

علام بیماری کاوازاکی به عنوان اولین تظاهرات لتفوم آنژیوایمینوبلاستیک

رضا امین (M.D.)

سهیلا آل یاسین (M.D.)

چکیده

بیماری کاوازاکی، التهاب عروقی (Vasculitis) حاد و وسیع در اندام‌های مختلف می‌باشد که سن شایع آن ۶ ماهگی تا ۵ سالگی است. علت بیماری کاوازاکی ناشناخته می‌باشد. هر چند سوپر آنتی‌ژن‌ها ممکن است در بروز این بیماری نقش مهمی داشته باشند. در این مقاله یک مورد نادر مورد بحث قرار می‌گیرد، کودکی ۱۰ ساله که با علامت بالینی کاوازاکی مراجعه کرده بود، ولی با وجود دریافت دو بار ایمیون گلوبولین وریدی (IVIG) در مقادیر بالا و بهبودی سایر علامت بالینی، رشد غدد لنفاوی گردن وی همچنان ادامه یافت و سرانجام نمونه‌برداری از غدد لنفاوی وجود لتفوم از نوع آنژیوایمینوبلاستیک سلول T را نشان داد. با توجه به ناشناخته بودن علل بیماری کاوازاکی به عنوان التهاب عروقی، در صورت پایدار ماندن بزرگی غدد لنفاوی، احتمال وجود بیماری‌های زمینه‌ای مانند لتفوم را باید در نظر داشت.

واژه‌های کلیدی: کاوازاکی، لتفوم آنژیوایمینوبلاستیک، غدد لنفاوی

مقدمه

در این صورت یک پزشک با تجربه با تعداد کمتری علامت هم می‌تواند به تشخیص این بیماری برسد. در این گونه موارد وجود هیدروپیس کیسه صفراء در سونوگرافی شکم، التهاب مشیعیه، جسم مژگانی و عنیه (Uveitis) قدامی و وجود چرک در ادرار (Pyuria) می‌توانند کمک کننده باشند^(۱). بزرگی غدد لنفاوی در کاوازاکی معمولاً یک طرفه است ولی گاهی اندازه آن شدیداً بزرگ می‌شود، هر چند اغلب در عرض ۴-۳ روز اندازه آن کاهش می‌یابد^(۲).

هر چند علت بیماری کاوازاکی ناشناخته است، عوامل محیطی، عفونت‌ها و سوپر آنتی‌ژن‌ها نقش

بیماری کاوازاکی، التهاب عروقی وسیع در اندام‌های مختلف کودکان می‌باشد و تشخیص این بیماری از جهت درگیری عروق کرونر قلب حائز اهمیت است^(۱). تشخیص بر اساس وجود سابقه تب به مدت ۵ روز یا بیشتر و ۴ مورد مثبت از قرمزی و التهاب غیرچرکی متوجه چشم، قرمزی و ترک خوردنگی لب‌ها و التهاب حلق، ادم یا قرمزی یا پوسته شدن انتهای اندام‌ها، ضایعات متعدد ہوتی بجز انواع وزیکولار و بزرگی غدد لنفاوی بزرگتر از ۱/۵ سانتی متر در ناحیه گردن می‌باشد^(۲). گاهی این بیماری به صورت اتیپیک بروز می‌کند یعنی علامت بالینی به صورت کامل ظاهر نمی‌شود.

✉ شیراز: بیمارستان نمازی- بخش کودکان (بخش فوق تخصصی ایمونولوژی و آلمزوی)

* فوق تخصص ایمونولوژی و آلمزوی، (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی شیراز

** فوق تخصص ایمونولوژی و آلمزوی، (استاد) دانشگاه علوم پزشکی شیراز

Email: alyasins.inf@sums.ac.ir

تاریخ تصویب: ۸۶/۱/۲۴

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۶/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۸۳/۲/۲۰

طبیعی بود. تب بیمار $39/5$ درجه سانتی گراد (زیر زبان)، تعداد تنفس 22 در دقیقه و ضربان قلب 120 در دقیقه و فشار خون $110/70$ میلی متر جیوه ثبت شد. در معاینه سر و گردن، التهاب متوجه غیرچرکی در ناحیه صلیه (Bulbar) به صورت دو طرفه و زبان توتفرنگی و لب های ترک خورده و بزرگی و قرمزی لوزه ها مشاهده گردید. در طرف راست گردن، چند عدد غدد لنفاوی بزرگ در اندازه های مختلف بین 1 الی $1/5$ سانتی متر به دست می خورد. در نواحی تشريحی دیگر غدد لنفاوی بزرگی به دست نمی خورد، در معاینه قلب، کمی تاکی کاردي داشته که متناسب با تب بیمار بود، معاینه ریه طبیعی بود. در معاینه شکمی، کبد 3 سانتی متر زیر لبه دندنه ها لمس می شد و در دق شکم، طول کبد 12 سانتی متر بود. طحال لمس نمی شد. در معاینه پوست بیمار، راش های ماکولوپاپولار قرمز کم رنگ بر روی دست ها و سینه مشاهده می شد. در معاینه اندام ها نکته مشتبه دیگری به صورت زیر بود: در شمارش کامل خونی تعداد گلوبول های سفید 13300 در میکرولیتر، نوتروفیل 71 درصد، لنفوسيت 10 درصد، مونوسیت 4 درصد، آنوزیتوفیل 2 درصد و باند 13 درصد بود، همو گلوبین $12/4$ گرم در دسی لیتر (g/dl) تعداد پلاکت 260000 در میلی لیتر گزارش گردید. آزمایش های Wright و Whidal منفی بود. در آزمایش کبدی پروتئین 8 میلی گرم در دسی لیتر (mg/dl)، آلبومین $3/1$ mg/dl، فسفاتاز آلkalین 762 mg/dl، آسپارتیت ترانس آمیناز 15 mg/dl، آلانین ترانس آمیناز 10 mg/dl بود. رسوب خونی و پروتئین ری اکتیو سی (CRP) افزایش یافته و به ترتیب 45 mg/dl و 42 میلی لیتر در ساعت بودند. در تجزیه ادرار SG 1018 و pH 8 ، گلوبول سفید $6-4$ ، گلوبول قرمز $1-2$ گزارش شد. اوره 19 mg/dl، سدیم 140 و پتاسیم 4 میلی مول در لیتر گزارش گردیدند. قند خون بیمار 100 mg/dl بود. در روزهای اولیه بستری تعداد پلاکت افزایش یافت و به 340000 در میلی لیتر رسید. در دو اکو کاردیو گرافی مجدد که از قلب به عمل آمد، عروق

بسیار مهمی در بروز علائم کاوازاکی دارند^(4,5). سوبر آنتی زن ها باعث تولید مقدار زیادی سیتو کاین در بدن می شوند، این افزایش سیتو کاین در مواردی مانند سندروم تخریب سلول های خونی به وسیله فاگوسیت ها (hemophagocytic) هم دیده می شود. نقش این مواد در ایجاد بیماری های دیگر مانند لنفوم سلول T هم گزارش شده است⁽⁴⁾. در مواردی همراهی بیماری کاوازاکی با همو فاگوسیتیک حاد، سرطان حاد خون، منژیوم و تومور بدینجیم بافت عصبی به ویژه سیستم عصبی خود کار (Neuroblastoma) و در یک مورد بروز لنفوم به فاصله کوتاهی از بیماری کاوازاکی گزارش گردیده اند^(6,7). به نظر می آید در موارد بروز علائم بیماری کاوازاکی به صورت غیر اختصاصی احتمال وجود بیماری های نوبلازی را هم باید در نظر داشت. در این مقاله یک مورد نادر که در آن علایم اولیه لنفوم به صورت بیماری کاوازاکی بروز کرده بود، مورد بحث قرار می گیرد.

معرفی بیمار

پسری 10 ساله با سابقه تب به مدت 17 روز به همراه راش پوستی در بیمارستان بستری شد. تب بیمار از 17 روز قبل شروع می شود. بیمار با مراجعه به پزشک پنی سیلین تزریقی و داروهایی مانند نالیدیکسیک اسید، مترونیدازول (به دلیل چند بار اسهال) و آموکسی سیلین دریافت می کند. ولی همچنان تب داشته تا این که راش های پوستی قرمز رنگ همراه با کمی خارش بر روی صورت ظاهر می شود و سپس به بقیه بدن کشیده می شود. به همراه آن قرمزی چشم به صورت دو طرفه و غیر چرکی و لب های ترک خورده و تورم در ناحیه چپ گردن پیدا می کند و در بیمارستان بستری می گردد. بیمار مشکل سرفه، اسهال، استفراغ و دل درد نداشت. سابقه تماس با بیماری های دیگر و سابقه ابتلاء به بیماری خاصی وجود نداشت و در معاینه، از نظر رشد و تکامل،

اغلب در سنین کودکی بین ۶ ماهگی تا ۵ سالگی رخ می‌دهد. مهم‌ترین عوارض ناشی از کاوازاکی، درگیری عروق کرونر قلب می‌باشد که می‌تواند به صورت آنوریسم بروز کند، در غیر این صورت بیماری بهبودی کامل پیدا می‌کند(۱،۱۱،۱۲)، لفادنوپاتی در کاوازاکی معمولاً در قسمت جلویی گردن و یک طرفه می‌باشد. در شروع تب در این بیماری، گاهی غدد لنفاوی شدیداً بزرگ می‌شوند که منجر به تشخیص اشتباه و اعمال جراحی بر روی آن می‌گردد. به طور متوسط غدد لنفاوی ۳-۴ روز بزرگ می‌مانند و بعد از آن شروع به کوچک شدن می‌کنند. به دلیل بزرگی قابل ملاحظه غدد لنفاوی در شروع، سابقاً به این بیماری سندروم مخاطی پوستی-غده لنفاوی (Mucocutaneous lymph node syndrome) می‌شد(۱،۲،۳). علت این بیماری نامشخص است ولی سوپرآنتیژن‌های به دست آمده از میکروب‌ها، ویروس‌ها و پارازیت‌ها در بروز این بیماری نقش مهمی دارند(۴). سوپرآنتیژن‌ها م مواد پروتئینی حاصل از میکروب‌ها، ویروس‌ها و قارچ‌ها می‌باشند که قادر هستند از راه‌های غیر اختصاصی، در حدود ۲۰ درصد کلون‌های سلول‌های لنفوسيت T را تحریک کنند و بنابراین باعث می‌شوند مقدار زیادی سیتوکاین ترشح شود و آسیب بافتی زیادی ایجاد می‌شود(۴،۵). بروز جغرافیایی خاص و فصلی، محدوده سنی بیماری و دوره بهبودی خودبخود در اغلب موارد نشان دهنده وجود یک روند عفونی زمینه‌ای به عنوان سبب‌شناسی اولیه می‌باشد. یافتن میکروب استافیلوکوک طلایی و استرپتوکوکوس در تولید سوپرآنتیژن‌ها در کاوازاکی در بعضی مطالعات، مشابهت این بیماری را با سندروم شوک توکسیک نشان می‌دهد، هر چند سن شایع و محل تجمع این ارگانیزم‌ها در بروز و شدت این بیماری‌ها موثر است(۵)، سوپرآنتیژن‌ها در بیماری‌های دیگر مثل درماتیت اتوپیک، پسوریازیس، واسکولیت و لنفوم سلول T نیز می‌توانند موثر باشند(۶).

کرونر طبیعی بودند و تنها مختصراً پرولاپس درجه میترال مشاهده شد. ولی تجمع غیرعادی مایع در پریکارد و اختلال عمل در عضلات قلب وجود نداشت. با تشخیص بیماری کاوازاکی، ایمیون گلوبولین وریدی (IVIG) با میزان ۲ گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن برای وی تجویز شد، ولی تب بیمار همچنان ادامه پیدا کرد و ۲ روز بعد از بستری شدن، پوسته ریزی در ناحیه پریه و انگشتان دست و پا آغاز گردید. با ادامه تب بیمار، یک بار دیگر ایمیون گلوبولین وریدی با دوز ۲ گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن تجویز شد و سرانجام تب بیمار قطع گردید، ولی اندازه غدد لنفاوی گردن افزایش می‌یافتد. در آزمایش‌های بعدی، رسوب خونی افزایش یافته و به ۵۲ و سپس به ۹۶ میلی لیتر در ساعت رسیده بود. میزان ۱ باند در شمارش کامل خونی کاهش یافت و به ۱ درصد رسید. هموگلوبین بیمار 10 g/dl و لاکتات دی هیدروژناز (LOH) سرم بیمار 197 mg/dl گزارش گردید. آنتی‌بادی هتروفیل منفی گزارش شد. در سونوگرافی از شکم علاوه بر بزرگی کبد، طحال مقدار کمی بزرگ شده بود و به 100 میلی متر و در سونوگرافی بعدی به 116 میلی متر رسیده بود و کورنکس کلیه چپ هم ضخیم گزارش گردید. سونوگرافی از گردن، تعدادی غدد بزرگ لنفاوی را نشان می‌داد که عروق ناحیه را مثل سیاهرگ ژوگوار و شریان کاروتید مشترک را جابه‌جا کرده بود. آزمایش مغز استخوان طبیعی گزارش شد. سرانجام از غدد لنفاوی ناحیه گردن، نمونه برداری به عمل آمد و گزارش آن *Angioimmunoblastic like CD43 T cell lymphoma* بود که اکثر آنها نشانگر CD_{20} داشتند و نشانگرهای CD_{15} ، CD_{30} ، CD_{20} را نداشتند. هر چند بعضی از ایمینوپلاست‌ها نشانگرهای CD_{20} را نشان می‌دادند.

بحث

بیماری کاوازاکی، التهاب عروقی وسیع و درگیری عروق با اندازه‌های متفاوت به خصوص شریان‌های با اندازه متوسط در عروق کرونر می‌باشد. این بیماری

علائم بیماری کاوازآکی به درمان IVIG پاسخ داده بود ولی آنوریسم عروق کرونر بهبودی نیافته بود. افزایش سیتوکاین‌ها در بیماری زمینه‌ای در تحریک سیستم ایمنی برای بروز کاوازآکی توجیه کننده همراهی این دو بیماری بوده است (۷) در یک مورد کودک ۷ ساله‌ای با سابقه دوازده روز تب، بستری شده بود و علاوه بر علائم بالینی، در اکوکاردیوگرافی آنوریسم عروق کرونر چپ مشاهده گردیده بود و با تشخیص کاوازآکی درمان شده بود، ولی رسوب خونی بیمار بالا باقی مانده بود و به دلیل بروز کمردرد به همراه تکرر و بی اختیاری ادرار بعد از چند ماه، تصویر برداری باستفاده از رزونانس مغناطیسی (MRI) در ناحیه کمر بیمار صورت گرفت که یک T₁ extramedullary tumorIntradural نشان داده بود و از نظر آسیب‌شناسی، تومور خوش‌خیم منظر مهره‌ای (Benign Spinal meningiona) بود که با خارج نمودن تومور، علایم بیماری بهبودی یافته بود. در این مقاله پیشنهاد شده بود که در تمام بیماران دچار التهاب عروقی، احتمال یک روند اولیه را باید در نظر داشت (۸). در یک گزارش دیگر دو کودک ۱۰ و ۱۱ ساله با علائم بیماری کاوازآکی بستری شده بودند و با دو دوره IVIG تب آنها سرانجام قطع شده بود ولی دو روز بعد از قطع تب، مجدداً دچار تب همراه با بزرگی طحال، بزرگی غدد لنفاوی و افزایش تری گلیسیرید خون و سیتوپنی شده بودند که در بررسی‌های به عمل آمده، بیماری‌های عفونی مختلف، منفی گزارش شدند و سرانجام تشخیص سندروم هموفاگوسیتیک داده می‌شد. هر چند مکانیزم همراهی این دو بیماری نامشخص بوده است، علت احتمالی آن تغییرات غیر طبیعی لنفوسيت‌های T می‌باشد که باعث افزایش سیتوکاین‌ها می‌شود و در بیماری زایی هر دو مورد دخیل می‌باشد (۶). بروز کاوازآکی به همراه نوروبلاستوما در چند مورد گزارش گردیده بود. در یک گزارش کودک چهارماهه‌ای با علایم کاوازآکی تحت درمان قرار می‌گیرد. ولی به دلیل احتباس ادرار، در سی‌تی

در گزارش‌های مختلف ویروس‌هایی مانند آدنوویروس، هربس سیمپلکس، انتروویروس‌ها و ویروس اپشتین بار در کاوازآکی یافت شده‌اند (۲۷). ویروس اپشتین بار به عنوان یک علت در لنتفوم نیز شناخته شده است (۱۱، ۱۲). روش دقیق بررسی این Polymerase chain reaction (PCR) می‌باشد که در این مرکز برای این ویروس عملی نبود. در مطالعات جدید افزایش سیتوکاین‌ها در فاز حاد مانند Interlukin 1 (IL1) Tumor necrosis factor α (TNF α) در این بیماری گزارش گردیده است (۱۳).

در فاز حاد بیماری کاوازآکی تغییراتی از نظر ایمنی‌شناسی مانند کاهش لنفوسيت با نشانگر CD₈⁺، افزایش لنفوسيت‌های CD₄⁺ در خون و نفوذ سلول‌های CD₈⁺ به داخل دیواره عروق کرونر مشاهده می‌گردد (۱۱، ۱۲). از طرفی سوپر آنتی‌ژن‌ها، لنفوسيت‌های T را بر علیه میزبان تحریک می‌کنند و باعث تولید آنتی‌بادی بر علیه میزبان از سلول‌های B می‌گردد (۴)، بر اثر واکنش‌های ایمنی میزبان، سلول‌های التهابی مثل سلول‌های پلاسما حاوی ایمیون گلوبولین A در اندام‌های داخلی بدن مثل میوکارد، مجاري تنفسی فوقاني، لوزالمعده، کلیه‌ها و مجاري صفراءي نفوذ می‌کنند ولی معمولاً عارضه‌ای به جانمی گذارند (۱۱).

در مطالعه و بررسی که از طبق Pubmed به عمل آمد همراهی بیماری کاوازآکی با بعضی بیماری‌های تنوپلاستیک در موارد اندکی گزارش گردیده بود. در این مقاله ۲۹ بیمار که در آن‌ها بدخیمی‌ها به صورت بیماری‌های روماتیسمی بروز کرده بود، گزارش شده بودند که ۲ بیمار آن‌ها مبتلا به تب طولانی مشکوک به کاوازآکی بودند و نهایتاً تشخیص، بیماری سرطانی بود. هر چند در این مقاله ذکر نشده است که کدام نوع سرطان در این بیماران وجود داشته است (۱۰). در یک گزارش، ۱۱ ساله‌ای با بیماری لوسی مونوپلیتیک حاد در هفته اول شیمی درمانی دچار علائم بیماری کاوازآکی به همراه آنوریسم عروق کرونر شده بود.

TNF α و IL1 می تواند توجیه کننده بروز این دو بیماری با هم باشد (۱۰).

لنتوم اتزوایمینوبلاستیک لنفوسيت T یکی از اشکال متفاوت از لنتوم لنفوسيت T محیطی می باشد که در اغلب موارد غدد لنفاوی، طحال و مغز استخوان را در گیر می کند و همراه با علایم سیستمیک در بدن می باشد (۶).

هر چند ممکن است که این دو بیماری به صورت تصادفی با هم بروز کرده باشند، با توجه به اطلاعات ذکر شده و ناشناخته بودن علل بیماری کاوازاکی، احتمال بروز علایم این بیماری به دنبال تغییرات ایمینولوژیک ایجاد شده بر اثر فعال شدن کولونی T cell و افزایش سیتوکین ها در بیماری لنتوم وجود دارد. بنابراین با توجه به ناشناخته بودن علت بیماری کاوازاکی، در موارد پایدار ماندن علایم بالینی مانند بزرگ بودن غدد لنفاوی، بیماری های زمینه ای مانند لنتوم را نباید از نظر دور داشت.

اسکن شکم، یک توده در پشت مثانه مشاهده می گردد که آزمایش آسیب شناسی آن مؤید نوروبلاستوما بوده است و بعد از درآوردن توده، علایم بیمار بهبودی می یابد (۹).

در یک گزارش دیگر، ۲ بیمار مورد بحث قرار گرفته بودند که در مورد اول یک پسر بچه ۳ ساله با علایم بالینی کاوازاکی تحت درمان IVIG قرار گرفته بود، ولی بعد از ۴ هفته دچار بزرگی طحال و کبد و اکیموز روی بدن شده بود و در نمونه مغز استخوان، لوسمی لنفوبلاستیک حاد از نوع Pre B cell نشان داده شد و با درمان بهبودی یافته بود و در مورد دوم یک پسر بچه ۱۲ ساله با علایم کاوازاکی IVIG دریافت کرده بود، ولی در معاینه بالینی یک ماه بعد یک غده لنفاوی بزرگ ۴ سانتی متری در گردن داشت که در نمونه برداری، هوچکین تشخیص داده شد و در لپاراتومی در Stage 4 قرار داشت. در همراهی دو بیماری کاوازاکی و لنتوم از نظر ایمنی شناسی، علت اولیه باعث فعال شدن کولون های لنفوسيت T می شود و سیتوکین ها به مقدار زیاد در بدن تولید می شوند. افزایش سیتوکین هایی مانند

فهرست منابع

- Petty R, Cassidy J. Kawasaki disease. Cassidy J, Petty R editors. *Textbook of Pediatric rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co 2001. P: 580-94.
- Stockbeim J, Innocentini N, Shulman S. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137(2):250-2.
- Gulora GA, Moore IE. Kawasaki disease, Epstein Bar virus and coronary artery aneurysms. *J Clin Pathol*. 1997 Feb; 50(2): 161-3.
- Jappe U. Super antigen and their association with dermatological inflammatory disease: facts and hypothesis. *Acta Derm Venereol*. 2000 Sep-Oct; 85(5): 321-8.
- Meissner H, Leung D. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19: 91-4.
- Palazzi D, Kenneth L, Sheldon K. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. *Ped Inf Dis*. 2003; 22(7): 663-5.

7. Akita H, Matsuoka S, Takahashi Y, Watanabe T, Takave Y, Kuroda Y. Kawasaki-like disease in early course of acute monocytic leukemia. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 177-178.
8. Jalil A, Malleson P, Petty R, Cabral D. Apparent medium vessels vasculitis MRI Associated with a spinal meningioma. *J of Rheumatol* 1999; 26: 5, 1211-3.
9. Ohta S, Narita T, Kato H, Taga T, Takeuchi Y. A patient with Kawasaki disease who developed acute urinary retention due to pelvic neuroblastoma. *Eur J Pediatr* 2002 Nov; 161(11): 631.
10. Murray JC, Bomguars LR, Carcamo B, Mahoney DH. Lymphoid malignancies following Kawasaki disease. *Am J Hematol*, 1995 Dec; 50(4): 299-300.
11. Rowley A, Shulman S. Kawasaki disease. In Behrman R, Kliegman R, Jenso H. *Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia Saunders Co 2004. P 823-66.
12. Segal GH, Perkins Sh, Kjeldsberg CR. Benign lymphadenopathies in children and adolescents. *Semin Diagn Pathol*. 1995 Nov; 12(4): 288-302.
13. Ahn S, Jang G, Shin J, Shin KM, Kim Ds. Tumor necrosis factor-alpha levels and promoter polymorphism in patients with Kawasaki disease in Korea. *Yonsei Med J*. 2003 Dec 30; 44(6): 1021-6.
14. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*. 1999 Jan; 134(1): 53-7.
15. Lee PS, Lin CN, Chuang SS. Immunophenotyping of angioimmunoblastic T-cell lymphoma by multiparameter flowcytometry. *Pathol Res Pract*. 2003; 199(8): 539-45.