

معرفی یک مورد نادر و آتیپیک واسکولیت کاوازاکی در بالغین

چکیده

بیماری کاوازاکی، بیماری حاد مولتی سیستمیک تبادار دوره شیرخوارگی است. کاوازاکی واسکولیت نکرروزان عروق کوچک و متوسط به خصوص عروق قلبی است و علت آن شناخته شده نیست. تظاهرات این بیماری، غیراختصاصی بوده و به صورت تب پایدار بیش‌تر از ۵ روز همراه با راش‌های ماکولوپاپولار پوستی، قرمزی و التهاب دو طرفه ملتحمه چشمی، التهاب مخاطها، لنفادنیت گردن و اریتم و پوسته‌ریزی دست و پاها می‌باشد. بیمار خانم ۲۱ ساله‌ای بود که از ۴ ماه قبل به علت تب بالا (۴۰-۳۹/۵ درجه سانتی‌گراد) و راش ماکولوپاپولر منتشر پوستی و مخاطی، کونژنکتیویت، پورپورا و دسکواموسیون (پوسته‌ریزی) در کف پاها، اریتم و فیشر در لب و لنفادنوپاتی سرویکال بستری شده بود و یافته‌های آزمایشگاهی وی شامل آنمی، (میلی‌متر در ساعت) $ESR=100-140$ (Erythrocyte Sedimentation Rate)، $CRP=3+$ (C Reative Protein)، منفی $ANA=$ (Anti Nuclear Antibody)، منفی $Anti ds DNA=$ ، (Anti double stranded DNA) منفی $PPD=$ (Purified Protein Degradative)، منفی $U/C=$ (Urine Culture)، منفی $B/C=$ (Blood Culture)، منفی $HCV=$ (Hepatitis C Virus)، منفی $HBV=$ (Hepatitis B Virus)، منفی $HIV=$ (Human Immunodeficiency Virus)، منفی $Wright=$ ، منفی $Widal=$ و سرولوژی منفی توکسوپلاسموز بود. اکوکاردیوگرافی و سی‌تی‌اسکن شکم، لگن و ریه نرمال بود. اما سونوگرافی توده تحت فکی هیپواکو منطبق با لنفادنوپاتی را گزارش کرد. در بیوپسی از ضایعه پوستی، واسکولیت و در بیوپسی لنف نود، ضایعه غیرچرکی و واکنشی گزارش شد. در نتیجه با رد کردن سایر بیماری‌ها، تشخیص کاوازاکی آتیپیک اثبات گردید. هر چند کاوازاکی در اطفال دیده می‌شود، ولی در بالغین با تب مداوم، راش پوستی، آدنوپاتی، کونژنکتیویت دو طرفه و التهاب مخاطی پس از رد کردن سایر بیماری‌ها، باید کاوازاکی را مد نظر قرار داد.

کلیدواژه‌ها: ۱- بیماری کاوازاکی ۲- تب پایدار ۳- واسکولیت

تاریخ دریافت: ۸۳/۱۰/۲۸، تاریخ پذیرش: ۸۴/۳/۱۸

مقدمه

کاوازاکی بیماری حاد مولتی سیستمیک و واسکولیت عروق کوچک و متوسط با علت ناشناخته است که بیش‌تر در بچه‌های کوچک‌تر از ۵ سال، جنس مذکر و در کشور ژاپن و قاره آسیا دیده می‌شود. این بیماری جانشینی

(I) استادیار بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات بهداشت نظامی، پژوهشکده طب رزمی، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... (عج)، تهران، ایران (* مؤلف مسؤول).

(II) استادیار و فوق تخصص روماتولوژی، بیمارستان بقیه‌ا... الاعظم (عج)، میدان ونک، خیابان ملاصدرا، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... (عج)، تهران، ایران.

دیده می‌شود.^(۸) در نوع کلاسیک بیماری ۵ مورد از معیارهای ذکر شده وجود دارد و در نوع کاوازاکی آتیپیک کمتر از ۴ کرایتریوم (معیار) وجود دارد و فقط گاهی در اکوکاردیوگرافی با آنوریسم عروق قلبی مشخص می‌شود.^(۹)

تشخیص بیماری پس از رد کردن بیماری‌های مشابه دیگر و وجود حداقل ۵ معیار ذکر شده مطرح می‌شود. بیماری‌هایی مثل مملک، استیونس جانسون، واکنش دارویی، (Toxic Shock Syndrome) TSS و تب روماتیسمی باید رد شوند.^(۱۱) اینترلوکین ۶ و ۱۷ که یک علت تب در کاوازاکی می‌باشند، افزایش می‌یابند.^(۱۲) درمان اصلی این بیماری شامل تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی (Intra Vascular Immunoglobulin=IVIG) و تجویز آسپرین با دوز بالا می‌باشد.^(۱۳ و ۱۴) درمان با استروئید مورد بحث است^(۱۵) و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی نیز به علت اثر ضدالتهابی موثرند ولی ایمونوگلوبولین داخل وریدی بهتر از سایر داروها از عوارض قلبی جلوگیری می‌کند.^(۱۶ و ۱۷)

معرفی بیمار

بیمار خانم ۲۱ ساله‌ای بود که به علت تب، زخم‌های لب و دهان و کاهش وزن مراجعه نموده بود. بیماری وی از ۴ ماه قبل شروع شده که پس از ۱ ماه بررسی به این مرکز ارجاع داده شده بود.

در معاینه، بیمار تب بالا، زخم‌های مخاطی لب و دهان همراه فیشر و پوسته‌ریزی داشت. در ناحیه کف دست و پا اریتم مختصر و پوسته‌ریزی وجود داشت. زخم دهان شدید بود به گونه‌ای که بیمار قادر به خوردن غذا نبود. معاینه ریه در سمع نرمال بود ولی بیمار سرفه و خلط داشت. معاینه قلب و شکم نرمال بود ولی بیمار از تهوع، استفراغ و بی‌هوشی شکایت داشت.

معاینه سایر قسمت‌های بدن نرمال بود. در معاینه گردن، لنفادنوپاتی با سایز ۲×۵/۵ سانتی‌متر وجود داشت. بیمار سابقه‌ای از بیماری خاصی نداشت و تنها به علت این بیماری چندین نوبت بستری شده که بهبود نیافته بود. در شروع

برای بیماری تب روماتیسمی در کشورهای پیشرفته می‌باشد.

خصوصیات بالینی این بیماری شامل تبی که به ۴۰ درجه سانتی‌گراد می‌رسد و به داروهای تب‌بر پاسخ نمی‌دهد و گاهاً ۲ هفته طول کشیده و سپس خود به خود بهبود می‌یابد، پوست اریتماتو که به راحتی خونریزی می‌کند و اریتم و خونریزی و ترک‌های ریز در مخاط دهان، لب، چشم و کف دست و پا می‌باشد.^(۱) علایم دیگری که در بیماری کاوازاکی دیده می‌شود شامل آرترالژیا، آرتریت، مننژیت آسپتیک، اورتریت، هیدروپس کیسه صفرا، درد در ناحیه شکم، زردی و زبان شبه توت‌فرنگی می‌باشد.^(۲)

یافته‌های آزمایشگاهی بیمار شامل لکوسیتوز، آنمی نرموسیتیک، ترومبوسیتوز (گاهی تا ۱ میلیون پلاکت)، CRP و ESR بالا است. پیوری و افزایش آنزیم کبدی نیز دیده می‌شود.^(۳)

با این که بیماری در بچه‌ها دیده می‌شود و همراه تب بالاست ولی عارضه تب و تشنج خیلی نادر است، مگر این که گرفتاری عروق مغزی و اختلال در سلول‌های مایع مغزی نخاعی وجود داشته باشد.^(۴)

در بررسی پاتولوژی عروق گرفتار و آنوریسم، انفیلتراسیون سلول‌های لنفوسیت CD8، ماکروفاژها و پلاسما سل‌های ترشح کننده (Immunoglobulin A) IgA مشاهده می‌شود. جدیداً علت بیماری را پاسخ ایمنی به واسطه آنتی‌بادی از نوع IgA می‌دانند.^(۵) آنوریسم عروق قلبی گاهاً خیلی بزرگ شده و به بزرگ‌تر از ۸ سانتی‌متر می‌رسد که خطرناک می‌باشد.^(۶)

معیارهای تشخیصی بیماری شامل تبی که بیش از ۵ روز ادامه یابد، راش جلدی مولتی فورم، التهاب مخاط دهان و لب، التهاب و پوسته‌ریزی کف دست و پا، کونژنکتیویت دو طرفه و لنفادنوپاتی غیرچرکی گردنی است.^(۷) کاوازاکی در بیش از ۸۰٪ موارد در سن کمتر از ۵ سال دیده می‌شود ولی به طور نادر در سنین نوجوانی و بالغین نیز دیده می‌شود. در بالغین بیش‌تر، عوارض دیررس قلبی بیماری مثل آنوریسم عروق قلبی، انفارکتوس، آنژین صدری و گاهی مرگ ناگهانی

با توجه به حال عمومی بد، بیمار تحت درمان تجربی با آنتی‌بیوتیک و استروئید قرار گرفت که بهبودی واضحی حاصل نشد پس از رد کردن علل سایر بیماری‌ها، تشخیص بیماری منطبق با کاوازاکی آتیپیک قرار گرفت و با توجه به نرمال بودن اکوکاردیوگرافی، بیمار تحت درمان با آسپیرین و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی قرار گرفت و بهبود یافت.

بحث

کاوازاکی بیماری مولتی سیستمیک و با علت نامشخص است که بیش‌تر در بچه‌های کوچک‌تر از ۵ سال دیده می‌شود.^(۱۴ و ۱۵) گاهی به علت عدم تشخیص بیماری، عوارض قلبی در بالغین ایجاد می‌شود که به صورت رتروسپیکتیو (گذشته‌نگر) تشخیص داده می‌شود.^(۹ و ۸) کاوازاکی گاهی به صورت اولیه در فرد بالغ رخ می‌دهد که حالت نادری می‌باشد مورد معرفی شده نیز مشابه مطالعه Shaukat N بود.^(۹)

در بررسی پاتولوژی مورد معرفی شده انفیلتراسیون سلول‌های التهابی مشهود بود و تشخیص واسکولیت برای بیمار مطرح شد، که مشابه مطالعه Sohnm بود.^(۱۲) ولی بررسی از نظر وجود اینترلوکین و آنتی‌بادی به علت عدم وجود امکانات انجام نشد.^(۱۲)

در مورد معرفی شده علایمی از آنوریسم و گرفتاری عروق قلبی وجود نداشت و این یافته که فقط در ۲۵-۱۵٪ از بیماران دیده می‌شود شبیه مطالعات Albat.B و Crepaz R بود.^(۱۰ و ۸)

گرفتاری مخاطی لب و دهان، راش مولتی‌فورم، پوسته‌ریزی کف دست و پا و کونژکتیویت در بیمار معرفی شده وجود داشت که از این نظر مشابه مطالعه Yanageawa H shudmans بود.^(۱۴ و ۱۵)

تب و تشنج در کاوازاکی خیلی نادر بوده و بیش‌تر در بچه‌های شیرخوار دیده می‌شود در حالی که در سن بالا این مشکل دیده نمی‌شود، از این نظر نیز مشابه مطالعه Yoshikeawar-H بود.^(۴)

بیماری، راش پوستی و کونژکتیویت داشت. سابقه مصرف دارو را ذکر نمی‌کرد و کاهش وزن در حدود ۱۰ کیلوگرم داشت.

یافته‌های آزمایشگاهی بیمار عبارت بودند از: آنمی نرموکروم نرموستیک (Hb=6.2 با MCV نرمال)، لکوسیت محدوده نرمال، منفی RF=، منفی LE cell =، منفی (Lupus Erythematous cell)، منفی ANA =، CRP=۳+، منفی PPD =، منفی Anti ds DNA =، منفی CANCA =، منفی (Anti Nutrophil Cytoplasmic Antigen C)، منفی PANCA = (Anti Nutrophil Cytoplasmic Antigen P)، منفی B/C =، منفی U/C =، منفی Bm/C = (Bone Marrow Culture)، ASO =۲۰۰، منفی (Streptolysino).

بررسی از نظر بروسلوز و تیفوئید منفی بود. سرولوژی توکسوپلاسموز و اسمیر خون محیطی از نظر مالاریا و بورلیا منفی بودند. در چند مرحله بررسی ESR برابر با ۱۴۰-۱۰۰ میلی‌متر در ساعت بود.

آزمایشات از نظر بدخیمی با انجام بیوپسی مغز استخوان و اسمیر خون محیطی از نظر مورفولوژی سلولی و مارکرهای بدخیمی مثل CEA (Carcino Embryonic Antigen) و α FP (Alfa feto Protein) منفی بودند. بررسی هپاتیت B، C و HIV منفی بود. در بررسی تصویربرداری، سونوگرافی شکم نرمال بود ولی سونوگرافی گردنی توده هیپواکو تحت‌فکی منطبق با آدنوپاتی نشان داد.

گرافی ساده ریه نرمال بود. بررسی سی‌تی‌اسکن Spiral شکم و لگن نرمال بود ولی در ریه آتلکتازی ظریف خطی در لوب میانی ریه راست مشهود بود. اکوکاردیوگرافی رنگی بیمار نرمال بود. در بیوپسی از ضایعات پوستی، انفیلتراسیون سلول‌های التهابی در اطراف عروق منطبق با الگوی واسکولیت وجود داشت. بیوپسی آدنوپاتی گردنی به صورت واکنشی بود و مسأله‌ای را مشخص نکرد. در بررسی برونکوسکوپی راه‌های هوایی نرمال بود و BAL (Broncho Alveolar Lavage) از نظر سل و بدخیمی منفی بود.

Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol*; 1996 Jul. 28(1): 253-7.

8- crepaz R, Pitscheider W, Erlicher A, Zammarchi A, Braitto E. Acute myocardial infarction in a young adult with multiple coronary aneurysms resulting form kawasaki disease. *Ital cardiol*; 1993 jun. 23(6): 589-93.

9- Shaukat N, Ashraf S, Mebewu A, Freemont A, Keenan D. Myocardial infarction in a young adult due to kawasaki disease. A case report and review of the late cardiological sequelae of kawasaki disease. *Int J Cardiol*; 1993 Jun. 39(3): 222.

10- Albat B, Missov E, Leclercq F, Grolleau R, Thevent A. Adult coronary aneurysms related to Kawasaki disease. *J Cardiovasc Surg*; 1994 Feb. 35(1): 57-60.

11- Newburger JW, Burns JC. Kawasaki disease. *Vasc Med J*; 1999. 4(3): 187-202.

12- Sohn MH, Noh SY, Chang W, Shin KM, Kin DS. Circulating interleukin 17 is increased in the acute stage of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol*; 2003. 32(6): 364-6.

13- Muta H, Ishii M, Egami K. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: The nationwide surveys in Japan. *J Pediatr*; 2004 Apr. 144(4): 496-9.

14- Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M. The results of 16 th nationwide survey of Kawasaki disease in Japan. *J Pediatr*; 2002. 65: 332-342.

15- Tse S, Silverman E, McCrindle B, Yeung R. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*; 2002. 140: 450-455.

16- Sugahara Y, ishii M, Muta H, Ikada H, Iemura M, Furui J, et al. The effectiveness and safety of early intravenous immune globulin treatment for Kawasaki disease. *Circulation J*; 2002 Jun. 105(25): 3004-10.

17- yanagawa H. The relationship between the initial day of gamma-globulin treatment in Kawasaki disease and cardiac sequelae. *Prog Med*; 2001. 21: 1608-1612.

تشخیص قطعی برای بیماری کاوزاکی وجود ندارد و داشتن علایمی مثل تب، کونژنکتیویت دو طرفه، راش مولتی-فرم پوستی، لنفادنوپاتی و ضایعات مخاطی، احتمال بیماری را مطرح می‌کند و برای تشخیص قطعی، سایر بیماری‌های مشابه باید رد شوند. در مطالعه حاضر نیز پس از رد کردن علل مختلف بیماری‌ها و بر حسب بالینی تشخیص کاوزاکی مطرح شد. از این نظر مشابه مطالعه Newburger J بود. (۱۱، ۱۴)

با توجه به این که کاوزاکی بیماری نادری می‌باشد، باید بیمارانی که دارای راش پوستی و گرفتاری مخاطی و لنفادنوپاتی و تب طولانی بوده و احتمال سایر بیماری‌ها برای آنها مطرح نشده به عنوان تشخیص افتراقی کاوزاکی مدنظر قرار گرفته شوند. با توجه به این مقاله توصیه می‌شود این مسأله در سنین نوجوانی و بالغین به صورت خیلی نادر مدنظر قرار گیرد.

منابع

1- Parisi Q, Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Spina D, Savino M, Burzotta F. Clinical manifestations of coronary aneurysms in the adult as possible sequelae of kawasaki disease during infancy. *Acta Cardiol*; 2004 Feb. 59(1): 5-9.

2- Sato S, Tsukahara H, Ohta N, Todoroki Y, Nishida K, Mayumi M. Endothelial dysfunction in Kawasaki disease: focus on nitric oxide. *Pediatr Int*; 2004 Feb. 46(1): 114.

3- Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to kawasaki disease. *Pediatr Int*; 2004 feb. 46(1): 33-8.

4- Yoshikawa H, Abe T. Febrile convulsion during the acute phase of Kawasaki disease. *Pediatr Int*; 2004 Feb. 46(1): 31-2.

5- Shulman ST, Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*; 2004 Jun. 163(6): 285-91.

6- Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol*; 2001 Mar-Apr. 22(2): 138-42.

7- Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A,

*Atypical Kawasaki Vasculitis in Adults: A Case Report**GH.A. Ghorbani, MD^IGH.H. Alishiri, MD^{II}*Abstract*

Kawasaki is an acute multisystemic disease with high fever in infants. Kawasaki is an unknown vasculitis that involves small and moderate size arteries especially coronary vessels. Clinical manifestations of Kawasaki are nonspecific and consist of persistent fever for more than 5 days, maculopapular skin rash, mucosal inflammation, bilateral conjunctivitis, neck lymphadenopathy, erythema and desquamation of feet and hands. A 21-year-old woman was admitted with high fever, skin rash, conjunctivitis, fissure of lips, erythema and desquamation of feet, mucosal inflammation and neck lymphadenopathy which all had started 4 months ago. Laboratory examination showed anemia, CRP(C-Reactive Protein):3+, ESR (Erythroid Sediment Rate):100-140mm/h but HIV(Human Immunodeficiency Virus), HBV(Hepatitis B Virus), HCV(Hepatitis C Virus), B/C (Blood/Culture), U/C(Urine/Culture), PPD(Purified Protein Degradative), wright, widal, anti ds DNA, ANA(Anti Nuclear Antibody), antitoxoplasmosis were negative. Echocardiography was normal. Imaging examination including spiral CT-scan of lungs, abdomen and pelvic were normal but sonography detected hypoecho mass compatible with submandibular adenopathy. Biopsy of neck adenopathy and skin lesion confirmed reactive adenitis and vasculitis respectively. Therefore, Kawasaki disease was confirmed by ruling out the possibility of other similar diseases. Although Kawasaki disease was often seen in infants, in adults with persistent fever, skin rash, adenopathy, bilateral conjunctivitis and mucosal inflammation, Kawasaki should be considered after ruling out other diseases.

Key Words: 1) Kawasaki 2) Persistent Fever 3) Vasculitis

I) Assistant Professor of Infectious Diseases. Military Health Research Center. Military Medicine Institute. Molla Sadra St., Vanak Sq., Baqyatallah University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Assistant Professor of Rheumatology. Baqyatallah Hospital. Mollasadra St., Vanak Sq., Baqyatallah University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.