

Kawasaki hastalığında nötropeni: Bir vaka takdimi

Ayten Gümüş¹, Nurcan Cengiz², Yasemin Uslu¹, Emel Özyürek³, Selman Vefa Yıldırım³

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti, ³Pediyatri Yardımcı Doçenti

SUMMARY: Gümüş A, Cengiz N, Uslu Y, Özyürek E, Yıldırım SV. (Department of Pediatrics, Başkent University faculty of Medicine, Adana, Turkey). Neutropenia in Kawasaki disease: a case report. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007; 50: 118-121.

Kawasaki disease is a multi-systemic vasculitis of unknown etiology that most commonly affects boys under five years old. It is a vasculitis characterized by fever, rash, bilateral nonexudative conjunctivitis, cervical lymphadenopathy, erythema of lips and oral mucosa and change in the extremities. Early diagnosis and treatment are important because of coronary artery disease can develop in untreated children with the disease and may lead to myocardial infarction, and sudden death. Hematological abnormalities such as thrombocytosis, thrombocytopenia, leukocytosis, and anemia have been reported in Kawasaki disease. Neutrophilia is common during the acute phase of the disease, whereas neutropenia is rare. In this report, we describe a pediatric case with Kawasaki disease and neutropenia.

Key words: Kawasaki disease, neutropenia, children.

ÖZET: Kawasaki hastalığı etiyojisi bilinmeyen multisistemik bir vaskülitir. Beş yaş altında ve erkek çocuklarında sıktır. Ateş, döküntü, bilateral eksüdatif olmayan konjunktival konjesyon, servikal lenfadenopati, ağız içi ve el-ayak değişiklikleri ile karakterize bir vaskülitir. Tedavi edilmeyen çocuklarda koroner arter tutulumu, miyokard enfarktüsü ve ani ölüme yol açabildiği için erken tanı ve tedavi önemlidir. Trombositoz, trombositopeni, lökositoz ve anemi gibi hematolojik anormallikler Kawasaki hastalığında sık olarak bildirilmiştir. Nötrofilik akut Kawasaki hastalığında sık bir bulgu iken nötropeni seyrek görülen bir bulgudur. Burada nötropeni ile giden Kawasaki vakası sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kawasaki hastalığı, nötropeni.

Kawasaki hastalığı akut, kendi kendine sınırlanan, etiyojisi bilinmeyen multisistemik bir vaskülitir. İlk kez Japonya'da 1967'de Tomisaki Kawasaki tarafından tanımlanmıştır. Beş yaş altında ve erkek çocuklarında sıktır¹. Ateş, döküntü, bilateral eksüdatif olmayan konjunktival konjesyon, servikal lenfadenopati, ağız içi ve el-ayak değişiklikleri ile karakterize bir vaskülitir^{1,2}. En önemli komplikasyonu koroner arterlerde dilatasyon ya da anevrizmaya yol açan koroner arterlerin tutulumudur. Tedavide yüksek doz (2 gr/kg) intravenöz immünglobülin (IVIG) ile birlikte asetil salisilik asit kullanılmaktadır^{2,3}.

Nötrofilik, Kawasaki hastalığının akut evresinde sık saptanan bir bulgu iken nötropeni seyrek görülür⁴⁻⁷. Burada nötropeni ile giden, Kawasaki hastalığı tanısı alan bir vaka sunulmuştur.

Vaka Takdimi

Daha önce herhangi bir sağlık problemi olmayan sekiz aylık kız hasta, dört gün önce 39.5 °C'ye yükselen ateşi, iki gün sonra gövdeden başlayarak başa doğru yayılan döküntüsünün ortaya çıkması şikayetleriyle bir dış merkeze götürülmüş. Dört gündür sulbaktam- ampicilin tedavisi almasına rağmen yüksek ateşi devam eden hastanın gözlerinde kızarıklık ve sulanması olması üzerine tekrar doktoruna götürüldüğünde kızamık ön tanısıyla hastanemize gönderildiği öğrenildi.

Fizik muayenesinde; vücut ısısı 39°C, nabız 125/dk, solunum sayısı 30/dk kan basıncı 97/50 mmHg, genel durumu orta, bilinci açık, huzursuz, yüz ve gövdede makulopapüler

döküntü, orofarenkste belirgin hiperemi, dilinde kırmızı çilek dili görünümü, dudaklarda hiperemi, her iki el sırtında eritem ve ödem, perineal belirgin hiperemi, bilateral servikal mikrolenadenopatilerin yanında sol servikalde 2x2 cm boyutunda bir tane büyük lenfadenopati vardı.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 9.4 gr/dl, hematokrit %28.9, ortalama eritrosit hacmi 77.9 fl, eritrosit dağılım genişliği %16.3, lökosit sayısı 4.600/mm³, mutlak nötrofil sayısı 920/mm³, trombosit sayısı 265.000/mm³ (Tablo I) bulundu. Periferik kan yaymasında %20 polimorf nüveli lökosit, %68 lenfosit, %11 monosit, %1 eosinofil, trombositleri bol ve kümeli, eritrosit morfolojisi normokrom normositerdi. C-reaktif protein 16 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 13 mm/saat idi. Kan biyokimyasında alanin aminotransferaz 243 IU/L, aspartat aminotransferaz 405 IU/L, gama glutamil transpeptidaz 199 IU/L olarak saptandı. Kan üre azotu, serum kreatinin ve elektrolitleri ile tam idrar incelemesi normal bulundu. Hepatit A, B ve C virus, Epstein-Barr virus, sitomegalovirus, kızamık, kızamıkçık serolojileri negatif olarak bulundu. Kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Karın ultrasonografisinde safra kesesi duvar kalınlığında artış ve ödemli görünüm saptandı. Akciğer grafisi ve ekokardiyografi normal olarak değerlendirildi.

39°C'ye yükselen ateşi, huzursuzluğu, kusma ve ishali gelişti. Karın distansiyonu ve sağ üst kadranda hassasiyeti gözlemlendi. Hastalığın beşinci gününde şikayetleri artarak devam edince, hastaya klinik ve laboratuvar bulguları ile Kawasaki hastalığı tanısı konuldu. Antibiyotik kesilerek IVIG 2 gr/kg, tek doz (12 saatlik yavaş infüzyon) ve asetil salisilik asit 80 mg/kg/gün dozunda başlandı. IVIG infüzyonundan sonra ateşleri ve huzursuzluğu düzeldi. IVIG ve asetil salisilik asit tedavisinin başlanmasından bir gün sonra nötropeni (mutlak nötrofil sayısı 480/mm³) derinleşti. Tedavi başlangıcından dört gün sonra deri bulguları tamamen düzeldi. Hastanın tedavi başlangıcından beş gün sonra bakılan mutlak nötrofil sayısı 4050/mm³ bulundu. Karaciğer fonksiyon testleri de normale döndü. Düşük doz asetil salisilik asit tedavisine devam edildi. Tedavi sonrası izlemlerinde; bir hafta, 15 gün ve üç ay sonra yapılan kontrol ekokardiyografileri normal olarak saptandı.

Tartışma

Kawasaki hastalığı, tedavi edilmediğinde koroner arter tutulumu ile miyokard enfarktüsü, anevrizma oluşumu ve ani ölüme yol açabildiği için, bu hastalıkta erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcı olmaktadır. Kawasaki hastalığının tanı kriterleri iyi tanımlanmış olmakla beraber bir kısım hastada başvuru anında

Tablo I. Hastanın tedavi öncesi ve sonrası bazı laboratuvar bulguları.

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Başvuru sırasında	Yatışının 2. günü	Yatışının 3. günü	Yatışının 7. günü
Hemoglobin (gr/dl)	9.35	8.7	7.02	9.56
Hematokrit (%)	28.9	26.1	20.6	25.6
Lökosit sayısı (/mm ³)	4600	3000	2820	13.500
Mutlak polimorf nüveli lökosit sayısı (/mm ³)	920	600	479	4050
Trombosit sayısı (/mm ³)	265000	223000	177000	427000
C-reaktif protein (mg/L)	16	3		3
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	13	43		40

Dört gündür devam eden yüksek ateşi, deri döküntüsü, belirgin mukozal değişiklikleri, eksüdatif olmayan konjunktival konjesyon ve 2x2 cm çapında servikal lenfadenopati olan hastada Kawasaki hastalığı olabileceği düşünüldü. Ancak hasta yatırıldığında henüz dört gündür yüksek ateşi olması nedeniyle kültürleri alınarak almakta olduğu sulbaktam-ampisilin tedavisine devam edildi. İzlemde

bazı klinik bulguların tam oturmamış veya atipik olması nedeniyle tanıda güçlüklerle karşılaşılabilir.

Kawasaki hastalığında ana klinik bulgulara ek olarak; ishal, kusma, karın ağrısı, safra kesesi hidropsu, karaciğer disfonksiyonu, artrit, aseptik menenjit, steril piyüri saptanabilen diğer bulgulardır⁸⁻¹³. Kusma, ishal, safra kesesi hidropsu, karaciğer disfonksiyonu

vakamızda görülen gastrointestinal bulguları oluşturmaktaydı. Ülkemizden bildirilen vaka serilerinde safra kesesi hidropsu, karaciğer disfonksiyonu ve ishal Kawasaki hastalığında görülen bulgular olarak bildirilmiştir⁸⁻¹⁰.

Trombositoz, trombositopeni, lökositoz ve anemi gibi hematolojik anormallikler Kawasaki hastalığında sık olarak bildirilmiştir^{11,12}. Ancak nötropeni ile giden Kawasaki hastalığı ile ilgili az sayıda bildiri vardır^{4,5}. Türkiye'den Özyürek ve arkadaşları¹³ tarafından bildirilen Kawasaki hastalığı vaka serisinde 11 vakanın başvuru sırasında hemoglobin düzeyi 10.2 ± 1.7 gr/dl, ortalama lökosit sayıları 17.550 ± 5.865 mm³ trombosit sayısı 766457 ± 267884 mm³ olarak bulunmuş, nötropeni bildirilmemiştir¹³. Kanra ve arkadaşları⁸ tarafından bildirilen vaka serisinde de lökosit sayısı 7000-34800/mm³ olup polimorfonükleer lökosit üstünlüğü bildirilmiştir.

Nötropeni ilk iki hafta ile iki yaş arasında mutlak nötrofil sayısının 1.000 /mm³'ün, iki yaşından büyük çocuklarda ise 1.500/mm³'ün altında olması şeklinde. Akut geçici nötropeni en sık viral enfeksiyonlardan sonra gelişmektedir. Suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, hepatit A ve B, influenza, sitomegalovirus, Epstein-Barr virusu sıklıkla karşılaşılan viral etkenlerdir. Ayrıca Staphylococcus aureus, brusella, riketsiya ve tüberküloz enfeksiyonları sırasında da nötropeni görülmektedir¹⁴. Vakamızda klinik, serolojik testler ve kültürlerle viral ve bakteriyel enfeksiyonlar klinik ve laboratuvar bulguların nedeni olarak dışlandı.

Sonuçta hastamızın nötropenisinin Kawasaki hastalığına bağlı olduğunu düşündük. Bizim vakamızı destekler şekilde, Hara ve arkadaşlarının⁶ yaptığı bir çalışmada Kawasaki hastalığı tanısı alan 486 hastanın 50'sinde (%10.2) hastalığın 30. gününe kadar nötropeni görülmüştür. Bu çalışmada, hastamızda saptadığımız gibi ağır nötropeni, vakaların %1'inde saptanmıştır. Aynı çalışmada nötropeni ile koroner anevrizma gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır⁶.

Hastamızın başvuru anında almakta olduğu sulbaktam-ampisilin nötropeni yapabileceğini düşünsek de tedavinin kesilmesine rağmen nötropeninin artması, bu ilacın nötrofil sayısı üzerinde etkisi olmadığını gösterdi. Asetil salisilik asit ve IVIG tedavisi başlandıktan sonra hastamızın nötropenisinin derinleştiğini gördük. Bir başka çalışmada, Kawasaki hastalığının akut evresinde olan 63 vakada, yüksek doz IVIG

tedavisinden 1-7 gün sonra bakılan lökosit, nötrofil oran ve sayıları düşük bulunarak, bu tedavinin nötropeninin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür¹⁵. Bizim hastamızda yatışından beş gün sonra lökosit ve nötrofil sayıları kendiliğinden normale döndü. Bir çalışmada, nötropeninin 2-4. haftaya kadar sürebildiğini ve çoğu vakada hastamızda olduğu gibi bir hafta içinde kendiliğinden düzeldiği görülmüştür. Nötropeninin, Kawasaki hastalığının iyileşme döneminde granülosit-makrofaj koloni sitümüle edici faktörün geçici inhibisyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür⁶.

Sonuçta, çocuklarda Kawasaki hastalığında nötropeni görülebilir. Tedavi sırasında nötropeni derinleşebilir. Ancak, hastamızda olduğu gibi nötropeni kendiliğinden kısa sürede düzelmektedir. Kawasaki hastalığında nötropeninin de görülebileceğini hatırlatmak için bu vaka sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the finger and toes in children. Japanese J Allergy 1967; 16: 178-222.
2. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. Circulation 1993; 87: 1776-1780.
3. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. Pediatrics 1995; 96: 1057-1061.
4. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. N Engl J Med 1986; 315: 341-347.
5. Tusunata H, Kojima K, Takahashi T, Ishii T. Four cases of Kawasaki disease with transient neutropenia - a possible role of high-dose gammaglobulin on neutropenia (in Japanese). J Jpn Pediatr Soc 1988; 92: 936-941.
6. Hara T, Mizuno Y, Ueda K, et al. Neutropenia in Kawasaki disease. Eur J Pediatr 1989; 148: 580.
7. Cohen I, Whistler M. Kawasaki's syndrome accompanied by bone marrow suppression. J La State Med Soc 1988; 140: 31-34.
8. Kanra G, Cengiz AB, Kara A, Seçmeer G, Ceyhan M. Kawasaki hastalığı: dokuz vakanın takdimi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999; 42: 469-478.
9. İnalanhan M, Değirmenci S, Oral M ve ark. Kawasaki hastalığı tanılı olgularımızın değerlendirilmesi. Ege Pediatri Bülteni 2006; 13: 9-14.
10. Eke H, Aydemir C, Tuygun N, Tanır G. Kawasaki hastalığı olgularımızın değerlendirilmesi. Ege Pediatri Bülteni 2006; 13: 15-20.

11. Hara T, Mizuno Y, Akeda H, et al. thrombocytopenia. A complication of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 51-53.
12. Hicks RV, Melish ME. Kawasaki syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 1151-1175.
13. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 167-171.
14. Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look T. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. In: Nathan and Oski's *Hematology of Infancy and Childhood* (6th ed) Philadelphia; Saunders, 2003: 923-1010.
15. Lee KY, Lee HS, Hong JH, Han JW, Lee JS, Whang KT. High-dose intravenous immunoglobulin downregulates the activated levels of inflammatory indices except erythrocyte sedimentation rate in acute stage of Kawasaki disease. *J Trop Pediatr* 2005; 51: 98-101.