COVID-19 ile Olası İlişkili İnkomplet Kawasaki Hastalığı: Olgu Sunumu *Incomplete Kawasaki Disease Probable Associated with COVID-19: A Case Report*

Muzaffer ALTINTAŞ¹, Engin YURDAKUL², Feyza Ayşenur PAÇ³, Meltem REFİKER EGE⁴

¹Medicalpark Ankara Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye

²Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Medical Park Ankara Hastanesi, Ankara, Türkiye

³Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Medical Park, Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Kawasaki hastalığı, sıklıkla 5 yaş altı çocukları etkileyen, orta ve küçük damarların tutulumu ile seyreden akut inflamatuvar bir hastalıktır. SARS-CoV2 çocuklarda ciddi hastalığa neden olmasa da, hastalığın hızlı yayılması ile COVID-19'dan etkilenen çocuklarda Kawasaki-benzeri hastalık gibi yeni klinik durumlar görülmeye başlamıştır. Bu makalede COVID-19 ile olası ilişkili olduğunu düşündüğümüz bir inkomplet Kawasaki olgusu sunduk.

Anahtar Sözcükler: Kawasaki-benzeri hastalık, incomplete Kawasaki, SARS-CoV2, COVID-19

ABSTRACT

Kawasaki disease is an acute systemic inflammatory disease affecting the medium and small vessels mostly in children under 5 years old. Although SARS-CoV2 less severely affects children, with the rapid spread of disease some new clinical aspects like Kawasaki-like disease have been reported in children affected by COVID-19. Here in we present a child with incomplete Kawasaki disease probably associated with COVID-19.

Keywords: Kawasaki-like disease, incomplete Kawasaki, SARS-CoV2, COVID-19

Cite this article as: Altıntaş M, Yurdakul E, Paç FA, Refiker Ege M. COVID-19 ile Olası İlişkili İnkomplet Kawasaki Hastalığı: Olgu Sunumu. YIU Sağlık Bil Derg 2021;2:56-59.

Giriş

SARS-CoV-2 enfeksiyonu, çocuklarda %90 asemptomatik seyreder ve ciddi hastalık tablosu genelde gözlenmez. Ancak Nisan 2020'de SARS-CoV-2 enfeksiyonun eşlik eden konjonktivit, polimorf cilt döküntüsü, ekstremitelerde şişlik ve düşmeyen ateş tablosu ile patofizyolojisi Kawasaki hastalığına benzeyen hiperinflamasyon tablosu tanımlanmıştır. Bu tablo çocuklarda ve ergenlerde SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile olası ilişkili "çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom" (MIS-C) olarak adlandırılmıştır. Tipik olarak beş yaş üzerindeki çocuklarda görülmekle birlikte hastaların medyan yaşı 4,7 ile 12,5 arasındadır (1). Son 20 yıldır koronavirüslerin Kawasaki hastalığının (KH) patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (2). KH özellikle 5 yaş altındaki çocuklarda görülen sistemik bir vaskülitir (3,4). Kawasaki hastalığının %7-10'u koroner tutulumun eşlik ettiği atipik seyir gösterebilmektedir. KH'da

miyokardit, miyokard enfarktüsü, perikardiyal efüzyon, valvüler bozukluklar, koroner arterlerde dilatasyon ve anevrizma görülebilmektedir. Koroner arter anevrizmasına bağlı ani ölüm ve kronik hastalık riski ilk 10 günde uygulanan intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi sonrası belirgin azalmaktadır (5).

Bu makalede kliniğimize başvuran, COVID-19 pozitif bireyle temaslı ve Kawasaki benzeri fenotipi olan bir çocuk olgu sunulmuştur. Yapılan ekokardiyografi ve klinik bulgular sonucunda inkomplet Kawasaki olarak değerlendirilen, IVIG tedavisi sonrası bulguları gerileyen olgumuzla özellikle COVID-19 pandemi döneminde artan Kawasaki benzeri hastalık bulgularına dikkat çekmek ve bu hastalardaki erken tanı ile tedavinin önemi vurgulanmak istenmiştir.

Olgu Sunumu

21 aylık kız olgu; 6 gündür devam eden ateş, öksürük ve döküntü yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Öyküsünden bu yakınmalar ile başvurduğu dış merkezde üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı ile antibiyotik başlandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde: Ateş: 39°C, nabız: 144/dk, kan basıncı: 90/60 mmHg, SPO2: %98 saptandı. Genel durumu orta, bilinci açık, halsiz ve huzursuz olan olguda, dudaklar ve orofarinks hiperemikti. Yanaklarda, gövdede, gluteal bölgede yaygın polimorf döküntüler ile göz kapağı ödemi ve pürülan olmayan konjonktiviti vardı. BCG aşısına ait skar yerinde eritem ve endürasyon olduğu görüldü. Akciğer oskültasyonunda sol akciğer alt lobda ralleri vardı. Diğer sistemlerin muayene bulguları normal idi. Laboratuvar incelemesinde; hemoglobin: 12,1 gr/dL, trombosit sayısı: 311000 mm³, ferritin: 112,8 ng/dL, kreatin kinaz MB (CK-MB): 1.85 U/L, kreatin kinaz (CK): 56 U/L, troponin T: 0,1 pg/dL, protrombin zamanı (PT): 13.3 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT): 22.3 sn değerleri normal sınırlarda, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 61 mm/h, İL-6 (67,60), C-reaktif protein (CRP): 4,6 mg/dL, alanin aminotransferaz (ALT): 252 U/L, aspartat aminotransferaz (AST): 327 U/L, laktik dehidrogenaz (LDH): 983 U/L, prokalsitonin: 4,22 ng/dL değerleri ise yükselmiş olarak saptandı. İnfluenza A, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Bar virüs (EBV) ve adenovirüs test sonuçları negatif bulundu. SARS-CoV2 PCR (Polymerase Chain Reaction) testi negatif geldi. Elektrokardiyografide sinüs taşikardisi vardı. Hastaneye yatışta yapılan transtorasik ekokardiyografi normal saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde; sol akciğer alt lob bazal segment düzeyinde supradiyafragmatik konsolidasyon alanları ve hafif buzlu cam görünümü tesbit edildi.

Olgunun kliniğe yatışının 4.gününde ateşinin devam etmesi üzerine bakılan tetkiklerinde; hemoglobin (10,2 gr/dL) düşmüş, beyaz küre (26830/mm³), CRP (3,99 mg/dL), ferritin (158,1 ng/dL), D-dimer (1298 ng/mL), ESH (74 mm/h) yüksek

olarak saptandı. Tekrar alınan SARS-CoV2 PCR test sonucu negatif geldi. Düşmeyen ateşin 10.gününde tekrarlanan ekokardiyografide; sol ana koroner arter hafif geniş (2.8-3 mm), sağ koroner arter 2.8 mm, ejeksiyon fraksiyonu %77 ölçüldü. Sağ atriyum duvarına uzanan, diyastolde 3 mm olarak ölçülen ve kalbi çevreleyen perikardiyal efüzyon görüldü. Mitral kapakta velositesi 4 m/s olan ve sol atriyum posterolateraline doğru renkli akım jeti 2 cm olan sistolün %60'tan fazlasını geçen hafif mitral yetmezlik akımı saptandı. Olgu bu bulgularla inkomplet KH olarak değerlendirildi. Hastaya asetilsalisilik asit (ASA) 80 mg/kg/gün dört dozda başlandı ve 2 gr/kg IVIG 12 saatte intravenöz infüzyonla verildi. İki gün içerisinde ateşi düşen olgunun, ASA dozu ateşsiz geçen yedinci günün sonunda 4 mg/kg/gün'e düşüldü. Taburculuk öncesi yapılan kontrol ekokardiyografide sol ana koroner arter çapının normal sınırlara gerilediği ve perikardiyal efüzyonun azaldığı görüldü. İki hafta sonra yapılan kontrol ekokardiyografide perikardiyal efüzyonun ve altıncı hafta sonunda yapılan kontrolde ise mitral yetmezliğin tamamen kaybolduğu görüldü.

Tartışma

KH ilk olarak 1967'de Japonyadan Dr.Tomisaki Kawasaki tarafından 50 olguda tanımlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde edinsel kalp hastalıklarının önemli nedenlerinden biridir (3). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kardeşlerde 10-20 kat daha fazla görülmektedir (4,6). Genetik yatkınlığı olan bireylerde bakteriyel ve viral enfeksiyonların hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (3,4). Tüm ırk ve etnik kökenlilerde görülmekle birlikte özellikle Japonlarda daha sık görülmektedir. Japonya'da beş yaş altındaki çocuklarda ortalama insidans 151/100.000 olarak bildirilmiştir (3).

KH için özgün bir test yoktur. Hastalık akut ateşli faz (1-2 hafta), subakut faz (ateş, döküntü, lenfadenopati düzelince başlar, 4. haftanın sonuna kadar sürer) ve konvalesan faz (tüm

Şekil 1. Polimorf ekzantem

Şekil 2. BCG aşı skar yerinde eritem ve endürasyon

klirik bulguların yatışması ile başlar, 6-8. haftalara kadar sürer) olmak üzere 3 evreden oluşur. Beş gün yada daha uzun süren ateşe ilave olarak aşağıdaki kriterlerden 4 veya 5 tanesi varsa KH tanısı konur (3,6,7).

- 1- Bilateral nonpürülan konjonktivit .
- 2- Eritematöz ve çatlamış dudaklar, çilek dili görünümü, orofarinkste hiperemi.
- 3- Polimorf ekzantem (morbilliform, makülopapüler veya scarlatiniform).
- 4- El ve ayaklarda ödem, el ayası ve ayak tabanında hiperemi.
- 5- Servikal lenfadenopati (1.5 cm çapından büyük).

Kawasaki hastalığını destekleyici laboratuvar bulguları

- 1- Anemi.
- 2- Trombositoz (7.günden sonra 450.000 mm³ ten yüksek).
- 3- ALT yüksekliği.
- 4- Lökosit sayısı (WBC) 15.000 mm³ ten yüksek.
- 5- İdrarda lökosit 10 / (her sahada).

Tanı kriterlerini tam karşılamayan hastalara inkomplet KH denir. Beş günü geçen ateş ile birlikte, iki veya üç kriteri karşılayan hastalarda inkomplet KH düşünülmelidir. İnkomplet KH özellikle infantlarda daha sık görülmektedir. Bu hastalarda koroner arter anevrizma gelişme riski yüksektir (3). Koroner arter tutulumu sıklıkla subakut fazda olmaktadır. Bu hastaların 2/3'ünde geçici koroner arter genişlemesi izlenir ve tedavi edilen hastalarda hastalığın 3. ile 5. haftasında normal boyutlara döner (8). BCG aşı skar yerinde eritem veya kabuk oluşumu, 3-20 aylık Kawasaki hastalarının %70'inden fazlasında görülebilir. Tanı kriteri olmayan bu bulgu, akut dönem bulgusu olması nedeniyle inkomplet olgularda erken tanıda yardımcı spesifik bir bulgudur (9). İnkomplet KH'nin erken tanı ve tedavisi kardiyak komplikasyonlar açısından çok önemlidir (3,8).

Pandemi döneminde dört günden uzun süren, açıklanamayan yüksek ateş ile başvuran çocuklarda MIS-C tanısı da muhakak akla gelmelidir. Klinik bulgular arasında ekzantem, konjonktivit, abdominal semptomlar, kardiyovasküler kollaps, baş ağrısı ve meningeal belirtiler görülebilir. MIS-C hastalarının %40-80'inde semptomatik miyokardit, %9-24'ünde koroner arter anormallikleri bildirilmiştir. Koroner arterlerde dilatasyon veya küçük boyutlu anevrizmalar eşlik edebilir. Perikardit, perikardiyal efüzyon ve kapak yetersizliği saptanabilir. MIS-C'li hastaların laboratuvar bulgularında; lenfopeni, nötrofilik lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon oranları, hiponatremi, hipertrigliseridemi, CRP, prokalsitonin, D- dimer, ferritin, IL-6 yüksekliği şeklinde ortaya çıkan hiperinflamatuvar bir durum vardır. Trombosit sayıları düşük olma eğilimindedir. NT-pro-BNP ve troponinler dahil kardiyak biyobelirteçler son derece yüksektir (1,2,10).

Her ne kadar bazı vakalarda klinik yönden KH'ye benzer bir tablo gelişse de etkilenen yaş grubu, etnik köken ve klinik bulgular KH'den farklıdır. Kawasaki hastalığında vakaların

%80'i beş yaşın altındadır, MIS-C tanılı hastalarda ise ortalama tanı yaşı 4,7-12,5'tir. KH ve MIS-C'de kardiyak bulgular benzerdir. Klasik KH'de görülen kardiyak tutulumunda daha çok koroner arterler etkilenirken, MIS-C'li olgularda daha çok miyokardit gözlenmekle birlikte bizim olgumuzda miyokardit saptanmamıştır. MIS-C hastalarında KH'den farklı olarak lenfopeni ve trombositopeniye daha sık rastlanmaktadır. Bizim olgumuzda ise CRP, ESH, prokalsitonin, D-dimer, ferritin, IL-6 seviyeleri yüksek iken , lenfopeni ve trombositopeni görülmemiştir.

COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 için kesin test, gerçek zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testidir. Örnek alınması, transportu ve kit performansındaki sınırlılıklar nedeniyle başvuru anında RT-PCR(+) olan örneklerin oranı %30-60'tır (11). MIS-C'in patogenezi bakıldığında akut viral enfeksiyonun sonucu olmadığı, IgG antikor aracılı enfeksiyon sonrası yanıt olduğu düşünülmektedir. Seronegatif ve PCR testi negatif olan hastalar, genellikle COVID-19 pozitif bir bireyle temas kurmuştur (10). Bizim hastamızda da benzer bir durum vardır.

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), MIS-C'nin tedavisinde ilk basamak tedavi olarak intravenöz immünglobulin (IVIG) ve/veya yüksek doz kortikosteroidlerin kullanılmasını önermiştir. Bazı MIS-C hastalarında (şok yada organı tehdit eden bir durum olmayan) düşük-orta doz glukokortikoidler (metilprednizolon 2 mg/kg/gün) birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir, ağır olgularda intravenöz pulse metilprednizolonun (3-7 gün süreyle 10-30 mg/kg/gün, ardından oral prednizolonun kademeli olarak azaltılması) yararlı olduğu bulunmuştur (12). KH'da ise tedavinin esasını ASA ve IVIG oluşturur. Akut evrede, ASA 30-100 mg/kg/gün ve 2 gr/kg/12 saatlik infüzyon şeklinde IVIG ile birlikte kullanılır. ASA tedavisine, subakut ve konvelesan fazda antitrombotik dozda (3-5 mg/kg/gün) devam edilir (13). Dev koroner arter anevrizması olanlarda (8 mm) antikoagulan tedavi ile birlikte verilebilir. Maksimum etkinlik için ilk 10 günde tedavi uygulanmalıdır. Tanı 10.günden sonrada konulsa bile ateşi olan hastalarda inflamasyon bulguları devam ediyor ve koroner arter anevrizması saptanmış ise IVIG verilir (14,15). Tekrarlanan IVIG tedavisine yanıt alınamıyanlarda pulse metilprednizolon (30 mg/kg/gün, 1-3 gün) tedavisi yararlı olmaktadır. IVIG ve pulse metilprednizolon tedavisinden yarar görmeyen olgularda plazmaferez uygulanabilir (15).

Olgumuzda, 5 günü geçen ateş dışında klinik bulgu olarak; pürülan olmayan konjonktivit, göz kapaklarında ödem, polimorf ekzantem (Şekil 1), dudaklar ve farinkste hiperemi, BCG aşı skar yerinde eritem ve endürasyon vardı (Şekil 2). Kawasaki hastalığını destekleyici laboratuvar bulgusu olarak anemi (hemoglobin: 10.2 g/dL), ALT (252 U/L) ve WBC (26830/mm³) yüksekliği saptandı. Düşmeyen ateşin 10.gününde tekrarlanan ekokardiyografide; koroner arter dilatasyonu, perikardiyal efüzyon ve hafif mitral yetmezlik tesbit edildi. Olgu COVID-19

pozitif bir bireyle temas öyküsü, toraks BT’de konsolidasyon alanları ve hafif buzlu cam görünümü olması nedeni ile COVID-19 ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz inkomplet KH kabul edildi. ASA tedavisine (80 mg/kg/gün) ilaveten, IVIG 2 gr/kg dozunda 12 saatte iv infüzyonla verildi. IVIG tedavisinden 48 saat sonra ateş normale döndü. Bir hafta sonra, ASA dozu antitrombotik doza (4 mg/kg/gün) geçildi. IVIG tedavisinden 6 hafta sonra ekokardiyografi bulguları tamamen normal bulundu.

Sonuç

COVID-19 ve Kawasaki benzeri hastalık arasındaki ilişkinin bir neden-sonuç ilişkisi mi yoksa rastlantısal bir durum olup olmadığı net değildir. Ancak COVID-19 pandemi döneminde artan Kawasaki benzeri hastalık insidansı ile birlikte, pandemi döneminde beş günden uzun süren ateş ve döküntü yakınmaları ile gelen hastalarda Kawasaki benzeri hastalık ayırıcı tanıları arasında düşünülmelidir. Erken tanı ve tedavi ciddi kardiyovasküler komplikasyonları önlemede oldukça etkindir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Consent was obtained from the family.

Author Contributions: Concept - MA, EY, FAP, MRE; Design - MA, EY, FAP, MRE; Supervision - MA, EY, FAP, MRE; Data Collection and/ or Processing - MA, EY; Analysis and/or Interpretation - MA, EY, FAP, MRE; Literature Search - MA, EY; Writing - MA, MRE; Critical Reviews - FAP, MRE.

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Hasta Onamı: Hastaneye yatışta onam alındı.

Yazar Katkıları: Fikir - MA, EY, FAP, MRE; Tasarım - MA, EY, FAP, MRE; Denetleme - MA, EY, FAP, MRE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - MA, EY; Analiz ve/veya Yorum - MA, EY, FAP, MRE; Literatür Taraması - MA, EY; Yazıyı Yazan - MA, MRE; Eleştirel İnceleme - FAP, MRE.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Pouletty M, Borocco C, Ouldani N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS- COV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:2.
2. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020 6-12; 395: 1771–1778
3. Kawasaki T. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2006; 82:59–71.
4. Greco A, De Virglio A, Rizzo MI, Tombolini M, Gallo A, fusconi M, et al. Kawasaki disease an evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2015;14:703-9.
5. JCS Joint Working Group, Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version *Circ J.* 2014;78:2521-62 .
6. Mc Crindle BW, Rowley AH, Newburger JW al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American heart association. *Circulation* 2017;135:104-7
7. Sanchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease *Autoimmun* 2014;48-49:113-7
8. Kato H. Cardiovascular complications in Kawasaki disease coronary artery lumen and long-term consequences. *Progress Pediatr Cardiol* 2004;19:137-45.
9. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, Nakamura, Yanagawa H; Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2010; 29:430-433.
10. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US Children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383:334–346. doi:10.1056/NEJ Moa 2021680
11. Yang, Yang, et al. “Laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019- nCoV infections.” *medRxiv* (2020).
12. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2020 doi:10.1002/art.414
13. Pascall B, Thakker A, Foo Y, Thakker P. Immunoglobulin for Kawasaki disease: a 3-year retrospective audit. *BMJ Paediatrics Open* 2019;3: E000451.
14. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993;87:177680
15. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr* 1996; 128:146-9.