بررسی عوامل مرتبط با ایجاد بیماری کاوازاکی در اطفال بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان و بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران، ۷۹-۱۳۷۴

دکتر محمدرضا شریف[۱]، دکتر مهدی ایرانفر[۱]

خلاصه

سابقه و هدف : بیماری کاوازاکی شایعترین واسکولیت دوران کودکی و شایعترین علل بیماریهای اکتسابی قلبی است؛ به طوری که بیماری قلبی، جدی‌ترین عارضه درازمدت آن می‌باشد. اگرچه بسیاری از متخصصین قویا نقش یک عامل عفونی را در پاتوژنز آن دخیل می‌دانند، اما هنوز علت بیماری نامعلوم است. با توجه به اهمیت بیماری به منظور تعیین عوامل مرتبط در ایجاد کاوازاکی، علایم بالینی و آزمایشگاهی و عفونت اولیه در مبتلایان به کاوازاکی که در بخش اطفال بیمارستان شهید بهشتی کاشان و مرکز طبی کودکان تهران از سالهای ۷۹-۱۳۷٤ بستری شده‌اند، مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها : تحقیق به روش مطالعه داده‌های موجود بوده و لیست اطفال بستری‌شده جمع‌آوری گردید و با مطالعه پرونده‌های این بیماران، خصوصیات سن ، جنس، تغییرات بالینی، علائم آزمایشگاهی و عفونت اولیهٔ همراه، بررسی و ثبت گردید. پس از جمع‌آوری، استخراج و طبقه‌بندی داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و آزمونهای آماری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها : از ٦۳ بیمار مورد بررسی، ٤۰ نفر پسر(٦۳/٥٪) و ۲۳ نفر دختر (۳٦/٥٪) بوده‌اند. رده سنی مورد مطالعه ۸-۱ سال بود. علائم بالینی شامل تب و تغییرات دهانی (۱۰۰٪) کونژنکتیویت (۸٥/۷٪)، بثورات (۷۹/۳٪)، تغییرات انتهاها و پوسته‌ریزی (۷۹/۳٪)، آرتریت و تورم دست و پاها (٥۳/۹٪)، لنفادنوپاتی گردنی (٥۰٪) و اسهال (۳۸٪) بود. علائم آزمایشگاهی شامل ESR بالا (۱۰۰٪)، ترومبوسیتوز (۹۰٪)، لکوسیتوز (۸۲/٥٪) و پروتئینوری و پیوری(٥۳/۹٪) بود. در کل بیماران، عفونتهای اولیهٔ همراه بدین صورت بوده است: ۹/٥٪ پنومونی، ۱٤/۲٪ عفونت ادراری، ۷/۹٪ استومیلیت، ۱۲/٦٪ متریت و ۱۲/٦٪ افراد سابقه تماس با شوینده فرش داشته‌اند. در ٤۲/۸٪ بیماران علت مشخصی در بروز بیماری یافت نشد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: در بیش از ٥۰درصد مبتلایان به کاوازاکی، یک عامل همراه عفونی وجود دارد. در این خصوص مطالعات بیشتر توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی : کاوازاکی، عامل همراه، اطفال

۱-دانشگاه علوم پزشکی ، گروه اطفال

مقدمه

بیماری کاوازاکی یک سندرم مولتی‌سیستم حادتب‌دار با علت ناشناخته است که اغلب در کودکان کمتر از ۹ سال اتفاق می‌افتد و برای اولین‌بار در سال ۱۹۶۷ در کشور ژاپن شناخته شد. بیماری همچنین به نام سندرم غده لنفاوی – پوستی مخاطی نامیده می‌شود. این بیماری یکی از شایعترین علل بیماریهای اکتسابی قلبی و آرتریت التهابی در آمریکای شمالی است. وقوع بیماری کاوازاکی در کودکان آسیایی بیشتر از دیگر گروههای نژادی است و در بچه‌های دارای نژاد ژاپنی ساکن هاوایی بیشتر از ۲۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ کودک می‌باشد. مورتالیتی در پسربچه‌های ژاپنی مبتلا، دوبرابر همسالان غیرمبتلاست درحالیکه هیچ اختلاف بارزی در میزان مورتالیتی دختران مبتلا در مقایسه با همسالان سالم یافت نمی‌شود(۱). کاوازاکی در نوزادان تازه متولد شده، گزارش نشده، ولی پیک بروز بیماری در محدوده سنی ۲۴-۱۳ ماهگی است؛ افت خطی بیماری تا ۱۲ سالگی بوده و بعد از آن غیرمعمول است(۲). نسبت پسر به دختر در این بیماری ۱/۵ به ۱ می‌باشد (۳). بیماری درهمه فصول سال مشاهده می‌شود، اگرچه در ایالات متحده و ژاپن افزایش جزئی بیماری در ماههای بهار و زمستان وجود دارد (۲).

بر اساس مطالعات انجام شده، گزارشی در مورد تعیین برخی از عوامل باکتریال از جمله یرسینیا پسودوتوبرکولوزیس، سالمونلا و سودوموناآئروژینوزا مطرح شده است. همچنان گفته شده است که سموم باکتریها مانند سموم استافیلوکوک سندرم شوک توکسیک نیز ممکن است در پاتوژنز بیماری نقش داشته باشد (۳،۴). برخی مطالعات یک پاسخ ایمنی غیرمعمول نسبت به لپتوسپیروز، سرخک، سرخجه، پاراآنفلوانزا و مایکوپلاسما را نشان داده‌اند و گزارشی نیز در مورد شیوع بیماری کاوازاکی در ارتباط با مصرف شوینده‌های فرش داده‌شده‌است . پیشنهاد دیگر در اتیولوژی بیماری، نقش عوامل آلرژن می‌باشد و درنهایت اگرچه بسیاری از محققین، نقش یک عامل عفونی را در پاتوژنز بیماری دخیل می‌دانند، اما هنوز علت بیماری نامعلوم است (۳،۲) لذا به منظور تعیین عوامل مرتبط با ایجاد کاوازاکی اطفال، این تحقیق روی مراجعین به بیمارستان شهید بهشتی کاشان و مرکز طبی کودکان تهران، طی سالهای ۷۹-۱۳۷۴ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر به روش مطالعه داده‌های موجود از روی پرونده کلیه کودکانی که با تشخیص بیماری کاوازاکی بستری شده بودند، صورت گرفت. با مطالعه پرونده‌های این بیماران، خصوصیات سن، جنس، تغییرات بالینی شامل تب، کونژنکتیویت، فارنژیت و شقاق لب و زبان توت‌فرنگی، پوسته‌ریزی مقعد و انتهاها، آرتریت، لنف‌آدنوپاتی، اسهال، بثورات و معیارهای آزمایشگاهی شامل ESR بالای ۵۰، ترومبوستوز بیش از ۴۵۰۰۰۰، لکوسیتوز بیشتر از ۱۱۰۰، پیوری، و پروتئین‌اوری و نیز همراهی عفونتهای اولیه مثل UTI، پنومونی، استئومیلیت و مننژیت و سابقه تماس با شوینده فرش و آلرژی از طریق فهرست از پیش تدوین‌شده از هر پرونده استخراج و ثبت‌گردید. سپس تمامی داده‌ها، با استفاده از آمارهای توصیفی و آزمونهای آماری، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و به صورت جداول توزیع فراوانی و سایر شاخصهای آماری ارائه گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه از مجموع ۶۳ بیمار مورد بررسی، ۴۰ نفر (۶۳/۵٪) پسر و ۲۳ نفر (۳۶/۵٪) دختر بودند. نسبت پسر به دختر در این مطالعه ۱/۷ به ۱ بود. در جدول شماره ۱ توزیع کودکان در سه گروه سنی ارائه گردیده نشان می‌دهد که در همه گروههای سنی، پسران بیشتر از دختران مبتلا بوده و ۹۲ درصد آنها در سنین ۱ تا ۸ سالگی قرار داشتند.

جدول ۱: توزیع کودکان مبتلا به کاوازاکی برحسب گروههای سنی و به تفکیک جنس، ۷۹-۱۳۷۴

جنس / سن (سال)	پسر	دختر	جمع
کمتر از ۱	۳	۱	۴ (۶/۴)
۱-۸	۳۶	۲۲	۵۸ (۹۲)
۸ و بیشتر	۱	-	۱ (۱/۶)
جمع	۴۰ (۶۳/۵)	۲۳ (۳۶/۵)	۶۳ (۱۰۰)

بیشترین موارد ابتلا در مجموعه گروههای سنی یک سالگی با ۱۲ مورد (۱۹٪)، دو سالگی با ۱۳ مورد (۲۰٪) و ۳ سالگی با ۱۰ مورد (۱۵/۸٪) بود. به عبارت دیگر ۳۵ نفر (۵۵/۵٪) بیماران در گروه سنی ۳-۱ سالگی بوده‌اند. علائم بالینی در جدول شماره ۲ ارائه گردیده نشان می‌دهد که تب بیش از ۵ روز در همه موارد (۱۰۰٪)، تغییرات دهانی شقاق لب و زبان توت فرنگی در همه موارد (۱۰۰٪)، کونژنکتیویت در ۸۵٪، بثورات در ۷۹/۳٪، پوسته‌ریزی انتهاها و مقعد در ۷۹/۳٪، آرتریت و تورم دست و پا در ۵۳/۹٪، لنفادنوپاتی گردنی در ۵۰٪ و اسهال در ۳۸٪ موارد وجود داشته است.

جدول ۲: توزیع کودکان مبتلا به کاوازاکی برحسب علائم بالینی به تفکیک عفونت اولیه

علائم بالینی / عفونت اولیه	تب	تغییرات دهانی شقاق لب زبان توت فرنگی	کونژنکتیویت	بثورات	پوسته ریزی مقعد و انتهاها	آرتریت و تورم دست و پا	لنفادنوپاتی گردنی	اسهال
بتوسوئی (n=۶)	۶ (۱۰۰)	۶ (۱۰۰)	۵ (۸۳/۳)	۴ (۶۶/۶)	۵ (۸۳/۳)	۳ (۵۰)	۳ (۵۰)	۲ (۳۳/۳)
عفونت ادراری (n=۹)	۹ (۱۰۰)	۹ (۱۰۰)	۷ (۷۷/۷)	۷ (۷۷/۷)	۶ (۶۶/۶)	۵ (۵۵/۵)	۵ (۵۵/۵)	۵ (۵۵/۵)
استومیلیت (n=۵)	۵ (۱۰۰)	۵ (۱۰۰)	۴ (۸۰)	۳ (۶۰)	۴ (۸۰)	۳ (۶۰)	۱ (۲۰)	۱ (۲۰)
منژیت (n=۸)	۸ (۱۰۰)	۸ (۱۰۰)	۷ (۸۷/۵)	۶ (۷۵)	۶ (۷۵)	۴ (۵۰)	۳ (۳۷/۵)	۳ (۳۷/۵)
تماس با شوینده‌ها (n=۸)	۸ (۱۰۰)	۸ (۱۰۰)	۶ (۷۵)	۶ (۷۵)	۵ (۶۲/۵)	۳ (۳۷/۵)	۴ (۵۰)	۲ (۲۵)
بدون علت مشخص (n=۲۷)	۲۷ (۱۰۰)	۲۷ (۱۰۰)	۲۵ (۹۲/۵)	۲۴ (۸۸/۸)	۲۳ (۸۵)	۱۵ (۵۵/۵)	۱۶ (۵۹)	۱۱ (۴۰)
جمع (n=۶۳)	۶۳ (۱۰۰)	۶۳ (۱۰۰)	۵۴ (۸۵/۷)	۵۰ (۷۹/۳)	۵۰ (۷۹/۳)	۳۴ (۵۳/۹)	۳۲ (۵۰)	۲۴ (۳۸)

توزیع کودکان مبتلا به کاوازاکی برحسب یافته‌های آزمایشگاهی و به تفکیک عفونت اولیه در جدول شماره ۳ ارائه گردیده نشان می‌دهد که ESR بالا در تمامی ۶۳ مورد (۱۰۰٪)، ترومبوسیتوز در ۵۷ مورد (۹۰٪)، لکوسیتوز در ۵۲ مورد (۸۲/۵٪) و پیوری و پروتئین‌اوری در ۳۴ مورد (۵۳/۹٪) وجود داشته است.

جدول ۲: توزیع کودکان مبتلا به کاواراکی برحسب علائم آمایشگاهی به تفکیک عفونت اولیه، ۷۹-۱۳۷۴

علایم آزمایشگاهی / عفونت اولیه	Esr	ترومبوسیتوز	لکوسیتوز	پیوری د پروتئین اوری
پنومونی (n=۶)	۶ (۱۰۰)	۵ (۸۳/۳)	۴ (۶۶/۶)	۳ (۵۰)
عفونت ادراری (n=۹)	۹ (۱۰۰)	۸ (۸۸/۸)	۸ (۸۸/۸)	۵ (۵۵/۵)
استومیلیت (n=۵)	۵ (۱۰۰)	۵ (۱۰۰)	۴ (۸۰)	۲ (۴۰)
منژیت(n=۸)	۸ (۱۰۰)	۸ (۱۰۰)	۷ (۸۷/۵)	۵ (۶۲/۵)
تماس با شونده (n=۸)	۸ (۱۰۰)	۷ (۷۸/۵)	۷ (۸۷/۵)	۴ (۵۰)
بدون علت مشخص(n=۲۷)	۲۷ (۱۰۰)	۲۴ (۸۸/۸)	۲۲ (۸۱/۴)	۱۵ (۵۵/۵)
جمع (n=۶۳)	۶۳ (۱۰۰)	۵۷ (۹۰)	۵۲ (۸۲/۵)	۳۴ (۵۳/۹)

از کل ۶۳ بیمار ۶ نفر (۹/۵٪) مبتلا به پنومونی نوع نوبر بوده‌اند. ۱۴/۲ عفونت ادراری با کشت مثبت داشته‌اند. در ۷/۹٪ استومیلیت استافیلوکوک مشاهده شده در ۱۲/۶٪ از بیماران و یا مادر بیمار به نوعی مواجهه با رنگ فرش، فرش باقی و مواد شوینده وجود داشته است.(جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی علائم بالینی و آزمایشگاهی در ۸ مورد مشترب همراه با بیماری کاواراکی، ۷۹-۱۳۷۴

علایم بالینی / علایم آزمایشگاهی		تغییرات دهانی شقاق لب زبان ت فرنگی		کونژنکتیویت		بثورات		پوسته ریزی مقعد و انتهاها		آرتریت و تورم دست و پا		لنفادنوپاتی گردنی		اسهال		تب	
		دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد
ESR	بالا	۸	-	۷	۱	۶	۲	۶	۲	۴	۴	۳	۵	۳	۵	۸	
	نرمال	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
ترومبوسیتوز	دارد	۷	-	۶	۱	۵	۲	۴	۱	۳	۳	۳	۲	۲	۴	۶	
	ندارد	۱	-	۱	-	۱	-	۲	۱	-	۲	-	۳	-	۲	۲	
لکوسیتوز	دارد	۶	-	۴	۱	۴	۱	۳	۱	۲	۲	۲	۲	۱	۵	۵	
	ندارد	۲	-	۳	-	۱	۲	۲	۲	۲	۲	۱	۳	-	۳	۳	
پیوری د پروتئین اوری	دارد	۴	-	۳	۲	۳	۱	۳	۱	۴	۱	۳	۱	۲	۲	۵	
	ندارد	۴	-	۳	-	۴	-	۳	۱	۲	۱	۲	۲	۱	۳	۳	

بحث

در این مطالعه نسبت ابتلا پسر به دختر ۱/۷ به ۱ بوده است. در مطالعه *Madrigal* و همکاران (۵) در اسپانیا نسبت فوق ۱/۵ به ۱، در مطالعه *Jawas* و همکاران (۷) ۱/۶۳ به ۱، در مطالعه *Yangawa* و همکاران (۸) ۱/۳ به ۱، در مطالعه کردیان در سال ۱۳۷۶ این نسبت ۱/۶ به ۱ و در مطالعه چاوش‌زاده ۱۳۷۸ کاشان این نسبت ۲ به ۱ بوده است (۶،۱۰).

در این مطالعه، بیماران در محدوده سنی ۹-۰ سال مورد مطالعه قرار گرفتند و بیشتر بیماران ۳۵ نفر (۵۵/۵٪) در گروه سنی ۳-۱ سالگی بوده‌اند.در مطالعه *Madrigal* محدوده سنی ۵ ماه تا ۶ سال. در مطالعه کردیان محدوده سنی ۱۵ ماه تا ۱۱ سال

و در مطالعه *Jawas* محدوده سنی ۵ ماه تا ۵ سال مورد بررسی قرار گرفته است (۵،۷،۱۰).

طبق اطلاعات موجود، مجموعه علائم بالینی تب و تغییرات مخاط دهانی، شقاق لب و زبان توت‌فرنگی در همه ۶۳ مورد (۱۰۰٪) دیده شد که در مطالعه *Madrigal* (۵) به ترتیب در ۱۰۰٪ موارد و ۹۶٪ موارد و در مطالعه کردیان (۱۰) نیز تب در ۱۰۰٪ و علائم یاد شده در ۸۸/۸٪ مشاهده شد.

در بررسی حاضر، کونژنکتیویت دوطرفه‌غیرچرکی در ۸۵/۷٪ ، راش و بثورات در ۷۹/۳٪ گزاش شده حال آنکه در تحقیق *Madrigal* (۵) کونژنکتیویت در ۹۵/۲٪ و راش و بثورات در ۹۱٪ مشاهده شد. پوسته ریزی انتهاها و مقعد در ۷۹/۳٪ افراد مورد مطالعه مشاهده شد که این رقم در مطالعه *Madrigal* ۷۷٪ و در مطالعه چاوش‌زاده ۷۱٪ بود (۵،۶).

در این مطالعه آرتریت و تورم دست و پا در ۳۴ مورد (۵۳/۹٪) حادث شده بود در حالیکه در مطالعه *Madrigal* (۵) در ۶۰٪ موارد مشاهده شد.

لنف‌آدنوپاتی‌گردنی در ۳۲ مورد (۵۰٪) ولی در مطالعات *Madrigal* ، کردیان و چاوش‌زاده به ترتیب در ۷۴٪ ، ۸۴٪ و ۶۶/۷٪ دیده شد (۶،۱۰،۵).

در بین علائم آزمایشگاهی، به جز *ESR* بالا، ترومبوسیتوز، بیشترین میزان بروز را در استئومیلیت و مننژیت داشته (۱۰۰٪) در حالی که در پنومونی کمترین بروز را داشته‌است. کمترین میزان بروز علامت آزمایشگاهی پیوری و پروتئین‌اوری بوده که در مننژیت و عفونت ادراری شیوع بیشتر و در استئومیلیت کمترین شیوع را داشته است.

از ۶۳ بیمار، ۶ نفر (۹/۵٪) مبتلا به پنومونی لوبر بوده‌اند. کشت خون و مایع پلور بیماران فوق منفی بوده ولی از آنجایی که *C×R* بیماران نمای پنومونی لوبر را قبل از تشخیص بیماری کاوازاکی داشته و این نما در پنومونی پنوموکوکی مشاهده می‌شود، لذا عامل فوق را در همراهی بروز علائم بالینی کاوازاکی موثر می‌دانیم. پنوموکوک به عنوان تولیدکننده سوپرآنتی‌ژن می‌تواند موجب تحریک پاسخ ایمنی غیرطبیعی در میزبان شود (۳).

استئومیلیت استافیلوکوک در ۵ نفر (۷/۹٪) مشاهده شد. در سندرم شوک توکسیک (*TSS*) مقادیر بالایی از *Prot-A* استافیلوکوک ترشح می‌شود که در آن آنتروتوکسین به عنوان یک سوپرآنتی‌ژن عمل کرده (۴،۳) و با تولید سایتوکینها باعث ایجاد تظاهرات بیماری می‌شود لذا همزمانی ابتلا به استئومیلیت استافیلوکوکی و ابتلا به بیماری کاوازاکی باید مورد توجه قرار گیرد.

ابتلا به مننژیت در ۸ مورد (۱۲/۶٪) بوده که در ۵ نفر مننژیت مننگوکوک با کشت مثبت خونی یا *CSF* مشاهده شد. در ۳ نفر نیز قبل از تشخیص بیماری کاوازاکی، مننژیت آسپتیک دیده شد. از آنجایی که عوامل باکتریال و خصوصاً طیف وسیعی از عوامل ویروسی نقش مهمی در بروز مننژیت آسپتیک دارند (۴،۳) احتمالاً عوامل فوق با تولید نوع به خصوصی از سوپرآنتی‌ژن موجب فعال شدن *T-cell lymphocyte* و تحریک پاسخ میزبان می‌شوند.

سابقه تماس با شوینده فرش در ۸ مورد (۱۲/۶٪) از افراد وجود داشته‌است. اولین گزارش مشابه (*out break*) ابتلا به کاوازاکی در ایالت *Denver*

آمریکا می باشد (۹،۳) بدین ترتیب که ۱۱ بیمار از ۲۳ بیمار مبتلا به کاوازاکی مواجهه مشخص با مواد شوینده فرش (*rag shampo*) در ۳۰ روز قبل از شروع بیماری داشته‌اند.

در نهایت در ۲۷ مورد (٪۴۲/۸) بیماران علت همراهی مشخصی را در بروز بیماری نیافتیم. با توجه به این که مجموعه علائم بالینی در این بیماران، مشابه علائم بیماریهای عفونی و التهابی است، این امر می‌تواند دلیلی بر وجود عامل عفونی باشد که محدودیت روشهای تشخیصی، امکان تشخیص عامل خاصی را میسر نساخته است.

References:

1- Cassidy JT, Petty RE (eds). Textbook of Pediatric Rheumatology . 2nd ed, 1990;1255-7.

2- Kelly, Haris , Rudpy (eds). Text book of Rheumatology. 5th ed, 1991:385-394.

3- Ralph D, Feigin Cecchin. Kawasaki disease. In: Julia A, Catherine M (eds). Pediatrics principles and practice. 3rd ed, Lippincott, Williams and Wilkins. 1999:924-34, 724-8.

4- Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease. In: Behraman RE, et al (eds). Nelson Textbook of pediatrics. 16th ed, WB Saunders. 2000: 725-7, 859-60.

5- Terrazas MA, Bayle SM, Tamariz MA . Complications and course of kawaski disease in 23 patients. An Esp Pediatr 1997;46(6);549-554.

٦- چاوش زاده زهرا. گزارش ۲۱ مورد بیماری کاوازاکی از بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سالهای ۱۳۷۷-۱۳۵۷. فصلنامه علمی پژوهشی فیض، دانشگاه علوم پزشکی کاشان. سال سوم، شماره ۱۱، ۶۸-۶۱.

7- Jawad N, Shaltout A, Al- momen J, et al. Kawasaki disease: Clustering in infants and preschool children in Kuwait. Ann Trop Pediatr 1997;17(1):337.

8- Yanagawa LL,.Nakamura Y, Yashiro M, et al. Update of the epidemiology of kawasaki disease in Japan from the results of 1993-94 Nationwide survey. J Epidemiol 1997;6(3):148-57.

9- Bell DM, Brind EW, Nitzkin J, et al. Kawasaki syndrome description of two outbreaks in the USA. N Engl J Med 1981;304:1558.

۱۰- کردیان رقیه. گزارش سیزده مورد بیماری کاوازاکی از بیمارستان الزهرای اصفهان. مسائل رایج طب اطفال. نوزدهمین بزرگداشت استاد دکتر محمد قریب سال ۱۳۷۶، ۲۳۱-۲۲۵