Etnik gruplar arasında hastalık sıklığının farklı olması ve koroner arter anevrizmasına yatkınlık, HLA tiplerinin farklı olması ve polimorfizme dayandırılmaktadır (4). Gelişmiş ülkelerde en sık edinilmiş kalp hastalığı nedenidir. Genellikle küçük yaşlarda görülen ve 5 günden uzun süren ateş ile birlikte tanı kriterlerinden en az 2 kritere sahip hastalarda, koroner arter hastalığı saptanırsa atipik ve ya inkomplet kawasaki hastalığı tanısı konulabilir. Bunun dışında akut faz reaktanları yüksek olan ve ateşle birlikte 3 kritere sahip olan hastalar da atipik kawasaki kabul edilebilir (3). Tanı kriterlerine dahil edilmeyen fakat Kawasaki hastalığı için çok spesifik olan bir bulgu da BCG aşısı skarı ve çevresinde kızarıklık ve soyulma olmasıdır. Bunun dışında nonspesifik olarak huzursuzluk, akut faz reaktanlarında yükseklik, trombositoz, aseptik menenjit, steril piyüri, hipoalbuminemi, karaciğer enzim yüksekliği, ishal, kusma, artrit gibi bulgular görülebilmektedir (3,5).

Hastalığın tanısı için özgül bir test olmayıp, tanı klinik bulgulara ve diagnostik kriterlere göre konulmaktadır. Beş günden uzun süren ateş hastalığın olmazsa olmaz bulgusudur ve bizim hastalarımızın da tümünde mevcuttu. Ortalama ateş süresi 7 (5-10) gündü. Kawasaki hastalığında genellikle tek taraflı, nadiren de çift taraflı servikal lenfadenopati görülür (4). Çalışmamızda yer alan hastaların 13 (%86) tanesinde servikal lenfadenopati mevcuttu. Tek taraflı lenfadenopati dışında hastalarımızın klinik bulgularının sıklığı literatürle uyumlu idi (4). Hastalıkta genel olarak akut faz reaktanları yüksektir (4,12) ve bizim de tüm hastalarımızda sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı yüksek, C reaktif protein pozitif bulundu.

Kawasaki hastalığında diagnostik kriterler dışında huzursuzluk, kusma, ishal, trombositoz, hipoalbuminemi, safra kesesi hidropsu, hepatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, pankreatit, artralji, artrit, üretrit, timpanit, otit, fasyal sinir paralizisi, aseptik menenjit ve solunum sistemi bulguları görülebilir (12). Kliniğimizde takip ettiğimiz hastaların büyük çoğunluğu huzursuzdu, bunun dışında 4 tanesinde (%26.6) hipoalbuminemi, 2 tanesinde (%13.3) steril pyüri mevcuttu. Üç hastada (%20) karaciğer enzim yüksekliği, bunların 1'inde de safra çamuru saptandı. Bunlara ek olarak 1 hastada artrit, 1 hastada gastrointestinal sistemde kanama, 3 hastada meningeal irritasyon bulguları saptandı. Meningeal irritasyon bulguları saptanan hastaların beyin omurilik sıvıları normal bulundu.

Hastalığın en önemli kardiyovasküler sistem tutulumu koroner arter anevrizmaları ölüme neden olabilmesi açısından çok önemlidir. Bunun dışında miyokardit, perikardit ve nadir olarak kapak tutulumları görülebilir (4). Hastalık tedavisiz izleminde %25 oranında, IVIG tedavisi ile izleminde ise %5 oranında koroner arterleri etkileyebilen bir hastalık (3) olması nedeniyle tanısı ve tedavisi çok önemlidir. Bizim hastalarımızın içerisinde koroner arter tutulumu olan 1 tane hastamız vardı. Ekokardiyografi bulgularından 1 hastada eser-1.derece mitral yetmezlik saptandı, diğer hastaların ilk ekokardiyografi bulguları normaldi. Seri ekokardiyografik

değerlendirmede 2.5 yaşında 1 erkek hastamızda 4 mm çapında fuziform koroner arter genişlemesi gelişti. (z score 4.5) Takibinde stabil olarak izlenmekte. Hastalığın koroner arter tutulumu için risk faktörleri net olarak belirlenemese de süt çocukluğu dönemi, erkek cinsiyet, ateşin uzun sürmesi, geç tanı konulması, tedavi yanıtının olmaması, akut faz reaktanlarının yüksek olması, hipoalbuminemi suçlanmakla birlikte genetik varyasyonlar da etkili olmaktadır (4,12).

Hastalığın tedavisinde standart olarak 2 gr/kg' dan IVIG ve 80-100 mg/kg/gün 4 dozda ASA tedavisi uygulanmaktadır (13,14). Tedavinin amacı enflamasyonu ve hastalığı kontrol altına almak olmakla birlikte en önemli amaç koroner tutulumu önlemektir. IVIG uygulaması sonrası ateşin hızla düşmesi beklenir, infüzyon sonrasında 36-48 saate kadar ateşi devam eden hastalar dirençli kabul edilerek aynı dozdan tekrar IVIG uygulaması gerektirir. Literatürde hastaların %10-15 kadarında IVIG tedavisine direnç bildirilmiştir, benzer şekilde çalışmamızdaki hastaların 2 (%13) tanesinde 2. doz IVIG tedavisine ihtiyaç duyuldu. Bu tedavilere yanıt alınamaması durumunda ise 3 gün kadar yüksek doz steroid (30 mg/kg/gün) ve monoklonal antikolar tedaviye eklenebilir (4,12). Bu durum hastaların %3-4 kadarında bildirilmekle birlikte, kliniğimizde böyle bir hasta olmadı.

SONUÇ

Kawasaki hastalığının gerçek sıklığı ülkemizde bilinmemekle beraber yapılan yayınlarda koroner arter tutulumunun genel olarak Uzakdoğu ülkelerine göre belirgin olarak az olsa da erken tanı ve tedavi ile koroner arter tutulumu belirgin olarak azaltılabilmektedir. Kliniğimizde takip edilen hastalar içerisinde sadece 1 hastada sol koroner arterde küçük anevrizma saptanmış olup takip sırasında koroner arter anevrizması düzelmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi* 1967;16(3):178-222.
2. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki Disease: A Clinician's Update. *Int J Pediatr* 2013;2013:645391.
3. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. 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(17):2747-71.
4. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Tombolini M, Gallo A, Fusconi M, et al. Kawasaki disease: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2015;14(8):703-9.
5. Cox JR, Sallis RE. Recognition of Kawasaki disease. *Perm J* 2009;13(1):57-61.
6. Masato T, Newburger JW. Kawasaki syndrome (mucocutaneous lymph node syndrome). Moss and Adam's heart disease in infants, children, and adolescents. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW) 2008;61:1242-56.
7. Stockheim JA, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137(2):250-2.
8. Sève P, Stankovic K, Smail A, Durand DV, Marchand G, Broussolle C. Adult Kawasaki disease: report of two cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(6):785-92.
9. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22(2):79-85.
10. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012;22(3):216-21.
11. Salo E, Griffiths EP, Farstad T, Schiller B, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence of Kawasaki disease in Northern European Countries. *Pediatr Int* 2012;54(6):770-2.
12. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease Part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(4): 501.e1-11.
13. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131(6):888-93.
14. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD004175.