

## تب با منشأ ناشناخته در کودکان تهرانی

پرویز قدم‌لی (M.D.)\*

## چکیده

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

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

یافته‌ها : عفونت‌ها شایعترین علل تب با منشأ 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 منشأ 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 گربه، بیماری کاوازاکی، عفونت ویروس اپشتین بار، یا عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) از علل شایع محسوب می‌گردند (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 هیپوتالاموس به وجود می‌آید (۱). تب با منشأ ناشناخته (FUO) به تب بیش از ۳۸/۳ 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 بوعلی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\* استادیار بیماری‌های کودکان

## مواد و روش‌ها

برحسب تعریف پترزدورف (Petersdorf) در مورد FUO که از سال ۱۹۶۱ به طور بین‌المللی از آن استفاده می‌شود، چنین بیان شده است «وجود حداقل درجه حرارت ۳۸/۳ درجه سانتی‌گراد و تداوم آن برای سه هفته، پس از حداقل یک هفته بررسی‌های فشرده» (۳). لذا با توجه به این تعریف، بیماران شناخته شده قبلی از نظر بیماری‌های نقص ایمنی از مطالعه ما خارج شدند.

بیماری‌های تهدیدکننده زندگی به مواردی اطلاق گردید که با درمان استاندارد بیش از ۱۰ درصد خطر مرگ و میر داشته باشند. بیماری مزمن نیز به بیماری که بیش از ۶ ماه دوام یافته باشد، اطلاق گردید. در این صورت با توجه به تعاریف فوق‌الذکر بیماران مبتلا به بدخیمی‌ها، بیماری‌های کلاژن واسکولار، آندوکاردیت عفونی، تب کاذب (Factitious fever) (۴)، تب مرکزی (Central fever) (تبی که در اثر تخریب مرکز تنظیم درجه حرارت بدن در هیپوتالاموس به وجود آید)، و نیز بیماری‌های مزمن در گروه I و بقیه بیماران در گروه II دسته‌بندی شدند.

با بازنگری گزارش‌های پزشکی تمامی بیماران مبتلا به FUO 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 نرم‌افزار EPIINFO Version 5 (WHO 1989) انجام و جهت مقایسه سن، جنس، شمارش گلبول سفید، مدت تب، هموگلوبین و میزان سدیمانتاسیون اریتروسیت از آزمون Mann-Whitney استفاده شد. مقایسه یافته‌های بالینی بین گروه I و گروه II توسط تجزیه و تحلیل Yates

corrected و Chi-square انجام شد. در صورتی که  $P < 0.05$  حاصل می‌شد، نتایج معنی‌دار و به صورت  $Mean \pm SD$  نشان داده می‌شد.

## یافته‌ها

مطابق با تعریف پترزدورف، تعداد بیماران مبتلا به FUO، ۱۱۳ نفر بود. میانگین سنی آنان ۶۴ ماه (گستره سنی ۱ تا ۱۴۱ ماهگی) بوده و ۵۵ درصد بیماران از جنس مذکر 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. تشخیص‌های نهایی در جدول شماره ۱ فهرست شده‌اند.

عفونت‌ها شایعترین علل FUO در تمام گروه‌های سنی بودند ولی نوع درگیری آنها در بین گروه‌های سنی مختلف، متفاوت بود. عفونت‌های تنفسی در شیرخواران ۵ مورد و در گروه کودکان ۱ تا ۵ ساله نیز ۳ مورد مشاهده گردید؛ طیف بالینی این عفونت‌ها مشتمل بر بیماران مبتلا به عفونت‌های مجاری تنفسی فوقانی [اوتیت مدیا (تعداد=۴)، سینوزیت (تعداد=۱)] و بیماران مبتلا به عفونت‌های مجاری تنفسی تحتانی [پنومونی لوبار (تعداد=۳)] بود. تشخیص در تمام بیماران به طریق باکتری‌شناسی و رادیولوژیکی تأیید و در همه بیماران، تب با درمان کاهش یافته بود. بیماران مبتلا به آبسه‌های شکمی (تعداد=۷) دچار درد مبهم شکمی و نیز ۲ نفر از آنان دچار هیپاتومگالی بودند. آنزیم‌های کبدی در حد طبیعی بودند و در سونوگرافی شکمی به عمل آمده از ۲ بیمار، مناطق هیپوآکو (Low attenuation) درکبد گزارش شده بود.

جدول شماره ۱: تشخیص نهایی در ۱۱۳ کودک مبتلا به تب با منشأ ناشناخته برحسب سن در سه مرکز درمانی شهر تهران از ۷۳/۱/۱ لغایت ۷۷/۱۲/۲۹

صفر تا ۱۱ ماهگی (تعداد=۱۲)	۱۲ تا ۵۹ ماهگی (تعداد=۴۰)	۶۰ ماهگی و بیشتر (تعداد=۵۲)
عفونت [تعداد=۴۳، ۹ درصد]	عفونت [تعداد=۲۸، ۱۱ درصد]	عفونت [تعداد=۲۱، ۴۰ درصد]
عفونت تنفسی ۵	عفونت تنفسی ۳	عفونت تنفسی ۳
عفونت ادراری ۲	توبرکلوز ۳	توبرکلوز ۳
آندوکاردیت عفونی ۱	آبسه شکمی ۳	آبسه شکمی ۳
توبرکلوز ۱	مننژیت ۲	آبسه بافت نرم ۳
بیماری کلاژن واسکولار [تعداد=۵، ۵ درصد]	بیماری های کلاژن واسکولار [تعداد=۵، ۱۳ درصد]	آندوکاردیت عفونی ۶
آرتریت روماتوئید جوانان	آرتریت روماتوئید جوانان ۴	بیماری های کلاژن واسکولار [تعداد=۹، ۱۷ درصد]
بیماری های متفرقه [تعداد=۷، ۳۳ درصد]	واسکولیت ۱	آرتریت روماتوئید جوانان ۴
تب مرکزی ۳	بیماری های بدخیم [تعداد=۶، ۱۵ درصد]	لوپوس اریتماتوسیستمیک ۳
کاوازاکی ۳	نروبلاستوم ۲	پلی میوزیت ۲
دیابت بیمزه نفروژنیک ۱	لوسمی حاد غیر لنفوبلاستیک ۱	بیماری های بدخیم [تعداد=۵، ۱۰ درصد]
تشخیص داده نشده [تعداد=۴، ۱۹ درصد]	بیماری هوچکین ۱	لوسمی حاد غیر لنفوبلاستیک ۱
	میلودیسپلازی ۱	بیماری هوچکین ۱
	لنفوم غیر هوچکینی ۱	میلودیسپلازی ۱
	بیماری های متفرقه [تعداد=۹، ۲۲ درصد]	بیماری های متفرقه [تعداد=۴، ۸ درصد]
	هیپوگاماگلوبولینمی ۲	بیماری گرانولوماتوز مزمن ۳
	کاوازاکی ۴	آکنه فولمینانس ۱
	هپاتیت گرانولوماتوز ۲	تب کاذب [تعداد=۴، ۸ درصد]
	آگرانولوسیتوز ۱	تشخیص داده نشده [تعداد=۹، ۱۷ درصد]
	تشخیص داده نشده [تعداد=۹، ۲۲ درصد]	

۱۰ درصد از بیماران دچار بیماری های بدخیم بودند و تمامی موارد در کودکان بالای یک سال مشاهده شد. لوسمی حاد و لنفوم ۵۰ درصد از موارد را شامل می شدند. آرتریت روماتوئید جوانان شایعترین بیماری کلاژن واسکولاری بود که موجب FUO شده بود (تعداد=۹). لوپوس اریتماتوسیستمیک فقط در بین 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 اکوکاردیوگرافی 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 غیراختصاصی 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. سופل پاتولوژیک در تمام موارد قابل سمع بود و در اکوکاردیوگرافی قلبی از این بیماران وژتاسیون 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) سی تی 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، علائم 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 ( $60 \pm 81$  در مقابل  $56 \pm 59$  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.

آرنولد کیاری (تعداد=۱)، و آژنزی کورپوس کالوزوم با اختلال عملکرد هیپوتالاموس (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

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

P	گروه I (تعداد=۵۵)	گروه I (تعداد=۵۸)	
			<b>اطلاعات بیمار</b>
0/02	59 ± 56	81 ± 60*	سن (به ماه)
NS	24 ± 40	47 ± 45	میانگین مدت تب (به روز)
NS	1/5	1	نسبت جنس (مذکر به مؤنث)
			<b>اطلاعات آزمایشگاهی</b>
NS	12190 ± 5910	11323 ± 8298	گلبول سفید (تعداد سلول در هر میلی متر مکعب)
NS	9/7 ± 2/5	9/81 ± 2/2	هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)
NS	64 ± 38	61 ± 68	سرعت سدیماتاسیون اریتروسیت
			<b>یافته های بالینی</b>
0/01	8(15)	25(43)@	نشانه‌های مفصلی
0/01	5(9)	17(28)	نشانه های قلبی - عروقی
NS	12(22)	11(19)	هپاتومگالی
NS	17(31)	16(28)	اسپلنومگالی
NS	4(7)	12(21)	نشانه‌های عصب شناختی
NS	19(39)	18(31)	ضایعات پوستی
NS	12(22)	15(26)	کاهش وزن
NS	20(37)	20(34)	آدنوپاتی

Mean ± SD\*

@ اعداد داخل پرانتز نشانگر درصد می‌باشد

Non significant=NS (قابل توجه نبود)

## 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 زود هنگام از سونوگرافی شکم، کاهش یافته است (۱۱،۱۰). آبسه‌های شکمی به ندرت در تشخیص افتراقی کودکان مبتلا به FUO قرار می‌گیرند (۱۲،۷). 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 تب‌دار خود محدود شونده احتمالاً به این مراکز مراجعه نموده و وارد مطالعه ما نشده‌اند و صرفاً موارد پیچیده به این مراکز ارجاع شده‌اند. توزیع سنی و یافته‌های 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 ویروسی وجود نداشت.

در ارزیابی کودک مبتلا به FUO، نگرانی اصلی پزشک متخصص کودکان، تأخیر 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 خطر می‌باشند. بر طبق مطالعات قبلی (۵،۹) شکایت‌های مفصلی اغلب نشانه‌ای از بیماری‌های جدی همچون بیماری کلاژن واسکولار، آندوکاردیت عفونی و لوسمی به شمار می‌روند. یافته‌های قلبی-عروقی نیز به طور قابل توجهی همراه با پیامدهای بد

گستره 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 نشدند، 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 سرپایی 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 (۸،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 میکروارگانسیم‌ها ممانعت به عمل آورده و موجب تأخیر قابل ملاحظه‌ای در تشخیص گردد.

در این مطالعه، تویرکلوز 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 تویرکلوز 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 می‌نمایم.

می‌باشند 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 ارائه 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 undertermined 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.