

اپیدمیولوژی آنسفالیت کودکان در مشهد

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۴/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۵/۰۱

خلاصه

مقدمه

آنسفالیت از علل نسبتاً ناشایع بستری در بخش‌های کودکان است که با عوارض ناتوان‌کننده درازمدت همراه است. هدف از مطالعه حاضر تعیین فراوانی و علت شناسی آنسفالیت در بخش اعصاب کودکان بیمارستان قائم مشهد است.

روش کار

مطالعه حاضر یک تحقیق گذشته‌نگر توصیفی درباره کودکانی است که با تشخیص آنسفالیت (در بازه زمانی فروردین ۱۳۸۷ تا شهریور ۱۳۹۳) از بخش نورولوژی کودکان بیمارستان قائم مشهد (تنها بخش نورولوژی کودکان در شرق کشور) مرخص شده‌اند. اطلاعات از طریق مراجعه به پرونده بیماران به دست آمده است. تنها آزمایش ویروس‌شناسی به کار گرفته شده در این مطالعه HSV PCR مایع نخاعی می‌باشد. برای تعیین میزان عوارض عصبی آنسفالیت، با خانواده بیماران (در دسترس) تماس تلفنی گرفته شد و پرسشنامه مربوط به عوارض تکمیل شد.

نتایج

در مدت ۶ سال و ۵ ماه، ۵۵ کودک با تشخیص آنسفالیت از بخش اعصاب کودکان مرخص شدند که میانگین سنی آن‌ها ۴ سال و ۱۰ ماه بود و ۵۱٪ پسر و ۷۴٪ ساکن شهر بودند. کمترین فراوانی آنسفالیت در بهار مشاهده شد (۱۴٪). پلئوسیتوز مایع نخاع ($WBC > 5mm^3$) در ۴۱٪ موارد وجود داشت. HSV PCR مایع نخاع در ۴۹٪ بیماران انجام شد که در ۳ بیمار مثبت بود. علت‌های آنسفالیت در این بررسی عبارتند از: *ADEM ۱۶٪، ویروس تب‌خال (HSV) ۱۶٪ که موارد PCR مثبت ۵٪ (مورد قطعی) و ۱۱٪ با PCR منفی (مورد محتمل)، آنسفالیت آبله‌مرغان ۳٪ و ۶۳٪ ناشناخته. آسیکلویر در ۲۰٪ بیماران در طول بستری تجویز نشد. شروع آسیکلویر در اولین بیمارستان در ۷۷٪ موارد بود.

نتیجه‌گیری

ADEM شایع‌ترین علت آنسفالیت کودکان در خراسان است. متخصصین کودکان خراسان در اکثر موارد در مواجهه ابتدایی با کودک مبتلا به آنسفالیت، آسیکلویر را شروع می‌کنند.

کلمات کلیدی

آنسفالیت، آنسفالیت هرپسی، آسیکلویر، کودک
پی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

محمد سعید ساسان^۱

فرح اشرف زاده^۲

لیدا جراحی^۳

سوری کاویانی*^۴

۱-دانشیار بیماری‌های عفونی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۲-استاد بیماری‌های اعصاب کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳-دانشیار پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۴-پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

* آدرس نویسنده مسول

دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، شبکه بهداشت و درمان شهرستان جاجرم

تلفن: ۰۹۱۰۵۱۲۱۵۶۷

Email: kavianisoori87@gmail.com

مقدمه

آنسفالیت یا التهاب پارانشیم مغز یک بیماری جدی و پر عارضه در کودکان می‌باشد که عوامل متعددی می‌توانند در ایجاد آن نقش داشته باشند. آنسفالیت هرپسی شایع‌ترین آنسفالیت کشنده‌ی تک گیر در سراسر جهان است و با توجه به موثر بودن داروی ضد ویروسی آسیکلوویر، تشخیص و درمان سریع بیماری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و با بهبود ۷۰٪-۳۰٪ همراه می‌باشد (۱-۲) هدف مطالعه حاضر بررسی اپیدمیولوژی آنسفالیت در بخش اعصاب کودکان بیمارستان قائم مشهد است.

روش کار

در این مطالعه بیمارانی که در بازه زمانی فروردین ۱۳۸۷- شهریور ۹۳ با تشخیص آنسفالیت از بخش اعصاب کودکان بیمارستان قائم (عج) مشهد (تنها بخش نورولوژی کودکان در شرق کشور) ترخیص شده‌اند وارد مطالعه شدند.

"آنسفالیت" در این مطالعه عبارت است از: اختلال حاد عملکرد سیستم عصبی مرکزی، که بیش از ۲۴ ساعت طول کشیده، و با افزایش گلبول‌های سفید مایع نخاع ($WBC > 5 \text{ mm}^3$) یا ضایعه فوکال در MRI یا EEG همراه باشد، به شرط اینکه کشت CSF (از نظر باکتری‌های معمول) منفی باشد.

منظور از "اختلال عملکرد سیستم عصبی" وجود هر کدام از علائم بالینی ذیل است: کاهش هوشیاری (حداقل خواب آلودگی)، اختلال رفتاری، تشنج مکرر یا طول کشیده (بیشتر از ۲۰ دقیقه)، علائم فوکال عصبی شامل آفازی، آتاکسی، همی پارزی.

"آنسفالیت هرپسی قطعی" عبارت است از: علائم بالینی ویا MRI یا EEG به نفع آنسفالیت هرپسی، به همراه HSV PCR مثبت مایع نخاع.

"آنسفالیت هرپسی محتمل" عبارت است از علائم بالینی و MRI یا EEG، به نفع آنسفالیت هرپسی و HSV PCR منفی مایع نخاع (۳).

معیارهای ورود مطالعه شامل: تشخیص آنسفالیت، سن ۱۸-۰ سال، پرونده کامل. در صورت عدم شرایط فوق بیماران از مطالعه خارج شدند.

نتایج

در مدت ۶ سال و ۵ ماه (فروردین ۸۷ - شهریور ۹۳)، ۵۵ بیمار با تشخیص نهایی آنسفالیت از بخش اعصاب کودکان بیمارستان قائم (عج) ترخیص شدند. میانگین سنی بیماران ۴ سال و ۱۰ ماه و محدوده سن ۳ ماه تا ۱۳ سال بود و ۵۰٪ آن‌ها پسر بودند که ۷۴٪ بیماران مبتلا به آنسفالیت ساکن مناطق شهری بودند. از نظر شیوع فصلی کم‌ترین میزان فراوانی آنسفالیت در فصل بهار (۱۴٪) بود، پراکندگی در سایر فصول یکسان بود. پلئوسیتوز مایع مغزی نخاعی در ۲۳ بیمار (۴۱٪) وجود داشت. در ۲۷ بیمار (۴۹٪) HSV PCR مایع مغزی نخاعی انجام شده بود که در ۳ نفر از آن‌ها (۱۱٪) مثبت بود. علاوه بر این در ۶ بیمار (۱۱٪) علائم بالینی و MRI یا EEG، به نفع آنسفالیت هرپسی بود اما HSV PCR منفی بود (آنسفالیت هرپسی محتمل). مطالعه حاضر نشان داد انسیدانس آنسفالیت ۴/۲ در میلیون کودک زیر ۱۵ سال، آنسفالیت هرپسی قطعی ۰/۲۵ در میلیون و محتمل ۰/۵ در میلیون در سال بود. (جمعیت کودکان زیر ۱۵ سال در مجموع خراسان شمالی، رضوی و جنوبی ۲ میلیون در سال ۹۰ می‌باشد).

در مجموع از ۵۵ بیمار مبتلا به آنسفالیت، "آنسفالیت هرپسی قطعی" ۳ مورد (۵٪)، آنسفالیت هرپسی محتمل، ۶ مورد (۱۱٪)، ADEM ۹ مورد (۱۶٪) و آنسفالیت به دنبال آبله‌مرغان ۲ بیمار (۳٪) بودند.

در بیماران مورد قطعی آنسفالیت هرپسی در بدو بستری در تمامی بیماران تب وجود داشت و تشنج و کاهش هوشیاری در ۶۶٪ مشاهده شد. جداول ۱-۲ یافته‌های بالینی و پاراکلینیک بیماران را نشان می‌دهند.

جدول ۱. یافته های بالینی مبتلایان به آنسفالیت بستری در بخش

نورولوژی کودکان بیمارستان قائم مشهد

	تب	تنج	کاهش هوشیاری	اختلال رفتاری
آنسفالیت	۳۰ (%۶۸)	۳۲ (%۷۲)	۳۰ (%۶۸)	۵ (%۱۱)
آنسفالیت هرپسی	۳ (%۱۰۰)	۲ (%۶۶)	۲ (%۶۶)	۰
آنسفالیت قطعی	۴ (%۶۶)	۵ (%۸۳)	۳ (%۵۰)	۲ (%۶۶)
آنسفالیت هرپسی				
آنسفالیت احتمالی				

جدول ۲. یافته های پاراکلینیک مبتلایان به آنسفالیت بستری در بخش

نورولوژی کودکان بیمارستان قائم مشهد

	آنسفالیت	هرپس قطعی	هرپس محتمل	ADEM	POST CHICKEN POX
تعداد	۵۵	۳ (%۵)	۶ (%۱۱)	۹ (%۱۶)	۲ (%۳)
وجود پلیسیتوز مایع نخاع	۲۳ (%۴۱)	۲	۳	۰	۰
انجام شده	۳۷ (%۶۷)	۳	۶	۶	۰
طبیعی	۲۰	۱	۳	۰	۰
ادم منتشر مغزی	۱	۰	۰	۰	۰
تغییر سیگنال در لوب تمپورال	۴	۱	۳	۰	۰
تغییر سیگنال در سایر لوب ها	۱۲	۱	۰	۶	۰
امواج کند منتشر	۲۴	۱	۲	۱	۰
ضایعه تمپورال	۵	۱	۴	۰	۰

آسیکلوویر در ۴۴ بیمار (۸۰٪) تجویز شده بود که شروع آسیکلوویر در اولین بیمارستان در ۳۴ بیمار (۷۷٪) بود. از ۳ بیمار با تشخیص قطعی آنسفالیت هرپسی در ۲ بیمار و از ۶ بیمار با تشخیص احتمالی آنسفالیت هرپسی در ۴ بیمار، آسیکلوویر در اولین بیمارستان شروع شده بود.

شروع آسیکلوویر بلافاصله پس از بستری در ۹ بیمار (۲۰٪) بود. در سایر بیماران در جدول ۳ ذکر شده است. در هر ۳ بیمار مورد

قطعی آنسفالیت هرپسی آسیکلوویر با ۲ روز تأخیر از زمان بستری در اولین بیمارستان شروع شده بود و از ۶ بیمار مورد محتمل آنسفالیت هرپسی در ۲ بیمار بدون تأخیر، در ۲ بیمار با ۲ روز تأخیر و در ۲ بیمار مابقی با ۳ روز تأخیر از زمان بستری در اولین بیمارستان، آسیکلوویر شروع شده بود.

جدول ۳. فاصله زمانی شروع آسیکلوویر از زمان بستری در اولین بیمارستان

درصد فراوانی بیماران	تعداد بیماران	فاصله شروع آسیکلوویر از زمان بستری
۲۰٪	۹	بلافاصله
۱۸٪	۸	۱ روز
۲۹٪	۱۳	۲ روز
۱۳٪	۶	۳ روز
۶٪	۳	۴ روز
۴٪	۲	۵ روز
۴٪	۲	۶ روز
۲٪	۱	۷ روز

۵۸٪ بیماران با تشخیص آنسفالیت هنگام ترخیص بهبودی کامل داشتند. در پیگیری پس از ترخیص در ۳۰ بیمار به دلیل عدم امکان برقراری تماس با والدینشان اطلاعی در دست نمی باشد. در جداول ۴ و ۵ وضعیت بالینی مبتلایان به آنسفالیت هنگام ترخیص و پیگیری پس از ترخیص (حدود ۵ سال) ذکر شده است.

جدول ۴. وضعیت بالینی بیماران آنسفالیت بستری در بخش نورولوژی

کودکان هنگام ترخیص

بهبودی کامل	بهبودی نسبی	عارضه دار
۳۲	۱۲	۱۰
۵۸٪	۲۱٪	۱۸٪

جدول ۵. وضعیت بیماران آنسفالیت کودکان بستری در بخش نورولوژی

هنگام پیگیری پس از ترخیص از بیمارستان (حدود ۵ سال)

بهبودی کامل	فوت	صرع	تاخیر تکاملی
۱۵	۲	۴	۴
۶۰٪	۸٪	۱۶٪	۱۶٪

بحث

مطالعه ما نشان داد انسیدانس آنسفالیت ۴/۲ در میلیون کودک زیر ۱۵ ساله در سال، آنسفالیت هرپسی قطعی ۰/۲۵ در میلیون و محتمل ۰/۵ در میلیون در سال بود. (جمعیت کودکان زیر ۱۵ سال در مجموع خراسان شمالی، رضوی و جنوبی ۲ میلیون در سال ۹۰ می باشد) در حالیکه براساس مطالعه انگلستان انسیدانس آنسفالیت در کودکان ۱۰/۵ - ۱۳/۸ در صد هزار کودک در سال است و انسیدانس سالانه آنسفالیت هرپسی ۱ در ۲۵۰ هزار - ۱ در ۵۰۰ هزار کودک در سال می باشد (۴).

مطالعه ما نشان داد در سال حدوداً ۸/۵ کودک مبتلا به آنسفالیت و یک بیمار آنسفالیت هرپسی محتمل و هر ۲ سال یک بیمار مورد آنسفالیت هرپسی قطعی در بخش نورولوژی کودکان بستری می شوند که مشابه مطالعه انگلستان می باشد که گزارش کرده بود در یک بیمارستان سطح ۳ سالانه ۱۰-۸ کودک با آنسفالیت بستری می شوند (۴).

در این مطالعه میزان بروز تشنج در ۷۲٪ از بیماران مبتلا به آنسفالیت مشاهده شد که در مطالعه بابل ۳۴٪، مشهد ۳۸٪، اسپانیا ۶۷٪، کانادا ۷۸٪ می باشد (۵-۸). کاهش هوشیاری در ۶۸٪ از بیماران مشاهده شد که در مطالعه بیمارستان مفید تهران ۳۸٪، بابل ۲۸٪، مشهد ۳۸٪، اسپانیا ۸۶٪، کانادا ۴۷٪ می باشد (۵-۹). در این مطالعه ۴۱٪ از بیماران در آنالیز مایع مغزی نخاعی پلئوسیتوز CSF داشتند که در مطالعه تهران ۹۴٪، مشهد ۱۰۰٪ و کانادا ۴۱٪ می باشد (۶، ۸-۹).

در مجموع از ۵۵ بیمار مبتلا به آنسفالیت ۵٪ مورد قطعی آنسفالیت هرپسی، ۱۱٪ مورد محتمل آنسفالیت هرپسی، ۱۶٪

مورد ADEM و ۳٪ آنسفالیت به دنبال آبله مرغان بودند. که در مطالعه بیمارستان مفید تهران: اوریون ۴،۲٪، سرخک ۱،۴٪ و آبله مرغان نیز (۱/۴٪) و در مطالعه مشهد، اوریون ۴،۷٪، بروسلا ۴،۷٪، Post infectious ۴۲،۸٪ (تب و راش ۴،۷٪، آبله مرغان ۲۸،۵٪، عفونت تنفسی ۹،۵٪) بوده است (۶-۹). مطالعه حاضر با سایر مطالعات در جدول ۶ مقایسه شده است.

میزان مرگ و میر ناشی از آنسفالیت در این مطالعه ۸٪ بود که در مطالعه مشهد ۵،۴٪، اسپانیا ۵،۲٪ و کانادا ۲٪ می باشد (۶-۸).

در مطالعه بابل هیچ مورد مرگ و میر گزارش نشده است (۵). عوارض عصبی هنگام ترخیص در ۱۸٪ بیماران مشاهده شد که در مطالعه مشهد ۵۲،۵٪، اسپانیا ۳۱٪ و کانادا ۶۸٪ می باشد (۶-۸). در مطالعه بابل هیچ مورد عارضه گزارش نشده است (۵).

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد در سال حدوداً ۸/۵ کودک مبتلا به آنسفالیت و یک بیمار آنسفالیت هرپسی محتمل و هر ۲ سال یک بیمار مورد آنسفالیت هرپسی قطعی در بخش نورولوژی کودکان بیمارستان قائم مشهد به عنوان یک بیمارستان سطح ۳ بستری می شوند همچنین نشان داده شد که ADEM شایع ترین علت آنسفالیت می باشد. قطعاً انجام مطالعات بیشتری با تعداد نمونه کافی و تست های تشخیصی کامل تر، جهت روشن تر شدن ماهیت بیماری مورد نیاز می باشد.

جدول ۶. مقایسه مطالعه حاضر با سایر مطالعات

مکان مطالعه	تعداد کل	میانگین سن (سال)	تشنج	HSV PCR % انجام	هرپسی آنسفالیت (PCR +)	سایر علل آنسفالیت	علت نامعلوم	مرگ	عوارض عصبی
مطالعه حاضر	۵۵	۴ سال و ۱۰ ماه	٪۶۸	49%	٪۵	ADEM ۱۶ : آبله مرغان: ۳		٪۸	٪۱۸
تهران: مفید ۸۱-۱۳۸۰	۷۱	۴,۸±۳,۹		٪۱۰۰	٪۷	%۴,۲ ویرون %آبله مرغان و سرخک هر یک: ۱,۴			
آمریکا ۰۴-۲۰۱۳	۷۲۹۸	۹	اشاره نشد	٪۰,۰۵	اشاره نشد	اشاره نشد			اشاره نشد
استرالیا ۲۰۱۲-۲۰۰۰		کودکان کمتر از ۱۴ سال		غیر قابل دسترس	غیر قابل دسترس	ADEM: 15%-17%	٪۵۸,۹		
چین ۱۹۹۹-۲۰۰۹	۴۴	۶,۸	٪۳۹	٪۷۰	٪۲,۲	هر یک : ٪۴,۵ EBV مایکوپلازما و انترو ویروس: ٪۶,۸	٪۷۵	صفر	٪۳۴
ویتنام ۲۰۰۴	۱۹۴	۳	٪۱۶	اشاره نشد	٪۰,۵	آنسفالیت ژاپنی : ٪۲,۶ انترو ویروس : ٪۹,۳	٪۵۹	٪۲۹	٪۲۵
کانادا ۹۵-۱۹۹۴	۵۰	۶	٪۷۸	اشاره نشد	٪۸	مایکوپلازما: ٪۱۸ انترو ویروس: ٪۴ مایکوپلازما: ٪۱۸	٪۳۲	٪۲	٪۶۸
فنلاند ۹۶-۱۹۹۳	۱۷۵	۵,۶	اشاره نشد	اشاره نشد	٪۳,۴	آبله مرغان : ٪۱۳,۷ ویروس های تنفسی: ٪۱۲,۵ انترو ویروس : ٪۱۲ روتا ویروس : ٪۳,۴	٪۳۷	اشاره نشد	اشاره نشد

Reference

1. Simon R, Greenberg D, Aminoff M. Motor deficits. *Clinical Neurology*, 7th ed New York: McGraw-Hill (Appleton & Lange). 2009;152.
2. Wiener C, Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, et al. *Harrisons Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review 18th Edition*: McGraw Hill Professional; 2012.
3. Sheybani F, Arabikhan H, Naderi H. Herpes simplex encephalitis (HSE) and its outcome in the patients who were admitted to a tertiary care hospital in Mashhad, Iran, over a 10-year period. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013;7(8):1626.
4. Kneen R, Michael B, Menson E, Mehta B, Easton A, Hemingway C, et al. Management of suspected viral encephalitis in children—Association of British Neurologists and British Paediatric Allergy, Immunology and Infection Group national guidelines. *Journal of Infection*. 2012;64(5):449-77.
5. BARARI SKR, AHMADPOUR KM. Clinical manifestations, laboratory findings and outcomes of children with herpetic encephalitis in Amirkola Children Hospital, Northern Iran. 2010.
6. ساسان م، اشرف-زاده ف، آخوندیان-ج، زرین-زاده س. بررسی علت شناسی انسفالیت کودکان ۲ ماه تا ۱۵ سال در شمال شرق ایران (استانهای خراسان رضوی، شمالی و جنوبی) از تاریخ ۱/۱۰/۸۴ لغایت ۳۰/۳/۸۶: دانشگاه علوم پزشکی مشهد: ۱۳۸۸.
7. Fica A, Pérez C, Reyes P, Gallardo S, Calvo X, Salinas A. Herpetic encephalitis: case series of 15 patients confirmed by polymerase chain reaction. *Revista chilena de infectologia: organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectologia*. 2005;22(1):38-46.
8. Shian W, Chi C. Herpes simplex encephalitis in infants and children. *Zhonghua yi xue za zhi= Chinese medical journal; Free China ed*. 1994;53(1):19-26.
9. Nourbakhsh S, Tonkaboni H, Asghaee M, Hosseini F, Vahed L, Tabatabaee A. Detection of Herpes Virus Infection Frequency in Aseptic Meningitis in Children Admitted to Rasoul-e-Akram & Mofid Hospitals. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2004;11(42):659-65.

*Original Article***Title: Epidemiology Of Pediatrics Encephalitis in Mashhad**

Received: 22/06/2017 - Accepted: 23/07/2017

Mohammad Saeed Sasan¹
Farah Ashrafzade²
Lida Jarahi³
Soori Kavyani^{4*}

1-Associate Professor of Pediatrics
Infectious disease, Faculty of
Medicine, Mashhad University of
Medical Sciences, Mashhad, Iran.

2-Professor of Pediatrics Neurology,
Faculty of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran.

3-Associate Professor of Social
medicine, Faculty of Medicine,
Mashhad University of Medical
Sciences, Mashhad, Iran.

4-General Practitioner, Faculty of
Medicine, Mashhad University of
Medical Sciences, Mashhad, Iran.

* North Khorasan university of
Medical Sciences, Health and
treatment Network Jajarm
Tel: 09105121567
Email: kavianisoori87@gmail.com

Abstract

Introduction: Encephalitis is a relatively uncommon cause for admission in the pediatrics wards and is associated with high frequency of lifelong debilitating sequela.

The aim of this study is to find the frequency and Etiology of encephalitis in the pediatric neurology service of Ghaem hospital Mashhad.

Materials and Methods: This is a descriptive retrospective study among children who were discharged from pediatric neurology service of Ghaem hospital Mashhad (March 2008 up to September 2014) with final diagnosis of encephalitis. For finding the long term prognosis of encephalitis, we called all the available families and filled a questionnaire about neurologic functions.

Results: During 6.5 years, we registered 55 cases of encephalitis. The mean age was 4.9 years, 50% were boys and 74% were city residents. The lowest seasonal incidence was in spring (15%) but it was almost equal in other seasons. CSF pleocytosis ($WBC > 5mm^3$) was seen in 23 cases (41%) and HSV PCR was performed in 49% (27 cases) of the cases. The causes of encephalitis were: acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) 16%, HSV 16% (5% PCR positive [definite] and 11% PCR negative [possible]), chicken pox encephalitis 3% and 63% undetermined.

Acyclovir was prescribed for 80% of the cases. In 77% of cases acyclovir was started in the first hospital.

Long term follow up showed that 32% of children suffer from persisting sequela of encephalitis.

Conclusion: ADEM is the most common causes of childhood encephalitis in Mashhad. In the state of Khorasan, pediatricians start acyclovir for most cases, at the first confrontation with childhood encephalitis.

Keywords: Encephalitis, Herpes Simplex Encephalitis (HSE), Acyclovir, Child, ADEM

Acknowledgement: There is no conflict of interest.