

Çocuk Hastalıkları

Kawasaki Sendromu

Süreyya SAVAŞAN*

Kawasaki sendromu (KS) veya mukokütane lenf nodu sendromu sıklıkla dört yaşın altında görülen akut, febril bir tablodur. İlk olarak 1967 yılında Dr.Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanmasından sonra Japonya'da 80.000, 1976 dan başlayarak ABD'de 2300 vaka bildirilmiştir (22). KS insidansının gün geçtikçe artmakta olduğu ve bu sayıların gerçek sıklığı yansıtmadığı düşünülmektedir.

Önde gelen özellikleri mukozal inflamasyon, servikal lenfadenopati, el ve ayakların enduratif ödemi ve deri döküntülerinden oluşan bu hastalığa, pek nadir rastlanılmamasının ötesinde koroner arterit, koroner anevrizma ve koroner oklüzyon sonucunda gelişebilecek miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler sekellere yol açabildiği için pediatri pratiğinde önem vermek gerekmektedir.

Kawasaki sendromunun kesin teşhisi için spesifik bir test bulunmamaktadır. Japon Kawasaki Hastalığı Araştırma Komitesi tarafından belirlenen bulgulardan en az beşinin tespit edilişi veya dört bulgu ile birlikte iki boyutlu ekokardiyografide koroner anevrizmanın gösterilmesi ile teşhise gidilmektedir (Tablo 1) (11).

KS'nda ateş genellikle yüksek zirveler yapar ve 1-2 hafta sürebilir. Aspirin tedavisinin başlaması ile ateş dramatik olarak 2-3 günde kaybolur.

Avuç içi ve ayak tabanlarında görülen enduratif ödem hastalık için klasik olup hareketleri kısıtlayabilir ve genellikle ağrıyla birlikte. Ateşin başlangıcından 10-20 gün sonra parmak uçlarından, tırnak çevrelerinden başlayan deskuamasyon avuç içi ve ayak tabanlarına yayılabilir.

*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Enstitüsü İSTANBUL

1-2 ay sonra tırnaklarda derin transvers oluklar halinde Beau çizgileri gözlenebilir ve tırnakla beraber büyür.

KS'nda deri döküntüleri genellikle ilk beş günde ve farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Morbiliform makülopapüler döküntü, skarlatiniform eritrodermi, ürtikeryal bir ekzantem ve geç dönemde deskuamasyon görülebilir. Genellikle döküntüler gövde ve ekstremitelerde yaygın olarak gelişirler. Konjonktival hiperemi bilateraldir ve bulber konjonktivayı daha fazla ilgilendirir. Ateşten kısa bir süre sonra belirir ve 1-2 hafta sürer. Eksüdasyon söz konusu değildir.

Servikal lenfadenopati %50-%75 oranında görülür. Lenf bezi büyümesi tek veya çift taraflı ancak en azından bir tanesinin çapı 1,5 cm den büyük, sayısı bir veya birden fazla olmalıdır. Lenf bezleri hassas, sert olabilir ve flüktüasyon vermezler. Aspire edilip kültür ortamına ekildiğinde bakteriyel üreme görülmez.

Tablo 1. Kawasaki Sendromunda Temel Bulgular (11,22)

1. Beş gün veya daha uzun süren ateş
2. Periferik ekstremitelerde değişiklikleri:
 - a. Başlangıç dönemi: Avuç içi ve ayak tabanlarında kızarıklık ve enduratif ödem
 - b. iyileşme dönemi: Parmak uçlarından başlayan raerabranöz deskuamasyon.
3. Polimorf ekzantem.
4. Bilateral konjonktival hiperemi
5. Akut, pürülan olmayan servikal lenfadenopati
6. Dudak ve ağız boşluğu değişiklikleri
Dudakların kızarması, çatlaması, soyulması,
Çilek dili görünümü.
Oral mukoza ve farinkste hiperemi.

Tablo 2. Kawasaki Sendromunda Diğer Semptom ve Bulgular (11,22)

Solunum sistemi:	Öksürük, rinore
İskelet-kas sistemi:	Artrit, artralji
Gastrointestinal sistem:	Diyare, kusma, karın ağrısı, paralitik ileus, hafif sarılık, transaminaz seviyelerinde hafif yükselme
Sınır sistemi:	Konvülsiyon, şuur bulanıklığı, fasiyal paralizi, BOS pleositozu, ekstremitte paralizleri
Hematoopoietik sistem:	Lökositoz, sola kayma, eritrosit sedimentasyon hızında, alfa-i antitripsin, C-reaktif protein, alfa-2globülin, IgE seviyelerinde artış, hipoalbuminemi
Üriner sistem:	Proteinüri, steril piyüri
Deri:	BCG aşısı yerinde kızarma ve kabuklanma
Kardiyovasküler sistem:	
	Koronar arter anevrizması %20
	Akut, geçici koroner arter dilatasyonu %47
	Diğer arter anevrizmaları %2
	Mitralyetmezliği %1
	Perikardit veya perikardial effüzyon %25
	Miyokardit %50
	Miyokard infarktüsü %1

Tablo 3. Kawasaki Sejidromu'nda Ölüm Sebepleri (11,22)-

Akut miyokard infarktüsü	%57
İnfarktüs + Konjestif kalp yetmezliği	%7
Konjestif kalp yetmezliği (Mitral yetmezliği, vs.)	%11
Diğerleri	%16
-Anevrizma rüptürü	
-Aritmi	
-Miyokardit	
-Pulmoner kanama vs.	
Bilinmeyen	%9

Dudak ve ağız boşluğu değişiklikleri arasında dudakların kızarması, çatlaması, soyulması, çilek dili görünümü, oral mukoza ve farinkste hiperemi sayılabilir.

KS teşhisinin yapılabilmesi için yukarıda belirtilen kriterlerin ötesinde bu tablonun şüphesiz, bilinen bir hastalık süreci ile izah edilememiş olması gereklidir. Bulgulara ek olarak gözlenilebilen diğer önemli belirti ve bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir (11).

Laboratuvar bulguları arasında yüksekliği 6-10 hafta sürebilen eritrosit sedimentasyon hızı ve

AKUT FAZ (1-2 HAFTA)	SUBAKUT FAZ (1-2 HAFTA)	KONVELESAN FAZ (2-6 HAFTA)
- ATEŞ - KONDJUNKTİVİT - AĞIZ DEĞİŞİKLİKLERİ - DÖKÜNTÜ - PERİFER BULGULARI - LENFADENOPATI - ARTRİT - MYOKARDİT , ARİTMİ	- DESKRAMASYON - ARTRİT-ARTRALJİ - MYOKARDIAL DİSPONKSİYON - TROMBİTOZ - KORONER ANEVİZMA	- KORONER ANEVİZMA - ESK, TROMBOSİT - LÖKOSİT DEĞERLERİNİN DÜZELMESİ

Şekil 1: Kawasaki sendromunda semptom ve bulguların dağılımı

diğer akut faz reaktanlarının önemli bir yeri vardır. Hastalığın başlamasından bir hafta sonra yükselmeye başlayan ve 3. haftada zirve yapan trombosit sayısının hastalık komplikasyonlarının gelişmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde önemli yeri vardır. Dolaşan immün kompleksler ve artmış serum IgE seviyeleri de hastalığıdaki immünolojik regülasyondaki değişikliklere örneklerdir.

KS'nda bazı semptom ve bulgularının hastağın dönemleri ile ilişkisi Şekil 1'de özetlenmiştir. Görüldüğü gibi hastalığın morbidite ve mortalite açısından en önemli sonuçlarına yol açan kardiyovasküler sistem tutulumuna ait belirtiler genellikle subakut fazda ve iyileşme döneminde (22).

KS başlangıçta selim bir çocukluk çağı hastalığı olarak kabul edilirken özellikle iyileşmeye başladıkları dönemde tesbit edilen ani ve beklenmedik ölümler bu sanıyı değiştirmiştir. Japonya'dan yapılan son yayınlarda hastalığın mortalite oranı %03 olarak bildirilmiştir. Ölüm sebepleri arasında akut miyokard infarktüsü birinci sırayı almaktadır (Tablo 3) (22).

Miyokardit, buna bağlı konjestif kalp yetersizliği, aritmi ve perikardit ilk 10 gün içerisinde görülebilir ve genellikle bunu izleyen 5 gün içerisinde düzelir. Budönemde gelişecek olan koroner arteritin sebep olabileceği koroner arter değişiklikleri ekokardiyografi ile en erken 7. günde farkedilmeye başlanır. Koroner dilatasyon hastalığın 10. gününde tesbit edilebilir ve anevrizmatik değişiklikler ilk 4 haftada zirveye ulaşır. Anevrizmatik arterde gelişecek tromboz ile miyokard infarktüsü veya anevrizma rüptürü ile hemoperikardiyum ölümüne neden olabilir. Kardiyovasküler tutulumu bağlı ölümler genellikle 2-12. haftalarda görülür.

Tekrarlanan anjiyografik incelemelerle gösterildiğine göre anevrizmatik değişikliklerin önemli bir bölümü gerilerken darlık, obstrüksiyon, anevrizmanın devamı da söz konusudur. KS'nda kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesiyle klinik semptomlar ve laboratuvar bulguları arasında birtakım ilişkiler kurulmaya çalışılmıştır. Bu ilişkiler ve vasküler sisteme ait komplikasyonların seyri Şekil 2'de özetlenmiştir.

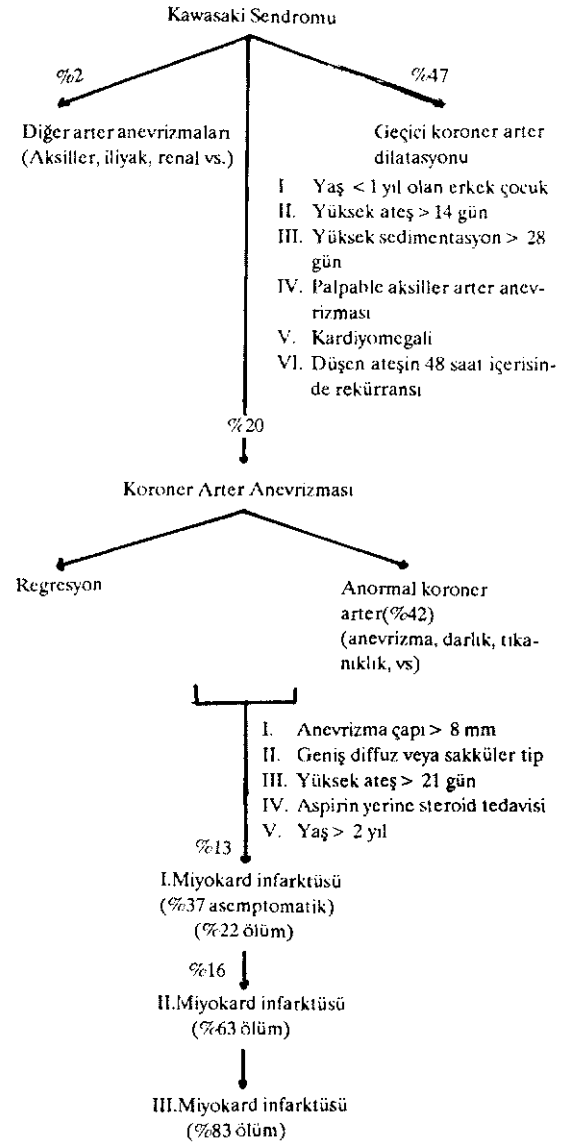
Kardiyovasküler sistem hastalığının teşhisinde en yararlı inceleme aracı ekokardiyografi'dir. Elektrokardiyografik inceleme miyokardit ve miyokard infarktüsünün teşhisinde yardımcı olabilmektedir. Ekokardiyografik inceleme KS düşünülen her hastaya mutlaka yapılmalıdır. Tekrarlanan ekokardiyografik incelemelerde koroner arter anevrizması gösterilirse koroner anjiyografi yapılması uygun olur. Anjiyografide büyük anevrizma, stenoz veya her ikisi de tesbit edilirse Talyum-201 ile miyokardiyal sintigrafi yapılabilir (16).

Kawasaki sendromunun epidemiyolojisinde bazı özellikler göze çarpmaktadır. Erkek/kız oranı 1.3-1.5 tür. 8 yaş üstünde hastalığa nadir olarak rastlanılmaktadır. En sık görülen yaş grubu 10-11 aydır. En fazla uzak doğuda olmak üzere her ırkta görülebilmektedir. Sosyoekonomik seviyesi orta veya yüksek kesimde daha sıktır. Kardeş vaka oranı %1-2 rekürrens oranı %1-3 tür. KS epidemileri bildirilmiştir.

Orta boy arterleri tutan bu hastalıkta panarterit tablosu gözlenir. Sıklıkla karıştığı infantil poliarteritis nodozadan fibrinoid nekrozun hafif oluşu, daha ziyade büyük, orta boydaki ve ektramural koroner arterlerin tutulumu ve böbrek tutulumunun çok nadir oluşu ile ayrılmaktadır. Anevrizmatik lezyonlarda zamanla tromboz ve fibrozisin etkisiyle darlık ve tıkanıklık gelişebilmektedir.

KS teşhis edilirken mutlaka kızıl, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu, toksik şok sendromu, Stevens-Johnson sendromu, ilaç reaksiyonları, juvenil romatoid artrit, leptospirozis, akrodinia, eritromelalji, infartil poliarteritis nodoza düşünülmeli ve ayırıcı tanıya gidilmelidir.

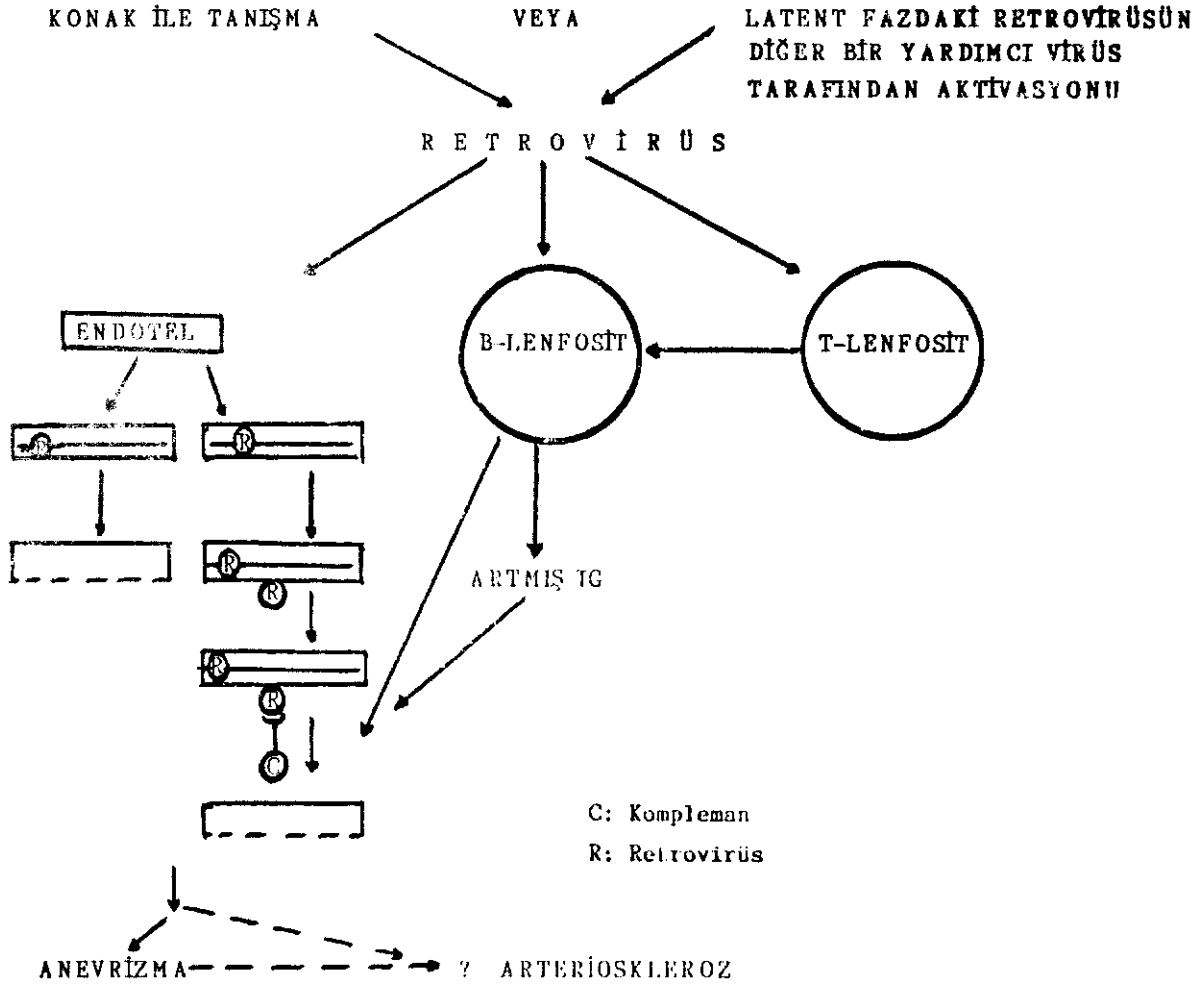
KS'nda tedavinin amacı miyokard ve koroner arter inflamasyonunun engellenmesi ve gelişebilecek trombozu önlemektir. Bu amaçla akut fazda aspirin 80-100 mg/kg/gün olarak dört



Şekil 2: Kawasaki sendromunda damar ile ilgili komplikasyonlar ve prognostik bazı faktörlerle ilişkileri

dozda verilir (1). Serum salisilat seviyesi 25-30 mg/dl tutulmaya çalışılır. İki hafta (maksimum sekiz hafta) sonunda ateş düşünce, antitrombotik etkisi göz önünde tutularak aspirine 3-5 mg/kg/gün dozunda devam edilir. 3. ve 7. haftalarda tekrarlanan ekokardiyografi bulguları, sedimentasyon hızı ve trombosit sayısı normal sınırlarda tesbit edilirse aspirin tedavisi sonlandırılabilir. Ancak ekografide anevrizmatik değişiklikler görülürse tedaviye regresyona kadar (1-1.5 yıl) devam edilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın ilk 10 gününde aspirin tedavisine ek olarak 4 gün



Şekil 3: Kawasaki sendromunda hipotetik etiyopatogenez.

süreyle 400 mg/kg/gün dozunda uygulanacak intravenöz immunoglobulin tedavisinin koroner arter komplikasyonları açısından sadece aspirin tedavisine göre daha koruyucu okluğu gösterilmiştir (19,21,22).

Steroid tedavisinin miyokardit gibi bazı durumlarda kısıtlı ve etkinliği tam gösterilmemiş kullanımı dışında MS'nin güncel tedavisinde yeri yoktur.

Kawasaki sendromu etiyopatogenezinin açıklığa kavuşmasıyla elde edilecek bilgilerin, günümüzde idiyopatik olarak adlandırılan birçok hastalığın anlaşılmasına da katkısı olacağı söylenebilir.

Bazı vakalarda lenf nodu ve serumdan sitopatik protein salgılayan Propionibacterium acnes suşu üretilmiştir (27). Bu sitopatik proteine karşı hastaların akut faz serumlarında yüksek an-

tikor seviyeleri tesbit edilmiş, ancak bu seropozitivite birçok vakada iyileşme döneminde kaybolmuştur. Bu suş ile deney hayvanlarında geliştirilebilen toksik etkiler hastaların serumu ile engellenebilmiştir. Ancak daha sonraki deneysel çalışmalar KS ile P. acnes ilişkisini kanıtlamamıştır.

Vakalara aralıklarla belirli zaman dönemlerinde rastlanması, direkt insan-insan geçişinin gösterilmeyişi, antibiyotiklere cevap alınmayışı hastalığın etiyopatogenezinde değişik bir enfeksiyöz ajana konağın farklı bir cevabının söz konusu olduğunu düşündürmektedir.

Kawasaki sendromunun akut döneminde %40 civarındaki EBV seropozitivitesi saptanması ve özellikle bunun yüksek anti-VCA-IgM pozitifliği, EBNA negatifliği ile primer immün cevap şeklinde oluşu ve bu seropozitivitenin iyileşme döneminde

ortadan kalkışı (9); KS benzeri bir hastalık geçiren bir çocukta kronik EBV enfeksiyonu ve EBV genomu (+) T lenfositlerinin varlığının gösterilmesi (10) ve koroner arterit açısından EBV'un endotel enfekte ettiğinin bilinmesi, etiyojide EBV'un ve bu virusa anormal bir konak cevabının sorumlu olabileceği görüşünün getirmiştir.

Kawasaki sendromu'nda panvaskülit, endotel nekrozu, immunoglobulin depolanması, orta büyüklükteki damar duvarına mononükleer hücre infiltrasyonu (22), T-8 lenfositlerde azalma, T-4 (HLA-DR(+)) lenfositlerde ve spontan IgM ve IgG salgılayan B lenfositlerde artış tesbit edilmiştir (12). Bu bulgular da enfeksiyöz ajanın immün uyarıya sebep olabilen lenfotropik bir virus olma ihtimalini düşündürmüştür (15,18,25,26). Nitekim akut KS vakalarından seri olarak elde edilen lenfosit süspansiyonlarının süpernatant sıvısında ve bu lenfositlerin lenfoblastoid hücrelerle yapılan kültürlerinde 10-17. günlerde elde edilen süpernatant sıvılarda 'reverse transcriptase' (RT) aktivitesinin gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir (2,25). Yapılan diğer çalışmalarda, periferik kan mononükleer hücrelerinin RT aktivitesinin diğer hücre serilerine aktarılabildiği ve üç hastada da periferik kan mononükleer hücrelerinde tesbit edilen 105-118 nm büyüklüğündeki, intrasellüler vakuollerde virus benzeri yapıların varlığı gösterilmiştir (2,25).

Retroviruslarla koroner arterit ilişkisine işaret eden bulgular da viral etiolojiye destelemektedir. Fatal seyreden bir pediatrik AIDS vakasında sağ koroner arterin anevrizmal dilatasyonu ve trombozu bildirilmiştir (22). Diğer bir retrovirus olan HTLV-I, doku kültürlerinde insan endotel hücrelerinde sinsitya formasyonuna ve viral antijen ekspresyonuna yol açmıştır (8). 25 yaşındaki bir AIDS hastasında Kawasaki sendromu tespit edilmiştir (28). Serokonversiyonla birlikte mononükleoz benzeri bir tablo, akut AIDS

retrovirus enfeksiyonu olarak 12 vakada bildirilmiştir (3). Bununla birlikte KS'nda anti-HTLV-I ve anti-SIV seropozitivitesi gösterilmiştir (20).

Bütün bu bilgilere HSV-I'in latent HIV transkripsiyonunu reaktifte edebildiği (14) ve KS akut dönem serumunun gama-interferon ile aktive edilmiş endotel hücrelerini öldürebildiği bulgusu (13) eklenirse etiopatogenez Şekil 3'te belirtildiği şekilde açıklanabilir.

YORUM

Semptom ve bulguları birçok çocukluk çağı hastalığına benzediği ve akut dönemi kendini genellikle sınırladığı için Kawasaki sendromu gözden kaçabilmektedir. Hastalık kısa ve uzun dönemde kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından çok önemlidir. Zira atherogenezde endotel yaralanması genelde ilk basamak olarak kabul edilmekte (23) ve KS'nda görülen koroner arter hasarının da arterioskleroza bir zemin teşkil edebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca koroner arterlerde gelişen kalıcı anatomik değişiklikler hastada miyokardiyal iskemi riskini her an yüksek olarak tutmaktadır.

Günümüzde önemli olan KS'nun bilinmesi ve zamanında teşhis edilerek kardiyovasküler morbiditeyi azalttığı gösterilmiş bulunan yöntemlerle tedavi edilip hastanın titizlikle izlenmesidir. Nitekim ülkemizde de KS vakaları bildirilmektedir (4,5,6,7,17,24). Bu hastalığın dah geniş bir bazda tartışılması ve şüphelenildiğinde belirli merkezlere sevk edilmesiyle daha gerçeğe yakın bir insidans tesbit edilmiş ve vakaların uygun şekilde takip ve tedavileri ile KS konusunda bilgi birikimine ve u'un dönemde, hastalıktan korunmaya katkıda bulunmuş olacaktır.

TEŞEKKÜR

Değerli katkıları için Prof.Dr.Olcay NEYZİ'ye teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Biernan F, Gersonu WM.: Kawasaki Jisv^se. Clinical perspective. J Pediatr. III: 789-793,1987.
2. Burns J, Raif G, Schneberger E, et al.: Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patkr.m With Kawasaki disesae. Nature 323: 814-16. V'''.6
3. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al.: Acute AIDS retrovirus infection lancet 1: 537-40,1985.
4. Çevik N, Olgın N, Özkan H, ve ark.: Kawasaki sendromu: Bir vaka nedeniyle .Türkiye Milli Pediatri Derneği XXXII. Kongresi, Ankara, 1988.
5. Demirsoy S; Gücüyener K, Olguntürk R, et al.: A case of Kawasaki syndrome associated with preseptal cellulitis in orbita. Turk J Pediatr. 30: 55-59, 1988.

6. Gültekin A, Gökalp A, Oğuz A, et al.: Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki syndrome): A case report Turk J Pediatr. 30: 51-54,1988.
7. Hiçsönmez G, Kanra G, Koçak H, et al.: Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. Clin Pediatr. 16: 480-81,1977.
8. Hoxie JA, Matthews DM, Cines DB.: Infection of human endothelial cells by human T-cell leukemia virus type. I Proc Natl Acad Sci USA 81: 7591-95,1984.
9. Kikuta H, Mizuno F, Osato T, et al.: Kawasaki disease and an unusual primary infection with Epstein-Barr virus. Pediatrics 73: 413-414,1984.
10. Kikuta H, Taguchi Y, Tomizawa K, et al.: Epstein-Barr virus genome-positive T lymphocytes in a boy with chronic active EBV infection associated with Kawasaki-like disease Nature 333: 455-57,1988.
11. Kato H, Inoue O, Akapi T.: Kawasaki disease: Cardiac problems and management. PIR9: 209-17, 1988.
12. Leung DYM, Chu ET, Wood N.: Immunoregulatory T cell abnormalities in mucocutaneous lymph nodes syndrome. J Immunol 130: 20002-2004, 1983.
13. Leung DYM, Collins T, Lapierre LA; et al.: Immunoglobulin M antibodies present in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. J Clin Invest 77: 1428-35, 1986.
14. Morca JD, Bednarik DP, Raj NBK et al.: Herpes Simplex virus type-1 can reactivate transcription of latent Human Immunodeficiencyvirus. Nature 325:67-70,1987.
15. Moynahan EJ, Kawasaki disease: A novel feline virus transmitted by fleas? Lancet 1:195,1987.
16. Nakanishi T, Takao A, Kondoh C, et al.: ECG findings after myocardial infarction in children after Kawasaki disease. Am Heart J. 116: 1028-33,1988.
17. Özsoylu Ş, Akgün NA.: Akut febril mukokütaneus lenf bezi sendromu (MLNS). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 19: 57,1977.
18. Patriarca PA.: Kawasaki's syndrome. Association with the application of rug shampoo. Lancet 2: 578,1982.
19. Plotkin SA, Daum RS; Genbink GS, et al.: Intravenous gamma-globulin use in children with Kawasaki disease. Pediatrics 82: 122, 1988.
20. Rauch AM, Fultz PN, Kalyanarman VS.: Retrovirus serology, and Kawasaki syndrome. Lancet 11: 1431,1987.
21. Rowley AH, Duffy CE, Shulman ST.: Prevention of giant coronary artery aneurysms in Kawasaki disease by intravenous gamma globulin therapy. J. Pediatr. 113: 290-94,1988.
22. Rowley AH, Gonzales-Crussi F, Shuman ST.: Kawasaki syndrome. Rev Infect Dis. 10: 1-15, 1988.
23. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis. An update. New Engl. J Med. 314: 488-500, 1986.
24. Savaşan S, Uğur S, Kebudi R, ve ark.: Kawasaki sendromu: Üç vaka nedeniyle. Türkiye Milli Pediatri Derneği XXXII. Kongresi, Ankara, 1988.
25. Shuman ST, Rowley AH.: Does Kawasaki disease have a retroviral aetiology? Lancet 11: 545-16,1986.
26. Temin HM: Mechanisms of cell killing/cytopathic effects by nonhuman retroviruses. Rev Infect Dis. 10: 399-105, 1988.
27. Tomita S; Kato H, Fujimoto T, et al.: Cytopathogenic protein in filtrates from cultures of Propionibacterium acnes isolated from patients with Kawasaki disease. Br Med J. 295: 1229-32,1987.
28. Viraben V, Dupre A.: Kawasaki disease associated with HIV infection. Lancet 11:1430-31,1987.