

ANTİKONVULSAN ALIMINI TAKİBEN GELİŞEN BİR KAWASAKİ HASTALIĞI OLGUSU

(The Case that Kawasaki Disease After Taking Anticonvulsive Therapy)

Ayşe Ayaz Özkul*, Sakine Türkgeyik**, Nilgün Selçuk***, Murat Elevli****

Özet

Kawasaki hastalığı kendini sınırlayan, sıklıkla infantları ve küçük çocukları etkileyen akut febril multisistem vaskülitidir ⁽¹⁾. Hastalığın tanısı etyolojisinin tam olarak anlaşılmasından dolayı öykü ve kliniği ile konulmaktadır ⁽²⁾. Tedavi edilmeyen vakaların yaklaşık %20-25'inde koroner arter anormalliklerinin gelişebilmesi hastalığın önemini göstermektedir ⁽³⁾. Erken konulan tanı ve tedavi ile koroner arter anormalliği riski önemli derecede azalmaktadır ⁽⁴⁾. Bu makalede, epilepsi tedavisi için antikonvulsan (lamotrigine) alımını takiben gelişen bir olgu nedeniyle Kawasaki hastalığı'nın tanısı, tedavi ve izlem ilkeleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kawasaki hastalığı, etyoloji, IVIG, ayırıcı tanı

Summary

Kawasaki is an acute febrile multisystem vasculitis which is bordered itself, effected mostly infants and small children. The disease's etiology cannot be understood so it is diagnosed by history and clinical. The disease is important because of if the patients cannot be treated coroner artery abnormality occured in %20-25 patients. Coroner artery abnormality can be decreased by early diagnose and treatment. In this article we discussed Kawasaki disease's diagnose, treatment and following principles after taking anticonvulsive (lamotrigine) therapy.

Key words: Kawasaki disease, etiology, IVIG, distinctive diagnosis

* Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzman Dr.
** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, As. Dr.
*** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Şef Yrd.
**** Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Klinik Şefi

GİRİŞ

Kawasaki hastalığı ilk kez 1967 yılında Japonya'da tanımlanmış, akut, febril, mukokutanöz bulguları olan ve özellikle 5 yaşın altındaki çocukları etkileyen multisistemik bir vaskülitir. Kawasaki hastalığının etyolojisini açıklamaya yönelik çalışmalar sonuçsuz kalmıştır. Hastalığın akut başlaması, febril ve ekzantemöz oluşu, havanın soğuk olduğu mevsimlerde sık görülmesi, Kawasaki hastalığı ile stafilokoksik ve streptokoksik toksik şok sendromlarının klinik, patolojik ve immünolojik benzerlikleri, hastalığın epidemi hatta pandemilerinin görülmüş olması etyolojide enfeksiyöz ajanların rolünü düşündürmüştür⁽¹⁻⁴⁾. Burada antikonvulsan (Lamotrigine) kullanımından kısa süre sonra bulguları başlayan bir Kawasaki olgusu sunuldu. Bu olgu ile hem hastalığın döküntüleri nedeniyle ilaca bağlı alerjik reaksiyonlar ile karışabileceğinden ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gerektiğini hem de etyolojisi tam aydınlatılmamış bu hastalıkta belki de ilaçların veya başka alerjenlerin başlattığı reaksiyonların rolünün olabileceğini vurgulamak istedik.

OLGU

7 yaşındaki erkek hasta antibiyotik tedavisine rağmen bir haftadır devam eden düşmeyen ateş ve 5 gündür var olan yaygın döküntü yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde incelendiğinde ilk kez 3 yıl önce ateşli konvulsiyon, daha sonra 3 kez afebril konvulsiyon geçirdiği bu nedenle sodyum valproik asit kullandığı, 15 gün önce olan son konvulsiyonundan sonra lamotrigine (lamictal) başlandığı belirlendi. Soygeçmişinde 2. dereceden akraba olan anne ve babada bel fitiği vardı. 9 yaşındaki kardeşi sağlıklıydı. Olgunun fizik muayenesinde ateş 38,4° C aksiler, ağırlık 20 kg (25. persentil), boy 113 cm (25. persentil), genel durum iyi şuur açık, TA 90/60 mmHg, nabız 100/dk, çilek dili görünümü, orofarinkste hiperemi, bilateral nonpürülan konjunktivit, en büyüğü 1,5-2 cm çapında olmak üzere bilateral hareketli, hassas üst servikal lenfadenopati, özellikle gövdede ve yüzde yaygın olmak üzere tüm vücutta makülopapüler, eritemli, skuamöz bir döküntü mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde 7. hastalık gününde lökosit 12600/mm³, hemoglobin 12,8 g/dl, hematokrit % 36, trombosit 445000/mm³, periferik yaymada %68 PNL hakimiyeti, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 56 mm/h, C-Reaktif protein (CRP) 58 mg/dl olarak saptandı. Hastanın kan biyokimyası, tam idrar tetkiki, PA akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi, kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Ateşe yönelik yapılan incelemelerde; PPD (-), ASO 299 TU, ANA (-), antiDsDNA (-), RF 9,5 IU, Hepatit belirleyicileri (-), Gruber Widal (-), Wright (-), EBV IgM (-), Mycoplazma IgM (-), Coxakie IgM (-) olarak saptandı. Telekardiyografi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi (EKO) tetkikleri normaldi. Döküntülerin ayırıcı tanısı için yapılan dermatoloji konsültasyonunda cilt biyopsisine karar verildi; sağ alt extremiteden yapılan cilt biyopsisinde direkt immunofloresan yöntemiyle üst dermiste bazı damar duvarlarında granüler tarzda IgM birikimi saptandı. IgA, IgG, fibrinojen ile birikim görülmedi. Yüksek ateş ile birlikte polimorfik makülopapüler döküntü, bilateral nonpürülan konjunktivit, nonsüpüratif lenfadenopati, el ayak ve mukoza değişiklikleri ile hastada Kawasaki hastalığı düşünüldü. Olguya hastalığının 7. gününde 2 gr/kg dozda IVIG verildi. Asetil salisilik asit (ASA) 80 mg/kg/gün dozda başlandı. 1 gün içinde ateşi düştü ve tekrarlamadı. Yatışının 7. hastalığının 14. gününde el ve ayaklarında soyulmaları başladı, lökosit 10200/mm³, hemoglobin 10,9 g/dl, hematokrit %30,9, trombosit 832 000/mm³, ESR 65 mm/h, CRP 60 mg/dl olarak saptandı. Hastalığının 3. haftasında trombosit düzeyleri, 5. haftasında ESR normal düzeye indi, 2. hafta ve 2. ayında yapılan kontrol EKO tetkikleri normaldi.

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 (5).

Günümüzde Kawasaki hastalığının etyolojisi halen belli olmayıp, araştırmalar devam etmektedir (6). Epidemik ve immünolojik verilerden sebebin infeksiyöz olduğu düşünülmektedir. Ancak araştırma için yapılan serolojik testler, bakteriyel ve viral kültürlerde sorumlu ajan gösterilememiştir (7,8). Etiyolojide streptokoklar ve stafilokoklar tarafından üretilen toksinlerin T-hücreleri uyarak sitokin salınmasına neden olan süperantijen teorisi ileri sürülmüştür (9). Mukozal yüzeyde kolonize olan *Staphylococcus aureus* tarafından üretilen toksik şok sendromu toksin-1 ile ilişkisi konusunda bir çalışma bildirilmiş, ancak yapılan başka çalışmalarla desteklenememiştir (10). Son yıllarda epidemiyolojik verilere göre; genetik olarak yatkın olan kişilerde ortamdaki infeksiyöz ajana maruz kaldıktan sonra hastalık belirtilerinin ortaya çıkması nedeniyle genetik çalışmalara ağırlık verilmiştir (11). Üç aydan küçük çocuklarda ve erişkinlerde nadiren görülmesi transplasental koruyucu antikör geçişini ve koruyucu immünite gelişimini düşündürmektedir. Ayrıca, atopik veya alerjik bünyeli çocuklarda 10 kat fazla görülmektedir (12). Bizim olgumuzda da ilaç alımını takiben gelişmesi Kawasaki hastalığının alerjik altyapıda geliştiğini desteklemektedir.

Kawasaki hastalığının tanısı klinik bulgulara göre konulmaktadır. Beş günden uzun süren yüksek ateş ile birlikte oral mukoza değişiklikleri (dudaklarda çatlaklar, çilek dili), bilateral nonpürülan konjunktivit, servikal lenfadenopati >1.5 cm, polimorfik makülopapüler döküntü, el ve ayaklarda ödem ve eritematöz döküntü sonrasında gelişen soyulma bulgularından en az dördünün olması tanı için yeterlidir. Ancak benzer bulgulara sahip diğer hastalıkların dışlanması gerekmektedir (1-4,13). Genellikle bebek yaşta olan ve beş günden uzun süre ateşli, ancak hastalık tanısı için gerekli ölçütlerin bulunmadığı (en azından iki kriter olan) hastalarda, koroner arter hastalığı saptanırsa, atipik Kawasaki hastalığı (veya inkomplet) tanısı konulabilir (14).

Ayırıcı tanıda en çok akla gelebilecek hastalıklar arasında kızamık, kızıl, kızamıkçık, Steven-Johnson Sendromu, febril viral ekzantemler (EBV, Adenovirus, Enterovirus, Parvovirus), riketsiyozlar, toksik sok sendromu, Izumi ateşi ve JRA sayılabilir. Çoğu durumda klinik ve laboratuvar bulguları ile ayırım yapılabilir (1,13). Hastamızda yüksek ateşle birlikte diğer beş klinik bulgu da vardı. mikrobiyolojik ve serolojik incelemelerde benzer klinik bulgulara sahip hastalıklar gösterilemedi. Olgumuzun döküntülerini alerjik döküntüden ayırt etmek için yapılan cilt biyopsisinde alerjik depolanma saptanmadı.

Hastalığın klinik olarak 3 evresi vardır. Akut ateşli faz; Bir-iki hafta süren ateş, mukokutanöz değişiklikler ve lenfadenopati ile karakterize dönemdir; 1-2 hafta sürer. Tanısal bulgular bu evrede gözlenirken, EKO'da anevrizma genellikle gözlenmez. Subakut faz; Yaklaşık dördüncü haftaya kadar devam eden, ateş ve diğer akut bulguların azaldığı, bulbar konjunktivitin devam edip cilt soyulmaları, trombositoz, koroner arter anevrizması gelişimi ve ani ölüm riskinin yüksek olduğu dönemdir. Bizim olgumuzda da hastalığının 2. Haftasında trombositoz gelişti ve vücudunda, el ve ayaklarda soyulmaları oldu. Konvelesan faz; hastalığın dördüncü haftasında başlayıp sekizinci haftaya kadar uzayabilen ve klinik ve laboratuvar bulguların kaybolduğu dönemdir (1,2).

Kawasaki hastalığı'nın patognomonik laboratuvar testi olmamasına rağmen bazı laboratuvar bulguları karakteristiktir. Hastalığın akut döneminde nötrofili ve sola kaymanın olduğu lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında (ESR), C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanlarında yükseklik saptanır ve bu tablo 4-6 hafta sürer. Normokromik normositer bir anemi vardır.

Hastalığın ikinci haftasında trombositoz görülür ve yaklaşık 3. haftanın sonuna kadar devam eder (1-3). Sıklıkla serum transaminaz düzeylerinde artış olur ve safra kesesi hidropsu gelişen durumlarda alkalen fosfataz (ALP) düzeyi artar. Üretrite bağlı olarak piyüri ve proteinüri görülebilirken, akut dönemde plazma total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinde azalma saptanır. Total kolesterol ve trigliserit haftalar veya aylar içerisinde normale dönerken HDL kolesterol düzeyindeki anormallik yıllar boyu devam edebilir (13).

Tedavinin esasını ASA + IVIG oluşturur. Akut evrede, 2 gr/kg/12 saatlik infüzyon şeklinde IVIG'le beraber 80 mg/kg/gün dozda ASA kullanılır. Subakut ve konvelesan 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. Dirençli vakalara ikinci doz IVIG verilmektedir. Maksimum etkinlik için ilk 10 günde uygulanmalıdır. Tanı 10. günden sonra konsa da hastanın hala ateşi varsa, inflamasyon bulguları sürüyorsa veya koroner anevrizma geliştiriyorsa IVIG verilir (1,13). Bizim olgumuza kliniğimize başvurduğu gün 2 gr/kg IVIG ve 80 mg/kg ASA tedavisi başlandı, tedaviden sonra 24 saat içinde ateşi düştü ve bir daha tekrarlamadı. IVIG ve yüksek doz ASA tedavisinden sonra koroner anormallikler (ektazi, anevrizma) %3-5 gelişir (1,13). Akut fazda gözlenen ektazi veya anevrizmaların %50'den fazlasında gerileme olur ve anjiyografik olarak normal hale gelir. 8 mm olan anevrizmalar gerilemez ve komplikasyonlara eğilimlidir. Yeni tanı almış Kawasaki hastalığı olgularında, akut faz reaktanları normale geldiğinde yapılan EKO bulgularına göre risk derecesi belirlenerek aşağıdaki gibi uzun süreli izlem planlanabilir: Risk düzeyi 1 (Hiçbir evrede anormallik saptanmayan düşük riskli olgular): İlk yıldan sonraki izlemi ilk basamak hekimlere bırakılabilir. Risk düzeyi 2 (Geçici koroner ektazi veya düzelmiş anevrizma): 1-2 yıl arayla pediatrik kardiyolog muayenesi uygun olur. Koroner arter lümeni normale geldikten sonra antitrombotik tedaviyi sürdürmenin gerekliliği halen kabul görmemektedir. Risk düzeyi 3 (Persistan 7 mm 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. Risk düzeyi 4 (7 mm koroner anevrizmalı): Warfarin ile INR 2-2,5 arası tutulmalıdır. Düşük doz aspirin ilave edilebilir. Büyük anevrizmalı veya multipl küçük orta anevrizmalılarda akut 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 sintigrafisi veya stres ekokardiyografi gelecekteki kıyaslamalar için gereklidir. İzlemlerde EKG, EKO ve stres testleri yapılır. Bu testlerde yeni çıkan veya kötüleşen myokard iskemi bulgusu saptanırsa koroner anjiyografi tekrarlanır. 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. By-pass için değerlendirilmelidirler (16). Olgumuzun takiplerinde ekokardiyografi ile koroner arterlerinde anevrizma gözlenmedi. Bu nedenle risk grubu 1 olarak kabul edilip anjiyografi ve stres testleri gibi ileri aşamalara geçilmedi. Trombosit sayısı 3. hafta ve akut faz reaktanları ise 5. hafta içinde normale döndü. Koroner arter tutulumu olmayan olgumuzda yüksek doz IVIG ve ASA tedavisi ile tam düzleme sağlandı

Sonuç olarak, Kawasaki hastalığında koroner tutulum gelişme riski açısından erken dönemde tanınarak tedavi edilmesi ve hastaların yakın klinik takibi çok önemlidir. Etyolojide bakteriyel, viral, riketsiyal organizmalar, anyonik deterjanlar gibi alerjenler, ev tozu akarları ve bazı kimyasallar (ağır metaller gibi) potansiyel sebep olarak gösterilse de araştırmalarda sayılan sebeplerden hiçbirisi kanıtlanamamıştır (6). Hastalığın tanısında kullanılan kriterlerin tam olarak spesifik ve sensitif olmaması ve hastalığı tanımlayıcı laboratuvar bulguların olmaması nedeniyle

birçok enfeksiyöz, alerjik/romatolojik ve toksik hastalık Kawasaki hastalığı ile rahatlıkla karışmaktadır ^(1,13). Biz de bu olgu ile Kawasaki hastalığı'nın etyoloji ve patogenezindeki karmaşık nedenlere dikkat çekmek ve ayırıcı tanıda karşılaşılan zorlukları vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki syndrome. *Ped Clin North Am* 1999; 46: 313-29
2. Morens DM, Melish ME. Kawasaki disease. Textbook of Pediatric Infectious Disease, Feigin RD, Cherry JD (eds) 4th ed., Vol 1, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1998; s. 995-1014
3. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease. Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), 16th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; s. 725-727
4. Newburger JW. Kawasaki disease: Who is at risk? *J Pediatr* 2000; 137: 149-152
5. Shulman ST, Rowley AH. Etiology and pathogenesis of Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol* 1997; (6)3: 187-192
6. Lloyd AJ, Walker C, Wilkinson M. Kawasaki disease: is it caused by an infectious agent? *Br J Biomed Sci* 2001; 58: 112-128
7. Bell DM, Brink EW, Nitzkin JL, et al. Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N Engl J Med* 1981; 304: 1568-575
8. Dean AG, Melish ME, Hicks R. An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii. *J Pediatr* 1982; 100:552-557
9. Jaso J, Montana E, Donald JF, Seldman M, Inge KL, Campbell R. Kawasaki disease and T-cell antigen receptor. *Hum Immunol* 1998; 59: 29
10. Leung DYM, Meissner HC, Fulton DR, Murray DL, Kotzin BL, Schlievert PM. Toxic shock syndrome toxin-secreting Staphylococcus aureus in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993; 342:1385-8
11. Uehara R, Yahsiro M, Nakamura H, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 2003; 92: 694-697
12. Burns JC, Glode PG. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-544
13. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki syndrome. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 169-187
14. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Acta Pediatr* 1995; 84: 713-715.
15. Fukushige N, Takahashi N, Ueda K, Ueda Y. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki Disease. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1057-1060
16. Takahashi M, Mason WH. Long-term follow-up of patients with Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol* 1997; (6)3: 227-236