



وزارة التعليم العالي  
جامعة دمشق  
مشفى الأطفال الجامعي

## دراسة الاختلاطات القلبية فيداء كاوازاكي ونسبة شيوعها.

Study and Prevalence of Cardiac complications of Kawasaki Disease.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال.

بإشراف:

أ.د. سمير سرور.

إعداد:

د. أيمن محمد تيسير زوزو.

العام الدراسي: 2015-2016



مخطط البحث

القسم النظري

القسم العلمي

التحليل والمناقشة

النتائج والتوصيات

المراجع

داء كاوازاكي

لمحة تاريخية

الوبائيات

السببيات والإمراضيات

التظاهرات السريرية والتشخيص

الموجودات المخبرية

الإختلالات القلبية في داء كاوازاكي

معالجة الإختلالات القلبية

معالجة داء كاوازاكي

الإندار والنكس

أولاً: خلفية البحث وأهميته:

## داء كاوازاكي (Kawasaki Disease):

هو عبارة عن التهاب جهازى ناجم عن التهاب أوعية حاد يصيب الأوعية الصغيرة والمتوسطة. وهو أشيع سبب لأمراض القلب المكتسبة في الطفولة في البلدان المتقدمة بينما لاتزال الحمى الرثوية تحتل تلك المرتبة في البلدان النامية وربما يتنافسان في ذلك . أول من وصفه طبيب أطفال ياباني عام (1967) يدعي تومي ساكوكاوازاكي حيث وصف أطفال يعانون من ترفع حروري وطفح جلدي، التهاب ملتحمة العينين، تغيرات بالأغشية المخاطية على شكل احمرار ووضوح الشقوق، وانتفاخ اليدين والقدمين وضخامة العقد اللمفاوية في ناحية العنق وأطلق عليها حينها اعتلال العقد اللمفاوية الجلدية المخاطية، حيث قام بتوصيف حالة 50 طفل بين عامي 1961-1967.

يحدث داء كاوازاكي عموماً عند الأطفال الصغار حيث تشاهد 80% من الحالات تحت عمر 4 سنوات (1)، إلا أنه قد يصيب الأطفال الكبار أيضاً. وهناك عدة تقارير عن إصابات عند البالغين، لكن يندر حصول المرض تحت عمر 3 أشهر رغم أنه وصف لدى أطفال لم يتجاوزوا عمر الـ 20 يوماً (1).

لا ينتقل المرض من طفل لآخر كما أن الوقاية منه غير ممكنة.

عادة ما يحدث داء كاوازاكي لدى الأطفال أقل من 5 سنوات كمرض حموي مع تغيرات مخاطية جلدية، إهمال التشخيص قد يؤدي لأذية دائمة لجدر الشرايين والوريات الدسامية والعضلة القلبية.

الطور الحاد للمرض محدد لذاته وقد يغفل التشخيص أحياناً، بحال عدم المعالجة قد يطور الطفل أمهات دم إكليلية في 25% من الحالات، وما يتبعه من خثرات و تضيقات قد تؤدي لاحتشاء عضلة قلبية أو الموت المفاجئ أو قصور قلب احتقاني.

ويمكن اعتبار الإنذار لدى المتعافين من كاوازاكي بدون حدوث أمهات دم إكليلية هو إنذار جيد.

### الوبائيات (Epidemiology):

لقد انتشر داء كاوازاكي في اليابان بشكل ملحوظ مع معدل حدوث سنوي تقريباً 112 حالة لكل 100 ألف طفل(2)، وفي الولايات المتحدة 4248 حالة تتوافق مع كاوازاكي في عام 2000 بعمر وسطي 2 سنة (3).

وأفضل دراسة اجريت حول معدل النكس والحدوث العائلي كانت في اليابان، حيث معدل النكس تقريباً 3%، ونسبة كاوازاكي مع قصة عائلية إيجابية 1%.

خلال سنة من بدء المرض معدل تكراره في الذرية 2-1% (لديهم خطر 10 أضعاف بقية الناس) (4). عند إصابة طفل توأم فإن خطر إصابة التوأم الآخر 13%، وهذا يقترح وجود عوامل وراثية (5)، وقد ذُكرت حالات أطفال لأبوين أصيبا في مرحلة الطفولة بداء كاوازاكي وهذا يقترح أيضاً العامل الوراثي (6).

يبلغ معدل الوفاة في داء كاوازاكي في اليابان 0-0.8% (4)، وفي الولايات المتحدة 0.17% (8).

عملياً كل الوفيات في داء كاوازاكي كانت بسبب الإصابات الإكليلية (9)، ذروة الوفاة تحصل بين 15-45 يوم بعد بدء الحمى (حين حدوث الإصابة الإكليلية مرافقاً لارتفاع الصفائح وحدث فرط الزوجة) (10).

### السبببات والإمراضيات Etiology and

### :Pathogens

إن سبب داء كاوازاكي مجهول رغم أن المعطيات السريرية والوبائية تقترح سبباً إنتانياً على اعتبار أنه مرض محدد لذاته غير متكرر الحصول، كما أن تظاهره بحمى وطفح واحتقان ملتحمة واعتلال عقد لمفاوية يقترح وجود سبب إنتاني يسبب مرض سريري لدى بعض المستعدين وراثياً خاصة الآسيويين، حيث لوحظ أنه يترافق مع بعض مورثات HLA وهي DR3-BW51-B44-B4-DRB1 لدى القوقازيين و-B54-BW15-BW35 لدى اليابانيين (10).

إن العوامل الخلطية كأضداد الخلايا البطانية والمعدتات المناعية الجواله غالباً ما تتواجد في داء كاوازاكي لكن دلالتها غير واضحة تماماً.

### التظاهرات السريرية والتشخيص :Manifestations and Diagnosis

#### الأطوار السريرية للمرض:

يمكن تقسيم السير السريري لداء كاوازاكي إلى 3 أطوار سريرية(1):

#### الطور الحاد أو الحموي:

يدوم عادة 1-2 اسبوع ويتميز بالحمى، احتقان الملتحمة، احمرار الأغشية المخاطية، احمرار وتورم اليدين والقدمين، الطفح، اعتلال العقد اللمفية الرقبية، التهاب السحايا العقيم، الإسهال واضطراب الوظيفة الكبدية.

كما يشيع في هذا الطور التهاب العضلة القلبية وربما نشاهد انصباب تاموري، أما التهاب الشرايين الإكليلية فقد يكون فعالاً، أما أمهات الدم الإكليلية لا تشاهد بالإيكو في هذه المرحلة.

#### الطور تحت الحاد:

يحدث عادة بعد مرور أسبوع لأسبوعين من بدء الحمى ويستمر فيه النزق والقمه واحتقان الملتحمة. ويتميز هذا الطور سريرياً بتقشر الأصابع، أما مخبرياً فترتفع الصفائح، ومن الناحية القلبية تتطور أمهات الدم الإكليلية في هذه المرحلة ويكون خطر الموت المفاجئ أعظماً.

وتتراوح مدة هذا الطور من 2-4 أسابيع وسطياً.

## طور النقاهة:

يبدأ عندما تزول كل المظاهر السريرية ويستمر حتى عودة سرعة التنفل للطبيعي عادة خلال 6-8 أسابيع منذ بداية المرض

## التشخيص:

لا يوجد فحص مخبري مؤكد للتشخيص وإنما عدد من المظاهر السريرية كما يلي:

ترفع حروري أكثر من 38.5 مستمر لمدة لا تقل عن 5 أيام بدون أي تفسير مترافق على الأقل بأربعة مما يلي:

- 1) التهاب ملتحة ثنائي الجانب (غير قيحي).
- 2) تغيرات في المخاطية الفموية (احتقان وتشقق الشفتين، احتقان البلعوم، لسان الفريز).
- 3) تغيرات بنهايات الأطراف (احمرار الراحتين والاحمصين، وذمة الايدي أو الاقدام، تقشرات حول الاظافر).
- 4) طفح عديد الأشكال.
- 5) ضخامة عقد رقبية أحادية الجانب تقيس على الاقل أكثر من 1.5 سم.

إن هذه التظاهرات السريرية غالباً لا تتواجد بنفس الفترة الزمنية فبعض المرضى يتظاهر عند القبول بترفع حروري مع ضخامة عقد لمفاوية فقط (10)، هذه الحالات قد لوحظت عند المرضى الأكبر سناً وكان سير المرض أكثر شدة بهذه الحالة مع احتمال أكبر لتطور امهات دم اكليلية مع نقص الاستجابة لـ IVIG.



وفيما يلي تفصيل بسيط لهذه الأعراض السريرية:

## ❖ الحمى:

إن الحمى هي أول الأعراض ظهوراً عادة، توصف الحمى في داء كاوازاكي بأنها معندة وعالية الدرجة ونادراً ما تستجيب لخافضات الحرارة وتبقى أكثر من 38.5 خلال معظم فترة المرض، وهي أكثر التظاهرات السريرية ثباتاً وهي تعكس ارتفاع مستويات الستوكينات ماقبل الالتهابية (TNF-IL1)، لذلك يجب الشك بداء كاوازاكي عند كل ترفع حروري غير مفسر يستمر أكثر من 5 أيام.

## ❖ التهاب الملتحمة (غير القيحي):

يتظاهر على شكل احتقان بالملتحمة البصلية، يبدأ خلال أيام من بداية الترفع الحروري، يتواجد في أكثر من 90% من المرضى، كما يمكن أن نتحراه في الحالات المشتبهة بالمصباح الشقي حيث أن التهاب العنبة الأمامي يقدم دليلاً آخر لتشخيص داء كاوازاكي، وقد يحدث حساسية للضياء أيضاً.

## ❖ تغيرات الأغشية المخاطية:

قد يبدي لسان الطفل المصاب احمرار بشكل يشبه الفريز (Strawberry Tongue)، وقد يشمل الاحمرار الشفتين مع جفافهما وتشققهما.

## ❖ تغيرات نهايات الاطراف:

تظهر على شكل توذم في ظهر اليدين والقدمين أو حمامى راحية أخمصية، وقد يتظاهر بشكل تقشرات حول الاظافر مع شقوق قطعية بالأظافر (Beaus lines) وعادةً تظهر هذه التغيرات متأخرة بمعدل حدوث 80-98%.

## ❖ الطفح:

هو طفح متعدد الأشكال، يبدأ بشكل وصفي على شكل احمرار حول العجان مع تقشر تالي يلي ذلك آفات بقعية أو هدفية على الجذع والأطراف، ولدى الرضع عادة ما يظهر في المنطقة المغبنية. قد يفعل داء كاوازاكي هجمة صدافية عند أطفال لم يتظاهر لديهم الصدف مسبقاً.

## ❖ اعتلال العقد اللمفاوية:

التظاهر الاقل ثباتاً من بين تظاهرات داء كاوازاكي فهو غائب في (3/4-1/2) من الحالات (11) وغالباً ما تصاب العقد الرقبية الأمامية التي تتوضع أمام العضلة القترائية.

ملاحظة: عند وجود اعتلال عقد منتشر أو مظاهر أخرى لإصابة الجهاز الشبكي البطني يجب البحث عن تشخيص آخر.

## ❖ التهاب المفاصل:

شاهد التهاب المفاصل عند بعض المرضى المصابين بـ KD، في ففي دراسة كندية راجعة Retrospective Cohort Study ضمت 414 حالة كان معدل التهاب المفاصل 5-7% (12). والمفاصل المصابة هي المفاصل الكبيرة (الركبة – الورك – الكاحل) وكان الالتهاب المفصلي قليل المفاصل في 16 طفل وبعيد المفاصل في 15 طفل. الأطفال المصابون بالتهاب المفاصل كانت لديهم مستويات مرتفعة من العدلات PMNs والـ ESR و C-RP، لكن لا يوجد اختلاف في التظاهرات السريرية أو الاستجابة للعلاج في حال وجود التهاب مفاصل أو لا.

❖ هناك تظاهرات اخرى غير نوعية وهي تحدث غالباً في أول 10 ايام من المرض نذكر منها:

(1) إسهال، ألم بطني في 60% من الحالات

(2) هياج في 50%

(3) إقياء في 45%

(4) سعال أو سيلان أنف في 35%

(5) نقص شهية في 37%

(6) وهن عام مع ضعف في 29%

(7) ألم مفصلي في 15%

عند زوال الحمى عادة ما يزول معها أيضاً الطفح الجلدي والضحامات العقدية، وقد يحدث تقشرات واسعة للجلد في اليدين والقدمين، وقد يحدث تورم ببعض المفاصل كالركبتين والكاحلين والورك مع إيلام مفصلي مرافق وعادة ما يكون الألم المفصلي آخر الأعراض زوالاً ولكن دون أذية دائمة للمفصل.

#### الموجودات القلبية:

إن التظاهرات القلبية الوعائية تكون بارزة في المرحلة الحادة من داء كاوازاكي وتؤدي الى زيادة الأمراض والوفيات على المدى البعيد. وخلال هذه المرحلة تصاب كل مكونات القلب (الشغاف، العضلة، التامور، الصمامات والأوعية الإكليلية). بالفحص السريري القلبي الوعائي للطفل أو الرضيع المصاب بداء كاوازاكي غالباً ما نلاحظ دلالات لفرط الحمل القلبي من تسرع قلب أو نفخات بريئة تعقب زيادة الجريان عبر الدسامات كالتى تسمع في حالات فقر الدم والحمى. الأطفال المصابون بقصور تاجي يمكن أن نسمع نفخة انبساطية لديهم وهذه نوعية للقصور. عادةً ما يكون المرضى المصابين بداء كاوازاكي الذين تطور لديهم ضعف في الوظيفة التقلصية للقلب عرضة لنقص النتاج القلبي والصدمة.

أما الـ ECG فيمكن أن يُظهر لانظميات، تطاول المسافة PR أو تغيرات غير نوعية في المسافة ST أو الموجة T.

### الموجودات المخبرية:

لا تتضمن معايير التشخيص أي دراسات مخبرية للـ KD النموذجي لكن في الحالات المشتبهة قد تدعم بعض الموجودات التشخيص.

#### ❖ WBC:

إن ارتفاع WBC نوعي أثناء الطور الحاد من داء كاوازاكي مع سيطرة المحببات الناضجة أو غير الناضجة، 50% من المرضى لديهم ارتفاع  $WBC > 15000$ .  
إن انخفاض WBC نادر.

#### ❖ RBC:

قد يتطور لدى مرضى كاوازاكي فقر دم سوي الحجم والصباغ (خاصة عند زيادة مدة الالتهاب الفعال)، فقر الدم الانحلالي الشديد الذي يتطلب نقل دم نادر.

#### ❖ PLT:

يكون طبيعي خلال الاسبوع الاول، ويرتفع بالاسبوع الثاني من المرض، قد يشاهد نقص صفيحات وهي علامة سوء إنذار حيث يترافق مع زيادة احتمال تطور الإصابة الإكليلية.

#### ❖ ارتفاع بروتينات الطور الحاد (CRP-ESR).

#### ❖ الخمائر الكبدية:

ارتفاع خفيف الى متوسط (13)، قد يطور بعض المرضى يرقان انسدادى بسبب استسقاء المرارة.

#### ❖ Na:

قد يشاهد نقص أقل من 135 وهذا من عوامل سوء الانذار حيث يزيد حدوث أمهات الدم الإكليلية (14).

#### ❖ CSF:

ارتفاع WBC على حساب وحيدات النوى دون ارتفاع في البروتين أو انخفاض في السكر (التهاب سحايا عقيم). ففي دراسة راجعة 46 طفل من أصل 520 طفل لديهم KD أجري لهم بزل قطني (15) في هذه الحالات 39% منها شوهد ارتفاع بالكريات البيض وقد وصل التعداد إلى 320/مم<sup>3</sup> لكن متوسط التعداد كان 22.5 فقط، منها 6% على حساب العدلات و92% على حساب وحيدات النوى.

#### ❖ البول:

ارتفاع WBC على حساب وحيدات النوى (بيلة قيحية) من منشأ إكليلي لذلك تغيب في حال أخذت بواسطة القطرة البولية، وقد لا تكشف بالشريط الكاشف.

بزل المفاصل المصابة بالالتهاب يظهر تعداد يتراوح بين 125-300 ألف كرية بيضاء على حساب العدلات.

اضطرابات شحومات الدم على شكل ارتفاع في الشحوم الثلاثية و LDL ونقص في HDL (16-17)، وقد تحتاج العودة إلى القيم الطبيعية عدة سنوات في الحالات غير المعالجة، وعدة أسابيع إلى أشهر في الحالات المعالجة ب-IVIG.

### الاختلالات القلبية في داء كاوازاكي:

إن اختلالات داء كاوازاكي هي قلبية بشكل أساسي وتنتج كنتيجة للحدثية الالتهابية على مستوى الأوعية الدموية، في طور الحاد للمرض تتجلى الموجودات القلبية بإصابة كل من التامور والعضلة القلبية والأوعية الإكليلية، وتبقى الإصابة الدسامية التالية لداء كاوازاكي هامة رغم ندرتها.

(1) إصابة الأوعية الإكليلية.

(2) الإصابات الدسامية (قصور التاجي).

(3) التهاب التامور.

(4) التهاب العضلة القلبية.

وستوسع في شرح كل منها بشيء من التفصيل:

#### ❖ إصابة الأوعية الإكليلية Coronary Arteries Injuries:

إن الالتهاب الحاصل على مستوى الأوعية الإكليلية يؤدي جدار الوعاء ويضعفه، وبالتالي يعبر الدم خلال الجزء الضعيف من جدار الوعاء ويؤدي لتشكيل منطقة تشبه البالون ضمن جدار الوعاء وهذا ما يسمى أم دم إكليلية.

بعض أمهات الدم تشفى عفويًا مع الزمن ولكن يبقى خطر تشكل الخثرات ضمن أمهات الدم قائماً طوال فترة وجودها، مما قد يؤدي لأمراض قلبية وقد تصل لإحتشاء العضلة القلبية، وفي حالات نادرة قد تتمزق أمهات الدم الإكليلية مما يؤدي لنزيف داخلي حاد والوفاة.

لا تقتصر الإصابة الوعائية على الأوعية الإكليلية فقد تصاب أوعية أخرى كالشريان العضدي والشريان الفخذي.

هناك درجات مختلفة للإصابة الاكليلية يمكن أن تظهر في كل مرضى كاوازاكي تتراوح بين تسمك خفيف الى أمهات الدم العرطلة. إن نسبة أمهات الدم في داء كاوازاكي (20-25%) عند الأطفال غير المعالجين (18)، وتتناقص هذه النسبة الى 2.5-4% عند الاطفال المعالجين.

كما بينت الدراسات أنه هناك عدة مؤشرات سريرية ومخبرية تتوافق مع زيادة خطورة تطور أمهات الدم وهي (19-20):

- عمر أقل من سنة وأكثر من 9 سنوات.
- الجنس الذكري.
- حمى مستمرة >14 يوم.
- $Na > 135$
- $Hct > 35\%$
- $WBC < 12000 \text{ م}^3$

وقد لوحظ أن خطورة تطور أمهات الدم مرتفعة عند الاطفال «سنة و 6 سنوات ولكن السبب وراء ذلك يبقى غير معروفاً فيما إذا كان ناجماً عن تأخر التشخيص والذي يؤخر تطبيق IVIG، أو أن السبب هو أهبة داخلية لتطور أمهات الدم عند هذه الفئة العمرية (21).

كما أن العلاج المبكر بـ IVIG في غضون 10 أيام من بدء المرض ينقص معدل حدوث أمهات الدم 5 أضعاف مقارنة بالتطبيق المتأخر (22-23).

في الولايات المتحدة الأمريكية يختلف معدل حدوث أمهات الدم حسب المجموعات العرقية ففي أحد التقارير (المستندة على إحصائية معدل انتشار داء كاوازاكي منذ 1999-2003 ضمت 3115 طفل مشخص لهم داء كاوازاكي) كان لدى الآسيويون والإسبانيون معدل اصابة أعلى بأمهات الدم (24).



إن إنذار أمهات الدم الإكليلية يعتمد على حجم وشكل أمهات الدم فالإنذار الأفضل يترافق مع أمهات الدم المغزلية التي بقطر أقل من 8 مم مقارنة مع أمهات الدم العملاقة والتي قطرها الداخلي 8 مم فهي تمتلك الخطر الأعلى من حيث المراضة والوفيات فثلثها تقريباً يصاب بالانسداد مؤدية لحدوث (احتشاء عضلة قلبية – اضطراب نظم – موت مفاجيء).

والمعالجة بـ IVIG خلال أول 10 أيام أنقصت معدل حدوث أمهات الدم العرطلة بنسبة 95% . سلبياً على الجهاز القلبي الوعائي ممثلاً بما أوضحتها عدّة دراسات:

-مرضى كاوازاكي لديهم اضطراب باستقلاب الدسم (حيث ترتفع الشحوم الثلاثية و تنقص HDL)، و هذا الاضطراب قد يدوم لسنواتٍ عديدة. (أو أسابيع بحال تمّ العلاج بالغلوبولين المناعي الوريدي)-مرضى كاوازاكي، يُظهر اختبار الأدينوزين لديهم معدّلاتٍ أقل للجريان الدّمويّ القلبي و لمخزون الجريان الإكليليّ (دراسة Muzik وزملائه 1996).-مرضى كاوازاكي، لديهم تكون سرعة الموجة النبضيّة أعلى higher pulse wave velocity ممّا يوحي بوجود زيادة بتصلّب الشرايين arterial stiffness (دراسة 2004 Cheung)-لدى مرضى كاوازاكي: خزعة العضلة القلبية تكون غير طبيعيّة..

#### ❖ الاصابات الدسامية (قصور التاجي) Mitral Regurgitation:

يحدث قصور التاجي في داء كاوازاكي كنتيجة لالتهاب الدسام الحاد، أو خلل في عمل العضلات الحليمية، أو كنتيجة لاحتشاء العضلة القلبية. عادةً ما يكشف قصور تاجي خفيف الدرجة بالإيكو دوبلر للقلب دون سماع أي نفخة خلال الطور الحاد للمرض ولكن قد تترقى الإصابة لاحقاً.

قد تحدث هذه الأذية الدسامية كنتيجة لخلل في عمل العضلة الحليمية الناتج عن التهاب العضلة القلبية المعمم، وبالمقابل فإن قصور التاجي مع نفخة مسموعة قد يحدث لدى 1% من مرضى داء كاوازاكي. قصور التاجي المزمن قد يحصل بسبب تأذي الصمام والعضلة الحليمية الخاصة به كنتيجة للحثية الالتهابية الصمامية أو لتضيقات الشريان الإكليلي المروي لهذا الصمام. الإصلاح الجراحي للأذية الصمامية الحاصلة في داء كاوازاكي هو إجراء صعب وقد يحمل خطر عالٍ لتطوّر داء قلبي إقفاري.

إن الاستجابة المثلى للمعالجة في داء كاوازاكي تتحقق عند البدء بها خلال الطور الحاد للمرض قبل حدوث أذية الأوعية الإكليلية، وقصور التاجي مع نفخة مسموعة قد يحدث فجأة بدون إنذار سابق، مؤدياً لترقى الإصابة بقصور قلبي.

التصوير بالإيكو دوبلر يبدي انسداداً في الوريقة الخلفية للدسام التاجي، سببه يعزى لأذية العضلة الحليمية الناتجة عن التهاب العضلة القلبية. وقد تم إثبات أذية الحبال الوترية عند القرار بالإصلاح الجراحي الدسامي في إحدى الحالات.

**الخلاصة:** إن قصور التاجي الحاصل في داء كاوازاكي هو نتيجة لأذية العضلة الحليمية والحبال الوترية الحاصلة بسبب الالتهاب المتكرر للعضلة القلبية، ويبقى هناك حاجة ماسة لمزيد من الدراسات لمعرفة تفاصيل الإصابة وآلياتها.

هناك أيضاً قصور تاجي أو أبهري ذو بدء متأخر ناتج عن تثخن أو تشكل نسيج ليفي دسامي خلال مدة تتراوح من عدة أشهر إلى سنوات من بدء داء كاوازاكي، قد تتطلب بعض هذه الآفات تبديل الدسام.

كما ذكرت حالات من توسع جذر الأبهر المترقي التالي للإصابة بداء كاوازاكي ينتج عنه قصور صمام أبهري آلية ذلك غير مفهومة وهي بحاجة لمزيد من الدراسات.

هناك دراسة تم إحصاء المرضى الذين كشف لديهم نفخة حديثة بعد بدء داء كاوازاكي من-1988 1973 فتم كشف 13 حالة مع إصابة دسامية (12 حالة كان لديها قصور تاجي وحالة واحدة كان لديها قصور أبهري) وقد أثبتت الحالات بالتصوير الوعائي أو الإيكو دوبلر القلبي (25).

#### ❖ التهاب التامور Pericarditis:

بالرغم من ندرة هذا الاختلاط إلا أنه قد ذكرت حالات إصابة بالتهاب تامور تالية لداء كاوازاكي بمعدل وقوع يقارب 0.07% كما ذكرت حالات من انصباب التامور الحاجزي المرافقة للإصابة بكواوازاكي ولا يتطلب هذا الاختلاط أية علاجات خاصة سوى علاج المرض الأساسي (IVIG-Aspirin)، حيث ذكرت حالة لطفل مصاب بداء كاوازاكي ولديه انصباب تامور وتم التركيز على التحسن الدراماتيكي بمجرد تطبيق الغلوبولين الوريدي، لذلك في كل انصباب تامور حاجزي كشف صدفة بالإيكو دون وجود سبب صريح له يجب التفكير بكواوازاكي. (26)

## ❖ التهاب العضلة القلبية Myocarditis:

بالرغم من أن آلية التهاب القلب في كاوازاكي غير مفهومة تماماً ولكن تبقى هناك أصابع اتهام تشير إلى آلية مناعية ذاتية مسؤولة عن التغيرات القلبية المشاهدة في بنية العضلة القلبية، حيث تُهاجم مكونات محددة من العضلة القلبية. ذلك بسبب كون الالتهاب الحاصل للعضلة القلبية في داء كاوازاكي قابل للتراجع مما يقترح إصابة بنى متجددة كالأوعية الدقيقة داخل القلب وليس بقية البنى النبيلة كالمتقدرات والليف العضلي.

في 50% من الحالات يمكن مشاهدة تغيرات على تخطيط القلب ويكون القلب تدل على التهاب العضلة القلبية في الـ 3 أسابيع الأولى من المرض، كما شوهدت وذمة مع رشاحة خلوية ودرجات مختلفة من التليف داخل نسيج العضلة القلبية بتشريح عضلة قلب المتوفين بالمرض خلال الـ 30 يوم الأولى.

كما أثبتت التجارب أن الأذية الناجمة عن التهاب العضلة القلبية التالي لداء كاوازاكي لدى المرضى المعالجين بـ *IVIg* كانت أقل من أولئك الغير معالجين كما أن شفائهم كان أسرع مما يدعم الآلية المناعية للحدثية الالتهابية للمرض. (27)

## معالجة الإختلالات القلبية:

عند وجود اضطراب قلبي تالي للإصابة بداء كاوازاكي تكون المعالجة الدوائية مستتابة وفي بعض الحالات قد يستطب التدخل الجراحي.

تتضمن المعالجات الحالية:

- مضادات التخثر ومضادات التصاق الصفائح التي تمنع تشكل الخثرات مما يقي الطفل من الحوادث الاحتشائية القلبية.
- المجازات الإكليلية: وهي عمل جراحي يتم فيه تحويل جريان الدم عن المنطقة المصابة بوساطة مجازات تؤمن التروية الكافية للعضلة القلبية.
- التوسيع بالبالون: عمل جراحي يتم فيه توسيع منطقة التضيق بالبالون مما يحسن الجريان الدموي وقد يتم تركيب شبكة ضمن الوعاء لمنع النكس (28).



### معالجة داء كاوازاكي:

الأطفال المصابون بداء كاوازاكي دون إختلاط قلبي عادةً ما يتمثلون للشفاء التام.

إن معالجة داء كاوازاكي عادةً تحتاج لقبول في المشفى لمدة لا تقل عن أسبوع وبالرغم من أن سبب الإصابة غير معروف ولكن أثبتت بعض الأدوية فعاليتها.

حيث تم الاتفاق العام حول العلاج في عام 2004 وتضمن:

- 2 IVIG غ/كغ بجرعة واحدة لمدة 8-12 يوم.
- أسبرين بجرعة 80-100 مغ/كغ مقسمة على أربع جرعات خلال المرحلة الحادة للمرض، تُخفّض بعدها إلى 3-5 مغ/كغ يومياً.

إن آلية عمل الغلوبولينات المناعية غير معروفة حتى الآن لكنها تخفض خطر الإصابة الإكليلية بشكل ثابت، ينجم هذا التأثير غالباً عن امتلاكها تأثير مضاد للالتهاب إضافة إلى قدرتها على إنقاص الحرارة وعلامات الالتهاب الحاد (29)، عن طريق تعديل إنتاج السيتوكينات وتعديل الذايفانات الجرثومية وتحديد فعالية T-cells المثبطة وتنظيم إنتاج الأضداد وتزويد الجسم بألية مضادة للأضداد الذاتية.

إن فترة الحرارة قد تناقصت مع زيادة جرعة IVIG، كما أن أكبر تأثير للـ IVIG إذا أعطيت في أول 7-10 أيام.

### توصيات APP + AHA (الجمعية الأمريكية لأمراض القلب والجمعية الأمريكية لأمراض الأطفال):

- (1) تطبيق IVIG خلال أول 10 أيام و الأفضل بأقل من 7 أيام.
- (2) يمكن أيضاً تطبيق IVIG بعد مرور 10 أيام في حال ( استمرار الحرارة – تشكل أمهات الدم الإكليلية – دلائل على استمرار العملية الالتهابية الجهازية "CRP+ESR").

### التأثيرات الجانبية للمعالجات الدوائية:

#### ❖ التأثيرات الجانبية لتطبيق الـ IVIG:

- 1) غالي الثمن.
- 2) له تأثيرات سمية (تحسسية)
- 3) مخاطر نقل الأمراض المنقولة عبر الدم.

#### ❖ الأسبرين (مضاد لالتصاق الصفائح، مضاد للالتهاب):

الجرعة الدوائية في المرحلة الحادة تكون عالية للاستفادة من الخواص المضادة للالتهاب، وهي تتراوح بين 30-100 مغ/كغ ثم يُعطى بجرعة مضادة لالتصاق الصفائح أي 3-5 مغ/كغ. وعلى الرغم من توصيات APP + AHA حيث توصي بجرعة أكبر من 80 مغ/كغ، إلا أنه ليس هناك تجارب مُعتمَدة للتمييز بين الجرعات العالية والمتوسطة من الأسبرين في قدرتها على إزالة علامات وأعراض الالتهاب الجهازى.

مخاطر الأسبرين لا تختلف عن تأثيراته الجانبية العامة (التهاب كبد دوائي مع ارتفاع الخمائر، فقد سمع عابر، Reye Syndrome).

لكن هذه التأثيرات قد تزداد في كاوازاكي بسبب انخفاض الألبومين والذي قد يعرض الطفل لتأثيرات سمية أكثر من الساليسيلات غير المرتبطة، كما يجب إيقاف الأسبرين فور ظهور أعراض الإصابة بالحمق والانفلونزا.

مدة العلاج بالأسبرين شهرين، بعض الأطباء يوقفون العلاج به بعد 14 يوم وفي حال عودة الترفع الحروري يوقف نهائياً، إلا في حال تطور تبدلات مرضية في الأوعية الإكليلية فعندها نستمر بالمعالجة مدى الحياة.



## ❖ الستيروئيدات القشرية:

سجل لها دور في علاج الشكل المعند من داء كاوازاكي على الـ **IVIG**، لكن ليس معروفاً إلى الآن فيما إذا كان لها أي دور في العلاج البدئي.

لكن التجارب الجارية الآن أظهرت أن إضافة جرعة واحدة من ميتيل بريدنيزلون للـ **IVIG** لم تنقص بشكل واضح من مخاطر الإصابة بأمهات الدم الإكليلية مقارنة بإعطاء **IVIG** لوحده.

## داء كاوازاكي المُعند:

قد تستمر الحرارة أو تعاود في الارتفاع في 10-15% من مرضى كاوازاكي والمعالجين بالـ **IVIG+** الأسبرين، واستمرار الحرارة أو نكسها يشير إلى استمرار التهاب الأوعية، وذلك بعد نفي الأسباب الأخرى ومرور 36 ساعة على إعطاء الـ **IVIG** حتى لا تكون تلك الحرارة ناجمة عن الارتكاس لإعطاء الـ **IVIG**. لذلك من المهم جداً عدم إغفال أي ارتفاع ملحوظ في درجة الحرارة لأن استمرار الحرارة هو أقوى عامل خطورة لتشكيل أمهات الدم الإكليلية. لذلك تستطب معالجة إضافية في حال استمرار الترفع الحروري (جرعة ثانية من الـ **IVIG**، ستيروئيدات قشرية).



**الإنذار Prognosis:**

الوفيات نادرة تتراوح بين 0.01-0.03%.

المرضاة طويلة الأمد: المرضى غير المصابين بأي من الاختلالات القلبية الوعائية في الطور الحاد وتحت الحاد يبدون طبيعيين خلال 10-20 سنة قادمة. دون وجود دراسة تدرس إمكانية زيادة نسبة إصابة الشرايين الإكليلية بالتصلب العصيدي فيما بعد.

توسع الشرايين الإكليلية > 8 مم يتراجع مع مرور الوقت ومعظم أمهات الدم الصغيرة > 6 مم تزول بشكل كامل. أمهات الدم العرطلة < 8 مم هناك خطر كبير للانسداد والتخثر وبالتالي احتشاء العضلة القلبية.

**النكس Recurrence:**

نادر جداً تقريباً 0.6-0.8% والحدوث الأكبر يكون بالأعمار الصغيرة > 3 سنوات وغالباً تحدث الإصابة خلال 12 شهر من الإصابة، والمرضى الذين يحدث لديهم نكس بحاجة لمعالجة أكثر فعالية.

## القسم العملي

1- الهدف من الدراسة: دراسة الاختلالات القلبية في داء كاوازاكي ونسبة شيوعها ومقارنتها بالدراسات العالمية .

2- تصميم البحث وطرائقه:

- تصميم الدراسة : دراسة راجعة خلال 5 سنوات كاملة.
- مكان وزمان الدراسة : مشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة 2008/1/1 وحتى 2013/1/1.
- طريقة الدراسة :

كشف الإختلالات القلبية لدى مرضى داء كاوازاكي المقبولين في مشفى الأطفال بالإعتماد على جهاز الإيكو القلبي ومقارنة النتائج مع الدراسات العالمية.

3- طريقة الدراسة : دراسة احصائية راجعة Retrospective على 86 طفل تم قبولهم في مشفى الاطفال بالفترة بين (2008-2013) مشخص لهم داء كوزاكي نموذجي تم العودة الى الفحص القلبي المفصل لكل منهم ( سماع النفخات واضطراب الاصغاء) والى نتائج صدى القلب الملون ( وجود اصابة دسامية – اصابة تامورية – نقص قلووية – الشرايين الاكليلية وامهات الدم ) فيها باستخدام جهاز الصدى القلبي المتوفر في مشفى الاطفال نوع إيكو (Philips®) تم تنظيم النتائج في الاستمارة التالية:

اسم – عمر الطفل – تاريخ القبول – رقم الاضبارة

موجودات الفحص السريري

نفخات مسموعة – اضطراب بإصغاء القلب

نتائج الايكو القلبي :

القلووية

قصور الدسامات

انصباب التامور

## الاصابة الاكليلية: (أمهات الدم – توسع الاوعية الاكليلية )

## 3-النتائج الاحصائية

ضمت الدراسة 86 مريض اعمارهم حتى 15 سنة تم تقسيمهم الى 5 مجموعات عمرية

1- <----- 3-0 سنة

2- <----- 6-3 سنة

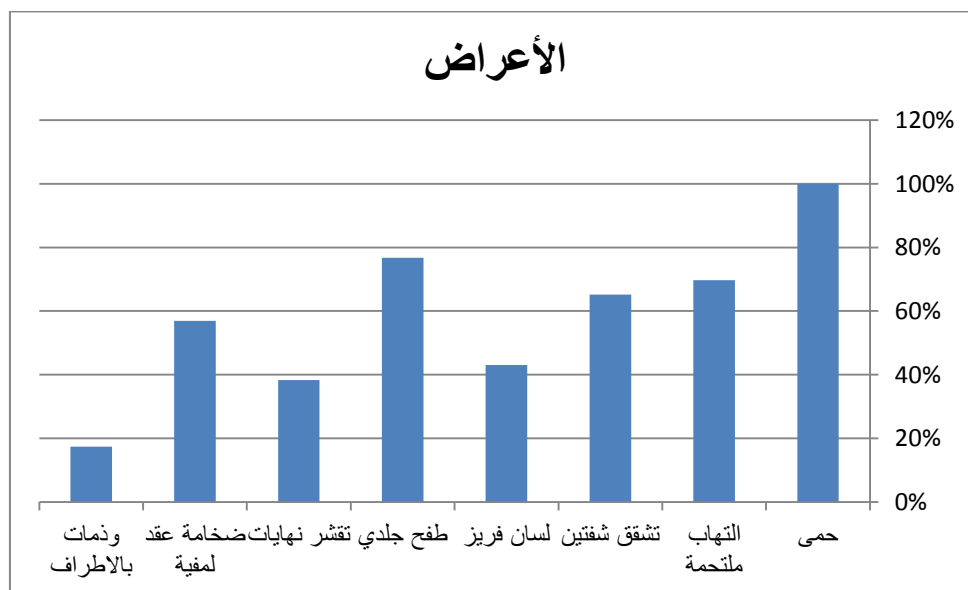
3- <----- 9-6 سنة

4- <----- 12-9 سنة

5- <----- 15-12 سنة

العرض	موجود	غير موجود
حمى	86	0 %0
التهاب ملتحمة	60	26 %30.3
تشقق شفيتين	56	30 %34.8
لسان فريز	37	49 %57
طفح جلدي	66	20 %23.3
تقشر نهايات	33	53 %61.7
ضخامة عقد لمفية	49	37 %43.1
وذمات بالاطراف	15	7 %82.6

جدول 1 يبين نسبة أعراض داء كاوازاكي

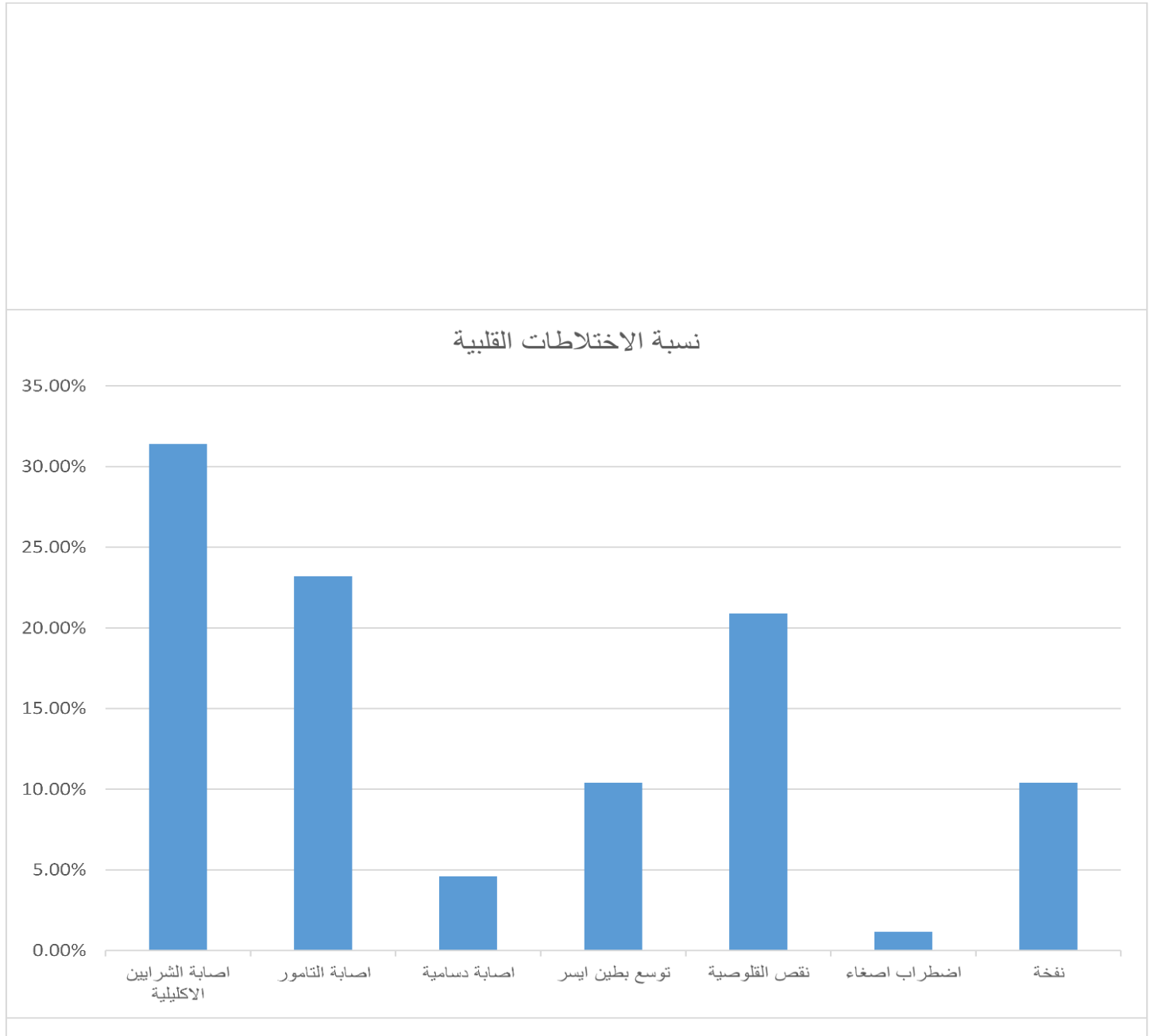


## مخطط 1 يبين نسبة اعراض كوزاكي

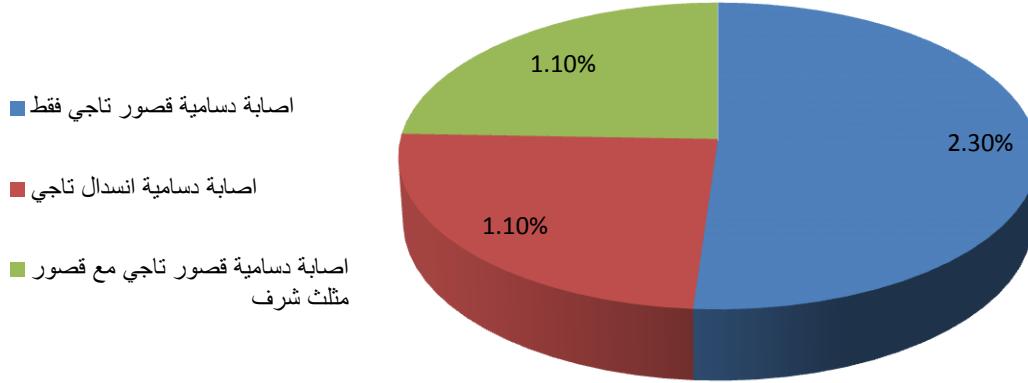
العدد 58 ، العدد 21 ، العدد 3، العدد 4، العدد 5، العدد 1

## جدول 2 نسبة الاختلالات القلبية حسب الفئات العمرية والكلية

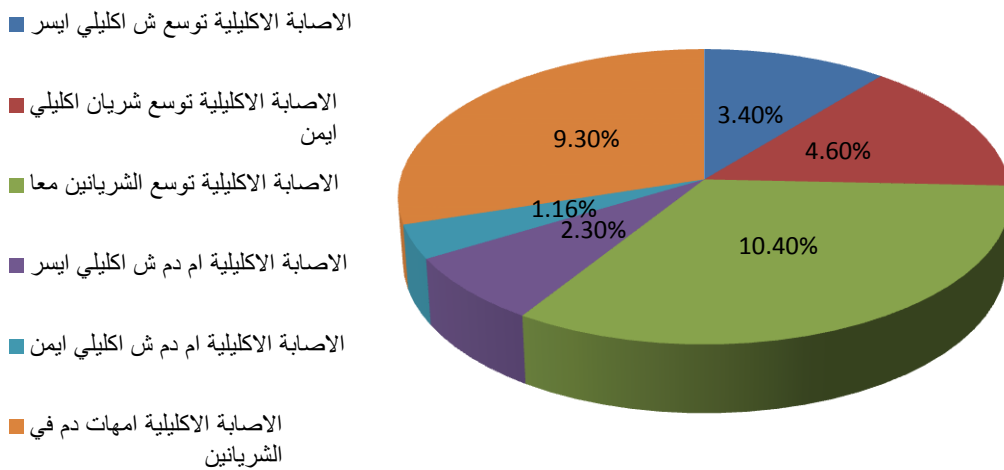
الفئة العمرية الاختلال	30 سنة (58 مريض)		36 سنة (21 مريض)		6 و9 سنة (5 مرضى)		9 و12 سنة (مريض واحد)		12 و15 سنة (مريض واحد)		الكلية 86		
	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
نفخة	6.8%	4	19%	4	20%	1	0	0	0	0	0	10.4%	9
اضطراب اصغاء	1.7%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.16%	1
نقص القلوصية	17.2%	10	23.8%	5	20%	1	100%	1	100%	1	20.9%	18	
توسع بطين ايسر	8.6%	5	14.2%	3	20%	1	100%	1	100%	1	10.4%	9	
اصابة دسامية	1.7%	1	4.7%	1	0	0	0	0	0	0	2.32%	2	
قصور تاجي فقط	1.7%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1.16%	1	
انسدال تاجي	0	0	0	0	20%	1	0	0	0	0	1.16%	1	
قصور مثلث شرف	3.4%	2	4.7%	1	20%	1	0	0	0	0	4.6%	4	
المجموع	27.5%	16	14.2%	3	20%	1	0	0	0	0	23.2%	20	
اصابة التامور	5.17%	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3.4%	3	
توسع ش اكليلية	3.4%	2	9.5%	2	0	0	0	0	0	0	4.6%	4	
ايمن	10.3%	6	4.7%	1	20%	1	0	0	0	0	10.4%	9	
الاتنان	1.7%	1	4.7%	1	0	0	0	0	0	0	2.32%	2	
ش ايسر	1.7%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1.16%	1	
امهات الدم الاكليلية	1.7%	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1.16%	1	
شريانيين	10.3%	6	9.5%	2	0	0	0	0	0	0	9.3%	8	
المجموع	32.7%	19	28.5%	6	20%	1	0	0	0	0	31.4%	27	

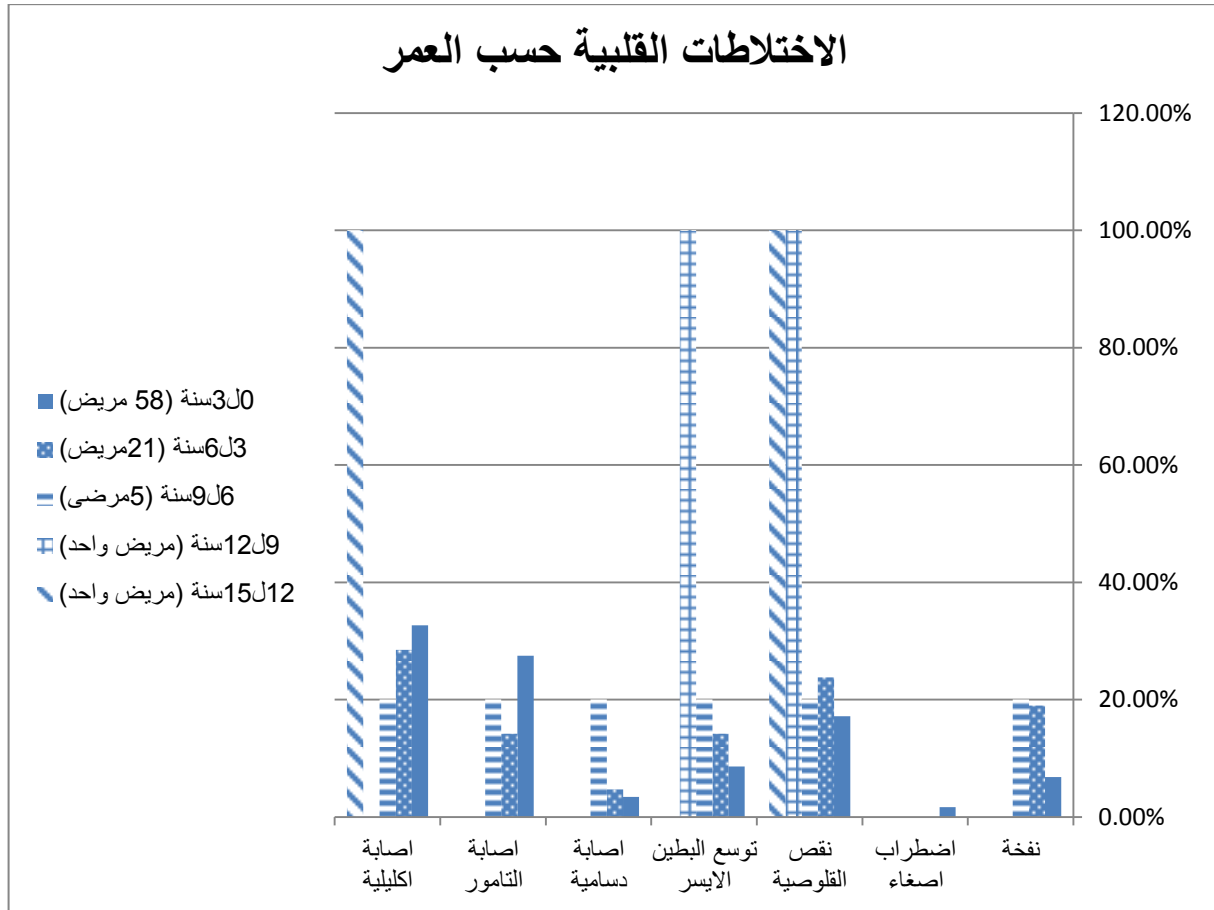


### الاصابة الدسامية



### الاصابة الاكليلية





#### 4- التحليل والمناقشة :

- الاعراض:
- الحمى كما هو معروف عرض ثابت في كوزاكي موجودة عند كل المرضى في العينة المأخوذة كان ترتيب شيوع الاعراض من الاكثر للأقل كالتالي :
- الطفح الجلدي – التهاب الملتحمة – تشقق شفتين – ضخامات عقد لمفية
- لسان الفريز – وذمات الاطراف.

**- الاختلالات القلبية :**

1- اشيع الاختلالات القلبية كانت اصابة الاوعية الاكليلية حيث شكلت نسبة 31.4% حيث كانت الغالبية منهم على شكل توسع بالشرايين الاكليلية (الأيمن / 4 مرضى / 4.6% - الأيسر / 3 مرضى / 3.4% - اللاتئين معاً / 9 مرضى / 10.6% ) .

واكتشفت بلايكو القلبي كذلك امهات دم اكليلية حيث شكلت من الاصابة الاكليلية نسبة 12.48% حيث توزعت (شريان اكليلي ايسر / 2 مريض / 2.32% - شريان اكليلي أيمن / 1 مريض / 1.16% - الاثنان معاً / 8 مرضى / 9.3% )

2- الثاني من حيث الشيوع الاصابة التامورية بشكل انصباب اتمام متوسط الكمية حيث شكلت نسبة 23.2% / 20 مريض / حيث كانت غالبية الاصابة التامورية بالفئة العمرية (0-3 سنوات) .

3- الثالث من حيث الشيوع نقص القلوصية القلبية حيث شكلت نسبة 20.9% / 18 مريض / .

4- الرابع توسع البيطين الأيسر بنسبة 10.4% / 9 مرضى / وبالنسبة نفسها سماع نفخة قلبية .

5- الخامس من حيث الشيوع الاصابة الدسامية بنسبة 10.2% حيث شكل قصور التاجي / 2 مريض / قصور مثلث الشرف مريض وانسدال التاجي مريض .

6- وأقل الاختلالات شيوعاً في دراستنا هي اضرابات الاصغاء القلبية بنسبة 1.1% .



دراسات داء كاوزاكي العربية والعالمية والمقارنة مع دراستنا :

النسبة %	اصابة قلبية	اصابة اكليية	توسع اكليي	أمهات دم	اصابة تامورية	قصور تاجي
مشفى الخبر	%51	%34				
دراسة أ.د. سمير سرور		%21.4	%7.1	%14.2	%17.1	%10
الدراسة اليابانية				%22	%35	
الدراسة الصينية		%36.9		%4.7	%3.9	
دراسة ايسلندا			%6.6	%10		%26
الدراسة الاسترالية		%18.7	%15.6	%3.1		
دراستنا	%44	%31.4	%18.6	%12.7	%23.2	%2.32

جدول 3 يبين المقارنة بين دراستنا والدراسات العربية والعالمية

في دراسة قام بها فريق في مستشفى الأطفال بمدينة الخبر في المملكة العربية السعودية على مدى 20 عاماً (1992-2012) تبين بأن انتشار المرض كان بمعدل 7.4 لكل 100000 طفل أقل من 5 سنوات. تم الكشف عن إصابة القلب في 51 % ، مع تشوهات الشرايين الاكليلية (CAA) لوحظ في 34 % (30) . أما في دراستنا فكان هناك تشابه في النتائج حيث شكلت غالبية العينة أقل من 6 سنوات (65%) وشكلت الاصابة القلبية 44% نسبة للعينة (86 مريض) بينما الاصابة الاكليلية شكلت نسبة 31.4% .

وفي دراسة للاستاذ الدكتور سمير سرور بين 2006-2011 ل 70 طفل أثبتت الدراسة نسبة الاصابة الاكليلية 15 حالة (21.4%) قسمت الى أمهات دم 10 أطفال (14.2%) و 5 أطفال لديهم توسع بالأوعية الاكليلية (7.1%) وقصور تاجي لدى 7 أطفال بنسبة (10%) والتهاب تامور 12 طفل بنسبة (17.12%) . وفي دراستنا توزعت النتائج بنسب متقاربة حيث شكلت الاصابة الاكليلية 31.4% ونسبة متقاربة كانت أمهات الدم حيث شكلت 12.7% وشكل التهاب التامور 23.2% وكان قصور التاجي بنسبة مختلفة 2.32% (36) .

اثبتت دراسة أجريت في اليابان بين 1973-1983 ل 611 طفل لديهم داء كاوزاكي تم تقييمهم بإجراء تصوير وعائي للاوعية الاكليلية وجود أمهات دم بالأوعية الاكليلية لدى 136 (22%) . انصباب التامور ظهر لدى 35% والتي تعتبر مقارنة لنتائج دراستنا حيث شكلت نسبة 12.7 أمهات الدم % بينما الاصابة الاكليلية شكلت نسبة 31.4% . انصباب التامور شكل نسبة 23.2% (31) .

وفي دراسة أجريت في الصين بين 1992-2002 ل 283 طفل أظهرت الاصابة الاكليلية 279/103 (36.9%) وكان معدل امهات الدم 4.7% . توسع الاذينة والبطين الايسر 279/40 (14.3%) ، انصباب التامور ظهر في 11 حالة 3.9% (32) . أما لدينا فكانت الاصابة الاكليلية 31.4% وتوسع البطين الايسر (10.4%) التي كانت مقارنة لما وجد في الصين بينما أمهات الدم 12.7% ، انصباب التامور 23.2% جاءت بنسب أعلى مما وجد في دراسة الصين .

ومقارنة لنتائج الدراسة التي اجريت في ايسلندا بين 1996-2005 ل 30 طفل مع نتائج دراستنا لاحظنا

وجود عدم تقارب النتائج ما بين الدراستين حيث اثبتت دراستنا ان نسبة حدوث امهات الدم 86/11 (12.7%) وتوسع الاوعية الاكليلية 86/16 (18.6%)، قصور التاجي 86/2 (2.32%) بينما اثبتت دراسة ايسلندا ان 2 طفل (6.6%) لديه ام دم ، 3 أطفال (10%) توسع بالاوعية الاكليلية ،

6 أطفال قصور تاجي (26%) .قد يعزى سبب الاختلاف بين الدراستين بسبب صغر حجم العينة (30) مقارنة بعينة دراستنا (86)(33) .

بالنسبة للفئة العمرية اثبتت دراسة في المملكة المتحدة بين 1998-2003 ل 1704 طفل ان نسبة الاصابة في الأطفال دون ال 5 سنوات (72%) والتي تعتبر مقاربة لما وجد في دراستنا حيث كانت النسبة للفئة العمرية أقل من 6 سنوات 65.7%(34)

بينما لم تتطابق نتائج دراستنا مع الدراسة التي اجريت في استراليا بين 2003-2012 ل 32 طفل حيث شكل العمر الوسطي بين (6 أشهر – 4 سنوات ) حيث شكلت الاختلالات الاكليلية نسبة 18.7 (6 أطفال ) ، 5 منهم بشكل توسع بالاوعية الاكليلية (15.6%) وواحد منهم تطور لديه ام دم (3.1%).

اما في دراستنا شكلت الاختلالات الاكليلية نسبة 31.4% ، حيث توزعت بنسبة توسع الاوعية الاكليلية 18.6% (16 طفل ) وأمهات الدم شكلت نسبة 12.7% (11 طفل ) والاختلاف بالنسب قد يعود لصغر العينة (32)(35).

## الاستنتاج :

موجودات الدراسة تؤكد ان الاختلالات القلبية بما فيها أمهات الدم والاصابة الاكليلية يليها الاصابة التامورية في داء كاوزاكي بنسب تقارب الدراسات العربية والعالمية . بينما باقي الاختلالات بما فيها نقص القلوصية والاصابة الدسامية جاءت شوهدت بنسب متفاوتة في الدراسات العربية والعالمية .

## التوصيات :

يعتبر التشخيص باكراً ما امكن من ضرورات تفادي الاختلالات ، والتأكيد على إجراء فحص ايكو القلب عند الاشتباه بوجود المرض قلب وخاصة عند استمرار الترفع الحروري أكثر من 5 أيام والذي بدوره قد يقي من حدوث الاختلالات ، والمتابعة بإجراء ايكو قلب للمراقبة لامكانية تطور الاختلالات لاحقاً . لذلك نوصي بإجراء دراسات مستقبلية للتقييم وتأكيد نسب الحدوث .

## References

## المراجع

1. Burns.JC,MP.Kawasaki syndrome .lancet 2004;364:533
2. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Hirata S, Zhang T, Kawasaki T. Incidence survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics*. 2001; 107: E33.
3. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003; 112: 495–501
4. 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
5. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, Yanagawa H, Kawasaki T. Kawasaki disease in families. *Pediatrics*. 1989; 84: 666–669
6. 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.
7. Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988–1997. *Pediatrics*. 2002; 109: e87
8. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics*. 1978; 61: 100–107
9. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J Jr, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of artery aneurysms. *J Pediatr*. 1984; 105: 206–211
10. Nomura, Y, Arata, M, Koriyama, C, et al. A severe form of Kawasaki disease presenting with only fever and cervical lymphadenopathy at admission. *J pediatr* 2010;156:786
11. Sung, RY, YM. Choi, KC, et al. Lack of association of cervical lymphadenopathy and coronary artery complication in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006 ;25:521
12. Gong ,GW, McCrindle ,BW, Ching ,JC, Yeung ,RS. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *Jpediatr* 2006 ;148:800 .
13. Burns , JC ,Mason ,WH ,Glode , MP ,et al .Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease .*J Pediatr* 1991;118:680
14. Nakamura, Y, Yashiro, M, Uehara, R, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *pediatr Int* 2004;46:33
15. Dengler ,LD, Capparelli ,EV, Bastian, JF, et al .Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease .*Pediatr Infect Dis j* 1998; 17:478 .
16. Salo , E, Pesonen ,I, Vilkkari ,J, et al . Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease .*J Pediatr* 1991;119:557 .
17. Newburger ,JW ,Takahashi ,M, Gerber , MA, et al .Diagnosis , treatment ,and long- term management of Kawasaki disease : a st
18. Suzuki, A, Kamiya T, N et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease :cardiac catheterizations of 1100 cases .*Pediatr cardiol* 1986;7:3

- 19..Nakamura,y,yashiro,M,Uehara,R,et al.Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease .pediatr Int 2004;46:33
- 20..Son ,MB,Gauvreau,K,Ma,et al.Treatment of Kawasaki disease :analysis of27 US Pediatric Hospitals from 2001 to 2006 .Pediatrics 2009;124:1
- 21..Furusho ,K , Kamiya ,T , Nakano, H ,et al.High-dose IVIG for Kawasaki disease .Lancet 1984;2:1055
- 22.Newburger , JW , Takahashi ,M , Burns , JC ,et al.The treatment of Kawasaki syndrome with intervenous gamma globulin .N Engl J Med 1986; 315:341.
- 23.Newburger , JW ,Saners , SP , Burns , JC , et al.Left ventricular contractility and function in Kawasaki syndrome .Circulation 1989;79:1237.
- 24.Belay,ED ,Maddox,RA ,Holman, RC ,et al.Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities :United States , 1994-2003.Pediatr Infect Dis J 2006;25:245 .
- 25.Yanarawa ,H, Tuohong ,Z , Oki ,I ,et al.Effects of gamma –globulin on the cardiac sequelae of Kawasaki disease . Pediatr Cardiol 1999;20:248 .
- 26.. Hiraishi S, Yashiro K, Oguchi K, Kusano S, Ishii K,Nakazawa K: Clinical course of cardiovascular involvement in the mucocutaneous lymph node syndrome: Relationbetween clinical signs of carditis and development of coronary arterial aneurysms. Am J Cardiol 1981;47:323-329
- 27.. Matsuura H, Ishikita T, Yamamoto S, Umezawa T, Ito R,Hashiguchi R, Saji T, Matsuo N, Takano M: Gallium-67 myocardial imaging for the detection of myocarditis in the acute phase of Kawasaki disease (mucocutaneous lymphnode syndrome): The usefulness of single photon emission computed tomography. Br Heart J 1987;58:385-392
- 28.. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ, Olsen EGJ, Schoen FJ: Myocarditis, a histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1987;1:3-14
- 29.Huang , GY ,Ma ,XJ ,Huang , M , et al. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Shanghai from 2002.
- 30.-Amer A Lardhi. Kawasaki disease: A university hospital experience. saudi journal of medicine&medical sciences . 2013 ; (1 )1: 35-39 .
31. Kato H, Ichinose E. .(Kawasaki disease: new and important problems in cardiology J Cardiogr. 1983 Sep;13(3):731-47.
- 32 . Zhonghua Er Ke Za Zhi..[Review and analysis of 283 cases of Kawasaki disease].Wang L, Lin Y, Su YZ, Wang Y, Zhao D, Wu TJ.Source Department of Internal Medicine, Capital Institute for Pediatrics, Beijing 100020, China . 2004 Aug;42(8):609-12
33. Laeknabladid. 2012 Feb;98(2):91-5.[Kawasaki disease in Iceland 1996-2005, epidemiology and complications].[Article in Icelandic]Olafsdottir HS, Oskarsson G, Haraldsson Á . Source University of Iceland.

34. . Harnden A<sup>1</sup>, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D.

**.Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogen***Pediatr Infect Dis J*. 2009 Jan;28(1):21-4s.

35. **Elisabeth ,Binder\*** , **Elke Griesmaier**, **Thomas Giner**, **Michaela Sailer-Höck**, and **Juergen Brunner**. Kawasaki disease in children and adolescents: clinical data of Kawasaki patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003–2012. *Pediatric Rheumatology* 2014; **12**:37

36. ا.د. سمير سرور . ( الاختلالات القلبية في داء كاوزاكي ، عوامل الخطورة ، الإنذار ) . مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية. المجلد الثلاثون ; العدد الأول - 2014