

# بررسی ۲۰ مورد مولتیپل اسکلروزیس کودکان در بیمارستان مفید تهران

**مقدمه و هدف:** یک نوع بیماری نادر در کودکان زیر ۱۰ سال است و غالباً در سنین بعد از قاعدگی و در دهه سوم گزارش شده است. این بیماری روی میلین سیستم عصبی مرکزی اثرگذار است و علت پاتوژنز آن نامعلوم است. شاید علل اتوایمیون و یا ویرال در ایجاد بیماری مؤثر باشد. ضایعات مولتیپل اسکلروزیس در زمان و مکان توسعه می‌یابند و شدت تظاهرات بالینی متفاوت دارند و از یک ناخوشی جزئی تا یک بیماری پیشرونده ناتوان‌کننده متغیرند. **روش کار:** در این مطالعه گذشته‌نگر توصیفی - مقطعی، ۲۰ مورد از بیماری مولتیپل اسکلروزیس<sup>(۱)</sup> (M.S.) در سال‌های ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۹ در بخش فوق تخصصی اعصاب کودکان بیمارستان مفید مورد پیگیری قرار گرفته است (۱۴ دختر و ۶ پسر). در این مطالعه، پایین‌ترین تظاهرات سنی، ۴ سالگی و بالاترین، ۱۳ سالگی بوده است.

**نتایج:** برای کلیه بیماران (M.R.I.)<sup>(۲)</sup> مغز انجام شده است و وجود پلاک‌های متعدد مغزی، مبین تشخیص بوده است. ضمناً برای همه بیماران (V.E.R.)<sup>(۳)</sup> انجام گرفت و افزایش Latency در اکثر بیماران گزارش شده است.

شایع‌ترین علائم بالینی عبارت‌اند از: افزایش رفلکس عمقی و تری تاندونی، آتاکسی، دوبینی، کاهش قدرت عضلات، اختلال راه رفتن، سرگیجه و پارستزی. برای کلیه بیماران، CBC، الکتروولیت‌های سرم، Anti Dnase, ANA, Lecell و بررسی مایع مغزی - نخاعی درخواست شده است و براساس ضرورت، در برخی بیماران (S.S.E.P.)<sup>(۴)</sup> و (A.B.R.)<sup>(۵)</sup> و Spinal M.R.I. نیز انجام گرفته است.

**نتیجه نهایی:** در این مطالعه، سعی شد که این بیماری نادر براساس علائم کلینیکی و الکترودیآگنوزیس و Neuro Imaging توصیف شود تا متخصصان امر در برخورد با این علائم به فکر M.S. حتی در کودکان نیز باشند.

## واژگان کلیدی: آتاکسی / دوبینی / مولتیپل اسکلروزیس

1-Multiple Sclerosis  
3-Visual Evoked Response  
5-Auditory brainstem response

2-Magnetic resonance imaging  
4-Somato sensory evoked potential

دکتر محمد مهدی تقدیری  
استادیار دانشگاه علوم پزشکی همدان

دکتر محمد غفرانی  
استاد دانشگاه علوم پزشکی  
شهید بهشتی

دکتر محمد برزگر  
استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر علی مویدی  
استادیار دانشگاه علوم پزشکی  
بندرعباس

دکتر حسن تنکابنی  
استادیار دانشگاه علوم پزشکی  
شهید بهشتی

## مقدمه

M.S. اساساً یک بیماری دمیالینزاسیون Immune-Mediated در انسان است و از نظر پاتولوژیک، برای اولین بار در قرن نوزدهم توصیف شد. (۱) Freichs اولین فردی بود که در سال ۱۸۴۹ تشخیص‌های کلینیکی را بیان کرد. مطالعات وسیعی که توسط Charcot's در مورد علائم متنوع M.S. انجام شد، منجر به استفاده از واژه شناخته Sclerose en plaques برای این بیماری شد و بعدها، تحت عنوان Charcot disease شد (۱).

M.S. بیماری سنین زود هنگام بزرگسالی است، اما ممکن است حتی در کودکان در سنین ۲ سالگی هم دیده شود. (۲) هر چند که علائم کلینیکی و علل اتیولوژیک در دوران کودکی متفاوت از دوران بزرگسالی است (۲). نسبت شیوع در زنان، دو تا چهار برابر مردان است. (۲)

از نظر تشخیصی ضایعات غیر طبیعی تیبیک در M.R.I. (۱) و افزایش IgG و وجود اولیگوکلونال در CSF و غیر طبیعی بودن پتانسیل تحریکی (۲) کمک کننده هستند، هر چند که تاریخچه کلینیکی، به همراه امتحان نورولوژیک دقیق، جایگاه ویژه‌ای دارد. (۳) شیوع بیماری فقط ۴-۵ درصد در سنین کودکی دیده می‌شود (۴) و قبل از ۱۰ سالگی و یا سنین دیرتر - ۱۵-۱۰ سالگی - (Juvenile Onset) ۸۰٪ مبتلایان دوران کودکی را شامل می‌شود. (۴)

از نظر اتیولوژی M.S. علل متفاوت دارد؛ از جمله، علل محیطی، عفونی، توکسیک، ایمنولوژیک و آلرژیک را می‌توان برشمرد (۴). با توجه به علائم کلینیکی متنوع M.S. در کودکان و نیز عدم شیوع این بیماری در کودکان، بر آن شدیم که ۲۰ مورد M.S. را به صورت گذشته‌نگر توصیفی - مقطعی مورد مطالعه قرار دهیم و تظاهرات بالینی و روش‌های تشخیصی را بیان کنیم تا در برخورد با این علائم کلینیکی حتی در کودکان، به فکر M.S. بود.

## مواد و روش تحقیق

این بررسی یک مطالعه توصیفی - مقطعی گذشته نگر است که روی ۲۰ مورد M.S. (۱۴ دختر و ۶ پسر)، در سنین ۱۳-۵ سالگی صورت گرفته است. محل مطالعه، بیمارستان کودکان مفید بوده است و بیماران، در سال‌های ۷۹-۱۳۷۶ در بخش فوق تخصصی اعصاب کودکان بستری شده‌اند. برای همه بیماران MRI Brain و VER درخواست شد و براساس علائم بالینی، از جمله اختلال در راه رفتن، برای برخی بیماران Spinal MRI نیز

انجام گرفته است. و براساس علائم همراه دیگر، ABR و SSEP نیز درخواست شده است. آزمایش‌های روتین و بررسی CSF و آزمایش‌های خاص ANA، LE cell، Anti Dnase، نیز برای کلیه بیماران انجام شده است.

## نتایج

از نظر علائم کلینیکی (نمودار شماره ۱)، در همه بیماران رفلکس عمقی و تری (DTR) افزایش یافته بود و حتی در ۴ بیمار، کلونوس نیز مشهود بود.

در دو سوم موارد، قدرت عضلات کاهش یافته بود (۱۳ بیمار). در یک دوم موارد، آزمایش‌های مخچه‌ای مختل بوده است (۱۰ بیمار). در بیش از دو سوم موارد، شکایت بیمار دوبینی بوده است (۱۴ بیمار). در دو سوم موارد، آتاکسی شکایت اصلی بیمار بوده است (۱۳ بیمار). در یک دوم موارد، Plantar reflex (بابنسکی Sign) بوده است (۱۰ بیمار).

از نظر شیوع تظاهرات دوبینی، آتاکسی، کاهش قدرت عضلات، اختلال در راه رفتن، سرگیجه، سردرد، پارستری اندام‌ها گزارش شده است که غالباً از چند ماه قبل، با عود و بهبودی (۳) همراه بوده است. فقط در ۲ مورد، تشنج به صورت فوکل گزارش شده است که سابقه یکساله ذکر می‌کنند و در مشاوره چشم پزشکی که برای همه بیماران انجام شده، نوریت اپتیک فقط در ۳ مورد گزارش شده است.

برای کلیه بیماران M.R.I. مغز انجام شده و پلاک‌های متعدد دیده شد که پلاک‌های در دمیالین در نواحی تمپورواکسیپیتال، مخچه، ساقه مغز، و مناطق پری و تریکولار ماده سفید مشهود بوده است. بنابراین، همگی بیماران از یک MRI مغزی غیر طبیعی برخوردار بوده‌اند (نمودار شماره ۲).

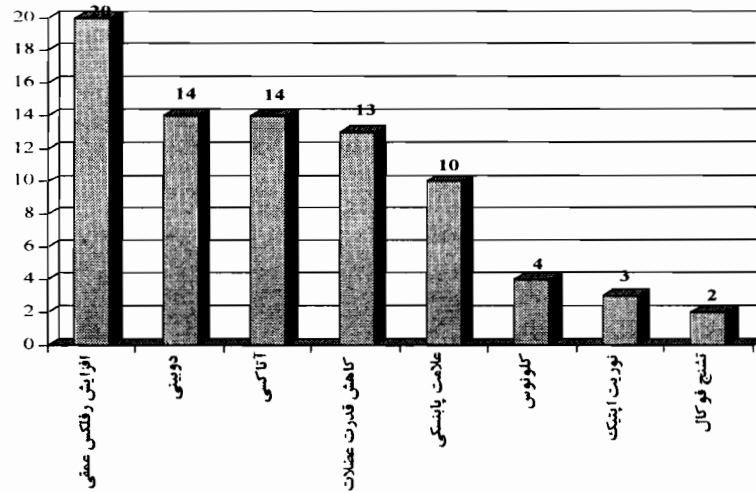
برای همه بیماران V.E.R. (۴) انجام شده است که ۱۴ بیمار افزایش Latency داشته‌اند. بنابراین VER در موارد بالایی غیر طبیعی بوده است.

SSEP برای ۱۳ بیمار که کاهش قدرت عضلات داشته‌اند، انجام شد و فقط در ۵ بیمار مختل بود. A.B.R. برای همه بیماران انجام شد و فقط در ۵ بیمار غیر طبیعی گزارش شد. در ۷ مورد، برای بیماران در Spinal MRI انجام شد که در ۵ مورد در کانال نخاعی هیپرسیگنال گزارش شده است. کلیه بیماران از نظر CSF

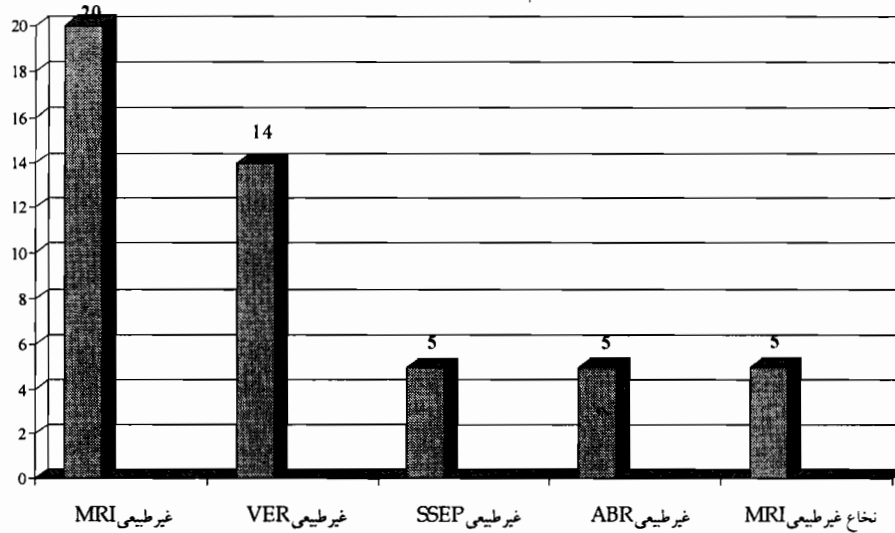
1-Magnetic resonance imaging  
3-Relapsing-remitting

2-Evoked Potential  
4-Visual Evoked Response

در حد نرمال بوده‌اند و تحت درمان متیل پردنیزولون ۲۰ mg/kg/24h به مدت ۵ روز قرار گرفته‌اند که نتیجه درمان نیز مناسب بوده است.



نمودار شماره ۱ - علائم بالینی در ۲۰ بیمار M.S. مورد مطالعه



نمودار شماره ۲ - اقدامات تشخیصی در ۲۰ بیمار M.S. مورد مطالعه

### بحث

شایع نیست. در یک مطالعه روی ۵ هزار مورد M.S.، فقط ۰/۲ درصد قبل از ۱۱ سالگی بروز کرده است (۵)؛ دختران ۲/۲ برابر پسران در معرض M.S. هستند (۶). در مطالعه‌ای که روی ۵۶ بیمار با اختلال M.S. انجام گرفته است، آتاکسی و ضعف عضلات در ۳۱ بیمار، اختلال دید در ۱۹ بیمار، پارستری در ۱۳ بیمار، سرگیجه و استفراغ و سردرد در ۱۰ بیمار، سرگیجه به تنهایی در ۶ بیمار، اختلال اسفنکتری اداری در ۲ بیمار، ضعف عضلات صورت<sup>(۱)</sup> در ۱ بیمار، اختلال شنوایی به صورت کری ناگهانی در ۱ بیمار و تشنج فوکال<sup>(۲)</sup> در ۱ بیمار گزارش شده است (۷). در چین و ژاپن M.S. دارای سیر پیشرونده و همراه با درگیری چشمی و نخاعی است و همانند (Devic disease neuromyelitis) تظاهر می‌کند (۸).

از نظر علائم کلینیکی، در مطالعه حاضر، در همه بیماران رفلکس عمقی و تری افزایش یافته بود و همچنین، از نظر شیوع تظاهرات بالینی دوبینی، آتاکسی، کاهش قدرت عضلات، اختلال در راه رفتن، سرگیجه، سردرد، پارستری اندام‌ها، نوریت اپتیک، غالباً از چندماه قبل با عود و بهبودی همراه بوده است و غالباً چند علامت بیماری، توأم با یکدیگر حضور داشته‌اند. فقط در ۲ مورد، تشنج به صورت فوکال بوده است که سابقه قبلی تشنج را ذکر می‌کنند و از نظر تشخیصی در Brain M.R.I. و V.E.R. از اهمیت بیشتری برخوردار بوده است؛ بررسی مایع CSF در کلیه بیماران نرمال گزارش شده است.

M.S. بیماری سنین اوایل بزرگسالی است (۱) شایع‌ترین سن

شیوع آن، ۳۰-۲۵ سالگی است و شروع قبل از بلوغ

1-Facial weakness

2-Jack sonian

به نظر می‌رسد آتاکسی و آبنورمالیتی و ستیولار در M.S. بزرگسالان نسبت به کودکان شایع‌تر باشد (۸). برخی از علائم M.S. به صورت گذرا<sup>(۱)</sup> خودنمایی می‌کند که معمولاً قابل گزارش نیست. در کودکان، قبل از بلوغ ممکن است علائم M.S. بسیار غیراختصاصی باشد. علائمی هم‌چون آنسفالوپاتی حاد، تشنج، درگیری سیستم پیرامیدال شایع نیست. در برخی از کودکان کم سن، ممکن است تظاهرات M.S. به صورت عقب ماندگی ذهنی - حرکتی عمیقی<sup>(۲)</sup> خودنمایی کند (۸). معمولاً علائم بیماری، از چند روز تا چندماه ممکن است طول بکشد و رو به تزیاید بگذارد. گاهی در کودکان ممکن است علائم M.S. به صورت حمله‌های گذرا باشد و در مدت چندثانیه تا چند دقیقه بروز کند، این جمله‌ها عبارت‌اند از حس برق‌گرفتگی در بدن و انتهای بافلکسیون گردن شروع می‌شود<sup>(۳)</sup> و علامتی به صورت پارستری اندام‌ها که هنگام مواجهه با گرما، یا در طی حمام کردن، یا ورزش کردن حادث شود<sup>(۴)</sup> (۱).

در مطالعات و تجارب Cole و Stuart، فقط در ۱۴ درصد بیماران M.S. قبل از ۱۶ سالگی به صورت پیشرونده تظاهر کرده است. در صورتی که در بیشتر این بیماران (۷۱ درصد) بیماری به صورت عود و بهبودی خود را نشان داده است (۹). از نظر تشخیصی، بهبودی و شعله‌ور شدن بیماری remission exacerbation و درگیری CNS Multi-Focality کلید تشخیص است (۱).

بنابراین، مشخصات کلینیکی حتمی M.S. نیازمند خصوصیات مشخص است (Separated in both space and time). مشخصات تشخیصی به طور مبسوط توسط Rose توصیف شده است (۱).

مشخصات کلینیکی در تشخیص مولتیپل اسکلروزیس از دیدگاه Rose:

تشخیص حتمی کلینیکی:

- دو مرحله بهبودی و عود در حداقل کمتر از یک‌ماه
- مراحل آهسته و یا تدریجی اختلال برای حداقل ۶ ماه
- علائم اثبات شده ۶ ماه ضایعه عصبی قابل اثبات بیش از یک منطقه در ماده سفید مغز و نخاع
- شروع علائم در بین سنین ۱۰-۵۰ سالگی
- نداشتن توصیف اتیولوژی خاص

تشخیص احتمالی کلینیکی:

- تاریخچه‌ای از علائم عود و بهبودی و فقط یک علامت شایع

همراه با مولتیپل اسکلروزیس

- یک حمله واضح با یک یا بیشتر ضایعه‌ای که در ماده سفید مشهود است

- بهبود سریع، اما با علائم و نشانه‌هایی از بیماری

- نداشتن توصیف اتیولوژی خاص

تشخیص قابل امکان کلینیکی:

- تاریخچه‌ای از بهبودی و عود، اما بدون علامت خاص

- علائم ناکافی، اما وجود یک یا بیشتر ضایعه در ماده سفید مغز

- نداشتن توصیف اتیولوژی خاص

مایع مغزی نخاعی در دو سوم موارد، غیرطبیعی گزارش شده است. در مطالعات Merrit's و Freedman، پلئوسیتوزیس مختصر در ۲۸ درصد، افزایش مختصر پروتئین CSF در ۲۴ درصد، بوده، هرچند که در کودکان کمتر تحت تأثیر قرار گرفته است. (۱۰) بررسی اختصاصی تر در CSF در بیماران مشکوک به M.S. انجام می‌گیرد؛ تست‌های کمی شامل CSF، Serum IgG، Free kappa or lambda، IgG IgG Synthetic rate، Index light Chain و تست‌های کیفی شامل بررسی CSF از نظر اولیگوکلونال باند بوده که در مطالعات به عمل آمده، بررسی‌های کیفی و کمی CSF تقریباً در ۸۲ درصد کودکان غیرطبیعی بوده است و حتی با عودهای مکرر، تا حد ۹۰٪ نیز می‌رسد. (۱)

MBP<sup>(۵)</sup> در CSF توسط radio immuno assays در ۷۰ تا ۹۳ درصد در شعله‌ور شدن بیماری گزارش شده است. اما هیچ یک از تست‌های فوق برای M.S. اختصاصی نیست. (۱۱) لازم به ذکر است Visual-auditory و Somato Sensory Evoked Potentials اطلاعات جامع‌تری از ضایعات دمیلیزاسیون در اختیار خواهد گذاشت که حساسیت هر یک از اینها برای اثبات مولتیپل اسکلروزیس عبارت‌اند از:

اندکس IgG در مایع مغزی نخاعی ۸۴ تا ۹۲ درصد، Myelin basic protein و اولیگوکلونال باند ۹۰-۹۵ درصد، VER ۸۱ درصد، SSEP ۷۰ درصد، ABR ۵۷ درصد، MRI ۹۳ درصد. MRI مهم‌ترین و حساس‌ترین تست تشخیصی است (۱) که ضایعات به صورت مناطق گرد که امتداد یافته است، به صورت افزایش سیگنال و در مناطق پری و نتریکولار ماده سفید دیده می‌شود و به صورت کمتر شایع در ساقه مغز هم دیده می‌شود که حتی ضایعات میلین کمتر از ۴-۳ میلی‌متر هم قابل بررسی توسط

1-Subtle

2-Profound Psychomotor deterioration

3-Lhermitte's Sign

4-Uthoff Sign

5-Myelin Basic Protein

موجود است و در مطالعات ما نیز این گونه بوده است و محل شایع نیز در پری و نتریکولار ماده سفید هیپوسینگنال و پلاک مشهود بوده است. از نظر تشخیص افتراقی چند مورد گلیوما و A.D.E.M.<sup>(۱)</sup> از مطالعه خارج شده است و معرفی این ۲۰ مورد، صرفاً پس از احراز کامل تشخیص M.S. بوده است. به نظر می‌رسد که در مطالعات بعدی لازم باشد که Spinal M.R.I. در حد وسیع‌تری در بیماران انجام شود، اما نکته بسیار واضح این است که در ۲۰ بیمار حاضر، علی‌رغم ارسال CSF از نظر اولیگوکلونال باند هیچ‌گونه آبنورمالیتی گزارش نشده است و شایسته است در مطالعات بعدی، بررسی CSF از نظر کمی و کیفی بیشتر مدنظر باشد. هرچند برخی از آنچه که در منابع و مقالات در مورد بررسی کیفی و کمی CSF آمده است، فعلاً در کشور ما مقدور نیست که امید می‌رود این نکته اساسی مد نظر دست‌اندرکاران قرار گیرد.

در این مطالعه براساس علائم کلینیکی و الکترودیآگنوزیس Neuro Imaging سعی شد این بیماری نادر در کودکان توصیف شود تا متخصصان امر در برخورد با این علائم، به فکر M.S. دوران کودکی نیز باشند.

M.R.I. است که در سیر حاد بیماری یا صدمه Blood-brain barrier یا ضایعه جدید Gadolinium Enhancement M.R.I. اندیکاسیون دارد.

از نظر تشخیص افتراقی برخی بیماری‌ها باید از M.S. تمیز داده شود که در ذیل توصیف شده‌اند از جمله: آنسفالویاتی حاد منتشر، آنژیوما، بیماری‌های متابولیک، آبسه مغزی و بدخیمی‌ها، بیماری‌های انگلی که مغز را درگیر کرده است و واسکولیت‌ها... در مطالعه حاضر، همان‌گونه که مشخص است، تعداد دختران درگیر مطابق آمارهایی است که در کتب مرجع و مقالات آمده است، اما در Review of Literature درگیری Optic neuritis بیشتر گزارش شده است. (۱۲) هرچند علائم بالینی دیگر با منابع و مقالات مطابقت دارد.

علی‌رغم آنکه چند بیمار ما ABR غیرطبیعی داشتند، اما هرگز هیچ بیماری با اختلال شنوایی حاد مراجعه نکرده بود. SSEP به نظر می‌رسد می‌بایست در مطالعات آینده در همه بیماران انجام شود و در سیر بیماری (هر چند همه بیماران ما مشاوره افتالمولوژی انجام شده بود) مشاوره‌های مکرر چشم پزشکی نیز ضروری است.

Brain M.R.I. نیز در درصد بالایی از منابع پلاک‌هایی

- 1-Menkes John H. Text book of child neurology. 6th ed. Los Angeles: William & Wilkins, 2000: 630-639.
- 2-Fenichel GM. Clinical pediatric Neurology. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997: 237.
- 3-Brett EM. Pediatric Neurology. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 259-260.
- 4-Swaiman Kenneth F. Pediatric Neurology principles and practice. 3rd ed. Boston: Mosby, 1999: 849-851.
- 5-Duquette P. Multiple sclerosis in childhood: Clinical profile in 125 patients. J pediatr 1987; 111: 359-363.
- 6-Ghezzi A. Multiple sclerosis in childhood: Clinical feature of 149 cases. Mult Scler 1997; 3: 43-46.
- 7-Low NL, Carter S. Multiple sclerosis in children. Pediatrics 1956; 18: 24-30.
- 8-Kuroiwa Y. Nationwide survey of Multiple sclerosis in Japan. Neurology 1975; 25: 845-851.
- 9-Cole GF, Stuart CA. A Long perspective on childhood multiple sclerosis. Dev Med Child Neurol 1995; 34:
- 10-Sindern E. Early onset MS under the age of 16: Clinical and paraclinical feature. Acta Neurol Scand 1992; 86: 280-284.
- 11-Behraman Richard E, ed. Nelson text book of pediatric. 16th ed. Philadelphia W.B. Saunders, 2000: 1582.
- 12-Haslam RHA. MS experience at the hospital for Sick children. Int pediatr 1987; 2: 163-167.