

## صرع در کودکان مبتلا به فلج مغزی

دکتر جواد آخوندیان دانشگاه علوم پزشکی مشهد - بیمارستان امام رضا (ع) - بخش کودکان

### خلاصه

این لپسی در ۱۵ تا ۶۰٪ کودکان فلج مغزی بروز می کند با این وجود سیر بالینی آن به خوبی مشخص نیست. در این مطالعه رتروسپکتیو شیوع، سیر و عاقبت این لپسی در کودکان CP صرعی بررسی شد. ۵۳ نفر از ۱۳۳ کودک مبتلا به فلج مغزی که طی سه سال (۱۳۷۶ تا پایان ۱۳۷۸) در کلینیک اعصاب اطفال بیمارستان امام رضا (ع) مراجعه کردند دچار این لپسی بودند. گروه کنترل ۷۰ کودک این لپتیک با تکامل عصبی ویزیت شده در همین مدت بود. این لپسی در کودکان کوادری پلژیک شایع تر بود. در مقایسه با گروه کنترل کودکان فلج مغزی در شروع این لپسی در سال اول تولد (۵۲٪ در مقابل ۶۵٪)، سابقه تشنجات نوزادی (۲۰٪ در مقابل ۲۲٪)، درمان چند دارویی (۳٪ در مقابل ۲۹٪) و درمان با داروهای ضد تشنج خط دوم (۲۷٪ در مقابل ۳۳٪) انسیدانس بالاتری داشتند. لذا این لپسی در کودکان CP شایع بوده و استفاده از داروی جدید ضد صرع و درمان جراحی می تواند در نهایت کنترل تشنج و کیفیت زندگی را در کودکان این لپتیک بهبود بخشد.

واژه های کلیدی صرع - این لپسی - تشنج - فلج مغزی - عقب ماندگی ذهنی

### مقدمه

همراهی تشنج و فلج مغزی قابل توجه است. حدس زده می شود ۱۵ تا ۶۰٪ کودکان مغزی (Cerebral Palsy, CP) از حملات تشنجی رنج می برند (۱). تشنج در نوع کوادری پلژیک، دی پلژیک و آنتوتیید کمترین شیوع را دارد. معهذ سیر بالینی صرع در کودکان فلج مغزی به خوبی مشخص نیست. عقب ماندگی ذهنی در کودکان CP بدون تشنج است (۲). در این مطالعه هدف بررسی جنبه های مهم این لپسی در کودکان CP در مقایسه با گروه شاهد بود.

### بیماران و روشها

در این مطالعه رتروسپکتیو، پرونده کودکان مبتلا به CP که به درمانگاه اعصاب اطفال بیمارستان امام رضا (ع) مشهد مراجعه کرده اند از سال ۱۳۷۶ لغایت ۱۳۷۸ مورد بررسی قرار گرفت. نکات مورد نظر در این کودکان شامل نوع CP، نوع تشنج، سن بروز، سابقه فامیلی تشنج، وجود تشنج نوزادی، تشنج پایدار، CT اسکن مغز، الکتروانسفالوگرام، استفاده از

داروهای ضد تشنج و عاقبت تشنج بود.

عوامل فوق در کودکان CP صرعی با گروه کنترل (کودکان صرعی با تکامل نرمال عصبی) که در این مدت به درمانگاه ارجاع شدند مقایسه گردید. موارد تشنج ناشی از تب و تشنج نوزادی از مطالعه حذف شدند.

### تعاریف

**فلج مغزی (CP):** یک ناتوانی حرکتی است که توسط صدمه غیرپیشرونده به مغز در حال رشد به وجود می آید (۳).

**صرع (Epilepsy):** به دو یا چند حمله تشنج تحریک نشده (unprovoked) با فاصله زمانی اطلاق می شود (۵).

**عاقبت (Outcome):** عاقبت خوب به کنترل بیش از یکسال، عاقبت متوسط به یکبار حمله صرع در ماه یا کمتر از آن و عاقبت بد به تشنجهای روزانه یا هفتگی اطلاق می شود (۶).

نوع این لپسی بر طبق تعریف انجمن بین المللی و طبقه بندی صرع و اختلالات تشنجی انجام گردید (۷).

برای تجزیه و تحلیل آماری تفاوت‌های بین دو گروه از تست‌های غیر پارامتریک Fisher's Exact و Chi-square استفاده شد.

### نتایج

از ۱۲۲ بیمار CP، ۶۹ نفر پسر و ۶۴ نفر دختر بودند. CP اسپاستیک داشتند که ۱۸ بیمار CP پلژیک (۱۲/۵٪)، ۱۲ بیمار کوادری پارزیک (۹٪)، ۵۵ بیمار دی پلژیک (۴۱/۳٪)، ۱ بیمار مونوپارزیک (۷٪)، ۲۱ بیمار هیپوتونیک (۱۵/۷٪)، ۲۰ بیمار آنتونید (۱۴/۹٪) و ۶ بیمار مختلط Mixed (۴/۵٪) بودند. شیوع اپی لپسی: اپی لپسی در ۵۲ کودک (۲۹/۸٪) مبتلا به CP وجود داشت و شیوع آن در نوع کوادری پلژیک بالاترین میزان بود. انسیدانس اپی لپسی بر حسب نوع CP متغیر است (جدول ۱).

**فاکتورهای دیگری که با شیوع اپی لپسی در CP ارتباط دارند عبارتند از:**

- اختلال ذهنی در کودکان CP با تشنج بیشتر از کودکان CP بدون تشنج است (۷۵/۵٪ به ۴۸/۷٪،  $P < ۰/۰۵$ ).
  - تشنج نوزادی در کودکان CP با تشنج حدود ۴ برابر کودکان CP بدون تشنج است (۲۰/۷۵٪ به ۵٪،  $P < ۰/۰۵$ ).
  - CT اسکن غیر طبیعی در بیماران CP با تشنج بیشتر از بیماران CP بدون تشنج است (۵۰/۹٪ به ۲۷/۵٪،  $P < ۰/۰۵$ ).
- فاکتورهای دیگر مانند جنس و سابقه فامیلی در بروز تشنج تأثیر

آماری نداشته است (جدول ۲).

۵۲ کودک مبتلا به CP دچار صرع بودند (۲۶ نفر دختر و ۲۷ نفر پسر). سن آنها بین ۴ ماه و ۱۱ سال متغیر و میانگین سنی ۵/۸ سال بود. گروه کنترل ۷۰ مورد صرع بدون فلج مغزی بودند (۲۹ نفر دختر و ۴۱ نفر پسر). سن آنها بین ۶ ماه تا ۱۶ سال متغیر و میانگین سنی ۸/۳ سال بود.

سن تظاهر تشنج: اپی لپسی در کودکان CP در سنین پائین‌تر نسبت به کودکان اپی لپتیک با تکامل مغزی نرمال شروع شده است. ۲۸ کودک (۵۲/۸٪ از بیماران CP) در مقایسه با ۱۳ کودک (۱۸/۵٪ از گروه کنترل) علائم اپی لپسی را در سن زیر یکسالگی نشان داده‌اند ( $P < ۰/۰۵$ ).

۸۸/۸٪ بیماران CP هیپوتونیک تشنج خود را قبل از سن یکسال بروز داده‌اند (۹ مورد) ( $P < ۰/۰۵$ ).

۸ بیمار با تشنجات نوزادی (۷۲/۷٪) و ۱۶ مورد با CT اسکن غیر طبیعی (۵۱/۸٪) حملات صرع را در سن زیر یکسالگی نشان داده‌اند (جدول ۳).

### نوع تشنج

در کودکان CP تشنج ژنرالیزه ۲۹ مورد (۶۶٪)، سندروم Lennox ۴ مورد (۷/۶٪)، تشنج ۴ مورد (۷/۶٪)، تشنج پلی مورف ۱۰ مورد (۱۹/۱٪)، در مورد گروه کنترل تشنج ژنرالیزه ۲۷ مورد (۵۲/۳۸٪)، پارشیل ۳۰ مورد (۲۲/۸٪)، تشنج پلی مورف ۲ مورد (۴/۲٪)، در مقایسه با گروه کنترل سندروم Lennox و تشنج‌های پلی مورف در گروه CP ۱۵ و تشنج پارسیل در گروه کنترل شایع‌تر بوده است ( $P < ۰/۰۵$ ) (جدول ۴).

جدول ۱ - شیوع اپی لپسی بر حسب فرم فلج مغزی

فرم فلج مغزی	فلج مغزی (%)	جمع کل
همی پلژی اسپاستیک	۱۰ (۵۵/۵۵)	۱۸
تراپلژی اسپاستیک	۹ (۷۵)	۱۲
هیپوتونیک	۹ (۴۲/۸۲)	۲۱
آنتونید	۳ (۱۵/۷۸)	۲۰
دی پلژیک اسپاستیک	۱۹ (۳۴/۵۴)	۵۵
مختلط	۳ (۵۰)	۶
مونوپارزی	۰	۱

جدول ۲ - عوامل مؤثر در پیدایش اپی لپسی در بیماران مبتلا به فلج مغزی

عامل مؤثر	فلج مغزی بدون اپی لپسی (n = 53)	فلج مغزی با اپی لپسی (n = 80)	P
پسر / دختر	۳۸/۴۲	۲۶/۲۷	NS
تشنجات نوزادی*	۴	۱۱	۰/۰۱۱
سنی اسکن غیر طبیعی*	۲۲	۲۷	۰/۰۱۶
سابقه فامیلی مثبت	۱	۲	NS
عقب‌ماندگی ذهنی*	۳۹	۳۹	۰/۰۴

جدول ۳ - توزیع موارد تشنج برحسب فرم فلج مغزی و سن شروع تشنج در مقایسه با گروه شاهد

سن (سال)	شاهد	مختلط	اتونید	هیپوتونیک	همی پلژی	تراپلژی	دی پلژی	جمع
کمتر از یک سال	۱۳	۲	۱	۸*	۵	۵	۷	۲۸*
۱ تا ۶ سال	۳۳	۱	۱	۱	۵	۴	۱۲	۲۴
بیشتر از ۶ سال	۲۲	۵	۱	۵	۵	۵	۵	۱

جدول ۴ - نوع تشنج در بیماران مبتلا به فلج مغزی در مقایسه با گروه شاهد

نوع تشنج	گروه فلج مغزی (%)	گروه شاهد (%)
ژنرالیزه	۳۱ (۵۹/۳)	۳۵ (۵۰)
پارسیل	۲ (۷/۶)	۳ (۳۲/۸)
اسپاسم شیرخواری	۲ (۳/۸)	۱
سندرم لنوکس*	۶ (۱۱/۴)	۱
تشنج پلیمرف*	۱۰ (۱۹/۱)	۳ (۴/۲)

کودکانی که درمان تک دارویی شدند در مقابل کودکان چند دارویی عاقبت بهتری داشتند (۲۹/۱٪ در مقابل ۲۷/۶٪) ( $P < 0.05$ ). سایر فاکتورها مانند اختلال ذهنی، تغییرات EEG و تشنجات نوزادی در عاقبت تشنج تأثیر آماری نداشت (جدول ۶).

وجود تشنجات نوزادی در ۱۱ کودک گروه مطالعه (۲۰/۷٪) در مقابل ۲ مورد (۴/۲۸٪) از گروه کنترل ( $P < 0.05$ ) و تشنج پایدار در ۲ مورد از گروه مطالعه (۲/۷٪) در مقابل هیچ مورد از گروه کنترل مشاهده شد.

### مصرف داروهای ضد تشنج

در ۲۹ مورد (۵۴/۷٪) از گروه مطالعه در مقابل ۲۴ مورد (۲۴/۲٪) از گروه کنترل از درمان چند دارویی استفاده شده است ( $P < 0.05$ ). در گروه مطالعه ۴۲ مورد (۷۹/۲٪) در حالیکه در گروه کنترل ۳۰ مورد (۲۲/۱٪) از داروهای خط دوم استفاده شده است ( $P < 0.05$ ).

### عاقبت تشنج

در این مطالعه پاسخ ۴۲ بیمار (۸۱٪) از گروه مطالعه و ۶۳ مورد (۹۰٪) از گروه کنترل قابل ارزیابی بود. از گروه مطالعه ۲۲ بیمار (۴۸/۸٪) در مقابل ۴۶ بیمار (۷۶٪) از گروه کنترل ( $P < 0.05$ ) به درمان پاسخ مناسب داشتند. در بین گروه مطالعه CP اتونید و سپس دی پلژی اسپاستیک بهترین عاقبت را داشتند. بدترین عاقبت را انواع هیپوتونیک و کوادری پلژیک داشتند (۵۷/۱٪) ( $P < 0.05$ ) (جدول ۵).

جدول ۵ - عاقبت تشنج در بیماران فلج مغزی در مقایسه با گروه شاهد

عاقبت تشنج	شاهد	مختلط	اتونید	هیپوتونیک	همی پلژی	تراپلژی	دی پلژی	جمع
خوب	۲۶*	۵	۳	۳	۳	۲	۱۵	۲۱*
کنترل جزئی	۱۳	۱	۵	۵	۳	۱	۷	۱۲
بد	۴*	۵	۵	۴	۱	۴	۱	۱۵
نامشخص	۷	۲	۵	۲	۳	۲	۱	۱۵

جدول ۶ - عوامل مؤثر بر عاقبت خوب تشنج

متغیر	P	عاقبت خوب تشنج
آتونیید در مقابل دیگر فرمهای فلج مغزی	NS	۴۵٪ در مقابل ۱۰۰٪
دی‌پلزی در مقابل دیگر فرمهای فلج مغزی	NS	۶۴٪ در مقابل ۵۵/۵۵٪
تکامل طبیعی مغزی در مقابل عقب‌ماندگی ذهنی	NS	۴۰/۶۲٪ در مقابل ۶۲/۵٪
عدم وجود تشنجات نوزادی در مقابل تشنجات نوزادی	NS	۲۸/۵۷٪ در مقابل ۵۶/۲۵٪
درمان تک‌دارویی در مقابل چنددارویی*	۰/۰۰۹	۲۹/۱۶٪ در مقابل ۷۳/۶۳٪
الکتروانسفالوگرام طبیعی در مقابل الکتروانسفالوگرام غیرطبیعی	NS	۴۱/۹۳٪ در مقابل ۳۳/۳۳٪

مانع اپی‌لپسی می‌شود نیاز به بررسی بیشتر دارد.

تشنج پایدار (Status epilepticus) در بیماران CP شایع‌تر است. در مطالعه‌ای ۸۸٪ حملات مکرر تشنج پایدار در کودکان مبتلا به اختلالات نورولوژیک زمینه‌ای گزارش شده است (۱۵). در این مطالعه دو مورد تشنج پایدار در کودکان CP وجود داشت و در گروه کنترل موردی مشاهده نشد.

کنترل حملات تشنج در کودکان CP مشکل‌تر از بیماری‌هایی است که تکامل مغزی طبیعی دارند و به این علت است که از درمان‌های چند دارویی یاداروهای خط دوم درمان استفاده می‌شود (۸). در این مطالعه درمان چند دارویی در بیش از نصف بیماران مبتلا به CP بکار رفته است. در مقابل فقط ۲۴٪ بیماران گروه کنترل نیاز به درمان چند دارویی داشتند. Kwong و همکاران (۸) در ۱۳٪ موارد و Aksu و همکاران (۱۱) در ۸٪ از درمان چند دارویی استفاده نموده‌اند.

۴۸٪ بیماران گروه مطالعه عاقبت خوب تشنج به مدت بیش از یکسال داشتند در مقابل ۷۶٪ از گروه کنترل و بهترین عاقبت مربوط به بیماران CP عاقبت بد تشنج داشتند یعنی روزانه یا هفتگی دچار تشنج می‌شدند در مقابل ۶/۲٪ گروه کنترل. بیشترین میزان مربوط به انواع هیپوتونیک و کوادری‌پلژیک بود.

در مطالعه Kwong عاقبت خوب در گروه مطالعه ۳۷٪ در مقابل ۹۰٪ در گروه کنترل و عاقبت بد نیز در ۳۴٪ در گروه نسبت به ۲٪ در گروه کنترل بوده است. در اینجا نیز انواع دی‌پلژیک اسپاستیک عاقبت خوب و کوادری‌پلژیک عاقبت بد داشتند (۸).

در مطالعه Delgado نیز این مطلب تأیید گردید (۱۲).

به نظر می‌رسد مطالعات وسیع‌تر جهت مشخص نمودن تعیین عاقبت تشنج در این کودکان ضروری باشد.

به‌طور خلاصه اپی‌لپسی در کودکان مبتلا به CP شایع است و شیوع آن با شدت CP و ناتوانی‌های همراه مرتبط است. درمان این کودکان نیز مشکل‌تر و اغلب چند دارویی است. البته عاقبت تشنج در انواع CP نیز متغایر است. امید است که بتوان با در دسترس قرار گرفتن داروهای جدید و نیز جراحی صرع کمک شایانی به این قبیل کودکان کرد.

انواع دیگر CP تشنج‌های ژنرالیزه شایع‌تر بود. در مطالعه Kwong و همکاران تشنجهای ژنرالیزه شیوع کمتری دارد در حالیکه شکل پلی‌مورف تشنج شایع‌ترین بوده است. وی اضافه می‌کند که اصولاً طبقه‌بندی اختلالات تشنجی در بیماران فلج مغزی مشکل است زیرا اولاً تشنج فوکل با سرعت ژنرالیزه می‌شود. ثانیاً اختلال هوشیاری ممکن است در یک حمله در بیماران مبتلا به معلولیت‌های زیاد کاملاً مشخص نیست. ثالثاً تمیز دادن بین انواع میوکلونیک، تونیک و آتونیک بدون استفاده از EEG در حین یا توسط Video EEG بسیار مشکل است (۸).

در مطالعه دیگر توسط Aksu تشنج فوکل یا ژنرالیزه ثانوی در بیماران فلج مغزی شایع‌تر بوده است (۱۲، ۱۱). به نظر می‌رسد علل ذکر شده بالا در تفاوت اعداد و ارقام نیز نقش داشته باشد.

در این مطالعه مشخص شد عقب‌ماندگی ذهنی در کودکان مبتلا به فلج مغزی و اپی‌لپسی شایع‌تر از بیماران اپی‌لپتیک بدون فلج مغزی است (۷۳/۵٪ در مقابل ۱۵/۷٪). در مطالعه Kwong و همکاران نیز این نتیجه عاید شده است (۸). Zafeiriou و همکاران نشان دادند که اپی‌لپسی فاکتور اصلی در عقب‌ماندگی ذهنی و در عدم پیشرفت حرکتی است (۱۰). سن شروع حملات اپی‌لپسی ارتباط نزدیکی با مشکلات عصبی دارد. یعنی کودکان مبتلا به فلج مغزی در سنین پائین‌تری دچار تشنج می‌شوند. در مطالعه ما ۲۸ کودک مبتلا به CP (۵۳٪) در سن زیر یکسالگی تظاهرات اپی‌لپسی را نشان دادند. در مقابل ۱۳ کودک (۱۸/۵٪) بدون مشکل عصبی حرکتی و ۱۶ مورد (۵۲٪) با اختلالات ساختمانی در CT اسکن مغز در زیر یکسالگی دچار تشنج شدند. وجود تشنج نوزادی یک فاکتور با ارزش در پیشگویی کودکان با اختلال نورولوژیک است (۱۴، ۱۳).

Mellitis و همکاران نشان دادند که احتمال بروز عقب‌ماندگی ذهنی، CP یا اپی‌لپسی پس از تشنجات نوزادی بین ۶۴ تا ۸۲٪ بوده است (۱۲). EEG جهت کشف این عاقبت بیشترین کمک را می‌کند (۱۴، ۱۳).

Zafeiriou و همکاران مشاهده کردند ۶۹٪ بیماران CP در سن کمتر از یکسالگی اولین حمله تشنجی را بروز داده‌اند (۱۰).

در مطالعه فعلی تشنجات نوزادی بسیار شایع‌تر از گروه کنترل بود. ولی اینکه آیا تجویز داروهای ضد تشنج کوتاه مدت جهت تشنج نوزادی

ABSTRACT

*Epilepsy in Children with Cerebral Palsy*

*J Akhundian, MD* Mashad University of Medical Sciences. Dept of Pediatrics

Epilepsy occurs in 15-60 % of children with cerebral palsy (CP). However, its clinical course is not well defined. This retrospective study reviews the prevalence, nature and prognosis of epilepsy in cerebral palsy. 53 of 133 children with cerebral palsy seen in the Neuropediatric Clinic in Mashhad Emam Reza Hospital between 1999 and 2001 had epilepsy.

A control group of 70 epileptic children with normal neurodevelopment status was seen during the same period. Epilepsy most commonly affected patients with spastic quadriplegia. When compared with controls, children with cerebral palsy had higher incidence of epilepsy with onset within the first year of age (52.8% vs 18.5%), a history of neonatal seizures (20.7% vs 4.2%), polytherapy (76.3% vs 29.1%) and treatment with second line antiepileptic drugs (79.2% vs 23.1%). Thus epilepsy is common in children with CP and the use of new antiepileptic drugs and surgical treatment might eventually improve both seizure control and quality of life in epileptic children with CP.

**Key words** Epilepsy, Cerebral palsy, Seizures

منابع

1. Aivardi J. Epilepsy of brain tumours and of other selected brain disorders. In: Aicardi J (ed): Epilepsy in Children (The International Review of Child Neurology). 2nd ed. Pp 350-1. Raven Press, New York 1994
2. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden 1954-70;64:193-200.
3. Uvebrant P. Hemiplegic cerebral palsy: Aetiology and outcome. Acta paediatr Scand Suppl 345: 5-100, 1988
4. Bax MCO. Terminology and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 6: 295-7, 1964
5. Commission in Epidemiology and prognosis of the International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 34: 592-6, 1993
6. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: A population study. Dev Med Child Neurol 38: 146-55, 1996
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 30: 389-99, 1989
8. Kwong KL, Wong SN, So KT. Epilepsy in children with cerebral palsy. Pediatr Neurol 19: 31-36, 1998
9. Hadjipanaysi A, Hadjichistodoulou C, Youroukas S. Epilepsy in patients with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 39(10): 659-63, 1997
10. Zaferiou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulas I. Characteristics and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy. J child Neurol. 14(5): 289-94, 1999
11. Aksu F. Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 32: 661-8, 1990
12. Delgado MR, Riela AR, Mills J et al: Discontinuation of antiepileptic drug treatment after two seizure-free years in children with cerebral palsy. Pediatrics 97(2): 192-7, 1996
13. Mellitis ED, Holden KR, Freeman JM. Neonatal seizures II: A multivariate analysis of factors associated with outcome. Pediatrics 70: 177-85, 1982
14. Ellenberg JH, Hirtiz DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children, Ann Neurol 15: 127-34, 1984
15. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL et al: Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study. Ann Neurol 35: 534-45, 1994