

*Dr. Amra ADROVIC*

*Dr. Oya KÖKER*

*Dr. Sezgin ŞAHİN*

*Dr. Kenan BARUT*

*Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR*

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa*

*Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve*

*Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk*

*Romatoloji Bilim Dalı*

*Yazışma Adresleri /Address for  
Correspondence:*

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa*

*Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve*

*Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk*

*Romatoloji Bilim Dalı, İ.Ü. Cerrahpa-*

*şa Tıp Fakültesi, Çocuk Binası*

*Tel/phone: +90 212 414 31 77*

*mail: ozgurkasapcopur@hotmail.com*

#### **Anahtar Kelimeler:**

**İntravenöz İmmünglobulin,  
Kawasaki Hastalığı, Koroner  
Arter Anevrizması, Uzamış Ateş.**

#### **Keywords:**

**Coronary Artery Aneurysm,  
Intravenous Immunoglobulin,  
Kawasaki Disease, Prolonged  
Fever.**

*Geliş Tarihi - Received*

*15/02/2018*

*Kabul Tarihi - Accepted*

*09/03/2018*

## **Kawasaki Hastalığı**

### ***Kawasaki Disease***

#### **Öz**

Kawasaki hastalığı çocukluk çağında ortaya çıkan, ülkemizde ikinci sıklıkta görülen orta çaplı damar vaskülitidir. Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli enfeksiyon ajanları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kullanılan antibiyotik ve antipiretik tedavilerine yanıtız en az 5 gün süren yüksek ateş, hastalığın ana klinik bulgusudur. Akut dönemde ateşe hastalık tanı ölçütlerinde yer alan diğer klinik bulgular eşlik eder: bilateral seröz konjunktivit, tek taraflı servikal mikro-lenfadenopati, ağız içi ve dudak değişiklikleri, gövdeye yerleşen yaygın, ekzantamatöz makülopapüler döküntü, el ve ayak değişiklikleri. Başlangıçta yumuşak doku ödemi olarak ortaya çıkan el-ayak şişliği daha sonra kendisini parmak uçlarından başlayan soyulma ile gösterir. Hastalık akut dönemde tanılandırılmaz ya da tedavide gecikilirse ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilir. Hastalığın subakut döneminde ortaya çıkan, ciddi mortalite ve morbiditeye yol açabilen en önemli klinik bulgusu kardiyovasküler sistem tutulumudur. Burada öncelikli olarak koroner arter tutulumu görülse de daha düşük oranda miyokardit, perikardit gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Hastalığın akut döneminde (ilk 10 gün) verilen intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi, mortalite ve morbiditeyi azaltmak açısından son derecede önemlidir. IVIG ile beraber anti-inflamatuvar dozunda asetilsalisilik asit (ASA) başlanmaktadır. Klinik gidişine göre ASA dozu ve kullanım süresi değişmektedir. Hastalık etkin ve zamanında tedavi edilir ve tedavi başarılı sonuçlanırsa uzun erimde ciddi bir sorun oluşturmamaktadır.

#### **Abstract**

Kawasaki disease is the second most common childhood vasculitis in our country, affecting the walls of medium-sized arteries. Despite the unknown etiology of the disease, a various types of infectious agents have been blamed for the emergence of clinical symptoms. Prolonged fever (lasting longer than 5 days), unresponsive to antibiotics and antipyretics represents the cornerstone of the disease clinical manifestations. Fever is accompanied with variety of symptoms, including: nonexudative bilateral conjunctivitis, unilateral cervical lymphadenopathy, erythema and edema on the hands and feet, strawberry tongue and lip fissures. Initial reddening or ede-

ma of the palms and soles is generally followed by membranous desquamation of the finger and toe tips or transverse grooves across the fingernails and toenails. The misdiagnosis during the acute febrile phase and treatment delay could lead to severe complications. The cardio-vascular involvement, expecting generally during the subacute phase of the disease, represent the leading cause of morbidity and mortality.

Apart from the coronary artery involvement, which is the most significant cardiovascular complication, myocarditis, pericarditis could be seen as well. Intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment given during the acute phase of the disease significantly decreases the morbidity and mortality. The IVIG treatment is generally accompanied with the acetylsalicylic acid (ASA), given in an anti-inflammatory doses. The doses and the duration of ASA treatment varies, depending on clinical course.

Timely, appropriate treatment enables the favorable prognosis, without severe complications.

### Giriş

Kawasaki hastalığı çocukluk çağında ortaya çıkan ve Henoch-Schönlein purpurasından sonra ülkemizde ikinci sıklıkta görülen çocukluk çağı vaskülitidir (1-5). Hastalık ilk olarak Japonya'da 1967 yılında Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanmıştır. İlk tanımlandığı yıllarda hastalık infantil poliarteritis nodosa adı ile de adlandırılmıştır. Hastalık daha sık erken çocukluk çağında ortaya çıkan akut ateşli bir tablo ile karakterizedir. Hastalık akut dönemde tanılandırılmaz ya da tedavide gecikilirse ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilir (1,2). Çocukluk çağındaki edinsel kalp hastalıkları arasında ilk sırayı alan hastalıktır. Hastalık en sık Japonya, Amerika Birleşik Devletleri ve Uzakdoğu ülkelerinde görülmektedir. Ülkemizde ise göreceli olarak daha az sıklıkta görülmektedir. Hastalık dünyanın belli yörelerinde daha sık görülmekte ve belirgin olarak ağır bir tablo ile ortaya çıkmaktadır. Ortalama görülme hızı 100,000'de 9 olarak bulunmuştur (1-5).

### Etiyoloji

Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçta akut bir ateşli tablonun olması daha çok enfeksiyon ajanlarını düşündürse de aradaki net enfeksiyon ilişkisi gösterilememiştir. Hastalığa yol açabilecek bakteriler ve viral ajanlar araştırılmış, fakat anlamlı olabilecek veriler olarak koronavirüsler, *Propriobacterium acnes* ve riketsiya ilişkisi gösterilmişse de bu verilerde tam olarak doğrulanamamıştır. Hastalık sırasında tam bir yangısal uyarı ortaya çıkar. Bunun sonucu olarak hastalarda inflamasyonun bulgusu olan pro-inflamatuvar si-

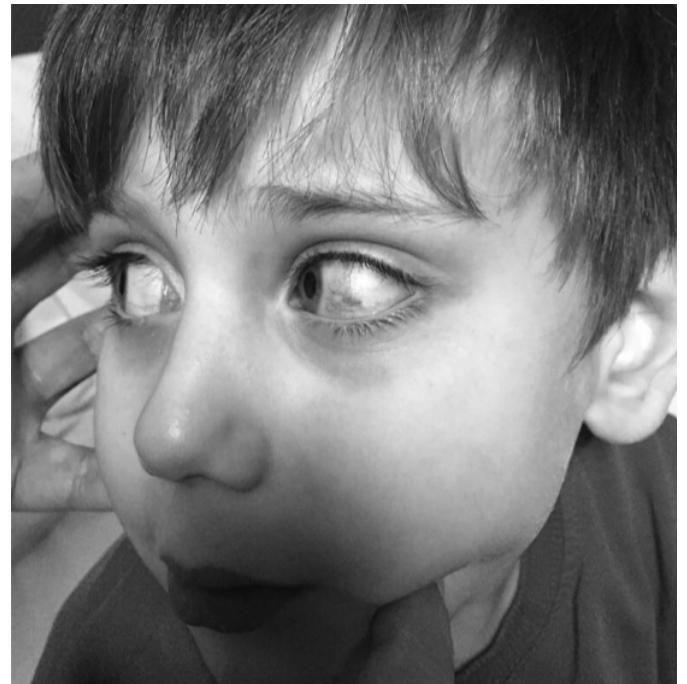
tokin düzeyleri belirgin olarak yükselir. Hastalarda bağışıklık sisteminin farklı katmanlarda etkilenmesi de belirgin olarak gösterilebilir. Asıl hastalığın oluşumunda konağın etkilenmesi de göz önüne alınmalıdır. Hastalığın oluşumunda genetik geçiş gösterilememiştir (6-7). İkiz eşlerinde Kawasaki hastalığı genellikle birlikte oluşmaz, çoğunlukla daha sonra da hastalık bulguları ortaya çıkmaz.

### Klinik Bulgular

Hastalık kendisini tüm antibiyotik tedavilerine karşın düşmeyen ateşle gösterir. Hastalığın başladığı andan itibaren ilk 10 günlük dönem akut dönem olarak adlandırılır. Bunu izleyen ikinci 10 günlük dönem ise subakut dönemdir. Hastalığın birçok kalıcı sekeli bu dönemde ortaya çıkar. Bunu izleyen dönem ise eğer hastalık tedavi edilmez ise kalıcı sekellerin oluştuğu dönemdir (1-4).

Hastalarda ortaya çıkan ana bulgu süreklilik gösteren bir ateştir. Çoğunlukla 39–40 derece arasında değişir. Kullanılan antibiyotik ve antipiretik tedavilerine yanıtıdır. Bundan ötürü de 4 yaşın altındaki, antibiyotik tedavisine yanıtı ve tanılandırılmayan yüksek ateşi olan her çocukta mutlaka Kawasaki hastalığı düşünülmelidir. Tedavi edilmeyen ateşli durum ortalama 10–14 gün sürer. Ateş sıklıkla intravenöz immünglobulin (IVIG) infüzyonu sırasında düşer (8).

Akut dönemde ateşe hastalık tanı ölçütlerinde yer alan diğer klinik bulgular eşlik eder. Çocukların %82'inde tek ya da çoğunlukla çift taraflı konjunktival kanlanma izlenir. Konjunktivit pürülan özellikli değildir. Biyomikroskopik incelemede yüzeyel kanlanma dışında bir özellik saptanmaz (1-5). (Resim 1).



Resim 1. Kawasaki hastalığında konjunktival tutulumun görünümü



**Resim 2.** Kawasaki hastalığında dudakların görünümü

Kawasaki hastalıklı çocukların %88'inde ağız içi ve dudak değişiklikleri saptanır. Bu bulgu kendisini dudaklarda çatlama ve ağız içi değişiklikler ile gösterir. Ağız içinde yaygın bir aftöz stomatit hali ve kızarıklık vardır. Hastalarda çoğunlukla kriptomatik tonsillit ya da tonsil üzerinde enfeksiyonu düşündürülen değişiklikler görülmez. Bu veri enfeksiyonlarla olan ayırıcı tanıda çok değerlidir. Hastalığı en özgün görünümü dudaklarda oluşan, kanamalı olabilen çatlaklardır (Resim II).

Kawasaki hastalıklı çocukların %94'ünde ise gövdeye yerleşen yaygın, ekzantamatöz kızamığı düşündürülen makülopapüler bir döküntü eşlik etmektedir (Resim III). Gövdeye yerleşen döküntü ateşin belirginleşmesi ile daha gö-

rünür hale gelir. Döküntü olarak nadiren veziküllerde gözlenebilir (1-5).

Hastaların %88'inde ise el ve ayak değişiklikleri klinik tabloya eşlik eder. Başlangıçta yumuşak doku ödemi olarak ortaya çıkan bu tablo daha sonra kendisini parmak uçlarından başlayan soyulma ile gösterir (Resim IV-Resim V). Çift taraflı olarak oluşan el ve ayak sırtındaki ödemler çocukluk çağında görülen vaskülitik tablolar için tipiktir. Hastaların hemen hemen tümünde aynı dönemde perineal bölgede belirgin olan diaper dermatit hali ve perineal soyulma da gözlenir. %81 olguda ise akut dönemde boyunda çoğunlukla tek taraflı nadiren de çift taraflı olan servikal lenfadenopati saptanmaktadır. Akut dönemde görülen en



**Resim 3.** Kawasaki hastalığında döküntü



**Resim 4.** Kawasaki hastalığında ayak sırtında ödem



**Resim 5.** Kawasaki hastalığının subakut döneminde ortaya çıkan parmak uçlarında belirgin olan soyulmalar

önemli klinik bulgulardan birisi de iritabiledir. Kawasaki hastalıklı çocukların yaklaşık %70'inde BCG skarı belirgin hale gelir (Resim VI). Bu veride hastalık tanısı açısından önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkar (1-4).

### **Diğer Klinik Bulgular**

Hastalığın subakut döneminde ortaya çıkan, akut dönemde ve uzun erimde ciddi mortalite ve morbiditeye yol açabilen en önemli klinik bulgusu kardiyovasküler sistem tutulumudur. Burada öncelikli olarak koroner arter tutulumu görülse de daha düşük oranda miyokardit, perikardit gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. Koroner arter tutulumu ülkemizdeki Kawasaki hastalığı olgularının %18'inde görülmekte ve selim bir gidiş sergilemektedir. Klasik koroner arter tutulumu anevrizma şeklinde olsa da klinik deneyimimiz olarak daha sık koroner genişleme şeklinde görmekteyiz (9). Hastalığın akut dönemde tanınması ve intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulanması ile anevrizma oluşma riski belirgin olarak düşürülmektedir. Koroner arter hastalığı özellikle de anevrizma oluşumu çocukluk çağı edinsel kalp hastalıkları arasında ilk sırayı almaktadır (9-12). Bundan ötürü uzamış ve odağı bulunamayan ateşi çocuklarda mutlaka çocuk kardiyoloji danışımı yapılmalıdır. Koroner ar-



**Resim 6.** Kawasaki hastalığında belirginleşen BCG skarı

ter tutulumunun oluşmasındaki en önemli risk faktörleri olarak erkek çocuklar, küçük yaş, uzun süreli olarak oluşan ateş, tanıda gecikme, tedavi sonrası ateşin süreklilik göstermesi, düşük hemoglobin düzeyi, yüksek lökosit sayısı, yüksek akut faz düzeyi, düşük trombosit sayısı ve düşük albümin düzeyi olarak sayılabilir (1,2).

Subakut dönemdeki en önemli bulgulardan biriside eklem tutulumudur. Olgularda oligoartrit ya da poliartrit türünde eklem tutulumu oluşur. Eklem tutulumuna miyaljide eşlik edebilir. Çocuklarda özellikle hastalığın başlamasından on gün sonra belirgin olan alt ekstremitte artriti gözlenir. Artrit tedaviye tanıtılıdır ve sekel bırakmadan düzeler.

Olguların %10'unda sarılıkla birlikte oluşan safra kesesi hidropsu görülebilir. Bu tablo sıklıkla kolanjit ve kolelitle karışabilir. Özellikle çocukluk çağında ateşli safra kesesi tutulumunda vaskülitik tablolar düşünülmelidir. Daha az sıklıkta klinik tabloya meningoensefalitin eşlik ettiği aseptik menenjit bulguları, üretrit, skrotal ödem ve testis tutulumu eşlik edebilir. Kawasaki hastalığının gidişi sırasında hastalarda Makrofaj aktivasyonu sendromu bulguları da görülebilir (12).

### **Laboratuvar Bulguları**

Hastalığın özgün bir laboratuvar verisi bulunmamaktadır. Başlangıç döneminde steril piyüri ve transaminaz düzeylerinde hafif yükselme olabilir. Akut faz göstergelerinde yükselme ve tedavi edilmediği sürece süreklilik göstermesi oldukça belirgindir. Hastalığın en özgün olan laboratuvar verisi ise başlangıçta normal olan trombosit sayısının hızla yükselmesi ve 1,000,000/mm<sup>3</sup> düzeylerine gelmesidir. Kawasaki hastalığı olan çocuklarda trombositopenin saptanması ise kötü prognozun göstergesi olarak değerlendirilebilir. Kawasaki hastalığı olan çocuklarda anemi, lökositoz ve sola kayma ile birlikte olan nötrofili görülebilir. Ateşli bir çocukta ateş nedeni bulunamaz ve trombositoz saptanırsa Kawasaki hastalığı olasılığı hep akılda tutulmalıdır. Vaskülit ile ilintili olan otoantikörlerin

**Tablo 1.** Kawasaki Hastalığı Tanı Ölçütleri.**Klasik/Komplet Kawasaki Hastalığı**

Beş günden uzun süren antibiyotik ve ateş düşürücülere yanıtız ateş

- 1- Bilateral, non-eksüdatif konjunktival enjeksiyon
- 2- Ağız içi mukoza değişiklikleri (en az birisinin varlığı)
  - a. Çilek dili ile uyumlu değişiklikler
  - b. Orofarengeal mukozada yaygın kızarıklık
  - c. Dudaklarda çatlak ya da kızarıklık
- 3- El ve ayak değişiklikleri
  - a. El ve ayak ayalarında kızarıklık ya da ödem
  - b. Subakut dönemde parmak uçlarından başlayan soyulma
- 4- Gövdeye yerleşen kızamığı yansıyan makülopapüler döküntü
- 5- Servikal lenfadenopati

\* Tanı ateşe ek olarak 5 ölçütten 4'ünün varlığı ile konur.

**İnkomplet Kawasaki Hastalığı**

\* 5 günden uzun süren ateş ile birlikte olan yukarıdaki 2 ya da 3 klinik ölçütün varlığı (Koroner arter değişikliği ile birlikte)

**Atipik Kawasaki Hastalığı**

\* Tam olarak tanı ölçütlerini dolduran ama hastalık gidişi ile uyumlu olmayan farklı klinik bulguların eşlik ettiği hastalık durumu (örn. Meningoensefalit, böbrek tutulumu)

**Tablo 2.** Kawasaki Hastalığında Ayırıcı Tanı.**1- Enfeksiyonlar**

**Viral enfeksiyonlar:** Adenovirus enfeksiyonları, kızamık, Epstein-Barr virus enfeksiyonu, enterovirus enfeksiyonu, influenza, roseola infantum

**Bakteriyel enfeksiyonlar:** Stafilokoksik toksik şok sendromu, stafilokoksik enfeksiyonlar, kızıl, leptospiroz

**Riketsiyal enfeksiyonlar:** Kayalık dağlar benekli humması

**2- Bağ Dokusu Hastalıkları**

Sistemik juvenil idiyopatik artritis

Stevens-Johnson sendromu

Serum hastalığı

Vaskülitler (Poliarteritis nodosa)

Sistemik lupus eritematozus

**3- Oto-inflamatuvar Hastalıklar**

Kriyoprinopatiler

Hiper immünglobulin D sendromu

TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom

**3- Oto-inflamatuvar Hastalıklar**

Kurşun ve cıva zehirlenmesi

hiçbirisi hastalık için özgün pozitif bulgu vermez. BOS incelemesinde pleositoz görülebilir (1-4,13).

**Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Hastalığın tanısı Tablo 1'de tanımlanan tanı ölçütlerinin 5'inden 4'ünün pozitif olması ile konulur. Tanı tamamı ile klinik verilere dayalıdır. Ayırıcı tanıda unutulmaması gereken en önemli hastalık ise stafilokoksik toksik şok sendromudur. Vücutta herhangi bir odakta stafilokok enfeksiyonu varken salgılanan toksinler sonucu Kawasaki hastalığını yansıyan bir tablo ortaya çıkar ki tanıda gecikilirse bu hastalıkta ölümcül olabilir. Hastalığın Stevens Johnson sendromu ile de ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Daha az sıklıkta hastalık viral enfeksiyonlar (Kızamık, EBV enfeksiyonu), bakteriyel enfeksiyonlar ve ilaç alerjileri ile karışabilir (Tablo 2) (1-4,10-12). Grubumuzun tarafından yakın zamanda bir çalışmada sistemik juvenil idiyopatik artritis ve Kawasaki hastalığı arasında ortak özellikler vurgulanmıştır. Özellikle tekrarlayan uzamış ateşin eşlik ettiği makülopapüller döküntü atakları olan hastalarda, ayırıcı tanıda sistemik juvenil idiyopatik artriti de düşünmek gerekir (7).

**İnkomplet Kawasaki Hastalığı**

Klinik ölçütlerin tam olmadığı ama Kawasaki hastalığından şüphelenildiği dönemde çocukta koroner arter etkilenmesi var ise inkomplet ya da atipik Kawasaki hastalığından şüphelenilir. Bu tabloda belirgin sistemik inflamasyon bulgularının tabloya eşlik etmesi ve açıklaya-

bilecek herhangi bir nedenin bulunamaması ana koşuldur. İnkomplet Kawasaki hastalığı özellikle sütçocukluğu döneminde ortaya çıkar. Yüksek trombosit sayısı ve akut faz yanıtı önemli ölçütlerden birisidir (1-3).

**Tedavi**

Hastalığın tanısı konulur konulmaz hemen IVIG tedavisi uygulanmalıdır. IVIG'in kullanım dozu 2 gr/kg/doz (en üst doz 40 gr/doz)'dur. IVIG uygulaması sırasında hastanın ateşi hızla düşer ve sistemik bulguların tümü hızla kaybolmaya başlar. IVIG ile birlikte hastaya asetil salisilik asit (ASA) tedavisi de 60–80 mg/kg/gün dozundan başlanır. ASA tedavisi ortalama olarak 21 gün ya da hastanın klinik durumuna göre daha kısa sürede sürdürülür. Ardından ASA dozu anti-agregan doza (3–5 mg/kg/gün, en üst doz 80–100 mg/gün) indirilmelidir. Anti-agregan dozdan ASA tedavisi koroner etkilenme varsa yaşam boyu yok ise bir yıl süre ile sürdürülmelidir (10-12). ASA tedavisinin ne dozda ve ne süre ile kullanılacağı hala tartışmalı bir konu olarak süregelmektedir.

İlk IVIG uygulamasından sonra sistemik bulgular geiremez ise 2. doz IVIG uygulaması yapılmalıdır. Buna karşın sistemik bulgular sürüyorsa tedaviye kortikosteroidler (2 mg/kg/gün) eklenmelidir. 1980'li yıllardan bu yana kortikosteroid kullanımına çekinceli davranılmışsa da artık bu kanı tamamı ile ortadan kalkmıştır. Yine de yanıtız olgularda TNF-alfa karşıtları (infliksimab), siklofosfamid ve azotiopurin de tedaviye eklenebilir. Son dönemde IVIG dirençli Kawasaki hastalığı bulunan çocuk-

larda anti-interlökin-1 ilaçlar (Anakinra, kanakunimab) kullanılabilir (10-12). Ülkemizde olduğu gibi IVIG'in sağlanma zorlukları bulunduğu dönemlerde tedavide kortikosteroidler kullanılabilir (1,3). Hastanın klinik tablosuna Makrofaj aktivasyon sendromu eşlik ediyor ise tedaviye mutlaka siklosporin A eklenmelidir (10-12).

Hastalık etkin ve zamanında tedavi edilir ve tedavi başarılı sonuçlanırsa uzun erimde ciddi bir sorun oluşturmamaktadır. Oluşmuş olan koroner etkilenme ise zamanla gerilemekte ve uzun dönemde bir sorun oluşturmamaktadır.

### Kaynaklar

1. Son MB, Newburger JW. Kawasaki disease. *Pediatr Rev* 2018; 39: 78-90.
2. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Kawasaki hastalığı. *Türk Pediatri Arşivi* 2008; 43: 9-12.
3. Scuccimarri R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin N Am* 2012; 59: 425-45.
4. Barut K, Sahin S, Kasapçopur O. Pediatric vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28: 29-38.
5. Dedeoğlu F, Sundel R. Vasculitis in children. *Rheum Dis Clin N Amer* 2007; 33: 555-84.
6. Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kasapçopur O. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or incomplete Kawasaki disease: a diagnostic challenge. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 104: 10.
7. Dedeoğlu R, Barut K, Oztunc F, et al. Evaluation of myocardial deformation in patients with Kawasaki disease using speckle-tracking echocardiography during mid-term follow-up. *Cardiol Young* 2017; 27: 1377-85.
8. Yim D, Curtis N, Cheung N, Burgner D. An update on Kawasaki disease II: clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *Pediatr Child Health* 2013; doi.10.1111.
9. Dominguez SR, Anderson MS. Advances in the treatment of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 103-109.
10. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki CL. Kawasaki disease: an overview. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 263-70.
11. Satou GM, Giamelli J, Gewitz MH. Kawasaki disease: Diagnosis, management and long term implications. *Cardiol Rev* 2007; 15: 163-69.
12. Kasapçopur Ö, Beker DB, Çalışkan S ve ark. Kawasaki Sendromu. *Türk Ped Arş* 2000; 35: 160-63.