

تب با منشاء ناشناخته در کودکان تهرانی

*(M.D.) پرویز قدم لی

چکیده

سابقه و هدف : تب با منشاء ناشناخته (FUO)^۱ یک بیماری شایع در گروه سنی کودکان می‌باشد، لذا هدف از این مطالعه تعیین علل تب با منشاء ناشناخته و ارزیابی آزمون‌های تشخیصی می‌باشد.

مواد و روش‌ها : بیماران این مطالعه از طریق بازنگری گزارشات پزشکی کلیه بیماران مبتلا به FUO بسته در سه مرکز پزشکی شهر تهران در طی فروردین ۱۳۷۳ لغایت اسفند ۱۳۷۷ انتخاب گردیدند.

یافته‌ها : عفونت‌ها شایع‌ترین علل تب با منشاء ناشناخته بودند. بیماری‌های بدخیم در کودکان بالای یک سال مشاهده شدند. سونوگرافی شکم نزد ۷۱ بیمار (۶۱ درصد) انجام شد و در ۱۵ درصد موارد در جهت تشخیص کمک کننده بود.

استنتاج : اصلاح اقدامات تشخیصی موجب تغییر طیف بیماری‌ها شده است. در اکثر موارد تشخیص عامل بیماری می‌تواند با تعداد محدودی از بررسی‌های آزمایشگاهی و/یا تصویرنگاری بر پایه یک ارزیابی دقیق بالینی مشخص گردد.

واژه‌های کلیدی : تب با منشاء ناشناخته، کودک، عفونت

مقدمه

وضعیت قبلی تغییر یابد^(۲). امروزه سینوزیت، استئومیلیت و پیلونفریت از علل ناشایع FUO به شمار آمده و مواردی چون بیماری خراش گریه، بیماری کاوازاسکی، عفونت ویروس اپشتین‌بار، یا عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) از علل شایع محسوب می‌گردد^(۲).

مطالعه حاضر به منظور ترسیم طیف تشخیصی کودکان مبتلا به FUO و شناخت عوامل خطرزا در زمینه FUO در بیماری‌های تهدید کننده زندگی و یا مزمن صورت پذیرفته است.

تب غالباً به علت عفونت‌های ویروسی یا باکتریایی در اثر تغییر در تنظیم مرکز درجه حرارت بدن در هیبوتالاموس به وجود می‌آید^(۱). تب با منشاء ناشناخته (FUO) به تب بیش از $\frac{2}{3}$ درجه سانتی‌گراد که بیش از سه هفته به طول انجامیده و عامل آن نیز ناشناخته باقی مانده است، اطلاق می‌گردد. در خلال سال‌های اخیر ارزیابی تشخیصی کودکان مبتلا به FUO در کشورهای در حال توسعه انجام نشده است. به نظر می‌رسد در غالب کشورهای در حال توسعه با ورود روش‌های تصویر نگاری جدیدتر و آزمون‌های آزمایشگاهی پیشرفته‌تر،

1. Fever of Unknown Origin

تهران- مرکز پزشکی و آموزشی درمانی بουعلی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* استادیار بیماری‌های کودکان

Chi-square و corrected P<0.05 حاصل می شد، نتایج معنی دار و به صورت Mean ± SD نشان داده می شد.

یافته ها

مطابق با تعریف پترزدورف، تعداد بیماران مبتلا به FOU ، ۱۱۳ نفر بود. میانگین سنی آنان ۶۴ ماه (گستره سنی ۱ تا ۱۴۱ ماهگی) بوده و ۵۵ درصد بیماران از جنس مذکور بودند. میانگین دوره تب بیماران در اولین روز مراجعه به بیمارستان ۳۰ روز بود. حداقل در ۸۰ درصد موارد جهت بیماران یک دوره درمان ضد باکتریایی تجویز شده بود. تشخیص های نهایی در جدول شماره ۱ فهرست شده اند.

عفونت ها شایعترین علل FOU در تمام گروه های سنی بودند ولی نوع درگیری آنها در بین گروه های سنی مختلف، متفاوت بود. عفونت های تنفسی در شیرخواران ۵ مورد و در گروه کودکان ۱ تا ۵ ساله نیز ۳ مورد مشاهده گردید؛ طیف بالینی این عفونت ها مشتمل بر بیماران مبتلا به عفونت های مجاری تنفسی فوکانی [آوتیت مدیا (تعداد=۴)، سینوزیت (تعداد=۱)] و بیماران مبتلا به عفونت های مجاری تنفسی تحتانی [پنومونی لوبار (تعداد=۳)] بود. تشخیص در تمام بیماران به طریق باکتری شناسی و رادیولوژیکی تأیید و در همه بیماران، تب با درمان کاهش یافته بود. بیماران مبتلا به آبسه های شکمی (تعداد=۷) دچار درد مبهم شکمی و نیز ۲ نفر از آنان دچار هپاتومگالی بودند. آنزیم های کبدی در حد طبیعی بودند و در سونو گرافی شکمی به عمل آمده از ۲ بیمار، مناطق هیپواکو (Low attenuation) در کبد گزارش شده بود.

مواد و روش ها

بر حسب تعریف پترزدورف (Petersdorf) در مورد FOU که از سال ۱۹۶۱ به طور بین المللی از آن استفاده می شود، چنین بیان شده است «وجود حداقل درجه حرارت ۳۸/۳ درجه سانتی گراد و تداوم آن برای سه هفته، پس از حداقل یک هفته بررسی های فشرده»^(۳). لذا با توجه به این تعریف، بیماران شناخته شده قبلی از نظر بیماری های نقص ایمنی از مطالعه ما خارج شدند.

بیماری های تهدید کننده زندگی به مواردی اطلاق گردید که با درمان استاندارد بیش از ۱۰ درصد خطر مرگ و میر داشته باشد. بیماری مزمن نیز به بیماری که بیش از ۶ ماه دوام یافته باشد، اطلاق گردید. در این صورت با توجه به تعاریف فوق الذکر بیماران مبتلا به بد خیمی ها، بیماری های کلازن و اسکولار، آندو کاردیت عفونی، تب کاذب (Factitious fever) (۴)، تب مرکزی (Central fever) (تبی که در اثر تخریب مرکز تنظیم درجه حرارت بدن در هیپوتalamوس به وجود آید)، و نیز بیماری های مزمن در گروه I و بقیه بیماران در گروه II دسته بندی شدند.

با بازنگری گزارش های پزشکی تمامی بیماران مبتلا به FOU که از تاریخ ۷۳/۱/۱ لغایت ۷۷/۱۲/۲۹ در سه مرکز پزشکی شهر تهران (بیمارستان کودکان مفید، مرکز طبی کودکان و بخش کودکان بیمارستان لقمان حکیم) بستری شده بودند، بیماران انتخاب و وارد مطالعه شدند.

تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم افزار EPIINFO Version 5 (WHO 1989) انجام و جهت مقایسه سن، جنس، شمارش گلبول سفید، مدت تب، همو گلوبین و میزان سدیماناتاسیون اریتروسیت از آزمون Mann-Whitney استفاده شد. مقایسه یافته های بالینی بین گروه I و گروه II توسط تجزیه و تحلیل Yates

جدول شماره ۱ : تشخیص نهایی در ۱۱۳ کودک مبتلا به تب با منشاء ناشناخته بر حسب سن در سه مرکز درمانی شهر تهران از ۱/۱ لغایت ۷۷/۱۲/۲۹

صفر تا ۱۱ ماهگی (تعداد=۱۲)	۱۲ تا ۵۹ ماهگی (تعداد=۴۰)	۶۰ ماهگی و بیشتر (تعداد=۵۷)
عفونت [تعداد=۱۱، ۲۸ درصد]	عفونت [تعداد=۱۱، ۴۰ درصد]	عفونت [تعداد=۹، ۴۳ درصد]
عفونت تنفسی ۳	عفونت تنفسی ۳	عفونت تنفسی ۵
توبرکلوز ۳	توبرکلوز ۳	عفونت ادراری ۲
آسسه شکمی ۳	آسسه شکمی ۳	آندوکاردیت عفونی ۱
آسسه بافت نرم ۳	منژیت ۲	توبرکلوز ۱
بیماری کلاژن واسکولار [تعداد=۱، ۵ درصد]	آندوکاردیت عفونی ۶	بیماری کلاژن واسکولار [تعداد=۱، ۵ درصد]
بیماری های کلاژن واسکولار [تعداد=۵، ۱۳ درصد]	آرتربیت روماتوید جوانان ۴	آرتربیت روماتوید جوانان ۴
بیماری های کلاژن واسکولار [تعداد=۹، ۱۷ درصد]	آرتربیت روماتوید جوانان ۴	آرتربیت روماتوید جوانان ۴
بیماری های متفرقه [تعداد=۷، ۳۳ درصد]	واسکولیت ۱	بیماری های متفرقه [تعداد=۷، ۳۳ درصد]
لوبوس اریتماتوسیستمیک ۳	تب مرکزی ۳	تب مرکزی ۳
پلی میوزیت ۲	نروبلاستون ۲	کاوازاکی ۳
بیماری های بد خیم [تعداد=۵، ۱۰ درصد]	لوسمی حاد غیر لنفوبلاستیک ۱	دیابت بیمه نفروژنیک ۱
بیماری های بد خیم [تعداد=۵، ۱۰ درصد]	بیماری هوچکین ۱	تشخیص داده نشده [تعداد=۴، ۱۹ درصد]
لوسمی حاد غیر لنفوبلاستیک ۱	میلودسپلازی ۱	بیماری هوچکین ۱
بیماری هوچکین ۱	میلودسپلازی ۱	ملودسپلازی ۱
میلودسپلازی ۱	لنفوم غیر هوچکینی ۱	لنفوم غیر هوچکینی ۱
بیماری های متفرقه [تعداد=۹، ۲۲ درصد]	بیماری های متفرقه [تعداد=۹، ۲۲ درصد]	بیماری های متفرقه [تعداد=۹، ۲۲ درصد]
بیماری گرانولوماتوزمزن ۳	هپیوگاما گلوبولینمی ۲	هپیوگاما گلوبولینمی ۲
آکنه فلمینانس ۱	کاوازاکی ۴	کاوازاکی ۴
تب کاذب [تعداد=۴، ۸ درصد]	هپاتیت گرانولوماتوز ۲	هپاتیت گرانولوماتوز ۲
تشخیص داده نشده [تعداد=۹، ۱۷ درصد]	آگرانولوستیوز ۱	آگرانولوستیوز ۱
	تشخیص داده نشده [تعداد=۹، ۲۲ درصد]	تشخیص داده نشده [تعداد=۹، ۲۲ درصد]

۱۰ درصد از بیماران دچار بیماری های بد خیم بودند و تمامی موارد در کودکان بالای یک سال مشاهده شد. لوسمی حاد و لنفوم ۵۵ درصد از موارد راشامل می شدند. آرتربیت روماتوید جوانان شایعترین بیماری کلاژن واسکولاری بود که موجب FOU شده بود (تعداد=۹). لوبوس اریتماتوسیستمیک فقط درین کودکان بزرگتر و فقط در جنس مؤنث مشاهده شد. بیماری های متفرقه نیز در مطالعه ما از جایگاه خاصی برخوردار بودند. بیماری کاوازاکی در ۷ کودک با میانگین سنی ۱۳ ماه رخ داده بود؛ در تمامی این بیماران با انجام اکو کاردیو گرافی وجود آنوریسم کرونری به اثبات رسید. میانگین مدت تب در بیماران کاوازاکی قبل از بستری شدن در بیمارستان ۱۸ روز بود.

تب مرکزی در ۳ بیمار مبتلا به ناهنجاری های سیستم عصبی مرکزی [هیدروسفالی (تعداد=۱)، ناهنجاری

۳ نفر از ۸ بیمار مبتلا به توبرکلوز دارای آزمون توبرکولین مثبت بودند. کلیه موارد توبرکلوز ریوی با علایم غیر اختصاصی تظاهر یافته و تشخیص با بررسی افراد خانواده تأیید گردیده بود.

همه بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی (تعداد=۷) به غیر از ۱ مورد، بزرگتر از ۵ سال بودند و فقط در نزد ۲ نفر از آنان قبلاً تشخیص ناهنجاری مادرزادی قلبی داده شده بود. در بررسی مابقی بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی، بیماری مادرزادی قلبی به اثبات نرسیده بود. سوفل پاتولوژیک در تمام موارد قابل سمع بود و در اکو کاردیو گرافی قلبی از این بیماران و ژنتاسیون دریچه ای در تمامی موارد به اثبات رسید. در کشت خون به عمل آمده از این بیماران در ۵ مورد از ۷ بیمار، نتیجه کشت از نظر رشد باکتری مثبت بود.

کمک کننده بودند. سونوگرافی شکم در ۷۱ بیمار (۶۱ درصد) انجام و در ۱۵ مورد (۲۱ درصد) احتمال و/ یا تأیید بیماری را مطرح نمود. از ۲۰ بیمار (۱۷ درصد) سی‌تی اسکن به عمل آمد که در ۱۱ مورد (۵۵ درصد) علت بیماری آشکار گردید و باید اضافه نمود که تمامی این ۱۱ مورد دارای سونوگرافی شکم غیرطبیعی بودند.

از جهت مشخصه‌های فردی، عالیم بالینی و اطلاعات آزمایشگاهی در بین کودکان گروه I و گروه II اختلاف بسیاری وجود داشت (جدول شماره ۲). میانگین سنی در کودکان گروه I در قیاس با گروه II بالاتر بود (81 ± 60 در مقابله با 59 ± 56 ماه، $P=0.02$). همچنین نشانه‌های قلبی-عروقی و مفصلی در گروه I بیشتر بود که نشانه‌ای از پیش آگهی بد در نزد آنان می‌باشد.

جدول شماره ۲: تفاوت مشخصه‌های فردی، اطلاعات آزمایشگاهی و عالیم بالینی در بین بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن و یا تهدیدکننده زندگی (گروه I) و بیماران مبتلا به بیماری‌های خود محدود شونده (گروه II)

P	اطلاعات بیمار	
	گروه I (تعداد=۵۸) (تعداد=۵۵)	گروه II (تعداد=۵۹) (تعداد=۶۱)
.002	59 ± 56	$81 \pm 60^*$
NS	24 ± 40	47 ± 45
NS	۱/۵	۱
NS	12190 ± 5910	11323 ± 8298
NS	$9/7 \pm 2/5$	$9/81 \pm 2/2$
NS	64 ± 38	61 ± 68
.001	۸(۱۵)	۲۵(۴۳)@
.001	۵(۹)	۱۷(۲۸)
NS	۱۲(۲۲)	۱۱(۱۹)
NS	۱۷(۳۱)	۱۶(۲۸)
NS	۴(۷)	۱۲(۲۱)
NS	۱۹(۳۹)	۱۸(۳۱)
NS	۱۲(۲۲)	۱۵(۲۶)
NS	۲۰(۳۷)	۲۰(۳۴)

Mean \pm SD*

@ اعداد داخل پرانتز نشانگر درصد می‌باشد

(قابل توجه نبود) Non significant=NS

آرنولدکیاری (تعداد=۱)، و آزنزی کورپوس کالوزوم با اختلال عملکرد هیپوتalamوس (تعداد=۱) [تظاهر یافته و تب برای چندین ماه پایدار باقی مانده بود. تب کاذب فقط در کودکان بزرگتر و با ارجحیت در جنس مؤنث (نسبت مؤنث به مذکر ۳ به ۱) دیده شد.

در ۲۲ کودک علتی برای تب شناخته نشد و به جز ۲ بیمار که دچار بیماری خود محدود شونده بودند، بقیه در گروه I جای گرفتند و در ضمن تمامی ۲۲ نفر، زنده از بیمارستان مرخص شدند. این بیماران به طور مشخص کم سن تر از ۹۱ بیمار دیگر بودند (میانگین سنی ۳۴ ماه، $P<0.05$).

شرح حال جامع و تکرار معاینات بالینی در ۸۱ درصد موارد منجر به تشخیص نهایی گردید. بررسی‌های تصویرنگاری در ۳۱ درصد موارد در تشخیص نهایی

بحث

در بررسی ما تعداد قابل توجهی از کودکان مبتلا به آبسه‌های شکمی دیده شدند. در مطالعات به عمل آمده نشان داده‌اند که تعداد بیماران مبتلا به FUO در اثر آبسه‌های شکمی به جهت استفاده زودهنگام از سونوگرافی شکم، کاهش یافته است (۱۰، ۱۱). آبسه‌های شکمی به ندرت در تشخیص افتراقی کودکان مبتلا به FUO قرار می‌گیرند (۷، ۱۲). بنابراین در صورتی که شکایت از دردهای شکمی وجود داشته باشد، ترجیحاً بایستی در مراحل اولیه بررسی از سونوگرافی شکم استفاده نمود. علی‌رغم استفاده از روش‌های تشخیصی جدیدتر، تعداد موارد تشخیص داده نشده FUO افزایش یافته است (۷، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴). تعداد کلی بیماران تشخیص داده نشده ممکن است کمتر از میزان برآورده شده باشد، زیرا عده‌ای از کودکان مبتلا به بیماری تبدیل خود محدود شونده احتمالاً به این مراکز مراجعه ننموده و وارد مطالعه ما نشده‌اند و صرفاً موارد پیچیده به این مراکز ارجاع شده‌اند. توزیع سنی ویafe‌های بالینی در بیماران تشخیص داده نشده حاکی از آن است که اکثر آنان دچار بیماری ویروسی تشخیص داده نشده بودند (۵، ۹). متأسفانه در بررسی ما امکان انجام آزمایشات ویرولوژی وجود نداشت.

در ارزیابی کودک مبتلا به FUO، نگرانی اصلی پژوهشک متخصص کودکان، تأثیر در تشخیص است که می‌تواند موجب وضعیت خطرناک و حتی مرگ گردد. نتایج ما اشاره بدان دارند که کودکان بزرگ‌تر به طور چشمگیری در معرض خطرمی باشند. بر طبق مطالعات قبلی (۹، ۵) شکایت‌های مفصلی اغلب نشانه‌ای از بیماری‌های جدی همچون بیماری کلائزن و اسکولار، آندوکاردیت عفونی و لوسومی به شمار می‌روند. یافته‌های قلبی-عروقی نیز به طور قابل توجهی همراه با پیامدهای بد

گسترده موارد تشخیصی در مطالعه ما تفاوت قابل ملاحظه‌ای با دیگر مطالعات انجام شده نداشت (۵ تا ۱۰). اگرچه ویژگی‌های مهمی نیز بدست آمد. در این مطالعه تعداد زیادی از کودکان دچار بیماری‌های عفونی بودند. این یافته بازتابی از کثرت بیماری‌های عفونی در کشورهای در حال توسعه همچون ایران می‌باشد. در مطالعه ما عملاً بیماری‌های آندمیک مشاهده نشدن، دلیل آن احتمالاً به علت سکونت بیماران در مناطق شهری بود و نیز ممکن است فقط موارد پیچیده‌ای از بیماری‌ها به این مراکز درمانی ارجاع شده باشند (۱۱). بنابراین امکان دارد بسیاری از کودکان مبتلا به FUO به علت عوامل عفونی شایع به صورت سربایی در مراکز درمانی دولتی یا خصوصی تحت درمان قرار گیرند. آندوکاردیت عفونی در کودکان بیش از ۵ سال عامل FUO بود. شک به بیماری و استفاده گسترده از کشت خون منجر به تشخیص زودرس آندوکاردیت عفونی در بالغین شده است (۱۲). ولی این موضوع در طب کودکان متفاوت است و احتمال شک به آندوکاردیت عفونی از طرف پزشکان متخصص کودکان پایین بوده و اغلب به تب روماتیسمی شک می‌کنند. به علاوه، استفاده از درمان ضد باکتریایی در غالب بیماران (۸۰ درصد) مورد مطالعه ما، این احتمال را داشت که از رشد میکرووارگانیسم‌ها ممانعت به عمل آورده و موجب تأخیر قابل ملاحظه‌ای در تشخیص گردد.

در این مطالعه، توبرکلوز به عنوان یک علت مهم FUO از جایگاه ویژه‌ای برخوردار بود. اگرچه این بیماری در بسیاری از مطالعات در نزد کودکان نسبتاً نادر گزارش شده است. اطلاعات موجود درباره بیماران بالغ اشاره بر این دارد که توبرکلوز در کشورهای در حال توسعه به عنوان یکی از علل شایع FUO می‌باشد (۷، ۱۱).

مناسب و بجا از روش‌های آزمایشگاهی و تصویرنگاری، به احتمال زیاد راه‌گشای تشخیص خواهند بود. همچنین استفاده از سونوگرافی شکم را در مراحل اولیه تشخیص پیشنهاد می‌نماییم.

می‌باشد که احتمالاً به علت کثرت موارد آندوکاردیت عفونی در این مطالعه، این نتیجه حاصل شده است. در خاتمه نمی‌توان راه‌کار ساده‌ای برای ارزیابی کودکان مبتلا به FUO ارایه نمود ولی استفاده از شرح حال جامع و معاینه بالینی کامل و تکرار شونده و استفاده

فهرست منابع

1. McCarthy PL. Fever. *Pediatric Review*. 1998 Dec; 19(12): 401-7.
2. Pelton S. Fever of unknown Origin. In: Stockman JA III, editor. *Difficult diagnosis in pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 1996; 17(5): 175-82.
3. Petersdorf R. Fever of unknown origin: an old friend revisited. *Archive Internal Medicine*. 1992; 152(8): 21-2.
4. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC. Factitious fever and self-induced infection: a report of 32 cases and review of the literature. *Annals Internal Medicine*. 1979; 90(4): 230-2.
5. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smith DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics*. 1975; 55(6): 468-73.
6. McClung MAJ. Prolonged fever of unknown origin in children. *American Journal Disease of Child*. 1972; 124(12): 544-50.
7. Ramos Rincon JM, Ramos Guevara R, Herrero Huerta F. Fever of unknown origin in internal medicine. The experience of Spanish authors over 20
- year. *Annals Medicine Internal*. 1997; 14(11): 585-92.
8. Gamboa Marrufo JD, Valencia Mayoral P, Feria Kaiser C. Fever of unknown origin. Presentation of 180 pediatric cases. *Gac. Medicine Mexico*. 1992;128(4): 379-85.
9. Kohno H, Yamashiro A, Ikeda N. An analysis of fever of unknown origin defined by newly proposed practical criteria. A prospective study of 56 cases. *Kansenshogaku Zasshi*. 1999 Jan; 73(1): 62-9.
10. Campanella N, Pergolini M, Daher W. Fever of unknown origin. Comparison of the diagnostic spectrum of 53 cases in a medical ward in an Italian hospital with those of other 9 countries. *Recenti Prog. Med*. 1998 Jun-Aug; 89(7-8): 372-6.
11. Knockaert D, Vanneste L, Vanneste SB. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Archive Internal Medicine*. 1992; 152(1): 51-5.
12. Larson E, Feathersone H, Petersdorf R. Fever of undetermined origin diagnosis

- and follow up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine*. 1982; 61(11): 296-92.
13. Kaplan SL, Feigin RD. Pyogenic liver abscess in normal children with fever of unknown origin. *Pediatrics*. 1976; 58(5): 614-6.
14. Steele RW, Jones SM, Lowe BA. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. *J. Pediatrics*. 1991; 119(7): 526-30.