

تأثیر درمان زودرس با داروی لیسکانتین یا پریمیدون بر کاهش تأخیر تکاملی کودکان مبتلا به سندرم Drowet و GEFS⁺

امین شاهرخی^۱، مسعود غریب^۲، روشنگر وامقی^۳، *رضا کوشش^۴، محمودرضا اشرفی^۵

۱- فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، تهران، ایران
۲- کارشناسی ارشد کاردرمانی، مربی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، گروه کاردرمانی، ساری، ایران
۳- متخصص کودکان، دانشیار مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
۴- کارشناس ارشد روانشناسی، مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران
۵- فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۹۲/۱۰/۱۴
پذیرش مقاله: ۹۲/۱۲/۰۸

* آدرس نویسنده مسئول:

تهران، اوین، بلوار دانشجو، خیابان کودکان، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات توانبخشی اعصاب اطفال.

* تلفن: ۲۲۱۸۰۰۹۹ (۲۱) ۹۸+

* رایانامه:

Reza.kooshesh@gmail.com

چکیده

هدف: هدف اصلی این مطالعه بررسی تأثیر داروی لیسکانتین یا پریمیدون بر روی کودکان مبتلا به سندرم Drowet و GEFS⁺ می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بوده و در بین کودکان دارای سندرم Drowet و GEFS⁺ مراجعه‌کننده به مرکز طبی کودکان در سال ۱۳۹۱ انجام گرفته است. ۸۶ کودک با تشخیص تب و تشنج وارد مطالعه شدند که ۶ نفر از آنها با توجه به تکرار تشنجات و همچنین وجود فوکالیتیه در هنگام تشنج مبتلا به سندرم Drowet و GEFS⁺ تشخیص داده شدند و در طول یک سال با داروی لیسکانتین یا پریمیدون با دوز ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تحت درمان قرار گرفتند. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری T-test و Chi Square استفاده شد.

یافته‌ها: در طول یک سال بررسی نمونه‌ها ۵ نفر از کودکان به دلیل کاهش میزان تشنجات و شروع به موقع و دوز مناسب دارو تأخیر یا پسرفت تکاملی از خود بروز ندادند و تنها یک بیمار به دلیل تکرار تشنجات و عدم پاسخ مناسب به درمان دچار تأخیر تکاملی گردید.

نتیجه‌گیری: شروع زودرس درمان دارویی با لیسکانتین یا پریمیدون در کودکان مبتلا به تب و تشنج تکرارشونده در پیشگیری از اختلالات تکاملی تأثیر بالایی دارد.

کلیدواژه‌ها: اختلالات تکاملی، تب و تشنج، صرع



مقدمه

تشنج ناشی از فعالیت بیش از حد یا همزمان و غیرطبیعی سلول‌های عصبی در مغز می‌باشد (۱).

یکی از نگرانی‌های پزشکان و همچنین والدین بدنبال تشنج احتمال وجود اختلالات تکاملی و پسرفت تکاملی می‌باشد. به‌خصوص در مواردی که بتوان به‌راحتی و با کمترین هزینه از وقوع آن پیشگیری نمود.

به‌عنوان مثال در بین تشنجات کودکان یکی از شایع‌ترین تشنجات تب و تشنج می‌باشد که در برخی وارد این تشنج خود نشان از شروع یک سندرم اپی‌لپتیک بدخیم نظیر سندرم دراوه می‌باشد (۲). چنانچه در همان ابتدا بتوان با ثبت شرح حال و معاینات دقیق بالینی درمان این بیماران را شروع نمود قدم بسیار مثبتی در جهت پیشگیری از اختلالات تکاملی کودک برداشته شده است.

در تقسیم‌بندی‌های علمی تشنج‌ها را به دو گروه عمده تقسیم‌بندی می‌نمایند. اول تشنجات فوکال که در این نوع تشنج تغییرات کلینیکی و فعالیت الکتروانسفالوگرافی موید فعالیت گروهی از نورون‌ها می‌باشد که همگی محدود به یک قسمتی از یک نیم‌کره مغزی می‌باشند و دومین نوع تشنج تشنجات ژنرالیزه می‌باشند که در این نوع تشنج اولین تغییرات بالینی و الکتروانسفالوگرافیک مشخص‌کننده درگیری همزمان در تمام قسمت‌های دو نیم‌کره مغزی می‌باشد. در آخرین آمارهای گرفته شده تقریباً ۳۰٪ بیماران که اولین بار تشنج بدون تب را تجربه می‌کنند بعدها به صرع مبتلا خواهند شد. ولیکن اگر معاینه عصبی و تصویربرداری مغز طبیعی باشد این رقم به میزان ۲۰٪ نزول خواهد نمود (۳).

در این بین تشنجات دیگری نیز وجود دارد؛ مثلاً تشنجات تبادار، تشنجات سمپتوماتیک و ایدیوپاتیک که سه گروه خاص از تشنجات را تشکیل می‌دهند. در تشنجات سمپتوماتیک این تشنجات ثانویه به مشکل حادی که روی تحریک‌پذیری مغز اثر می‌گذارد ایجاد می‌گردد؛ مانند اختلالات الکتروولیتی یا مننژیت. اکثر کودکان دچار این نوع تشنجات مشکل زیادی ندارند، اما گاهی این نوع تشنج‌ها حاکی از اختلالات شدید ساختمانی، التهابی، یا متابولیک مغز می‌باشد همانند مننژیت، انسفالیت، سکنه حاد یا تومورهای مغزی که در این موارد آینده بیمار به شدت اختلالات زمینه‌ای وی بستگی دارد. گاهی اوقات نیز تشنجاتی حادث می‌گردند که هیچگونه عوامل زمینه‌ای در پی آن نمی‌توان پیدا نمود. موارد به این صورت در دسته تشنجات ایدیوپاتیک قرار می‌گیرند.

در بررسی‌های جمعیتی و آمارهای گرفته شده تقریباً ۴ تا ۱۰ درصد کودکان حداقل یک حمله تشنج را در ۱۶ سال اول زندگی تجربه می‌کنند که این آمار در طول زندگی ۳٪ می‌باشد. که پیش از نیمی از موارد در کودکی اتفاق می‌افتد. انسیدانس سالانه صرع ۱-۵٪ درصد می‌باشد (۹).

اکثر والدین، اولین تشنج کودکانشان را به‌وضوح به‌خاطر آورده و می‌توانند آن را با جزئیات تعریف کنند.

در بررسی اولیه باید تعیین شود که شروع تشنج به‌صورت فوکال بوده است یا ژنرالیزه. تشنجات موضعی یا فوکال با سمپتوم‌های حرکتی یا حسی مشخص می‌شوند؛ به‌طوری‌که چرخش قوی سر و چشم‌ها به یک سمت و حرکات کلونیک یک طرف که از صورت یا اندام‌ها شروع می‌شود در این تشنجات به‌چشم می‌خورد. گاهی اوقات نیز یک اختلال حسی مثل پارستزی یا درد محدود به یک ناحیه خاص وجود دارد. تشنجات موضعی معمولاً بیان‌کننده یک ضایعه لوکالیزه می‌باشد، ولی گاهی اوقات ممکن است در این نوع از تشنجات یافته تشخیصی پیدا نشود.

بیماری تب و تشنج (Febrile Seizure) مختص به دوران کودکی می‌باشد. بنا بر تعریف تشنج ناشی از تب به تشنجی می‌گویند که با یک بیماری تبادار همراه بوده، و در آن عفونت سیستم عصبی مرکزی یا اختلال حاد الکتروولیتی وجود نداشته باشد و در کودکان بالاتر از یک ماه اتفاق می‌افتد. بالاترین شیوع بین سن ۱۸ تا ۲۲ ماهگی می‌باشد. تشنج ناشی از تب شایع‌ترین نوع تشنج در انسان می‌باشد. شیوع آن در مناطق مختلف متفاوت می‌باشد به‌عنوان مثال شیوع آن در اروپا و آمریکا بین ۴٪-۲٪ و در نیمکره شرقی مانند کشور ژاپن تا ۱۴٪ گزارش شده است. درجه تبی که تشنج در آن اتفاق می‌افتد مشخص نیست و گاهی اوقات حتی تشنج قبل از تب اتفاق می‌افتد و به‌طور کلی تنها می‌توان اشاره نمود هنگامی که درجه حرارت بدن بالاتر از ۳۸ باشد احتمال وقوع این حادثه بیشتر است (۳).

تشنج ناشی از تب ساده معمولاً ژنرالیزه و دارای فاز تونیک و کلونیک می‌باشد که حداکثر ۱۵ دقیقه طول می‌کشد و در طی ۲۴ ساعت یک‌بار اتفاق می‌افتد. ولیکن تشنج ناشی از تب پیچیده (Complex) طولانی‌تر بوده و بیش از ۱۵ دقیقه طول می‌کشد این نوع تشنج معمولاً فوکال بوده و در طی ۲۴ ساعت بیش از یکبار اتفاق می‌افتد یک نوع دیگر تشنج ناشی از تب تشنج استاتوس می‌باشد که بیش از ۳۰ طول می‌کشد (۹).

طی بررسی‌های مختلف مشخص شده ۵٪-۲ شیرخواران که از نظر نورولوژیک سالم هستند حداقل یک حمله تشنج ناشی از تب را معمولاً تجربه می‌نمایند. تشنج و تب باعث افزایش خطر



روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی (Clinical Trial) بوده و در بین کودکان دارای سندرم Drowet و GEFS⁺ مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان در سال ۱۳۹۱ انجام گرفته است. ۸۶ کودک با تشخیص تب و تشنج وارد مطالعه شدند که ۶ نفر از آنها با توجه به تکرار تشنجات و همچنین وجود فوکالیتیه در هنگام تشنج مبتلا به سندرم Drowet و GEFS⁺ تشخیص داده شدند. از این رو بلافاصله بعد از این تشخیص درمان بیماران شروع شد و در دوره‌های سه تا شش ماه مورد معاینه قرار گرفتند. این کودکان در طول یک سال با داروی لیسکانتین یا پریمیدون با دوز ۲۰ تا ۴۰ (میلی گرم بر کیلوگرم) و در دو قسمت مناسب به فاصله هر ۱۲ ساعت تحت درمان قرار گرفتند. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری T-test و Chi Square استفاده شد.

یافته‌ها

طبق بررسی‌های به عمل آمده و شرح حال‌های گرفته شده در بین ۸۶ بیمار مبتلا به تب و تشنج مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان ۴۶ کودک مبتلا به تب و تشنج کمپلکس و ۴۰ کودک مبتلا به تب و تشنج ساده بودند. کمترین سن مربوط به یک شیرخوار ۲ ماهه دختر با تیپ تشنجی (Complex) بوده و بالاترین سن مربوط به یک پسر ۹ ساله با تیپ تشنجی (Simple) بود که این مورد حاکی از مهم بودن بیماری تب و تشنج به خصوص در سنین پایین است، به طوری که اقدامات و پیگیری‌های بعدی در مورد کودکانی که در سنین پایین مبتلا به تب و تشنج می‌گردند به مراتب مهم‌تر و سختگیرانه‌تر است. در این مطالعه همچنین مشخص شد در بین کودکانی که با تشنج (Simple) به این مرکز مراجعه نموده‌اند در جمعیت پسران کمترین سن ثبت شده ۶ ماه و بالاترین سن ۹ سال بود. همچنین در بین دختران مراجعه کننده با تشنج (Simple) کمترین سن ۴ ماه و بالاترین سن ۷ ساله گزارش گردید. در مقابل در بین کودکان مراجعه کننده با تشنج (Complex) در جمعیت پسران کمترین سن ۱۰ ماه و بالاترین سن ۵/۵ سال و متقابلاً در بین دختران مراجعه کننده با تشنج (Complex) کمترین سن ۲ ماه و بالاترین سن ۴ سال گزارش شد.

مرگ و میر نمی‌شود، ولیکن در والدین ایجاد نگرانی می‌کند. طی برآوردهای اخیر در تشنجات کمپلکس ناشی از تب مورتالیتی نسبت به جمعیت عادی به میزان دو برابر افزایش یافته که به احتمال زیاد به دلیل پاتولوژی بیماری همراه می‌باشد. در مقابل تشنجات ناشی از تب ساده عوارض جانبی دراز مدت ندارند و حتی صدمه‌ای به مغز نمی‌زنند و همچنین بیماران با تشنج‌های ناشی از تب در مقایسه با جمعیت شاهد افزایش در بروز اختلالات رفتاری، اشکال در عملکرد درس، کارکرد شناختی یا تمرکز از خود بروز نداده‌اند.

فاکتورهای ژنتیکی:

نقش عوامل ژنتیکی در بروز تشنج ناشی از تب از طریق سابقه خانوادگی مثبت این نوع تشنج‌ها نشان داده می‌شود. در بررسی‌های به عمل آمده بسیاری از بیماران نشان داده‌اند که این بیماری به صورت اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. حتی چندین ژن منفرد به عنوان علت بیماری شناسایی شده‌اند (۷). ژن‌های منفرد شناخته شده عبارتند از ژن‌های ۳ و ۲ و ۱ FEB روی کروموزوم‌های ۲۱q-۸q۱۳ و ۱۹q۱۳ و ۲۴q۲ که در این میان فقط عملکرد FEB۲ شناسایی شده است که یک ژن کانال سدیم می‌باشد (۸). تقریباً هر نوع صرعی می‌تواند بعد از تشنج و تب دیده شود، ولی تعداد کمی از سندرم‌های صرعی هستند که به طور تبییک با تشنجات تب‌دار شروع می‌شوند. این تشنجات شامل صرع ژنرالیزه همراه با تشنج تب‌دار (GEFS⁺) صرع میوکلونیک شدید شیرخوارگی یا سندرم دراوه و همچنین صرع لوب تمپورال ثانویه به اسکروز میال تمپورال می‌باشد (۵). در این میان سندرم دراوه شدیدترین فرم در طیف فنوتیپی تشنجات ناشی از تب است. فرم و شدت این تشنجات آنقدر زیاد است که بدنبال آن بیمار دچار تأخیر تکاملی می‌گردد. این سندرم معمولاً بدنبال یک موتاسیون جدید اتفاق می‌افتد و بندرت به صورت اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. لازم به ذکر است اکثریت بیماران که متعاقب واکسیناسیون تشنجات تب‌دار طولانی و انسفالوپاتی دارند و برای آنها تشخیص انسفالوپاتی ناشی از واکسن گذاشته شده است جهش‌های ناشی از سندرم دراوه را نشان می‌دهند و این نشان می‌دهد بیماری آنها به دلیل موتاسیون این ژن است، نه واکسیناسیون انجام پذیرفته. به طوری که انسفالوپاتی ناشی از واکسن با وجود این موتاسیون زیر سؤال رفته است (۶).



جدول ۱. میزان تب و تشنج در کودکان به تفکیک سن

سن	تشنج	ساده	کمپلکس
۰-۱	۱۰	۹	۱۳
۱-۲	۲	۱۶	۱۶
۲-۳	۳	۳	۷
۳-۴	۴	۳	۵
۴-۵	۵	۳	۳
۵-۶	۶	۴	۲
۶-۷	۷	۲	۰
۷-۸	۸	۲	۰
۸-۹	۹	۱	۰
مجموع	۴۵	۴۵	۴۱

براساس یافته در طول یک سال بررسی نمونه‌ها ۵ نفر از کودکان به دلیل کاهش میزان تشنجات و شروع به موقع و دوز مناسب دارو تأخیر یا پسرفت تکاملی از خود بروز ندادند و تنها یک بیمار به دلیل تکرار تشنجات و عدم پاسخ مناسب به درمان دچار تأخیر تکاملی گردید.

جدول ۲. تعداد کودکان قبل و بعد از درمان با لیسکانتین یا پریمیدون

تعداد کودکان سندرم	قبل از درمان	بعد از درمان
GEFS ⁺	۲	۰
Drowet	۴	۱

تأخیر تکاملی و حتی پسرفت تکاملی در کودک مبتلا خواهد شد. نتایج این مطالعه کارآزمایی بالینی نشان داد شروع زودرس درمان دارویی با لیسکانتین یا پریمیدون در کودکان مبتلا به تب و تشنج تکرارشونده در پیشگیری از اختلالات تکاملی تأثیر بالایی دارد.

بحث

با توجه به مطالعه صورت گرفته و مشاوره با همکاران متخصص آمار مشاهده می‌شود که یکی از شایع‌ترین بیماران مراجعه کننده به اورژانس‌های بستری کودکان بعد از بیماری گاستروآنژیت و دیسترس تنفسی بیماری تب و تشنج است که حدود ۱۰٪ کودکان بستری در اورژانس مرکز طبی کودکان را تشکیل می‌دهند. این آمار با بررسی مطالعات قبلی در نیم کره شرقی از جمله کشور ژاپن ۱۴-۱۰٪ مطابقت دارد (۱).

همچنین همان‌طور که قبلاً اشاره گردید در این میان برخی از موارد سندرم‌های اپی‌لپتیک بدخیم در ابتدا خود را به صورت تب و تشنج نشان می‌دهند و با توجه به پروتکل درمانی متفاوت این دو بیماری چنانچه این برنامه درمانی به درستی اجرا نشود، منجر به

نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بالای بیماری تب و تشنج و احتمال فعال شدن برخی سندرم‌های اپی‌لپتیک بدخیم از جمله سندرم دراوه و (GEFS⁺) بعد از تب و تشنج توصیه می‌شود پروتکل تشخیص و ثبت نام این بیماران بلافاصله در اورژانس‌های طبی کودکان کشور اجرا شود، تا احتمال خطر پسرفت و تأخیر تکاملی در این کودکان مستعد به حداقل ممکن برسد.

منابع

- 1-Kliegman R, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011, pp:2457-58.
- 2-Swaiman KF. Swaiman's pediatric neurology principles and practice. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2012, 790-8.
- 3-Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL. Child neurology. Philadelphia [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins; 2006, 857-943.
- 4-Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. Archives of Disease in Childhood. 2004; 89(8): 751-6.
- 5-Kugler SL, Johnson WG. Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. Brain and Development. 1998; 20(5): 265-74.
- 6-Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. Jama. 2004;292(3):351-7.
- 7-Kira R, Ishizaki Y, Torisu H, Sanefuji M, Takemoto M, Sakamoto K, et al. Genetic susceptibility to febrile seizures: case control association studies. Brain and Development. 2010; 32(1): 57-63.
- 8-Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. Brain and Development. 2009; 31(5): 359-65.
- 9-Fenichel GM. Clinical pediatric neurology: a signs and symptoms approach. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2005, 49-79.

Efficacy of Early Intervention with Liskantin or Primidone to Decrease Developmental Delay in Children with Drowet and GEFS+ Syndrome

Shahrokhi A. (M.D.)¹, Gharib M. (M.Sc.)², Vameghi R. (M.D.)³, *Kooshesh M. (M.Sc.)⁴, Ashrafi M.R. (M.D.)⁵

Receive date: 04/01/2014
Accept date: 27/02/2014

- 1- Pediatric Neurologist,
Assistant Professor, Pediatric
Neurorehabilitation Research Center,
University of Social Welfare and
Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
- 2- M.Sc. in Occupational Therapy,
Lecturer of Mazandaran University
of Medical Sciences, Sari, Iran
- 3- Pediatrician, Associate Professor,
Pediatric Neurorehabilitation
Research Center, University of
Social Welfare and Rehabilitation
Sciences, Tehran, Iran
- 4- M.Sc. in Psychology, Pediatric
Neurorehabilitation Research Center,
University of Social Welfare and
Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
- 5- Pediatric Neurologist, Professor
of Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

*Correspondent Author Address:
Pediatric Neurorehabilitation
Research Center, University of
Social Welfare and Rehabilitation
Sciences, Koodakyar St., Daneshjoo
Blvd., Evin, Tehran, Iran.
*Tel: +98 (21) 22180099
*E-mail: Reza.kooshesh@gmail.com

Abstract

Objective: Febrile seizure are convulsions that occurs in a child who is between six months and six years of age. Febrile seizure is a common disease in pediatrics. Some patients get mentally retarded with recurrent febrile seizure. For example Drawet syndrome was started with febrile seizure and progress into the intractable seizure and finally leads to retardation.

Material & Methods: This article is a clinical trial study. Population in this study are 86 children whit febrile seizure refered to pediatrics' medical centers. This study was carried out in 2013. In this study evaluated patients with febrile seizure's criteria and included in the population. Children statistics with febrile seizure refer to pediatrics' medical center registered and compared with other statistics. Data entered the SPSS program 18 version (SPSS Inc, Chicago, USA) and used statistical tests analysis and also T-test, Chi Square tests. Finally evaluated total parameters by MIN+SD and reported significant difference (P-value<0.05). Numbers of patients determined according to previous study.

Results: In this study 46 patients with complex febrile seizure and early initiation of treatment were not delayed and haven't any complications.

Conclusion: Early initiation of treatment in the patient whit febrile seizure very important to prophylaxis of developmental delay and developmental regression.

Keywords: Developmental delay, Febrile seizure, Epilepsy