

## بررسی سابقه بیماری های ایسکمیک قلبی در والدین کودکان مبتلا به کاوازاکی و ارتباط آن با شدت

### عوارض و عود بیماری در کودک

- دکتر سعید مجتهدزاده<sup>1</sup>، دکتر ساسان ساکت<sup>2</sup>، دکتر رضا شیاری<sup>3</sup>، دکتر فریبا شیروانی<sup>4</sup> و دکتر عبدالله کریمی<sup>5</sup>
- 1- دانشیار، گروه قلب کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، عضو مرکز تحقیقات عفونی کودکان
  - 2- استادیار، گروه کودکان و نوزادان، بیمارستان کودکان مدنی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، عضو مرکز تحقیقات عفونی کودکان
  - 3- استادیار، گروه روماتولوژی کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، عضو مرکز تحقیقات عفونی کودکان
  - 4- استادیار، گروه عفونی کودکان، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، عضو مرکز تحقیقات عفونی کودکان
  - 5- استاد، مدیر گروه عفونی کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، رئیس بخش و مرکز تحقیقات عفونی کودکان

یافته / دوره دوازدهم / شماره 4 / زمستان 89 / مسلسل 46

### چکیده

دریافت مقاله: 89/8/25، پذیرش مقاله: 89/11/22

**\* مقدمه:** بیماری کاوازاکی (Kawasaki Disease یا سندروم جلدی - مخاطی غدد لنفاوی) یک واسکولیت سیستمیک شایع در کودکان است. علیرغم ناشناخته ماندن علت بیماری؛ عوامل عفونی، ژنتیکی و پاسخ ایمنی در ایجاد بیماری کاوازاکی مؤثر دانسته شده اند. عوارضی چون آنوریسم شریان کرونر، کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی ممکن است رخ دهد که می تواند منجر به ناتوانی و مرگ و میر قابل ملاحظه در کودکان گردد. این بیماری علت اصلی بیماری اکتسابی قلبی در کودکان ژاپنی و امریکایی بوده است.

**\* مواد و روش ها:** در این مطالعه مقطعی به بررسی پرونده 61 کودک مبتلا به کاوازاکی اثبات شده که از دی ماه سال 1383 تا بهمن ماه سال 1386 در بیمارستان مفید بستری شده بودند و همچنین والدین آنها پرداختیم. پس از حذف بیمارانی که معیارهای خروج از مطالعه را داشتند، 50 بیمار به دو دسته شدید و خفیف تقسیم شدند. داده های به دست آمده توسط ویرایش 11/5 نرم افزار SPSS مورد آنالیز قرار گرفت.  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

**\* یافته ها:** 50 بیمار (32 پسر و 18 دختر) با میانگین سنی 43 ماه وارد مطالعه شدند. همه بیماران تب دار بودند و آنوریسم شریان کرونر در 2% آنها دیده شد. عود در هیچ بیماری مشاهده نشد و سابقه کاوازاکی در والدین و خواهران و برادران کودکان نیز منفی بود. پرولاپس میترال در مادران و هم چنین بیماری ایسکمیک قلبی در پدران کودکانی که بیماری شان شدید بود به طور معنی داری از گروه خفیف بالاتر بود (به ترتیب  $p = 0/03$  و  $p = 0/001$ ). هم چنین رگورژیتاسیون میترال و تعداد دفعات گرفتن ایمونوگلوبولین وریدی در گروه شدید به طور معنی دار از گروه خفیف بالاتر بود (به ترتیب  $p = 0/02$  و  $p = 0/008$ ).

**\* بحث و نتیجه گیری:** بین میزان بروز پرولاپس میترال در مادران و بیماری ایسکمیک قلبی در پدران بیماران مبتلا به کاوازاکی و شدت بیماری در فرزندان آنها ارتباط معنی دار وجود دارد. هم چنین با بررسی اندکس هایی مانند اکوکاردیوگرافی، آنزیم های کبدی، ESR، CRP و میزان سدیم می توان فرم شدید و خفیف را از یکدیگر تشخیص داد. برای به دست آمدن نتایج جامع تر نیاز به مطالعات مقایسه ای آینده نگر و چندمرکزی و با حجم نمونه بیشتر است.

**\* واژه های کلیدی:** بیماری کاوازاکی، عود، شدت، بیماریهای ایسکمیک قلبی، والدین

آدرس مکاتبه: تهران، خیابان دکتر شریعتی، روبروی حسینیه ارشاد، بیمارستان کودکان مفید، مرکز تحقیقات عفونی کودکان

پست الکترونیک: Pircpub@gmail.com

## مقدمه

## مواد و روشها

بیماری کاوازاکی (Kawasaki Disease) که به عنوان سندرم جلدی - مخاطی غدد لنفی نیز شناخته می شود، یک واسکولیت سیستمیک شایع در کودکان است که عروق متوسط را درگیر می کند. آنوریسم عروق کرونر مهمترین تظاهر بیماری است (1). برای تشخیص بیماری تب طول کشیده و چهار مورد از پنج مورد بثورات جلدی، کونژکتیویت غیر چرکی دوطرفه، تغییر التهابی در مخاط، آدنوپاتی گردنی و تورم اندام ها ضروری است. علیرغم ناشناخته ماندن علت بیماری، عوامل عفونی، ژنتیکی و پاسخ ایمنی در ایجاد بیماری کاوازاکی مؤثر دانسته شده اند (2).

در یک مطالعه Hirata نشان داد کاوازاکی در خواهر و برادر بیماری که والدین آنها نیز سابقه بیماری داشته اند بیشتر است. هم چنین بیماری در این افراد تمایل بیشتری به عود داشت و نیاز بیماران به درمان با ایمونوگلوبولین وریدی بیشتر بود. دیگر آنکه ناهنجاری های عروق کرونر در آنها بیشتر بود (3). مطالعه دیگری در ژاپن نشان داد که شیوع بیماری در فرزندان والدین مبتلا به کاوازاکی 10 برابر بیشتر است. هم چنین والدین کودکان مبتلا دو برابر بیشتر به کاوازاکی گرفتارند و میزان عود بیماری نیز 5 الی 6 برابر بیشتر است (4). برن هم در مطالعه خود به نقش IL-4 در بروز بیماری اشاره کرد (5). به علت تأکید مطالعات دیگر بر زمینه ژنتیکی بیماری کاوازاکی و اینکه تاکنون مطالعه ای در باره زمینه ژنتیکی بیماری کاوازاکی در ایران منتشر نشده است؛ در این مطالعه به بررسی سابقه ابتلا به کاوازاکی و بیماری های ایسکمیک قلبی در والدین کودکان مبتلا به کاوازاکی و رابطه آن با شدت بیماری در کودک مبتلا می پردازیم تا بتوانیم رد پایی از احتمال حساسیت ژنتیکی در بیماری را پیدا کنیم.

در این مطالعه مقطعی ما به بررسی پرونده 61 کودک مبتلا به کاوازاکی که از سال 1383 تا سال 1386 در بیمارستان مفید بستری شده بودند و بیماری کاوازاکی اثبات شده داشتند و همچنین والدین آنها پرداختیم. از بین 61 پرونده یازده تای آن (هفت پرونده به دلایلی هم چون عدم امکان تماس تلفنی، فوت والدین و یا کودک و چهار پرونده به علت عدم مراجعه والدین) از مطالعه خارج شدند. والدین بیماران دعوت به مراجعه حضوری شده و مورد معاینه فیزیکی قلبی - عروقی و اکوکاردیوگرافی توسط یک فوق تخصص قلب و عروق؛ قرار گرفتند و براساس معیارهای زیر بیماری ایسکمیک قلب در آنها تأیید شد: 1- سابقه مصرف داروهای قلبی 2- سابقه انفارکتوس قلبی و یا آنژین صدری ناپایدار 3- سابقه مختل بودن تست ورزش 4- سابقه انجام عمل بای پس عروق کرونر و یا استنت گذاری 5- سابقه ابتلا به درد تیبیک قفسه سینه 6- سابقه ابتلا به فشارخون بالا.

کودکان بیمار نیز بر اساس دارا بودن معیار های: ناهنجاری عروق کرونر، درگیری قلبی متناسب با کاوازاکی، مختل بودن تست های کبدی و عدم کاهش ESR و CRP بعد از یک هفته از شروع بیماری؛ به دو دسته شدید (24 نفر) و خفیف (26 نفر) تقسیم شدند. اطلاعات دریافت شده از پرونده کودکان و والدین در پرسشنامه های مخصوصی که توسط مجری طرح طراحی شده بود، وارد گردید. این داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش 11/5 مورد آنالیز قرار گرفت.  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد. برای متغیر های کیفی از آمار توصیفی (فراوانی خام و درصد) و برای متغیرهای کمی (میانگین و انحراف معیار) استفاده شد. از t تست برای مقایسه میانگین ها و از آزمونهای فیشر و کای دو برای مقایسه متغیرهای کیفی استفاده شد.

## یافته ها

از 50 بیماری که وارد این مطالعه شدند 32 بیمار پسر (64%) و 18 بیمار دختر (36%) با میانگین سنی 43 ماه بودند. 76 درصد بیماران زیر پنج سال سن داشتند. 30% بیماران در بهار و 28% در زمستان بستری شدند. میانگین بستری در گروه شدید هشت روز و در گروه خفیف 2/5 روز بود. اختلاف بین دو گروه از نظر مدت زمان بستری معنی دار بود. بین دو گروه از نظر تعداد پلاکت، هموگلوبین کمتر از 10، پتاسیم کمتر از 3/4 میلی اکوی والان در لیتر، تعداد گلبول سفید، ESR و CRP $\geq$ +++؛ اختلاف معنی دار نبود. ولی در گروه خفیف منفی شدن CRP 3/5 برابر گروه شدید بود. 44/7% بیماران اختلال آنزیم های کبدی داشتند و اختلاف در دو گروه معنی دار بود. هم چنین اختلاف دو گروه در میزان سدیم کمتر از 135 و در دریافت دو نوبت (IVIG)<sup>1</sup> معنی دار بود. در بررسی علایم بالینی 100 درصد بیماران تب، 82% تغییرات مخاط دهان و لب، 78% کونژکتیویت دوطرفه، 64% تورم در اندام ها، 58% راش پلی مرفیک و 40% نیز آدنوپاتی گردنی داشتند. آنوریسم کرونر در 2%، نارسایی میترا در 10%، نارسایی تریکوسپید در 30%، پرولاپس میترا در 12% و پریکاردیال افیوژن در 30% مشاهده شد. هم چنین در هیچ بیماری عود مشاهده نشد و سابقه کاوازاکی در والدین و خواهران و برادران کودکان نیز منفی بود. از نظر ارتباط فامیلی نیز تنها در یک بیمار سابقه ابتلای اقوام نزدیک (دختر خاله) به کاوازاکی مشاهده شد. دو بیمار سابقه دو نوبت بستری و سه بیمار هم به فرم آتیپیک کاوازاکی که در بیمار مبتلا به کاوازاکی است، و عوارض بیماری را نشان می دهد ولی معیارهای کامل تشخیصی را ندارد، گرفتار بودند. از میان 50 بیمار، 24 بیمار (48%) در گروه شدید و 26 بیمار (52%) در گروه خفیف بودند. پرولاپس میترا در مادران وهم چنین بیماری ایسکمیک قلبی

در پدران کودکانی که بیماری شان شدید بود به طور معنی داری از گروه خفیف بالاتر بود. هم چنین رگورژیتاسیون میترا و تعداد دفعات گرفتن ایمونوگلوبولین وریدی در گروه شدید به طور معنی دار از گروه خفیف بالاتر بود.<sup>1</sup>

## بحث و نتیجه گیری

به طور کلی در این مطالعه پرونده 50 کودک که بیماری کاوازاکی در آنها ثابت شده بود بررسی شد. همچنین والدین این بیماران مورد معاینه فیزیکی قلب و عروقی و اکوکاردیوگرافی و نیز بررسی سابقه بیماری های قلبی قرار گرفتند تا براساس آن ارتباط بیماری کاوازاکی در کودکان و بیماری قلبی والدین آنها و همچنین میزان شدت بیماری و عود را بررسی کنیم. از 50 کودک مبتلا به کاوازاکی 32 بیمار (64%) پسر و 18 بیمار (36%) دختر با میانگین سنی 43 ماه بودند و 76 درصد بیماران زیر پنج سال سن داشتند که از نظر سنی و برتری جنسیتی مطالعه ما نتایج مطالعات قبلی (5 و 4) را ثابت کرد. همچنین 24 بیمار (48%) در گروه شدید و 26 بیمار (52%) در گروه خفیف بودند. تفاوت گروه شدید و خفیف از نظر آیتم های اصلی مانند میزان سدیم کمتر از 135 و اختلال آنزیم های کبدی و CRP معنی دار بود. از این منظر می توان با بررسی این آیتم ها و اکوکاردیوگرافی داپلر فرم شدید و خفیف را از هم افتراق داد و بیماران شدید را با دقت بیشتر مورد ارزیابی قرار داد.

از نظر بیماری قلبی والدین؛ پرولاپس میترا در مادران و همچنین بیماری ایسکمیک قلبی در پدران کودکانی که بیماری شان شدید بود به طور معنی داری از گروه خفیف بالاتر بود. در این زمینه قبلاً هیچ مطالعه ای در داخل یا خارج کشور انجام نشده است. با این حال میزان شیوع پرولاپس میترا در مادران مطالعه ما 26%

1-Intravenous Immunoglobulin

بود که در مطالعات قبلی بین 15-5% ذکر شده است (6و7). بیماری ایسکمیک قلبی پدران نیز در مطالعه ما 20% بود که در مطالعات قبلی 27/8% بوده است (6و7).

بررسی میزان عود یکی از اهداف اصلی مطالعه ما بود که از این نظر؛ عود در هیچ بیماری مشاهده نشد ولی میزان عود در مطالعات دیگران در حدود 3% ذکر شده است (8و9). مطالعه دیگری در ژاپن توسط Nakamura نشان داد بیمارانی که 3 سال و بالاتر داشتند کمتر از شیرخواران تمایل به عود داشتند هم چنین او در این مطالعه نشان داد که تزریق گاماگلوبولین وریدی در اولین اپیزود بیماری شانس عود بیماری را در 12 ماه بعد افزایش می دهد (10).

در مطالعه ما سابقه مثبت کاوازاکی در والدین و خواهران و برادران کودکان منفی بود. از نظر ارتباط فامیلی نیز تنها در یک بیمار سابقه ابتلای اقوام نزدیک (دختر خاله بیمار) به کاوازاکی مشاهده شد. در این مورد یک مطالعه وسیع در امریکا صورت گرفت و آنها 80 خانواده را که دارای عضو یا اعضای مبتلا به کاوازاکی بودند بررسی کردند. این بررسی ها نشان داد که 9 خانواده دارای دو فرزند مبتلا و 9 خانواده نیز دارای کاوازاکی در دو نسل بودند (11).

در مطالعه Hirata و همکاران نیز 1% بیماران دارای سابقه مثبت خانوادگی بودند (3). به خاطر اهمیت بیماری و نقش ژنتیک در انتقال آن مطالعات دیگری نیز به بررسی نقش ژنتیک در انتقال بیمار پرداختند و نشان دادند که میزان بالاتری از بیماری در فرزندان یک خانواده و هم چنین در دو قلوها نسبت به جمعیت نرمال وجود دارد (12و13). Fujita نیز در ژاپن دریافت که میزان بروز در اولین سال بیماری در خانواده بیمار در فرزند بعدی 2/1% و خطر نسبی آن ده برابر

افزایش می یابد (14). همچنین Harada نیز به نتایج مشابهی در انتقال ژنتیکی بیماری دست یافت و میزان بروز بیماری را در دو قلوها 13% عنوان کرد (15). این مطالعات همگی تأثیر ژنها را در انتقال بیماری به خوبی ثابت کرد و عدم مثبت شدن این موضوع در مطالعه ما ممکن است به خاطر تعداد حجم نمونه کم در مطالعه ما باشد.

به طور کلی نتایج مطالعه ما نشان داد که بین میزان بروز پرولاپس میترال در مادران و بیماری ایسکمیک قلبی در پدران بیماران مبتلا به کاوازاکی و شدت بیماری در فرزندان آنها ارتباط معنی دار وجود دارد. هم چنین با بررسی اندکس هایی مانند اکوکاردیوگرافی، آنزیم های کبدی، ESR و CRP و میزان سدیم می توان فرم شدید و خفیف را از یکدیگر تشخیص داد. برای به دست آمدن نتایج جامع تر به مطالعات مقایسه ای آینده نگر و چند مرکزی و با حجم نمونه بیشتر نیاز است.

### تشکر و قدردانی

از همکاری صمیمانه پرسنل اتاق اکوکاردیوگرافی و آزمایشگاه بیمارستان و نیز پدران و مادران و کودکان عزیزی که جهت انجام اکوکاردیوگرافی به مرکز پزشکی، آموزشی و درمانی کودکان مفید مراجعه کرده و تحت بررسی قرار گرفتند و نیز جناب آقای دکتر احمد رضا شمشیری مشاور آماری مرکز و بالاخص از مرکز محترم تحقیقات عفونی اطفال که این طرح تحقیقاتی با امکانات و حمایت های مالی آن به انجام رسیده است ، تشکر و سپاسگزاری می گردد.

## References

1. Rowley AH ,Shulman ST. Kawasaki Disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders. 2004; 823-826.
2. Watanabe T. Acute renal failure in Kawasaki disease. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(2):200-1
3. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr*. 2001;90:40-44.
4. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr* .2003; 92:694-697.
5. Burns JC, Glode MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364:533.
6. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP , Braunwald E: Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine ,8th ed, Philadelphia, W.B.Saunders company. 2008: 2105-6 , 1653- 4, 1577.
7. FusterV, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson P: Hursts the heart,12th ed .Newyork, McGraw-Hill.2008;1190-92.
8. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, Zhang T. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics*. 1998; 102: E65
9. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatrics International*. 2004; 46; 33-38.
10. Nakamura Y, Yanagawa H. A case-control study of recurrent Kawasaki disease using the database of the nationwide surveys in Japan. *Eur J Pediatr*.1996.155:303-307.
11. Dergun M, Kao A, Sarmistha B. Familial Occurrence of Kawasaki Syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:876-881.
12. anagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992. *Pediatrics*. 1995; 95: 475-479.
13. Quasney MW, Bronstein DE, Cantor RM, Zhang Q, Stroupe C, Shike H, Bastian JF, Matsubara T, Fujiwara M, Akimoto K, et al. Increased frequency of alleles associated with elevated tumor necrosis factor-alpha levels in children with Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2001; 49: 686-690.
14. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. 1989;84: 666-669.
15. Harada F, Sada M, Kamiya T, Yanase Y, Kawasaki T, Sasazuki T. Genetic analysis of Kawasaki syndrome. *Am J Hum Genet*. 1986; 39: 537-539.

