

بررسی عامل بیماری و خصوصیات اپیدمیولوژی و بالینی و پیامد نهایی کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب دار در مرکز آموزشی درمانی ۱۷ شهریور رشت

دکتر هومان هاشمیان (MD)^۱ - *دکتر معصومه منصوری (MD)^۱ - دکتر محمد مهدی کرم بین (MD)^۱ - دکتر سهیل سلطانی پور (MD)^۱ - دکتر یوسف قاسمی (PhD)^۱ - دکتر کامران نعمتی (MD)^۱ - دکتر مرتضی فلاح کرکان (MD)^۱

* معصومه منصوری: مرکز تحقیقات اختلالات رشد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: dr_mahtamansouri@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۰۷/۲۶ تاریخ ارسال: ۹۴/۱۰/۰۵ تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۸/۰۵

چکیده

مقدمه: انسفالوپاتی حاد به وضعیتی گفته می‌شود که عملکرد مغز به سرعت مختل می‌شود، و معمولاً به صورت کاهش سطح هوشیاری با بدون علائم نورولوژیک فوکل ظاهر می‌کند. از علل آن می‌توان به عفونت‌ها، تروما، مسمومیت‌ها، اختلالات متابولیک اشاره کرد. در این مطالعه به بررسی کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار بستری در مرکز آموزشی و درمانی ۱۷ شهریور رشت در سال‌های ۹۲ و ۹۳ از نظر علت و خصوصیات اپیدمیولوژیک و تظاهرات بالینی و پاراکلینیک و پیامد نهایی پرداختیم.

هدف: تعیین عامل بیماری و خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی و پیامد نهایی کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار در مرکز آموزشی درمانی ۱۷ شهریور رشت **مواد و روش‌ها:** این پژوهش از نوع گزارش موارد و به صورت مقطعی در سال‌های ۱۳۹۲ و ۱۳۹۳ در بیمارستان ۱۷ شهریور شهرستان رشت، صورت گرفت. در این مدت تمام کودکان ۲ ماهه تا ۱۴ ساله با مشکل انسفالوپاتی حاد تب‌دار وارد مطالعه شدند. کودکان با سابقه تروما به سر یا بیماری‌های زمینه‌ای متابولیک یا نورولوژیک از مطالعه خارج شدند. شرح حال دقیق و معاینه بالینی کامل شامل معاینه سیستم عصبی انجام شد و سپس، آزمایشات و ارزیابی‌های شمارش سلولی و کشت مایع مغزی نخاعی، تصویربرداری صورت گرفت. کلیه اطلاعات مربوط به آزمایش‌ها و همچنین سیر بیماری و پیامد نهایی در برگه چک لیست هر بیمار ثبت و وارد نرم افزار SPSS Ver 19 شد و با استفاده از آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار و...) و آزمون Fisher Exact test تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: ۲۷ بیمار (۶۳٪ پسر و ۳۷٪ دختر) وارد مطالعه شدند که بیشترشان در رده‌ی سنی بالاتر از ۳۶ ماه بودند. ۶/۲۵٪ از کودکان سردرد و ۵/۱۹٪ از کودکان نیز بیشتر از ۳ روز سابقه تب داشتند. ۷۴/۱٪ از کودکان تغییرات تعداد گلبول‌های سفید خون داشتند. کشت خون، کشت CSF، اسمیر CSF در هیچ یک از کودکان مثبت نبود. ۳۷٪ آنتروویروس در کشت ویروسی داشتند. ۲۲ نفر دچار تشنج شده بودند، ۷/۴٪ از کودکان بهبودی با عارضه پایدار داشتند و هیچ مورد فوت مشاهده نشد. عارضه پایدار کودکان به صورت Spastic Cerebral Palsy بود. ارتباط آماری معنی‌داری بین پیامدهای درمان در کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار با رده‌های سنی، فصل مراجعه، جنسیت و نتیجه آزمایش CSF مشاهده نشد ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: مطالعه ما نشان داد که در جامعه ما یک عامل مهم انسفالوپاتی حاد تب‌دار می‌تواند مربوط به عوامل ویروسی آنتروویروسی باشد.

کلید واژه‌ها: آنتروویروس / حمله‌های صرعی ناشی از تب / کودک

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و شش، شماره ۱۰۱، صفحات: ۲۹-۲۰

مقدمه

انسفالوپاتی حاد به وضعیتی گفته می‌شود که عملکرد مغز به سرعت مختل می‌شود، و معمولاً به صورت کاهش سطح هوشیاری با یا بدون علائم نورولوژیک فوکل بروز می‌کند (۱). بیماری‌های بسیاری از قبیل عفونت‌های ویروسی و باکتریال مغزی، سندرم ری، مالاریای مغزی و اختلالات الکترولیتی می‌تواند به صورت انسفالوپاتی تب‌دار حاد در کودکان بروز کند. اغلب نمی‌توان علت مشخصی را پیدا کرد و تشخیص احتمالی انسفالیت ویروسی گذاشته می‌شود (۲). انسفالیت حاد ویروسی بیشتر بروز غیرمعمولی از عفونت‌های

ویروسی است و بیشتر کودکان و بزرگسالان جوان را تحت تاثیر می‌گذارد و می‌تواند همراه با مرگ و میر و عوارض قابل توجه باشد. مطالعات اپیدمیولوژی بروز آن را بین ۲/۸ تا ۸/۸ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال برآورد کرده‌اند (۳ و ۴). اما بروز سالانه انسفالیت ویرال احتمالاً کمتر تخمین زده می‌شود، به خصوص در کشورهای در حال توسعه که مشکلات زیادی در تشخیص عامل پاتوژن وجود دارد (۵). انسفالوپاتی می‌تواند حاد یا مزمن، پیشرونده یا استاتیک باشد. علل انسفالوپاتی در کودکان عبارتند از: عفونت‌ها، تروما، مسمومیت‌ها، اختلالات

علل انسفالوپاتی‌ها و پاسخگویی مناسب ضروری است (۹). پزشک با چالش‌های درمان اورژانسی روبرو است و صرف وقت برای تشخیص علت و درمان آن نه تنها بقای بیمار را تضمین نمی‌کند بلکه می‌تواند عوارض طولانی مدت نورولوژی برای بیمار ایجاد کند (۸ و ۱۰). پزشکان باید براساس موقعیت‌های جغرافیایی، فصلی که در آن قرار دارند و اپیدمی‌های اخیر شرایط بیمار را ارزیابی کنند. درمان تجربی اولیه بعد از جمع‌آوری نمونه‌های خون و CSF باید صورت گیرد. درمان براساس پایش نزدیک و مداوم بالینی، همودینامیک و متغیرهای آزمایشگاهی همراه با تصویر برداری‌های مناسب می‌تواند به درمان بیمار و به کمترین میزان رساندن عوارض در چالش‌های پیش رو با انسفالوپاتی‌های تب دار کمک کند (۱۳).

داشتن اطلاعات کامل و کاربردی در مورد علل ایجاد انسفالوپاتی حاد تب‌دار و خصوصیات اپیدمیولوژی، بالینی و آزمایشگاهی آن‌ها، به فراهم آوردن امکانات تشخیصی و درمانی مناسب کمک می‌کند. مطالعه در خصوص انسفالوپاتی تب‌دار و علل آن، حتی در کشورهای در حال توسعه نیز در دوره‌های منظم زمانی انجام می‌شود در حالی که در کشور و استان ما تا به حال مطالعه مناسب و جامعی وجود نداشته است. با توجه به مشاهده موارد قابل توجه از انسفالوپاتی حاد همراه با تب در کودکان بستری در مرکز آموزشی و درمانی ۱۷ شهریور که با تشنج و گاه پیشرفت به سمت کما همراه بوده است و نبود اطلاعات کامل و کاربردی در مورد علل ایجاد انسفالوپاتی حاد تب‌دار و خصوصیات اپیدمیولوژی، بالینی و آزمایشگاهی آن‌ها در کشور و استان ما در این مطالعه، کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار بستری در مرکز آموزشی و درمانی ۱۷ شهریور رشت در سال‌های ۹۲ و ۹۳ را از نظر علت و خصوصیات اپیدمیولوژی و تظاهرات بالینی و پاراکلینیک و پیامد نهایی بررسی کرده‌ایم.

مواد و روش‌ها

این پژوهش از نوع گزارش موارد (Case Series) و به صورت مقطعی (Cross Sectional) در طول سال‌های ۱۳۹۲

متابولیک، غددی یا الکترولیتی، اختلالات ژنتیکی یا ایسکمی‌ها (۱-۱۱). انسفالوپاتی‌های سمی از قبیل انسفالوپاتی شیگلا، انسفالوپاتی روده‌ای و سندرم ری نیز به توجه ویژه‌ای نیازمند هستند (۲). عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS) مانند مننژیت باکتریال، مننژیت سلی و ... شایع‌ترین علت تب همراه با نشانه‌های بیماری CNS در کودکان هستند. میکروارگانیزم‌های بسیاری می‌توانند ایجاد این عفونت را نمایند و پاتوژن‌های اختصاصی شناسایی شده‌اند که به سن و وضعیت ایمنی میزبان و اپیدمیولوژی پاتوژن بستگی دارند. در مجموع، عفونت‌های ویروسی CNS، بسیار شایع‌تر از عفونت‌های باکتریال هستند که خود شایع‌تر از عفونت‌های قارچی و انگلی می‌باشند (۶). انسفالوپاتی همراه با تب که با علائم تب، تشنج و یا اختلال هوشیاری مشخص می‌شود، در کودکان ناشایع نبوده و می‌تواند سیر متفاوتی از بهبودی کامل تا درجاتی از اختلالات عصبی پایدار و حتی مرگ را نشان دهد. علل باکتریال آن بیشتر مواقع تشخیص داده شده ولی سایر علل آن از قبیل ویروس‌ها معمولاً بدون تشخیص قطعی باقی می‌مانند (۷). در بیماران تب‌دار، انسفالوپاتی می‌تواند ناشی از مکانیسم‌های موثر بر سیستم عصبی مرکزی به صورت مستقیم یا سیستمی عوارضی مثل هایپوگلیسمی، هایپوولمی، هایپرپرکسی، هایپوکسی، آنمی، نارسایی کبدی و کلیوی و خونریزی ایجاد نماید (۸ و ۱۰). انسفالوپاتی حاد جدی‌ترین عارضه عفونت‌های ویروسی کودکان مثل انفلوانزا و اگزانتیم سوییتوم می‌باشد که در کل جهان مشاهده شده ولی در شرق آسیا شایع‌تر بوده و هر ساله تعداد قابل توجهی از کودکان این نواحی به آن مبتلا می‌شود (۱۱).

انسفالوپاتی‌ها با پیامدهای ضعیف بالینی، مرگ و میرهای بالا و ایجاد عوارض شناختی و نورولوژی ثابت در کودکانی که زنده مانده‌اند، همراه است (۷ و ۱۲). تشخیص عامل اتیولوژی برای برنامه‌ریزی مداخلات درمانی مرتبط لازم است. راه‌های تشخیصی استاندارد برای تعیین اتیولوژی انسفالوپاتی‌ها آزمایش مایع مغزی نخاعی (CSF) در فاز حاد بیماری، انجام آزمون ELISA برای آنتی بادی IgM اختصاصی و یا شناسایی اسید نوکلئیک مربوط به بیماری است. سیستم مراقبت با کیفیت همراه با آزمایشگاه مناسب برای تشخیص

و ۱۳۹۳ در بیمارستان ۱۷ شهریور شهرستان رشت، صورت گرفت.

انسفالوپاتی حاد به صورت تب (درجه حرارت زیر بغلی بیش از ۳۷/۲ درجه سانتی‌گراد یا مقعدی بیش از ۳۸ درجه سانتی‌گراد) و اختلال هوشیاری (Glasgow Coma Scale 14 یا کمتر) با یا بدون تشنج یا نقص عصبی (حرکتی یا شنوایی) که بیش از ۲۴ ساعت (و کمتر از ۷ روز) (۱ و ۳) از شروع آن گذشته باشد، تعریف گردید.

شرایط ورود به مطالعه و خروج از آن همه کودکان ۲ ماهه تا ۱۴ ساله‌ای که در سال ۹۲ و ۹۳ با مشکل انسفالوپاتی حاد تب‌دار در مرکز آموزشی و درمانی ۱۷ شهریور رشت بستری شدند، وارد مطالعه شدند. کلیه کودکان مبتلا پس از سن نوزادی یعنی پس از یک ماهگی نیز، در بخش عفونی یا بخش مراقبت‌های ویژه بستری و وارد مطالعه شدند.

کودکانی که سابقه تروما به سر یا بیماری‌های زمینه‌ای متابولیک یا نورولوژیک از جمله اپی لپسی را داشتند، از مطالعه خارج شدند.

ابزار و روش گردآوری اطلاعات پس از پذیرش بیماران شرح حال دقیق و معاینه بالینی کامل شامل معاینه سیستم عصبی به عمل آمد. سپس، آزمایش‌ها و ارزیابی‌های زیر انجام شد: شمارش سلولی و کشت خون؛ سدیمان گلبول قرمز؛ بیوشیمی خون (قند، اوره و کراتینین، آنزیم‌های کبدی، الکتrolیت‌های خون)؛ آنالیز (سلول، پروتئین، قند، سیتولوژی)، اسمیر گرم و در موارد ضروری اسید فاست، و کشت مایع مغزی- نخاعی؛ گرافی قفسه سینه؛ الکتروانسفالوگرام، تصویربرداری (MRI یا CTscan) از مغز؛ آزمون واکنش زنجیره‌ای پلی مراز (PCR) از مایع مغزی- نخاعی برای آنروویروس‌ها و هرپس سیمپلکس تیپ ۱. نمونه‌های گرفته شده در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد (در صورت لزوم و حداکثر تا ۲۴ ساعت) نگهداری شده و در Cool box به آزمایشگاه دانشکده پرستاری- پیراپزشکی شرق گیلان، واحد میکروبیولوژی منتقل شده و در آن مرکز یا مورد آزمایش قرار گرفت یا در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

آزمون PCR و RT-PCR - نمونه‌های مربوط به CSF از بیمارستان با رعایت زنجیره سرما به آزمایشگاه دانشکده

پیراپزشکی شرق گیلان منتقل و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد یخچال (فریزر OPERON، کشور کره جنوبی) نگهداری شد. خارج کردن DNA و RNA ویروسی نمونه‌ها به وسیله کیت‌های نوکلئیک اسید فوق خالص (شرکت Roche applied science، کشور آلمان) طبق دستورالعمل مربوط به آن صورت گرفت. کنترل کیفی استخراج هر نمونه توسط دستگاه Nanodrop 2000c (شرکت Thermo Scientific، کشور ایالات متحده) انجام شد و غلظت DNA و RNA هر استخراج برای مراحل بعدی ثبت گردید. مراحل ساخت cDNA از RNA برای تشخیص آنروویروس‌ها توسط کیت Viva 2-steps RT-PCR Kit (شرکت Vivantis، کشور ایالات متحده آمریکا) طبق دستورالعمل شرکت و با توجه به غلظت RNA برای هر نمونه انجام شد. غلظت cDNA نمونه‌ها با استفاده از دستگاه Nanodrop اندازه‌گیری شد. PCR جهت تشخیص آنروویروس‌ها و ویروس هرپس سیمپلکس با استفاده از پرایمرهای اختصاصی (شرکت BIONEER، کشور آلمان) به وسیله دستگاه Eppendorf Mastercycler (شرکت Eppendorf، کشور آلمان) و کیت‌های PCR انجام شد. محصولات PCR توسط سیستم الکتروفورز افقی (شرکت BIO RAD، کشور ایالات متحده آمریکا) روی ژل آگار الکتروفورز شدند. جهت رنگ‌آمیزی DNA ژل آگار در محلول اتیدیوم بروماید قرار گرفت و متعاقب آن با استفاده از سیستم transilluminator (شرکت Vilber lourmat، کشور آلمان) نتایج مورد بررسی قرار گرفت و عکس ژل‌ها ذخیره شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها- کلیه اطلاعات مربوط به آزمایش‌ها و همچنین سیر بیماری و پیامد نهایی (بهبودی کامل، بهبودی با عارضه پایدار، و یا فوت) در برگه چک لیست هر بیمار ثبت و وارد نرم افزار SPSS Ver 19 شد و با استفاده از آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار و...) و آزمون Fisher Exact test داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

ملاحظات اخلاقی- از والدین کلیه کودکان مورد بررسی، رضایت کتبی و آگاهانه کسب گردید. اطلاعات هویتی بیماران محرمانه تلقی شده و کلیه درمان‌های استاندارد و ضروری به

انسفالوپاتی حاد تب‌دار به مرکز آموزشی درمانی ۱۷ شهریور رشت مراجعه نمودند و وارد مطالعه شدند. ۶۳٪ پسر بودند (جدول ۱) ۱۷ بیمار ساکن شهر بودند. تنها یک بیمار (۳/۷٪) سابقه تماس با حیوانات را ذکر کرد و هیچ یک از کودکان سابقه گزش حشرات و یا سابقه تماس با بیمار مشابه را نداشتند.

روال معمول برای بیماران انجام پذیرفت. هیچ‌گونه هزینه اضافی نیز از بیماران گرفته نشد.

نتایج

در طول سال‌های ۱۳۹۲ و ۱۳۹۳ در مجموع ۲۷ بیمار مبتلا به

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار

متغیر	تعداد (درصد)
جنس	پسر ۱۷ (۶۳)
	دختر ۱۰ (۳۷)
رده سنی (ماه)	۱۲-۲۴ ۶ (۲۲/۲)
	۲۴-۳۶ ۵ (۱۸/۵)
	۳۶-۴۸ ۸ (۲۹/۶)
	بیشتر از ۴۸ ۸ (۲۹/۶)
فصل ابتلاء	بهار ۱ (۳/۷)
	تابستان ۴ (۱۴/۸)
	پاییز ۱۲ (۴۴/۴)
	زمستان ۱۰ (۳۷)

$\pm 2/62$ روز بود. هیچ یک از کودکان اختلال یا نقص عصبی نداشتند (جدول ۲)

در بدو مراجعه به مرکز آموزشی درمانی تنها ۶/۲۵٪ از کودکان سردرد و ۵۱/۹٪ نیز بیشتر از ۳ روز سابقه تب داشتند و میانگین روزهای با تب در کودکان مورد مطالعه برابر ۱/۰۴

جدول ۲. ویژگی‌های بالینی کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار در بدو ورود

ویژگی‌های بالینی	روز	تعداد (درصد)
مدت زمان شروع تب تا مراجعه	۱	۳ (۱۱/۱)
	۲	۱۰ (۳۷)
	≥ 3	۱۴ (۵۱/۹)
علائم منته (تعداد، درصد)		۴ (۱۹)
مدت زمان شروع تب (انحراف معیار \pm میانگین (روز))		$1/04 \pm 2/62$
درجه حرارت زیر بغلی (انحراف معیار \pm میانگین) (سانتی‌گراد)		$0/43 \pm 38/46$
GCS * (انحراف معیار \pm میانگین)		$0/93 \pm 13/55$

* Glasgow Coma Scale

کشت CSF، اسمیر CSF در هیچ یک از کودکان مثبت نبود (جدول ۳). در بیوشیمی خون، هیپرناترمی در ۳ نفر، افزایش آنزیم‌های کبدی در ۴ نفر، افزایش اوره در ۱ نفر و در مایع مغزی نخاعی افزایش لنفوسیت در ۷ نفر، افزایش پروتئین در ۴ نفر و کاهش قند در ۳ نفر مشاهده شد.

یافته‌های آزمایشگاهی - ۷۴/۱٪ از کودکان دارای تغییر تعداد گلبول‌های سفید خون بودند و در میان ۲۰ بیمار دارای تغییر تعداد گلبول‌های سفید خون، ۱۹ بیمار (۹۵٪) لکوسیتوز و تنها یک مورد لوکوپنی بود (۵٪). ۲۹/۶٪ از کودکان دارای معیارهای بیوشیمی افزایش یافته خون بودند و کشت خون،

جدول ۳. یافته‌های آزمایشگاهی در کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار

متغیر	تعداد (درصد)
بیوشیمی خون	
طبیعی	۱۹ (۷۰/۴)
افزایش یافته	۸ (۲۹/۶)
کاهش یافته	۰
بیوشیمی CSF	
طبیعی یا منفی	۲۰ (۷۴/۱)
افزایش یافته یا مثبت	۷ (۲۵/۹)
تغییرات WBC	
ESR میانگین	۲۰/۸۱ ± ۶/۹۷

سابقه تماس با حیوان داشت، ۴ بیمار گرافی قفسه‌سینه غیرطبیعی داشتند که شواهد آزمایشگاهی مبتنی بر عامل بیماری‌زا بدست نیامد و ۱۷ بیمار تشخیص غیرقطعی داشتند که با توجه به نتایج بیوشیمی CSF، احتمالاً مننژیت و یا انسفالیت ویروسی از علل دیگر می‌باشد.

پیامد بیماری از ۱۰ بیمار که انتروویروس مثبت داشتند، ۹ نفر تشنج کردند و از ۱۷ بیمار منفی برای انتروویروس، ۱۳ نفر تشنج داشتند. در مجموع ۲۲ بیمار (۸۱/۴٪) دچار تشنج شدند. ۹۲/۶٪ از کودکان مورد نظر، بطور کامل درمان گردیدند و تنها ۷/۴٪ از کودکان بهبودی با عارضه پایدار داشتند و هیچ مورد فوت مشاهده نشد (جدول ۴) عارضه پایدار کودکان به صورت Spastic Cerebral Palsy بود.

تصویربرداری گرافی‌های قفسه‌سینه غیرطبیعی مشاهده شده، تنها دارای انفیلتراسیون بینابینی بودند. در بررسی گرافی قفسه‌سینه در کودکان مورد مطالعه مشخص گردید که تنها ۱۴/۸٪ از کودکان (۴ بیمار) دارای گرافی‌های غیرنرمال بودند و همچنین MRI یا CT-Scan مغز غیرطبیعی نبودند. الکتروانسفالوگرام ۴ کودک غیرطبیعی بود. مطالعات میکروبیولوژی مطالعات آزمایشگاهی ویروس‌شناسی روی CSF نشان داد ۳۷٪ (۱۰ بیمار) دارای نتیجه مثبت برای انتروویروس بودند. مطالعه PCR برای هرپس سیمپلکس در تمام کودکان منفی بود. سروتایپ انتروویروس نیز بررسی نشد زیرا هم هزینه زیادی داشت و هم تأثیری بر پروتوکل درمانی بیماران نداشت. عامل بیماری از ۲۷ بیمار مورد مطالعه علت مشخص برای ۱۰ بیمار انتروویروس‌ها بودند. یک بیمار

جدول ۴ پیامدهای درمان در کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار

پیامد درمان	تعداد (درصد)
بهبودی کامل	۲۵ (۹۲/۶)
بهبودی با عارضه پایدار	۲ (۷/۴)
فوت	۰ (۰)
جمع	۲۷ (۱۰۰)

بحث و نتیجه‌گیری

انسفالوپاتی التهاب پارانسیم مغز است و با تغییر در وضعیت هوشیاری، تب، سردرد، تشنج و یا علائم فوکل نورولوژیک خود را نشان می‌دهد (۱۴). اما بدون تشخیص عامل نوروتروپیک انسفالوپاتی یا تایید به وسیله‌ی آنالیز بافت

ارتباط آماری معنی‌داری بین پیامدهای درمان در کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار با رده‌های سنی (ماه) کودکان ($P=0/68$)، فصل مراجعه کودکان ($P=0/44$)، جنسیت کودکان ($P=0/69$) و نتیجه آزمایش CSF ($P=0/128$) مشاهده نشد.

۵۹/۶۶ درصد اطفال مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار در پسران مشاهده شد. البته در این مطالعه محدوده سنی اطفال مورد بررسی با مطالعه ما متفاوت بود و اطفال ۱ ماهه تا ۱۲ ساله بررسی شده بودند (۱۸). Liu و همکارانش در مطالعه خود اشاره می‌کنند که ۸۸٪ بیماران مبتلا به انسفالیت انتروویروسی زیر ۳ سال سن داشته‌اند (۲۳). در مطالعه‌ی Kolski و همکاران در کانادا ۵۰ بیمار کودک وارد مطالعه شدند که میانگین سنی آن‌ها ۶ سال بود و بیشتر موارد در فصل زمستان رخ داده بود (۲۴). در مطالعه‌ی ما ۳/۷٪ از کودکان سردرد، ۵۱/۹٪ بیشتر از ۳ روز سابقه تب داشتند و میانگین روزهای با تب $1/04 \pm 2/62$ روز بود. همچنین میانگین GCS نیز برابر $0/93 \pm 13/55$ بود و ۱۴/۸٪ از کودکان دارای علائم منزه بودند و هیچ یک از کودکان اختلال یا نقص عصبی نداشتند. ۸۱/۴٪ موارد دچار تشنج شدند. در مطالعه‌ی Kolski و همکاران بیشترین علائم مربوط به دستگاه تنفسی فوقانی بود و بعد از آن علائم گوارشی قرار داشت. تب در ۸۰٪ موارد دیده شد. تشنج در ۷۸٪ موارد اتفاق افتاد. در ۱۲ مورد استاتوس اپی لپتیکوس رخ داد. ۷۸٪ بیماران بر خلاف مطالعه‌ی ما دچار علائم فوکال نورولوژیک شدند (۲۴). در مطالعه‌ی Sahni و همکاران در سال ۲۰۱۲ در کودکان انسفالوپاتی حاد تب‌دار ۱۰۰ درصد موارد تب و تشنج، ۵۰٪ سفتی دسربره، ۸۰٪ موارد تاکی کاردی و تاکی پنه داشتند (۲۵). در مطالعه ما بیشتر بیماران لکوسیتوز و یک نفر لکوپنی داشت. کشت خون، کشت CSF، اسمیر CSF در هیچ یک از کودکان مثبت نبود. Sahni نیز در ۸۰ درصد موارد لکوسیتوز با فراوانی بیشتر نوتروفیلی مشاهده نمود. هیپوناترمی (۹۰٪)، هیپوکالمی (۵٪)، افزایش خفیف AST در ۳۰٪ و افزایش خفیف اوره در ۴۰٪ بیماران مورد مطالعه خود مشاهده نمود (۲۵). در مطالعه‌ی Fowler و همکاران لکوسیتوز در تقریباً تمام بیماران مشاهده شد. همچنین در ۵۵٪ موارد در مایع CSF بیماران پلئوسیتوز دیده شد که غلبه بر مونوسیت بود (۲۶). از سوی دیگر، با توجه به اینکه انسفالوپاتی حاد تب‌دار می‌تواند همراه با تشنج باشد و خود تب و تشنج یک گروه بیماری جدا از این مسئله است تشخیص این دو مقوله از یکدیگر امری به نسبت دشوار

مغزی، تشخیص آن احتمالی و براساس ویژگی‌های بالینی خواهد بود (۱۵). انسفالوپاتی حاد تب‌دار اصطلاحی است که به طور معمول برای موقعیت‌هایی که در آن وضعیت هوشیاری و ذهنی در حضور یا به دنبال دوره بیماری تب‌دار تغییر می‌کند به کار می‌رود (۷). راه ورود به CNS بین ویروس‌ها متفاوت است و برای بسیاری از ویروس‌ها مکانیسم‌های آن‌ها هنوز ناشناخته هستند. به نظر می‌رسد که ویروس‌ها می‌توانند هم از طریق هماتوزن و هم از طریق نورون‌ها وارد شوند (۱۶). بروز بالای انسفالوپاتی حاد در میان کودکان کوچک‌تر ممکن است ناشی از سیستم ایمنی نابالغ و نسبتاً بدون مواجهه آن‌ها باشد. در کودکان کوچک‌تر، تعداد سلول‌های خاطره پایین است و در مقایسه با بالغین و کودکان بزرگتر، توانایی‌شان در تولید سیتوکین‌ها در پاسخ به عفونت کمتر می‌باشد. کودکان کوچک‌تر هم مستعد عفونت‌های ویرال هستند و هم در مقایسه با بالغین در کنترل عفونت‌ها توانایی کمتری دارند (۱۷). انسفالوپاتی حاد تب‌دار، بین مناطق جغرافیایی متفاوت و حتی در یک منطقه در فصل‌های متفاوت ویژگی‌های متفاوتی دارد (۱۸). تعیین علل و زمینه‌های ایجاد انسفالوپاتی در بیماران در مناطق مختلف جغرافیایی می‌تواند در تشخیص زودرس، پیش‌گیری و اقدامات درمانی موثر واقع شود. تاکنون مطالعات متعدد و گسترده‌ای در نقاط مختلف دنیا به منظور تعیین عوامل ایجاد کننده‌ی انسفالوپاتی حاد تب‌دار در کودکان صورت گرفته است (۱-۱۱، ۱۳-۱۶ و ۱۸-۲۲) ولی در گیلان تاکنون مطالعه‌ای در این خصوص انجام نشده است. بنابراین این مطالعه با هدف ارزیابی اولیه این بیماری در ایران و استان گیلان اجرا گردید.

در مطالعه ما ۲۷ بیمار مبتلا به انسفالوپاتی حاد همراه با تب وارد شدند که از این تعداد ۱۷ نفر پسر و ۱۰ نفر دختر بودند و غالباً در رده‌های سنی ۴۸-۳۶ ماه بودند. بیشتر مراجعه‌ها در فصل پاییز بود. در مطالعه‌ی Beig و همکاران در هند ۸۷ کودک ۶ ماهه تا ۱۲ ساله مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین سنی آن‌ها ۴/۳۵ سال بود و نسبت جنسی مذکر به مونث ۱/۲۷ بود (۵). Bokade در مطالعه‌ای که در هندوستان طی سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۲ اجرا شد نسبت توزیع جنسی اطفال را تقریباً مشابه با مطالعه ما بیان نموده است به طوری که حدود

مطالعه حدود ۴۰٪ بیماران شواهد ابتلا به انتروویروس داشته‌اند (۲۹). چنین اشاره می‌شود که بیشتر یا مساوی ۶۰٪ مواردی که با تشخیص انسفالیت در بیمارستان بستری می‌شوند هیچ علتی برایشان پیدا نمی‌شود. با این وجود چنین بیان می‌شود که انتروویروس یکی از علل اصلی مننژیت آسپتیک می‌باشد و از ویروس‌های بسیار متداول یافت شده در بیماران انسفالیت می‌باشد. مطالعات در ایالات متحده و کشورهای دیگر شیوع انتروویروس را از کمتر از ۱٪ تا ۱۵٪ در کل موارد انسفالیت گزارش کرده‌اند (۳۰). با توجه به این نکته مشاهده می‌شود که شیوع این ویروس به عنوان عامل انسفالیت در کشور ما و حتی هندوستان بسیار بیشتر از کشورهای غربی می‌باشد. موقعیت جغرافیایی، عوامل محیطی، رعایت نکردن بهداشت شخصی و تماس بدون رعایت اصول بهداشتی می‌تواند از عوامل موثر بر این شیوع باشد. لازم به ذکر است برای مثال شیوع این عفونت با گرم شدن آب و هوا مخصوصاً در تابستان بیشتر می‌شود. این در حالیست که تابستان‌های گرم را به وضوح در ایران یا هندوستان می‌توان تجربه نمود. ما نشان دادیم که ۹۲/۶٪ از کودکان مورد نظر، بطور کامل درمان گردیدند و تنها ۷/۴٪ از کودکان بهبودی با عارضه پایدار داشتند. در مطالعه ما موردی از مرگ مشاهده نشد. ارتباط آماری معنی‌داری بین پیامدهای درمان در کودکان مبتلا به انسفالوپاتی حاد تب‌دار و جنسیت و رده‌های سنی (ماه) کودکان مورد مطالعه دیده نشد. ولی Bokade در مطالعه خود بیان می‌کند که بیشترین میزان مرگ و میر مربوط به دختران در سنین ۱ ماه تا ۳ سال می‌باشد (۱۸). در مطالعه‌ی Beig و همکاران ۵ مورد مرگ و ۲ مورد دچار عوارض بعد از درمان شدند. نتایج آن‌ها نشان داد که بین پیامد درمان در بیماران مبتلا به انتروویروس با GCS، سن و مرگ ارتباط معنی‌داری وجود داشت ولی ارتباطی بین جنسیت با آن وجود نداشت (۵). در مطالعه‌ی کتسوریانی و همکاران، ۳/۳٪ افراد دچار مرگ شدند. آن‌ها نشان دادند که نوزادان در معرض خطر بالای مرگ و میر قرار دارند و ابتلا به کوکساکسی ویروس B4 نسبت به اطفالی که مبتلا به انتروویروس شدند با نسبت شانس ۶/۵ برابر، خطر بالای مرگ و میر را در بر دارد (۳۱). احتمالاً نبود موردی از مرگ در بیماران ما مربوط به سویه یا

می‌باشد. تلاش‌هایی در این خصوص برای جداسازی این دو صورت گرفته است. متأسفانه براساس آزمایش‌های روتین نیز نمی‌توان به خوبی این موارد را از یکدیگر جدا کرد و در واقع کارآمدی لازم را ندارند. از ۲۷ بیمار مورد مطالعه علت مشخص برای ۱۰ بیمار انتروویروس‌ها بودند. یک بیمار سابقه تماس با حیوان داشت و ۴ بیمار گرافی قفسه سینه غیرطبیعی داشتند که شواهد آزمایشگاهی مبتنی بر عامل بیماری‌زا بدست نیامد و ۱۷ بیمار تشخیص غیرقطعی داشتند که با توجه به نتایج بیوشیمی CSF، احتمالاً مننژیت ویرال و یا انسفالیت ویروسی از علل دیگر می‌باشد. در مطالعه‌ی Beig و همکاران ۲۱/۸٪ موارد از بیماران دچار یک علت‌شناسی ویروسی بودند که در میان آن‌ها مشابه مطالعه‌ی ما شایع‌ترین علت انتروویروس-۷ در ۴۲/۱٪ موارد بود و بعد از آن سرخک و HSV-1، واریسلا زوستر و اورویون علل دیگر بودند (۵) Laman و همکاران به طور اختصاصی به بررسی ویروس هرپس انسانی، پیکورناویروس، انفلوانزا، ادنوویروس، فلاوی ویروس و باکتری پرداخته و برخلاف مطالعه‌ی ما انتروویروس‌ها را مطالعه نمودند. در این مطالعه شایع‌ترین ویروس یافت شده در بین بیماران ویروس هرپس انسانی (HHV) بود. در این مطالعه عفونت دنگ و انتروویروس شایع نبود و اصلاً موردی از ابتلا به آدنوویروس و آنفلوانزا مشاهده نشد (۲۷). شوبارت و همکارانش نیز نتایج مشابه لامن گزارش نموده‌است (۲۸). در مطالعه‌ی Fowler و همکاران پلئوسیتوز در CSF در ۵۹٪ موارد دیده شد. در دو بیمار عفونت با HSV گزارش شد که همزمان با میکوپلاسما پنومونیه، ویروس EBV و انفلوانزای تیپ A همراه بودند (۲۶). کومار و همکارانش در مطالعه‌ای به بررسی اپیدمی انسفالیت در سال ۲۰۰۸ شهر اوتار هندوستان پرداخته است. ایشان مایع مغزی-نخاعی ۹۰ بیمار را بررسی کردند. در ۴۱/۱۱٪ موارد یعنی ۳۷ بیمار RNA انتروویروس توسط PCR شناسایی شد. کوکساکسی ویروس B5 و اکوویروس ۱۹ ویروس‌های شایع در این اپیدمی شناسایی شدند. اگرچه کومار در یک اپیدمی مطالعه خود را اجرا کرده بود ولی در کل مشاهده می‌شود که درصد یافت شده در این مطالعه با مطالعه ما همخوانی داشته و می‌توان بیان نمود که در هر دو

مطالعاتی با حجم نمونه بزرگتر و در سطح کشور و به صورت چند مرکزی و با دقت در تعیین نوع سروتایپ یا سویه شناسی ویروس‌ها و استفاده از روش‌های به روز مانند PCR پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از کارکنان محترم آزمایشگاه دانشکده پیراپزشکی شرق گیلان و مرکز آموزشی درمانی ۱۷ شهریور شهرستان رشت اعلام می‌دارند. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

همان سروتایپ انتروویروس مبتلاکنندگان اطفال می‌باشد که تظاهرات و عوارض خطرناک را به همراه نداشته است. البته مراجعه بهنگام طفل و درمان سریع و به موقع نیز از مواردی است که احتمالاً در کاهش میزان مرگ و میر در این مطالعه نقش داشته است. مطالعه ما نشان داد که در جامعه ما یک عامل مهم انسفالوپاتی حاد تب‌دار می‌تواند مربوط به عوامل ویروسی انتروویروسی باشد که لازم است جهت بررسی‌های لازم پیشگیرانه و آموزش‌های لازم به آن اقداماتی هرچه سریع‌تر انجام شود. حجم نمونه‌ی این مطالعه نسبت به مطالعات مشابه کمتر بود که جهت ارتقای دقت مطالعه انجام

منابع

- Ginsberg L, Compston D A. Acute encephalopathy: diagnosis and outcome in patients at a regional neurological unit. *Q J Med* 1994; 87(3): 169-80.
- Karmarkar S A , et al. A study of acute febrile encephalopathy with special reference to viral etiology. *Indian J Pediatr* 2008;75(8): 801-5.
- Davison K L , et al. Viral encephalitis in England, 1989-1998: what did we miss? . *Emerg Infect Dis* 2003;9(2): 234-40.
- Rantala, H, Uhari M. Occurrence of childhood encephalitis: a population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(7): 426-30.
- Beig F K , et al. Etiology and clinico-epidemiological profile of acute viral encephalitis in children of western Uttar Pradesh, India. *Int J Infect Dis* 2010;14(2): e141-6.
- Prober C . Central nervous system infections. In: Nelson Text book of pediatrics. 19 ed. Philadelphia; Saunders ,2011.
- Anga G , et al. The aetiology, clinical presentations and outcome of febrile encephalopathy in children in Papua New Guinea. *Ann Trop Paediatr* 2010; 30(2): 109-18.
- Bansal A , et al. Non traumatic coma. *Indian J Pediatr* 2005; 72(6): 467-73.
- Hills S , et al. Evidence and rationale for the World Health Organization recommended standards for Japanese encephalitis surveillance. *BMC Infect Dis* 2009;9: 214.
- Kabilan L , et al. Japanese encephalitis in India: an overview. *Indian J Pediatr* 2004; 71(7): 609-15.
- Mizuguchi M , et al. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007;186: 45-56.
- Gwer S , et al. Childhood acute non-traumatic coma: aetiology and challenges in management in resource-poor countries of Africa and Asia. *Paediatr Int Child Health* 2013; 33(3): 129-38.
- Yeolekar M E, Trivedi TH. Febrile encephalopathy: challenges in management. *J Assoc Physicians India* 2006;54: 845-7.
- Whitley R. Infectious diseases. 2 ed. Viral infections of the central nervous system. 2004, London: Mosby.
- Glaser C A , et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43(12): 1565-77.
- David G , Joseph R B, Avindra N. Neuropathogenesis of Viral Infections, in *Clinical Neurovirology*. Newyork; Informa Healthcare, 2003.
- Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr* 2012; 101(2): 120-7.
- Bokade C , et al. Acute febrile encephalopathy in children and predictors of mortality. *J Clin Diagn Res* 2014;8 (8): c09-11.
- Granerod J , et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(12): 835-44.
- Le V T , et al. Viral etiology of encephalitis in children in southern Vietnam: results of a one-year prospective descriptive study. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4(10): e854.
- Lesnicar G , et al. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(7): 612-7.
- Ward K N , et al. Herpes simplex serious neurological disease in young children: incidence and long-term outcome. *Arch Dis Child* 2012; 97(2): 162-5.
- Liu X J , et al. [Clinical features and treatment of serious brainstem encephalitis caused by enterovirus 71 infection]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009;11(12): 967-9.
- Kolski H , et al . Etiology of acute childhood encephalitis at The Hospital for Sick Children, Toronto, 1994-1995. *Clin Infect Dis* 1998;26(2): 398-409.
- Sahni G S. Recurring epidemics of acute encephalopathy in children in Muzaffarpur, Bihar. *Indian Pediatr* 2012; 49(6): 502-3.

26. Fowler A, et al. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12(6): 484-90.
27. Laman M, et al. Cryptococcal meningitis in immunocompetent Papua New Guinean children. *Trop Doct*, 2010. 40(1): 61-3.
28. Schubart C D, et al. Role of viruses in Kenyan children presenting with acute encephalopathy in a malaria-endemic area. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75(6): 1148-50.
29. Kumar A, et al. An epidemic of encephalitis associated with human enterovirus B in Uttar Pradesh, India, 2008. *J Clin Virol* 2011;51(2): 142-5.
30. Fowlkes A L, et al. Enterovirus-associated encephalitis in the California encephalitis project, 1998-2005. *J Infect Dis* 2008;198(11): 1685-91.
31. Khetsuriani N, et al. Neonatal enterovirus infections reported to the national enterovirus surveillance system in the United States, 1983-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(10): 889-93

Determination of Etiologic, Epidemiologic and Clinical Characteristics and Outcome of Children with Acute Febrile Encephalopathy in Rasht, 17-Shahrivar hospital

Hashemian H (MD)¹- Mansoori M (MD)¹- Karambin M (MD)¹- Soltanipour S (MD)¹- Ghasemi Y (Ph.D)¹- Nemati K (MD)¹- Fallah Karkan M (MD)¹

*Corresponding Address: Mansoori M (Pediatric Growth Disorders Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Email: dr_mahtamansouri@yahoo.com

Received: 18/Oct/2015 Revised: 26/Dec/2015 Accepted: 26/Oct/2016

Abstract

Introduction: Acute encephalopathy is a condition in which brain function deteriorates rapidly and usually presents with loss of consciousness with or without focal neurologic symptoms. Some of its causes are infections, trauma, toxicities, and metabolic disorders and so on

Objective: To evaluate etiologic, epidemiologic, clinical and para-clinical characteristics and outcomes in children with acute febrile encephalopathy during 2013-2014 in educational and remedial 17-Shahrivar hospital, Rasht.

Materials and Methods: This is a case series and cross sectional study performed during 2013-2014 in 17-Shahrivar hospital, Rasht. All of children between 2 month and 14 years old with acute febrile encephalopathy enrolled in the study. Children with head trauma history or history of underlying metabolic or neurologic disease were excluded. Exact history was taken and clinical examination of neurologic system was done; Then laboratory examinations and related evaluation such as: Cell count and cerebro-spinal fluid, imaging and so on were performed. All of information was fulfilled in a checklist and data was entered in SPSS Ver 19 and analyzed with descriptive tests and Fisher Exact Test .

Results: Twenty seven children including 63% male and 37% female were entered in the study which most of them were more than 36 month old. 6.25% of them had headache and 51.9% of them had history of fever for more than 3 days of fever. 74.1% of them had white blood cell changes. Blood, cell count and Cerebro Spinal Fluid(CSF) culture and CSF smear were not positive in any children. 37% of results were enterovirus in viral culture. Twenty two patients had seizure, 4/7% of the children had improved with permanent side effect and none of them were died. Persistent complication of them was spastic cerebral palsy. There was no significant relation between treatment outcome and age group, season, gender and laboratory result of CSF (P>0.05).

Conclusion: Our results showed that in our population one of important cause of acute febrile encephalopathy can be associated with enterovirus factors

Conflict of interest: none declared.

Key words: Child \ Entrovirus \ Seizures, Febrile

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 101, Pages: 20-29

Please cite this article as: Hashemian H, Mansoori M, Karambin M, Soltanipour S, Ghasemi Y, Nemati K, Fallah Karkan M. Determination of Etiologic, Epidemiologic and Clinical Characteristics and Outcome of Children with Acute Febrile Encephalopathy in Rasht, 17-Shahrivar hospital. J of Guilan Univ of Med Sci 2017; 26(101):20-29. [Text in Persian]