



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

انتشار الاختلاج في سلسلة من حالات التصلب اللويحي
**Prevalence of Seizures in a Case Series of Multiple
Sclerosis Patients**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير" في الأمراض العصبية

برئاسة

الأستاذ الدكتور

حسام الدين شبلي

بإشراف

الأستاذ الدكتور

ياسر أحمد صالح

إعداد الدكتور

أيهم محمد ناصر

2013م

المحتويات

الدراسة النظرية

- مقدمة.....5
- وبائيات التصلب اللويحي.....6
- الفزيولوجيا والتشريح المرضي.....8
- التظاهرات والأعراض السريرية.....9
- سير المرض.....12
- التشخيص.....13
- الإنذار.....14
- التدبير والعلاج.....16
- الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي.....18
- الوقوع.....18
- الانتشار.....20
- الخصائص السريرية.....20
- تخطيط الدماغ الكهربائي.....24
- التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ.....25
- الفزيولوجيا المرضية.....25
- العلاج.....26
- الإنذار.....26
- تأثير علاجات التصلب اللويحي على الاختلاج.....27
- التشخيص التفريقي.....29

الدراسة العملية

- مخطط البحث العلمي.....31
- النتائج.....33
- دراسة الحالات التي حدث فيها الاختلاج.....37
- المناقشة.....44
- الخلاصة.....47
- التوصيات.....48
- المراجع.....49

الدراسة النظرية

مقدمة:

التصلب اللويحي هو مرضٌ التهابي مزمن مجهول السبب، يصيب البالغين الشباب بشكلٍ خاص، ويتميز بحدوث أذياتٍ التهابيةٍ مزيلةٍ للنخاعين في المادة البيضاء للجهاز العصبي المركزي. يأتي غالباً بشكل هجماتٍ مبعثرةٍ في الزمان والمكان Dissemination in time & place وأحياناً بشكلٍ مترقٍ ببطء، ويتظاهر سريرياً بأعراضٍ متنوعة جداً تعكس تنوع صفات الأذيات المزيلة للنخاعين (موقعها، عددها، شدتها..).⁽¹⁾

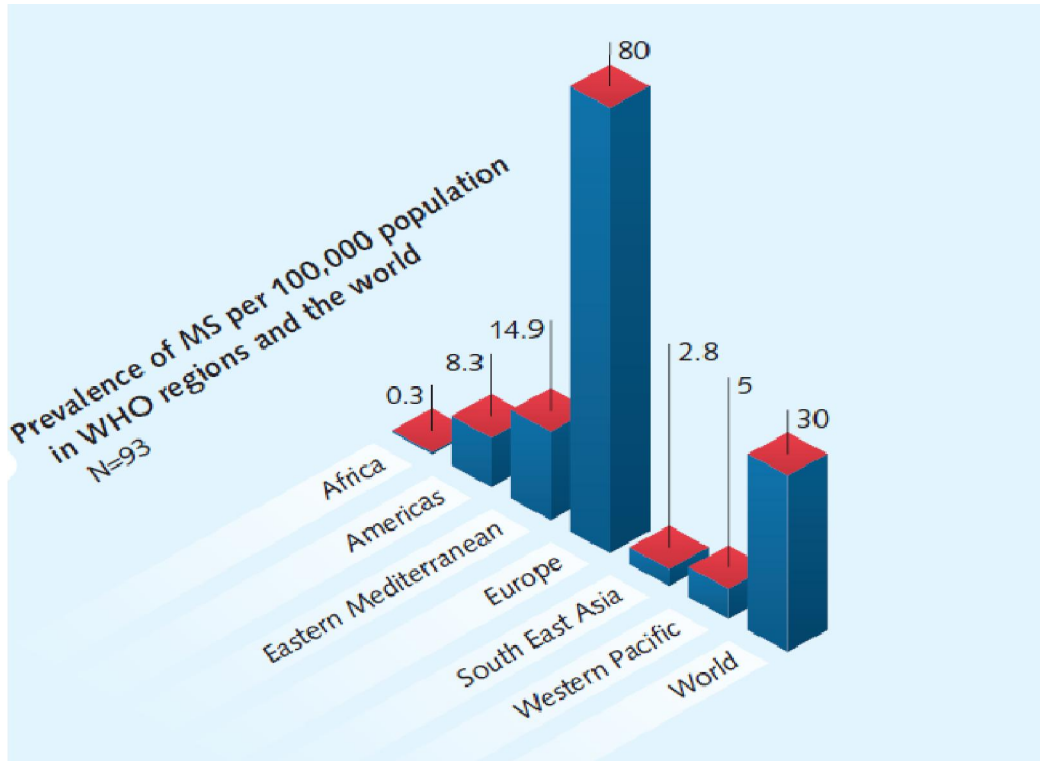
تكمُن أهمية هذا المرض في كونه يعتبر السبب الأول والرئيسي للإعاقة بين عمر 20 - 40 سنة، وما ينجم عنها من تراجعٍ للمردود والانتاجية إضافة إلى التكلفة العالية (عناية تمريضية، علاجات دوائية، استقصاءات، أجهزة ...) والمشاكل الاجتماعية المرافقة... وعلى الرغم من التقدم العلمي الكبير لا يزال فهم الصورة الأساسية والكاملة لهذا المرض محدوداً، وتبقى السيطرة الكاملة على المرض وأعراضه وحماية النسيج العصبية من التأذي كأهداف رئيسية في المستقبل القريب والأكثر بعداً.⁽¹⁾

الوبائيات Epidemiology:

يعتبر التصلب اللويحي من الأمراض الشائعة، فمن خلال مسح أجرته منظمة الصحة العالمية (World Health Organization WHO) والاتحاد الدولي للتصلب اللويحي (Multiple Sclerosis International Federation MSIF) بين عامي 2005 و 2007 ونُشر في 2008، في 112 دولة، قُدرت نسبة انتشار Prevalence التصلب اللويحي وسطياً 30 لكل 100 ألف من السكان (بمعدل يتراوح بين 5 و 80)، وقد لوحظ وجود اختلاف كبير في نسبة انتشاره بين البلدان والمناطق حيث اعتبرت أوروبا مناطق عالية الانتشار (وصلت حتى 80 لكل 100 ألف في بعض المناطق) يليها حوض المتوسط بنسبة حوالي 14,9. (2) الشكل (1).

وكذلك الأمر بالنسبة لمعدلات الوقوع Incidence، حيث قُدرت نسبة الوقوع الوسطية حول العالم بـ 2,5 لكل 100 ألف من السكان، وكان المعدل الأعلى في أوروبا أيضاً (3,8 لكل 100 ألف) وحوض المتوسط بالمرتبة الثانية (2 لكل 100 ألف). (2)

لكن للأسف لا يوجد دراسات محددة حول انتشار هذا المرض في سوريا، وكذلك الأمر كانت الإحصائيات قليلة حول نسب انتشار ووقوع التصلب اللويحي في البلدان المجاورة، ففي تركيا كانت نسبة الانتشار حوالي 41 لكل 100 ألف من السكان، (3) وفي إيران حوالي 43.8 لكل 100 ألف، (4) وفي دول الخليج العربي تراوحت بين 31 إلى 55 لكل 100 ألف من السكان. (5) مما يمكننا من اعتبار منطقتنا من الأماكن متوسطة إلى عالية الخطورة لانتشار التصلب اللويحي.



الشكل (1): مخطط انتشار التصلب اللويحي حول العالم

ومن الموجودات المتعلقة بوبائيات هذا المرض:

- 1-العمر: إن المعدل العمري لظهور أعراض التصلب اللويحي عالمياً هو بين 25.3 و 31.8 سنة، وسطيّاً 29.2 سنة.⁽²⁾
- 2-الجنس: إن معدل إصابة الإناث أعلى من الذكور بنسبة 2 إلى 1 تقريباً.⁽²⁾
- 3-الحالة الإجتماعية: أكثر شيوعاً في المجتمعات الغنية مقارنة بالفقيرة.⁽²⁾
- 4-الدراسات الجينية: أظهرت زيادة خطورة الإصابة بالتصلب اللويحي عند أقارب الدرجة الأولى بنسبة (3 - 4%) وعند التوائم أحادي الأمشاج (20 - 30%).⁽⁶⁾

تعود التظاهرات الرئيسية للتصلب اللويحي إلى الأذية العصبية الناجمة عن عملية زوال النخاعين Demyelination، والتي تحدث بشكلٍ حصري في الجهاز العصبي المركزي (الدماغ والنخاع الشوكي)، ولا تصيب مطلقاً الأعصاب المحيطة، مسببة بطءاً وحصاراً على مستوى الناقلية العصبية، وبالتالي ظهور الأعراض العصبية المتعلقة بموقع وشدة امتداد هذه الأذيات المزيلة للنخاعين.⁽¹⁾

وبشكلٍ عام فإنّ هذه الأذيات التي تصيب غمد النخاعين Myelin Sheaths تعف نسبياً عن المحاور العصبية Axons، على الرغم من أنّ الدراسات الحديثة وخاصة التي استخدمت فيها تقنيات الرنين المغناطيسي المتطورة قد أظهرت درجةً من التأذي والضياع العصبوني في التصلب اللويحي، حتى خلال الهجمات الحادة.⁽⁶⁾

ومن الناحية التشريحية المرضية فإنّ الأذيات في التصلب اللويحي تظهر على شكل لويحاتٍ من زوال النخاعين، ففي المرحلة الحادة يحدث فيها تأذي الحاجز الوعائي الدماغي مع ارتشاح حول وعائي للخلايا اللمفاوية والبالعات، مع تجمعات البقايا النخاعينية، وخلايا نجمية ارتكاسية. وفي المرحلة المزمنة غير الفعالة تكون اللويحات قليلة الخلوية مع تكاثر الخلايا النجمية وغياب الخلايا الدبقية قليلة التغصنات، مع ملاحظة درجة من النقص أو الضياع المحواري.⁽⁶⁾

التظاهرات والأعراض السريرية Clinical Symptoms and Findings:

لا توجد أية معطيات سريرية يمكن اعتبارها واسمةً للتصلب اللويحي، ولكن تعتبر بعض الاضطرابات وصفيةً أو ذات صفةٍ عالية التمييز للمرض highly characteristic، وتكون الأعراض مختلفةً من مريضٍ لآخر وكذلك من هجمةٍ إلى أخرى لدى نفس المريض، كذلك أيضاً قد تكون الأعراض وخيمةً أو تبدو تافهةً للغاية حتى أن المريض لا يسأل عن استشارةٍ طبيةٍ من أجلها لأشهرٍ أو لسنوات.

يعتمد تنوع الأعراض الواسع في MS على موضع location وشدة severity الآفات ضمن الجهاز العصبي المركزي CNS، وسوف تُستعرض فيما يلي بناءً على ذلك:

1 - المادة البيضاء الدماغية حول البطينات: إنَّ الأذيات المزيلة للنخاعين شائعةٌ جداً في هذه المناطق وتصادف بشكلٍ باكرٍ خلال سير المرض وتكشف بسهولةٍ بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي، وهي موجودة دوماً في الفحص التشريحي بعد الوفاة لدى مرضى التصلب اللويحي ولكنها لا تتوافق بأعراضٍ وصفيةٍ محددة.

2 - العصب البصري optic nerve: يعتبر التهاب العصب البصري Optic Neuritis من الأعراض الشائعة في التصلب اللويحي، ويتظاهر عادةً كمتلازمةٍ أحادية الجانب حادة أو تحت حادة، تتصف بحدوث ألم في المقلة يتحرض بحركات العين، يليها تناقص بحدة البصر أو غشاوة (غباشة) dimness، أو تناقص الإدراك اللوني في ساحة الرؤية المركزية.

3- جذع الدماغ (الدماغ البيني ، الجسر و البصلة): عند توضع الأذيات المزيلة للنخاعين في جذع الدماغ فهي سوف تسبب أحد الأعراض أو الاضطرابات التالية:

- شفع تالي لتأذي ألياف أحد الأعصاب القحفية المحركة للعين III أو IV أو VI، أو وهو الأغلب تأذي ألياف الحزمة الطولانية الأنسية medial longitudinal fasciculus والتي تربط بين نواة العصب VI ومركز الحركات الجانبية من جهة، ونواة العصب III من جهة أخرى وتكون مسؤولة عن الحركات العينية المتوافقة المرتبطة ببعضها، وتأذي هذه الحزمة يؤدي إلى الشلل الحركي العيني بين النووي Internuclear ophthalmoplegia.

- اضطراب حس الوجه (بسبب تأذي ألياف العصب مثلث التوائم V ضمن الجسر).

- لقوة مركزية ومن الممكن مصادفة لقوة محيطية عند تأذي ألياف العصب الوجهي VII قبل مغادرة الجسر.

- دوار، رآة، غثيان، إقياءات، رنح (بسبب تأذي ألياف النويات الدهليزية VIII ضمن الجسر).

- رتة و أحياناً عسرة بلع (بسبب تأذي ألياف العصب البلعومي اللساني و المبهم IX & X و أحياناً العصب تحت اللسان XII في البصلة).

- خزل أو شلل من النوع التشنجي "تتأذر عصبون علوي UMN" في أي من الأطراف الأربعة.

- نقص حس الألم واضطراب حسي "مهادي شوكي" أو اضطراب حس عميق لتأذي أي من الحبلين الخلفيين وذلك في أي من الأطراف الأربعة.

4 - المخيخ والسبل المخيخية: ينجم عن إصابتها الرنح، اضطراب المشية، رتة مخيخية وصعوبة تنفيذ الحركات المتناسقة، بالإضافة إلى الموجدات العينية من رارة وخلل القياس ocular dysmetria.

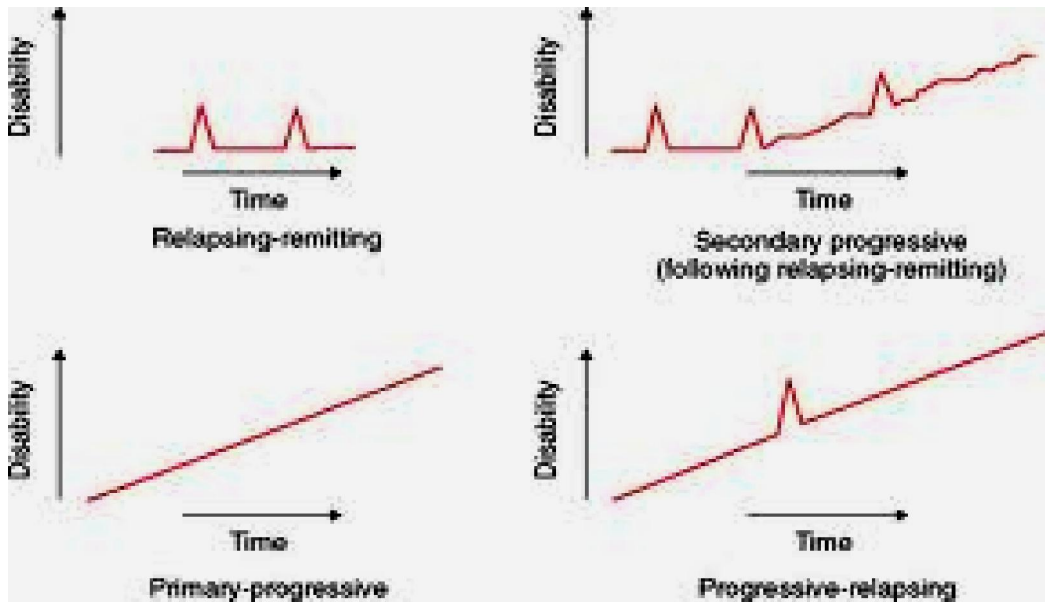
5 - النخاع الشوكي: تؤدي الأذيات المزيلة للنخاعين في النخاع الشوكي إلى ظهور أعراض تعكس اضطرابات النقل العصبي على مسير السبل الطويلة، ومن النادر مصادفة أعراض تأذي العصبون السفلي أو أعراض تعكس التأذي المقطعي، والاضطرابات التي تصادف سريرياً تتوضع أسفل مستوى الأذية وتتألف من أحد أو مجموعة من الاضطرابات التالية:

- علامات تأذي العصبون المحرك العلوي بسبب تأذي الحزمة الهرمية مع حس ثقل و ضعف في طرف سفلي أو بشكل شقي.
- نقص أو غياب حس الألم و الحرور في طرف سفلي أو في شق (طرف علوي و سفلي إضافة إلى نصف الجذع)، بسبب تأذي الحزمة الشوكية المهادية Spinothalamic tract.
- تشوش حس مع خدر أو نمل أو شعور مزعج وشعور بالبرد أو بالانضغاط و الضيق في طرف أو طرفين سفليين أو حتى في الأطراف الأربعة وذلك بسبب تأذي الحبلين الخلفيين posterior columns أو أحدهما في الناحية الصدرية أو الرقبية، كما يمكن أن تلاحظ حركات خرقاء في اليد بسبب غياب حس الوضعة و غياب التعرف على الأشياء باللمس.

- اضطرابات رنحية مخيخية بسبب تأذي الألياف الشوكية المخيخية مع رجفان قصدي قد يكون من الشدة بحيث يأخذ شكلاً مفرط السعة hyperkinetic tremor.
- اضطرابات وظيفية بولية أو غائطية أو جنسية بسبب تأذي الألياف الإنبائية autonomic.

سير المرض Disease Course: (1)

يتطور المرض عادة بشكل هجمات تتكرر وسطياً مرة كل عامين كما يمكن أن لا تظهر هجمات واضحة ويأخذ المرض شكلاً مترقياً ببطء منذ البدء مقلداً التطور الملاحظ في الآفات التكسية وهو ما يسمى الشكل المترقي منذ البدء Primary Progressive MS ويصادف لدى 19 – 20 % من المرضى. الشكل (2).



الشكل (2): مخطط أنماط سير التصلب اللويحي

تعرف الهجمة بأنها اضطراب سريري عصبي حاد أو تحت حاد يتميز بتواصله زمنياً لفترة أطول من 24 ساعة مع احتمال استمرار الأعراض من أيام حتى أسابيع، تظهر بعدها مظاهر التحسن التدريجي وتراجع خلالها الأعراض بشكل تام أو جزئي ويتلوها حالة هجوع وهوادة قد تستمر لسنوات أو لأشهر قليلة وهذا التطور يميز الشكل الهاجع الناكس -relapsing MS remitting للمرض والذي يشكل ثلثي الحالات تقريباً، والمزعج للجميع أن تواتر النكس غير محدد ويختلف من مريض لآخر مما يضعف من قيمة الخطط العلاجية الوقائية، علماً أن تواتر النكس يكون أكبر في السنوات الأولى للمرض يتراجع بعدها ليأخذ التطور شكلاً مترياً ببطء وهو ما يسمى بالنمط المتري بشكل ثانوي Secondary Progressive MS. قد يكون النكس سريرياً أو شعاعياً مما يوضح أهمية إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي بشكل دوري، ومن المعروف أن نسبة 15% من المرضى لن يصابوا بأي نكس أو هجمة لاحقة وهو الشكل السليم للمرض.

التشخيص Diagnosis: (1)

لا يوجد أي فحص سريري أو مخبري أو شعاعي يمكن اعتباره مشخصاً بشكل قطعي للتصلب اللويحي، حيث أنه تستلزم المعايير التشخيصية للـ MS القطعي (Definite MS) سريرياً توثيق حصول ك نائبتين من الأعراض و ك علامتين تعكسان حديثة مرضية في سبل غير متجاورة للمادة البيضاء في الـ CNS، كما يجب أن تكون واحدة على الأقل من العلامتين المطلوبتين للتشخيص موجودة بالفحص العصبي، أما الثانية فيمكن توثيقها باختبارات لا سريرية Paraclinical شاذة مثل صور الرنين المغناطيسي للدماغ (MRI) أو الكمونات المحرصة (EPs)

أو إيجابية فحص السائل الدماغي الشوكي (CSF) (يُعتبر إيجابياً بتوثيق وجود اثنتين أو أكثر من الشرائط قليلة النسائل OCB IgG oligoclonal bands أو ارتفاع مؤشر IgG index في CSF). وكذلك فإن المعايير التشخيصية الأكثر حداثة تشير لإمكانية دعم الحدث السريري الثاني (زمنياً) بمعلومات غير سريرية فقط، عادةً من خلال توثيق تطور آفاتٍ بؤريةٍ جديدةٍ بالمادة البيضاء على الـ MRI. ويتلخص ذلك بمعايير ماكدونالد⁽⁷⁾ McDonald Criteria الموجودة في الجدول (1) في الصفحة التالية.

الإنذار Prognosis: (8)

لا يمكن التنبؤ عادةً بالسير السريري للتصلب اللويحي، وهذا ما يجعل تحديد الإنذار صعباً للغاية.

لكن من المعلوم أن معظم مرضى التصلب اللويحي يعانون من الشكل الهاجع الناكس (85%) Relapsing – Remitting وحوالي 50% من هؤلاء سيعانون الترقى التدريجي بشكلٍ ثانوي وصولاً إلى العجز خلال 10 إلى 20 سنة، أما المرضى الذين يعانون من الشكل المترقى منذ البدء (حوالي 15%)، فسيصلون إلى مرحلة العجز بفترةٍ زمنيةٍ أقل.

وبشكلٍ عام فإن التصلب اللويحي نادراً ما يكون مميتاً، حيث أن التقديرات تشير لبقيا لـ 25 عاماً تبلغ 85%، والأكثر شيوعاً هو حدوث الوفاة نتيجة اختلاطٍ للتصلب اللويحي (مثلاً بسبب ذات رئة عند مريض واهن، أو بسبب الانتحار عند بعض المرضى....).

الجدول (1):

2005 McDonald criteria revisions diagnostic criteria for multiple sclerosis⁽⁷⁾

Clinical presentation	Additional data needed for MS diagnosis
Two or more attacks; objective clinical evidence of two or more lesions	None
Two or more attacks; objective clinical evidence of one lesion	Dissemination in space, demonstrated by: - MRIΔ or - Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF◊ or - Await further clinical attack implicating a different site
One attack; objective clinical evidence of two or more lesions	Dissemination in time, demonstrated by: - MRI§ or - Second clinical attack
One attack; objective clinical evidence of one lesion (monosymptomatic presentation; clinically isolated syndrome)	Dissemination in space, demonstrated by: - MRIΔ or - Two or more MRI-detected lesions consistent with MS plus positive CSF◊ and Dissemination in time, demonstrated by: - MRI§ or Second clinical attack
Insidious neurological progression suggestive of MS	One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) and Two of the following: - Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive VEP)¥ - Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions) - Positive CSF◊

MS: multiple sclerosis; **MRI:** magnetic resonance imaging; **CSF:** cerebrospinal fluid; **VEP:** visual evoked potential.

Δ MRI demonstration of space dissemination must fulfill the criteria derived from Barkhof et al.# and Tintoré et al.** and presented in a separate table

◊ Positive CSF determined by oligoclonal bands detected by established methods (isoelectric focusing) different from any such bands in serum, or by an increased IgG index.

§ MRI demonstration of time dissemination must fulfill specific criteria presented in a separate table.

¥ Abnormal VEP of the type seen in MS.

التدبير والعلاج :Treatment and Management (8)

أ- الأدوية المعدلة لسير المرض :

A. Disease-Modifying Treatments:

(1) مركبات الإنترفيرون بيتا β Interferon:

ومنها (Betaseron[®]) Interferon β 1b كحقنٍ تحت الجلد، و
(Avonex[®], Rebif[®]) Interferon β 1a كحقنٍ عضليةٍ أو تحت
الجلد، وهي فعالةٌ بالنمط الهاجع-الناكس من التصلب اللويحي.

(2) Glatiramer acetate: في النمط الهاجع-الناكس أيضاً.

(3) Natalizumab (Tysabri[®]): يستعمل عند فشل العلاجات السابقة في
الشكل الهاجع الناكس، ولم تُدرس فعاليته في الأشكال المتترقية.

(4) المركبات الفموية التي نالت مؤخراً الموافقة على استخدامها في الشكل
الهاجع-الناكس مثل: Dimethyl fumarate و Fingolimod و
Teriflunomide.

(5) Mitoxantrone (Novantrone[®]): مُستطب في الأشكال المتترقية من
التصلب اللويحي.

(6) الأدوية الأخرى المثبطة للمناعة مثل: Azathioprine،
Methotrexate، Cyclophosphamide .. وغيرها، وفعاليتها
غير محددةٍ بشكلٍ كافٍ.

ب. المعالجات العرضية:

B. Symptomatic Treatments:

- (1) الهجمة الحادة: وتعالج بـ Methylprednisolone الوريدي بجرعة (1) غ لمدة (3-5) أيام. وفي الحالات الشديدة يوصى أحياناً بإجراء جلسات تبديل البلازما.
- (2) الاكتئاب Depression: يعالج بمضادات الاكتئاب كما عند عموم الناس المشخص لديهم الاكتئاب.
- (3) الإرهاق Fatigue: وهو العرض الأكثر شيوعاً، ويعالج بـ Amantadine، Modafinil، ومثبطات عود قبط السيروتونين (SSRI) مثل: Fluoxetine ...
- (4) الشُّنَاج Spasticity: وهو أيضاً من الأعراض الشائعة، ويُعالج بـ Baclofen (كعلاج فموي أو كحقن ضمن السيساء)، Tizanidine، Clonazepam، Botulinum Toxin
- (5) سوء الوظيفة المثانية Bladder Dysfunction: تُعالج أعراض المثانة التشنجية بالأدوية المضادة للكولين مثل: Oxybutynin و Tolterodine ... كما يستجيب فقد منعكس تقلص جدار المثانة Detrusor areflexia على البيثانيكول Bethanecol ..
- (6) خلل الوظيفة الجنسية وضعف الانتصاب: يستجيب على Sildenafil.
- (7) قد تستجيب المشكلات الاستعرافية Cognitive problems على مثبطات الكولين استيراز مثل: Donepezil.
- (8) الأعراض الانتبايية Paroxysmal symptoms: مثل ألم مثلث التوائم، تشنج نصف الوجه، التشنجات المقوية..... وتستجيب بشكل دراماتيكي على جرعاتٍ منخفضةٍ من مضادات الاختلاج مثل: Carbamazepine، Phenytoine، Gabapentine

الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي

كان موضوع وبائيات الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي مثار بحثٍ كثيرٍ من الدراسات العالمية، مع ظهور نتائجٍ متنوعةٍ، ربما بسبب تنوع طرائق الدراسة من حيث الاختلاف بمعايير اشتغال أو استبعاد المرضى، فبعض الدراسات استبعدت المرضى الذين تعرضوا للاختلاج قبل تشخيص التصلب اللويحي، وكذلك من حيث معايير التشخيص التي تعرضت لكثيرٍ من التغييرات خلال الفترة الماضية، وكذلك تطور تقنيات التصوير بالرنين المغناطيسي، بالإضافة إلى تأثيرات بعض الأدوية المستخدمة في علاج التصلب اللويحي، حيث أن بعضها قد يزيد خطر حدوث الاختلاج مثل: Baclofen، بينما بعضها الآخر (مثل: Carbamazepine) المستخدم لعلاج الأعراض الانتبائية) يُنقص من نسبة حدوثه.

الوقوع Incidence:

أظهرت الدراسات العالمية الحشدية Population-based cohort studies المجرة حول نسب الوقوع (على الرغم من قلتها)، زيادةً في خطر حدوث الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي.

ففي مراجعةٍ لـ 6 دراساتٍ حشديةٍ سابقةٍ (في الجدول (2) ⁽⁹⁻¹³⁾)، كان مجموع مرضى التصلب اللويحي حوالي (1,843) مريضاً، من بينهم (70) مريضاً (3,7%) حدث لديهم الاختلاج، حيث استُثني (11) مريضاً ممن حدث لديهم الاختلاج قبل تشخيص التصلب اللويحي، و (59) مريضاً (نسبة 3,2%) في مجموع الدراسات حدث لديهم الاختلاج بعد تشخيص MS، حيث كان معدل الوقوع الوسطي لهذه الدراسات حوالي 3,1%، وعلى الرغم من تنوع نتائج هذه الدراسات وتنوع التقنيات المستخدمة في حساب نسب الوقوع، فإنها بمجموعها تقترح أن (3-4%)

من مرضى التصلب اللويحي سوف يتعرضون للاختلاج، وكذلك فإن خطر وقوع الاختلاج عند هؤلاء المرضى هو ثلاثة أضعاف نسب الوقوع عند مجمل السكان،⁽²⁴⁾ ومما تجدر الإشارة إليه هو وجود ذروتين عمريتين لوقوع الاختلاج عند مجمل السكان (الأطفال والكهول)، حيث نسبة وقوعه أقل عند البالغين الشباب، مما يرجح أن يكون خطر الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي أعلى من ذلك بكثير (حيث ذروة التصلب اللويحي هي عند البالغين الشباب).

الجدول (2):

نسب الوقوع التقديرية للاختلاج عند مرضى MS في الدراسات الحشدية المعتمدة على السكان Population-based cohort studies:

اسم الدراسة	المكان	عدد المرضى	المرضى مع اختلاج	نسبة الوقوع	المرجع
Kinnunen E, et al.	فنلندا	599	21	3,5%	(9)
Engelsen BA, et al.	النرويج	423	17	4%	(10)
Olfasson E, et al.	آيسلندا	188	4	2,2%	(11)
Nyquist PA, et al.	الولايات المتحدة	208	4	2,4%	(12)
Eriksson M, et al.	السويد	255	20	3,5%	(13)
Nicoletti A, et al.	إيطاليا	170	4	2,4%	(14)

الانتشار Prevalence:

في مراجعة لـ 11 دراسة عالمية (مفصلة في الجدول (3)⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹⁵⁻²³⁾)، كان مجموع المرضى المشخص لديهم التصلب اللويحي حوالي (8483) مريضاً، سُجِّل من بينهم (233) مريضاً تعرضوا للاختلاج في أي مرحلة زمنية من عمرهم، حيث تراوحت معدلات الانتشار بين (1,7%) إلى (7,46%) بين هذه الدراسات، بمعدلٍ وسطيٍّ (2,75%)، أي بمعدل انتشارٍ للاختلاج بين مرضى التصلب اللويحي أعلى حوالي (2,5-5) أضعاف معدل انتشاره بين مجمل السكان، حيث انتشار نوب الاختلاج غير المحرصة unprovoked seizures يقدر بحوالي 0,5-1 % من السكان.⁽²⁴⁾

الخصائص السريرية Clinical Features:

لدى مراجعة أنماط الاختلاج في الحالات المسجلة في الدراسات السابقة -المذكورة في الجدولين (2)(3)- تبين أن معظم الأشكال السريرية للاختلاج (حسب تصنيف الرابطة الدولية للاختلاج ILAE⁽²⁵⁾) يمكن أن تحدث لدى مرضى التصلب اللويحي، فقد أظهرت نتائج بعض الدراسات أن أنماط الاختلاج الجزئية Partial seizures أكثر شيوعاً من النوب المعممة (كما في دراسات⁽⁹⁾ Kinnunen،⁽¹⁴⁾ Nicoletti،⁽¹⁸⁾ Moreau،⁽¹⁶⁾ Striano...)، بينما أظهرت بعض الدراسات الأخرى عكس ذلك (كما في⁽¹⁹⁾ Ghezzi،⁽¹²⁾ Nyquist...)، لكن كان هناك في الدراسات التي اقترحت أن الأنماط الجزئية هي الأكثر شيوعاً نسبةً عاليةً من الحالات التي حدث فيها تعمماً ثانوياً للنوب، وكذلك الأمر في الدراسات الأخرى كانت قليلة الحالات التي حُدد فيها نمط الاختلاج المعمم إذا كان معمماً منذ البدء أو تعمم بشكلٍ ثانوي بعد حدوث نوبةٍ جزئية، وبالتالي فإنّه يمكن القول أن الاختلاج المعمم Generalized seizures (متضمناً الشكلين

البدئي والثانوي) هو النمط الأكثر شيوعاً لدى مرضى التصلب اللويحي حيث شكّل حوالي ثلثي الحالات تقريباً (وهذه النسبة مماثلة لشيوع الاختلاج المعمم عند مجمل السكان).

الجدول (3):

نسب الانتشار التقديرية للاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي

المرجع	نسبة الانتشار	المرضى مع اختلاج	عدد مرضى MS	المكان	الدراسة
(15)	%6,45	8	124	الولايات المتحدة	Sponsler L, et al.
(16)	%4,81	13	270	إيطاليا	Striano, et al.
(17)	%7,46	20	280	يوغسلافيا	Sokic, et al.
(11)	%2,7	5	188	آيسلندة	Olfasson, et al.
(18)	%4,25	17	402	فرنسا	Moreau, et al.
(19)	%1,7	40	2353	إيطاليا	Ghezzi, et al.
(12)	%5,14	11	214	الولايات المتحدة	Nyquist PA, et al.
(20)	%1,8	8	450	ألمانيا	Muller J, et al.
(21)	%4,2	14	330	ألمانيا	Buttner T, et al.
(22)	%4,6	16	350	إيطاليا	Gambardella A, et al
(23)	%2,3	81	3522	إيران	Etemadifar M, et al

ومما يثير الاهتمام أن معظم الدراسات لم تستطع الربط بين حدوث النوب الاختلاجية وبين شدة أو زمن التصلب اللويحي، مما قد يُسلط الضوء على السببية المحتملة للاختلاج عند مرضى MS. وبمراجعة حالات الاختلاج في مجموعة الدراسات السابقة الذكر (في الجدولين 2 و 3)، يُمكن تقسيم الحالات إلى 3 مجموعات:

1- المجموعة A: وهي مجموعة الحالات التي كان فيها الاختلاج هو التظاهرة البدئية للتصلب اللويحي (سُجلت في دراسات: Striano⁽¹⁶⁾، Gambardella⁽²²⁾، Olfasson⁽¹¹⁾، Moreau⁽¹⁸⁾، Nyquist⁽¹²⁾...)، حيثُ شكلت ما نسبته 7-8 % من الحالات تقريباً.

2- المجموعة B: وهي مجموعة الحالات التي ظهر فيها الاختلاج مع الأعراض والعلامات الأخرى للتصلب اللويحي لكن قبل وضع التشخيص (في دراسات: Ghezzi⁽¹⁹⁾، Nyquist⁽¹²⁾...)، وشكلت ما نسبته 9-10 % من الحالات.

3- المجموعة C: وهي مجموعة الحالات التي ظهر فيها الاختلاج في أي فترة زمنية قبل بدء التصلب اللويحي (كما في دراسات: Nicoletti⁽¹⁴⁾، Ghezzi⁽¹⁹⁾، Sokic⁽¹⁷⁾، Striano⁽¹⁶⁾...)، وتراوحَت نسبتهَا 17-18 % من الحالات.

- وبالعودة إلى الحالات المسجلة في الدراسات في الجدول (2)، حوالي 59 حالة ممن حدث لديهم الاختلاج بعد تشخيص التصلب اللويحي، كانت المدة الزمنية بين تشخيص MS وحدث أول نوبة اختلاج حوالي 6,8 سنوات $\pm 6,1$ (وسطياً 5 سنوات، بمجال من 0 - 23 سنة حسب الحالات).

- ورغم قلة الدراسات حول حدوث الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي ذوي البدء الباكر (Early-onset MS (EOMS (أي أقل من 16 سنة)، لكنها تقترح أن الاختلاج يمكن أن يحدث بتواتر أعلى عند مرضى التصلب اللويحي من الأطفال، فمثلاً في آخر دراسة أجريت حول هذا الموضوع في إيران (Etemadifar M⁽²⁶⁾) كان هناك 117 حالة تصلب لويحي ذو بدءٍ باكِرٍ سُجل من بينهم 10 حالات اختلاج أي نسبة حوالي 8,5%، وهي نسبة هامة إحصائياً بمقارنتها بنسبة 2,01% للاختلاج عند مجمل مرضى التصلب اللويحي في الدراسة ذاتها (P value < 0.0001).

تخطيط الدماغ الكهربائي EEG: Electroencephalography

لقد أظهرت نتائج عدة أبحاث درست التبدلات التخطيطية على EEG عند مرضى التصلب اللويحي الذين تعرضوا للاختلاج وجود تبدلات شاذة عند معظم هؤلاء المرضى، ففي مجموع 142 حالة من 5 دراسات سابقة (مفصلة في الجدول (4))، سُجل وجود بطاءٍ معممةٍ أو موضعيةٍ على EEG عند 56 مريضاً (ما نسبته 40% تقريباً)، ووجود فعاليةٍ صرعيةٍ موضعيةٍ أو معممةٍ (focal or generalized epileptiform changes) على شكل ذرى spikes أو موجات حادة sharp waves عند 52 مريضاً (36,6% تقريباً)، بينما كان EEG طبيعياً عند 29 مريضاً (20%)، لكن للأسف لا يوجد بيانات لمقارنة وجود مثل هذه التبدلات عند مجمل مرضى التصلب اللويحي.

الجدول (4):

معطيات EEG عند مرضى التصلب اللويحي الذين تعرضوا للاختلاج

المرجع	EEG طبيعي	فعالية صرعية موضعة أو معمة	بطءة موضعة أو معمة	عدد مرضى MS مع اختلاج	الدراسة
(31)	11 (%25,6)	15 (%29,4)	19 (%44,2)	51	Nyquist PA, et al.
(16)	0	5 (%38,4)	12 (%92,3)	13	Striano, et al.
(18)	2 (%11,8)	9 (%52,9)	5 (%29,4)	17	Moreau, et al.
(19)	14 (%35)	11 (%27,5)	15 (%37,5)	40	Ghezzi, et al.
(9)	2 (%9,5)	12 (%57,1)	10 (%47,6)	21	Kinnunen E, et al.

التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ :Brain MRI

حاولت الكثير من الدراسات والأبحاث السابقة الربط بين موجودات الرنين المغناطيسي وحدوث النوب عند مرضى التصلب اللويحي، لكن طبيعة الداء المتعددة البؤر، وصعوبة إجراء المرنان وقت حدوث النوبة، وكذلك وجود دراساتٍ سابقة أكدت وجود بؤر قشريةٍ أو تحت قشريةٍ بالفحص النسيجي دون ظهورها على صورة MRI، جعل من الصعوبة بمكان تحديد أذيةٍ أو بؤرةٍ معينة واتهامها بكونها هي المحرّضة للاختلاج epileptogenesis.

ومع تطور تقنيات التصوير بالرنين المغناطيسي أصبح بالإمكان دراسة القشر الدماغي بشكل أفضل من حيث الحجم والسماكة والبؤر المرضية. ففي دراسة Calabrese⁽²⁷⁾ التي اعتمدت على تقنية Double Inversion-Recovery MRI sequence، وقارنت الموجودات بين مجموعة أولى من مرضى التصلب اللويحي ممن تعرضوا للاختلاج، ومجموعة ثانية كشاهد من مرضى التصلب اللويحي دون اختلاج، حيث أظهرت وجود زيادة هامة إحصائياً في عدد وحجم البؤر القشرية لدى مرضى المجموعة الأولى مقارنة بالمجموعة الثانية ($P < 0.001$ لكلا المقارنتين).

الفيزيولوجيا المرضية Pathphysiology:

لقد أصبح من الواضح حالياً وجود الحدئية المرضية القشرية في التصلب اللويحي cortical multiple sclerosis⁽²⁸⁾، مما جعل عملية زوال النخاعين القشري cortical demyelination تشكل الفرضية الأقوى لحدوث الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي⁽²⁹⁾، لكن بالنظر إلى الشيع الواسع لزوال النخاعين القشري من الناحية التشريحية المرضية، وباعتبار حدوث الاختلاج عند هؤلاء المرضى كعرض غير شائع نسبياً، فإنه لا بد من وجود آليات وفرضيات أخرى محتملة لتفسير الاختلاج، كالعملية الالتهابية المرافقة للويحات التصلب اللويحي، أو الودمة المرافقة للويحات الفعالة active plaques، أو التدبق الارتكاسي reactive gliosis المرافق للويحات المزمنة، أو التبدلات الشاردية، نقص النشاط الإنزيمي، أو اضطراب في النواقل العصبية مثل GABA.... والتي لا يمكن لأي منها أن يفسر لوحده حدوث الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي، وبالتالي فهي تحتاج إلى المزيد من الدراسات والأبحاث.

العلاج Treatment:

لقد استُخدمت معظم الأدوية المضادة للاختلاج antiepileptic drugs الموجودة حالياً في علاج مرضى التصلب اللويحي الذين تعرضوا للاختلاج، وبمراجعة تقارير الحالات ونتائج الدراسات الحشدية السابقة في الأدب الطبي، فإنه لا يوجد أي تفضيل لدواء على الآخر، ويبقى اختيار الدواء المناسب يعتمد على نمط الاختلاج (جزئي أو معمم)، وعلى آثاره الجانبية وتحمله من قبل المريض، مع الأخذ بالحسبان التداخلات الدوائية لمضادات الاختلاج مع العلاجات الأخرى للتصلب اللويحي.

ومن الجدير بالذكر أنّ بعض الدراسات السابقة حاولت التمييز بين علاج مرضى التصلب اللويحي الذين تعرّضوا لنوبة واحدة أو عدة نوبٍ اختلاجية خلال الهجمة أو النكس الحاد للمرض، وبين المرضى الذين يعانون من الاختلاج بشكلٍ متكررٍ ومستقلٍ عن نكس المرض وهجماته، ففي دراسة Spatt⁽³⁰⁾ تم توصيف حالتين من نوب اختلاجية متكررة حدثت خلال مرحلة الهجمة الحادة للمرض (إحدهما على شكل حالة صرعية جزئية partial status epilepticus)، وفي كلتا هاتين الحالتين لم تتضبط النوب الاختلاجية باستخدام مضادات الاختلاج وإنما استجابت بشكلٍ جيدٍ للعلاج بالكورتيكوئيدات الوريدية، لكن لا يوجد أبحاثٌ ودراسات كافية تدعم هذا الرأي والتوجه.

الإنذار Prognosis:

لقد اعتبرت معظم الدراسات السابقة أن الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي ذو إنذارٍ جيدٍ good prognosis. فمثلاً سُجلت في دراسة Kinnunen⁽⁹⁾ عشر حالات شفاءٍ عفويٍ للاختلاج من بين 21 حالة (أي نصف الحالات تقريباً). بينما اعتبرت

دراسة Engelsen⁽¹⁰⁾ الإنذار أسوأ من ذلك كونه حدثت الحالة الصرعية status epilepticus لدى 4 مرضى من أصل 17 مريضاً (24%).

وفي نتائج الدراسات الأخرى: مثل دراسة Nyquist⁽³¹⁾ حيث أصبح 35 مريضاً (78%) خالياً من الاختلاج باستخدام دواءٍ وحيدٍ مضاد للاختلاج، و 5 مرضى (11%) نكسوا رغم استخدام مضادات الاختلاج، و 5 مرضى (11%) تطور لديهم اختلاج معند على العلاج.

وفي دراسة Moreau⁽¹⁸⁾ التي اشتملت على 17 مريضاً مصاباً ب MS مع اختلاج، استمر الاختلاج عند 9 منهم (52,9%) رغم العلاج بمضادات الاختلاج، و 5 حالات (29,4%) توقف عندهم الاختلاج خلال 4 سنوات، و 3 حالات تعرضوا لنوبة اختلاجٍ وحيدةٍ دون نكس.

تأثير علاجات التصلب اللويحي على الاختلاج:

- إن مستحضرات الإنترفيرون بيتا β Interferon تُستعمل حالياً بشكلٍ واسع في علاج الشكل الهاجع الناكس من التصلب اللويحي، وقد بيّنت الأبحاث أنها تخفّض عتبة الاختلاج عند المرضى المعالجين بها، وأدرج الاختلاج كتأثير جانبيٍّ خطيرٍ لهذه الأدوية. ففي الدراسة الرئيسية حول Avonex[®] (Interferon β 1a) سُجلت 4 حالات اختلاج من أصل 351 مريضاً تلقوا العلاج به (ثلاثةٌ منهم لم يكن لديهم قصة اختلاج سابقاً)، مقابل عدم تسجيل أي حالة على ذراع الشاهد (333 مريضاً).⁽³²⁾ وكذلك الأمر بالنسبة لـ Rebif[®] حيث سُجلت الاختلاجات عند 5% من المرضى الذين تلقوا جرعة 22 مكغ، وعند 4% ممن تلقوا جرعة 44 مكغ، مقابل 2% ممن تلقوا الدواء الغفل placebo.⁽³³⁾

ورغم أنه لم تُسجَل حالات اختلاج في الدراسات الرئيسية حول[®] Betaseron (Interferon β 1b)، لكن لوحظت الاختلاجات في المتابعة بعد تسويق الدواء.

- وكذلك الأمر بالنسبة لـ Glatiramer acetate (Copaxone[®]) سُجِلَت الاختلاجات كأثر جانبي "غير شائع"، حيث قُدِّرَ تواتر حدوثه بـ أقل من 100/1 وأعلى من 1000/1.⁽³⁴⁾

- Baclofen: وهو من المرخيات العضلية شادّات مستقبلات GABA (GABA agonists)، يستخدم كثيراً كحالّ للشُنَاج عند مرضى التصلب اللويحي كجرعات فموية أو كحقن ضمن القراب intrathecal، حيث سُجِّلَ حدوث الاختلاج عند استخدام الطريق الفموي بجرعاتٍ عالية أو عند سحب الدواء.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾ وكذلك الأمر عند دراسة مقارنة 99 مريضاً بالتصلب اللويحي تلقوا العلاج بـ Baclofen حقناً ضمن القراب، مع مجموعة من 99 مريضاً بالتصلب اللويحي كشاهد (46 منهم تلقوا العلاج بالشكل الفموي)، لوحظ زيادة هامة في حدوث الاختلاج عند مرضى المجموعة الأولى مقارنة بالثانية (7% مقابل 1%).⁽³⁷⁾

- مركبات الأمينوبيريدين Aminopyridine: وهي تحاصر قنوات البوتاسيوم في غمد المحور العصبي فتساهم في تحسين القوة العضلية وتخفيف التشنّج العضلي، أظهرت خطورة عالية لحدوث الاختلاج مما أعاق استخدامها وخاصةً بالجرعات العالية⁽³⁸⁾، ويجري حالياً دراسات لمقارنة الفوائد مع المخاطر عند استخدامها مع تجربة أشكال مديدة التحرر منها..

التشخيص التفريقي: (39)

1- التشنجات المقوية Tonic spasms:

وتدعى كذلك بـ عسر المقوية الانتيايبي paroxysmal dystonia، وهي من الأعراض الانتيايبيية paroxysmal symptoms التي يكثر حدوثها عند مرضى التصلب اللويحي، وهي عبارة عن نوبات من التشنج المقوي المؤلم وحيد الجانب، تستمر لعدة ثوانٍ، تصيب الطرف العلوي بجهة واحدة (أحياناً يمكن أن يُصاب الطرف السفلي بنفس الجهة، وبشكلٍ نادر يمكن أن تكون ثنائية الجانب). أحياناً يمكن أن تُثار بمحرّضٍ أو منبّه حسيّ أو بحركةٍ معيّنة، أو قد تسبقها اضطرابات حسية عابرة. يمكن أن تشاهد الأذيات المسؤولة عن إحداثها على طول مسير السبيل الحركي القشري النخاعي corticospinal motor pathway.

يشكل التمييز بينها وبين النوب الاختلاجية بعض الصعوبة أحياناً (خاصة النوب المقوية الشقية التي تنشأ من القشر الحركي الثانوي)، لذلك ينبغي التركيز على خصائصها المميزة عن الاختلاج من حيث الاحتفاظ بالوعي، والتواتر العالي لحدوثها بفترات زمنية قصيرة والطبيعة المؤلمة للنوب.

2- اللاحركية أو عسر الحركة الانتيايبي Paroxysmal akinesia:

وهي كذلك من الأعراض الانتيايبيية التي يمكن أن تحدث في سياق التصلب اللويحي، لكنها غير شائعة نسبياً، ويحدث فيها فقد قوة مفاجئ في طرف أو أكثر حيث يصفها المريض بالقول "القدم لا تتحرك" أو "الركبة مقفلة"، وغالباً تؤدي إلى سقوط مفاجئ غير متوقع يليها عودة سريعة للوضع الطبيعي، وتحدث أكثر في الطرفين السفليين ونادراً في الطرفين العلويين. وقد تُشخص بشكلٍ خاطئ على أنها نوبة اختلاج، لكن غياب تأثر الوعي وعدم ترافقها بأعراضٍ أخرى يساعد على التفريق بينهما.

الدراسة العملية

مخطط البحث العلمي

عنوان الدراسة: انتشار الاختلاج في سلسلة من حالات التصلب اللويحي.

هدف الدراسة:

- إن الهدف الرئيسي من البحث هو دراسة معدل انتشار نوب الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي.
- بالإضافة إلى دراسة خصائص وصفات هذه النوب، والتبدلات المشاهدة على تخطيط الدماغ الكهربائي EEG.
- مقارنة النتائج مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

طريقة البحث:

- تصميم الدراسة: دراسة وصفية descriptive.
- مكان الدراسة: مستشفى المواساة ومستشفى الأسد الجامعيين بدمشق.
- زمان الدراسة: استمرت الدراسة لمدة عام بين أيلول 2011 و أيلول 2012.
- أجريت الدراسة على 98 مريضاً مشخفاً بالتصلب اللويحي MS، والذين راجعوا العيادة العصبية أو قُبلوا في الشعبة العصبية في كلا المشفين، حيثُ اعتمدت معايير ماكdonald المعدلة 2005 في تشخيص التصلب اللويحي لديهم⁽⁷⁾ وتم استجوابهم عن حدوث نوبة اختلاج لديهم أو أكثر، وفي أي مرحلة زمنية حدثت هذه النوب (قبل تشخيص التصلب اللويحي أو ظهور أول أعراضه، أو بعد تشخيصه)، وتم توصيف هذه النوب بالاعتماد على تصنيف الرابطة الدولية للصرع (ILAE)⁽²⁵⁾ (جزئية، جزئية معقدة، جزئية مع

تعمم ثانوي، معممة منذ البدء..)، ودراسة خصائص وصفات هذه النوب (من حيث: عددها، تواترها...)، كما دُرست التبدلات التخطيطية المشاهدة على تخطيط الدماغ الكهربائي EEG فقط عند المرضى الذين حدث لديهم مثل هذه النوب.

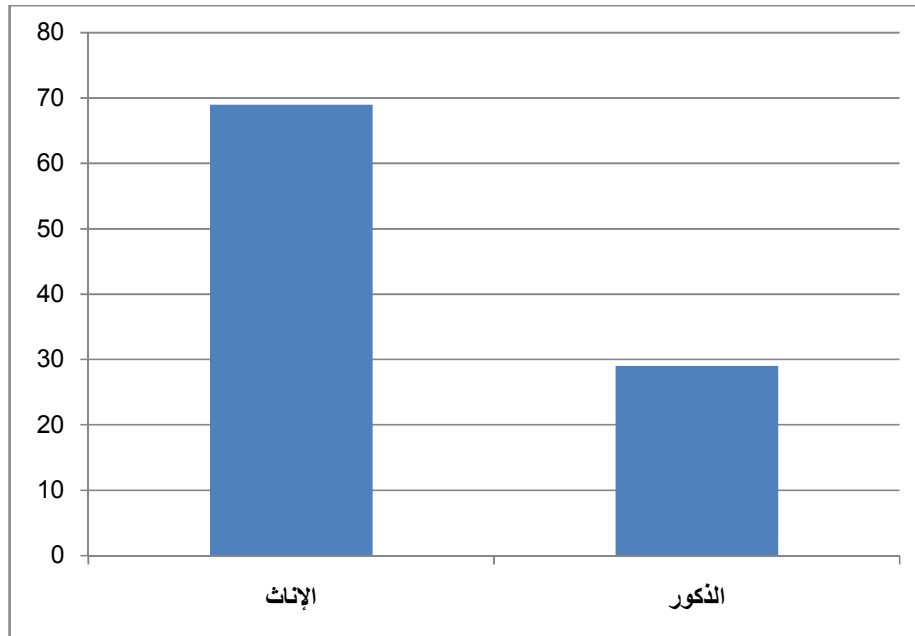
- تم استبعاد المرضى الذين لديهم اضطرابات أخرى مؤدية للاختلاج مثل: رضوض الدماغ، إنتانات السحايا والدماغ، أو الاضطرابات الاستقلابية والشاردية، أو الآفات الكيسية أو الشاغلة للحيز في الدماغ، والتي قد تكون متهمة بإحداث الاختلاج، حيثُ استُبعدت حالة واحدة أظهر الرنين المغناطيسي للدماغ وجود كيسٍ عنكبوتية.
- أُخذت الموافقة المسبقة من المرضى الذين حدث لديهم اختلاج على نشر حالتهم الطبية وتفاصيلها دون ذكر الأسماء أو البيانات الشخصية.

النتائج:

لقد جُمعت البيانات من 98 مريضاً مصاباً بالتصلب اللويحي MS راجعوا كلاً من مشفي الأسد والمواساة الجامعيين خلال فترة الدراسة، وفيما يلي توزع الحالات:

- حسب الجنس:

بلغ عدد الإناث من بين المرضى السابقين 69 مريضةً ما نسبته 70,4%، مقابل 29 مريضاً من الذكور بنسبة 29,6%. أي كانت نسبة إصابة الإناث بالتصلب اللويحي 2,5 ضعفاً لإصابة الذكور تقريباً. المخطط (1).



المخطط (1): توزع حالات MS حسب الجنس

- حسب العرق:

جميع المرضى كانوا من العرق الأبيض المتوسطي.

- حسب سنّ البدء للتصلب اللويحي:

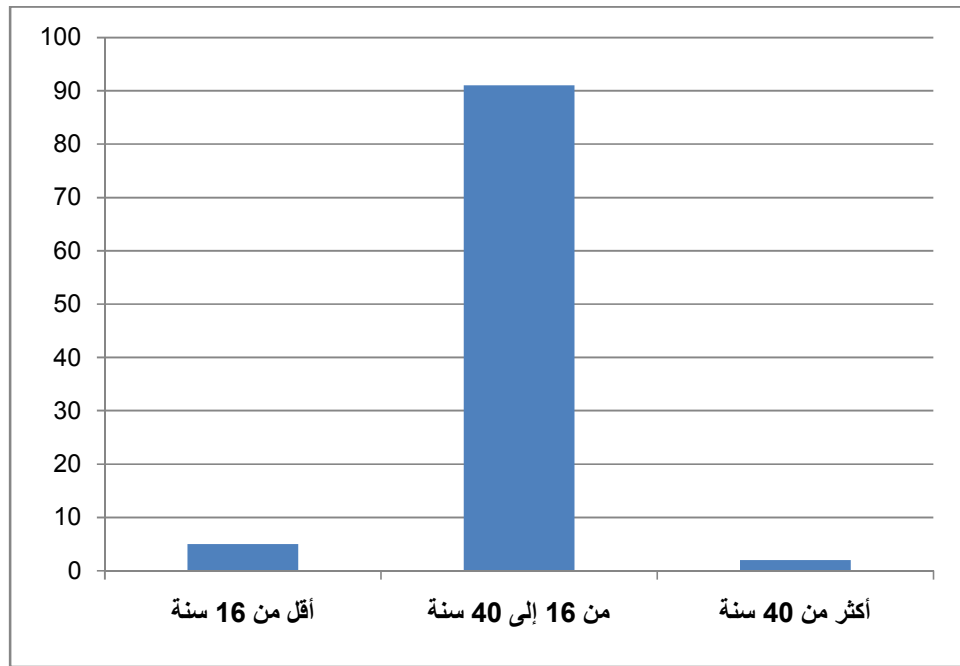
تراوح عمر البدء لظهور أعراض التصلب اللويحي عند هؤلاء المرضى بين 10 و 56 سنة، حيث يُمكن تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات من حيث بدء التصلب اللويحي كالتالي:

سن البدء	أقل من 16 سنة	من 16 إلى 40 سنة	أكثر من 40 سنة
عدد الحالات	5	91	2
النسبة المئوية	5,1%	92,85%	2,04%

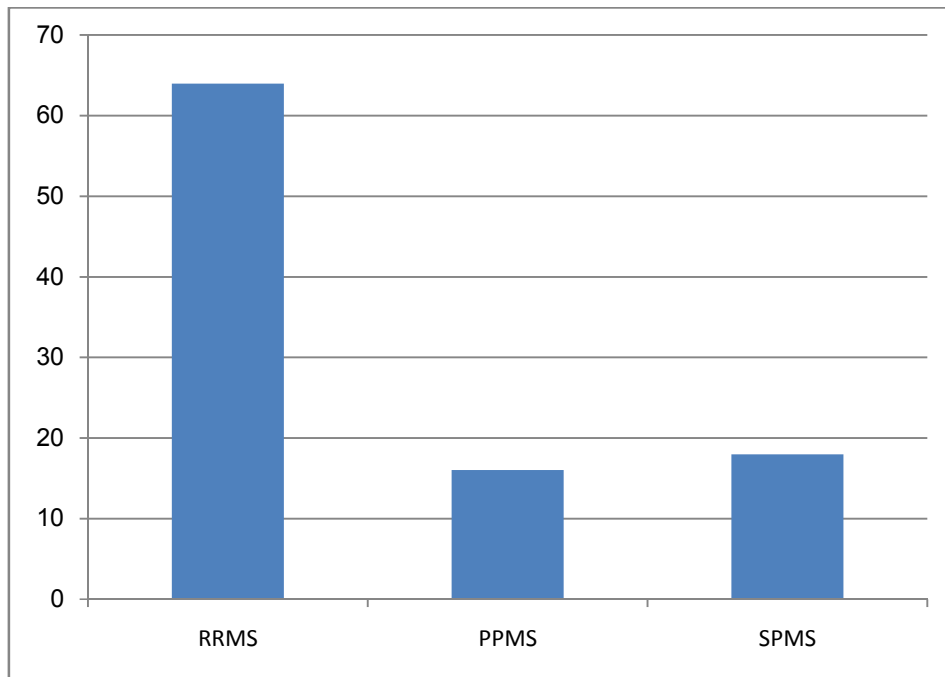
حيث كان العمر الوسطي لتشخيص التصلب اللويحي 28,2 سنة، وكانت نسبة حالات البدء الباكر MS early-onset (أقل من 16 سنة) حوالي 5,1% تقريباً. المخطط (2).

- حسب نمط التصلب اللويحي:

كانت معظم حالات التصلب اللويحي المسجلة كانت من النمط الهاجع- الناكس (RRMS) relapsing-remitting (64 حالة) بنسبة 65,3% تقريباً، و 16 مريضاً كان التصلب اللويحي لديهم من النمط المتروقي منذ البدء (PPMS) primary progressive (16,32% تقريباً)، بينما كان التصلب اللويحي من النمط المتروقي بشكلٍ ثانوي (SPMS) secondary progressive عند 18 مريضاً (بنسبة 18,36% تقريباً). المخطط (3).



المخطط (2): توزيع حالات MS حسب سن البدء.



المخطط (3): توزيع حالات MS حسب سيره السريري

- من بين الحالات السابقة معظم مرضى التصلب اللويحي ذو النمط الهاجع الناكس RRMS كانوا قيد العلاج بمركبات الانتريفرون β (Betaseron[®], Rebif[®], Avonex[®])، وكذلك بعض المرضى من النمط المتراقي ثانوياً (SPMS)، وحوالي 7 مرضى من الأشكال المترقية يعالجون حالياً بـ Mitoxantrone، ومريضاً واحداً يُعالج بـ Azathioprine. و 26 مريضاً من الأشكال المتديقة للداء لا يُعالجون حالياً بأية أدوية معدلة لسير المرض (منهم عشرون مريضاً كانوا قد عُولجوا سابقاً بمركبات الانتريفرون β لمدة محددة ومريضين كانوا قد عُولجوا سابقاً بـ Mitoxantrone للجرعة القصوى المسموح بها من الدواء).
- 6 مرضى من بين الحالات السابقة كانوا قيد العلاج بجرعات مختلفة من Baclofen الفموي بجرعات مختلفة، ولا يوجد أي حالة استخدم فيها Baclofen حقناً ضمن القراب، ومن غير المؤكد فيما إذا استخدم هذا الدواء أو غيره من مضادات التشنج العضلي المركزية الأخرى سابقاً لدى معظم المرضى السابقين خلال سير المرض.
- سُجِّل حدوث التشنجات المقوية tonic spasms لدى مريضة واحدة من بين المرضى السابقين، وكانت قيد العلاج بـ Carbamazepine بجرعة 400 مغ في اليوم.
- سُجِّل استخدام Carbamazepine لدى حالة أخرى كعلاج للألم العصبي عند المريض. كما سُجِّل استخدام مضادات الاختلاج الأخرى مثل: Pregabalin و Gabapentin بجرعات متنوعة عند 11 مريضاً من الحالات السابقة.

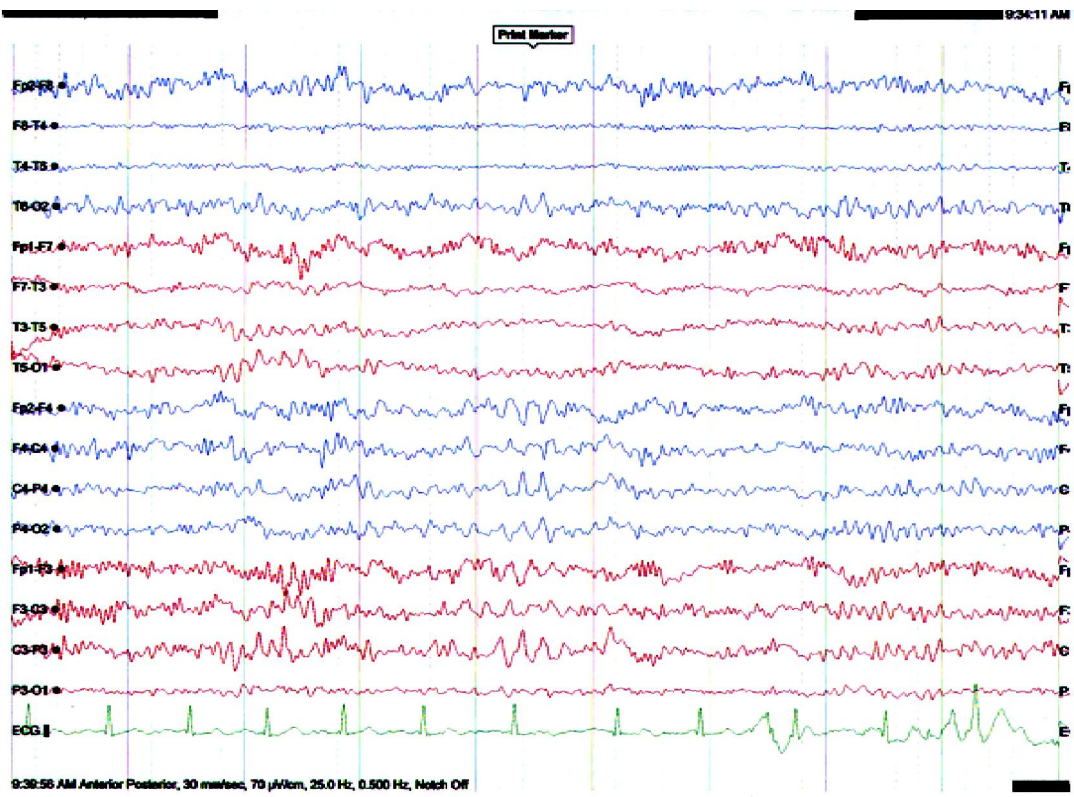
دراسة الحالات التي حدث فيها اختلاج:

حدثت النوب الاختلاجية لدى ستة من المرضى السابقين (لكن استُبعدت حالة واحدة من الدراسة بسبب وجود كيسية عنكبوتية قد تكون متهمّة بإحداث الاختلاج)، وفيما يلي دراسة تفاصيل الحالات الخمس المتبقية:

1- الحالة الأولى:

- مريضة ♀ (ن.ع.و). عمرها: 22 سنة.
- مشخص لديها التصلب اللويحي منذ 10 سنوات (أي بعمر 12 سنة)، وهو من النمط الهاجع-الناكس RRMS، بدأت الشكاية بهجمة التهاب عصب بصري وحيد الجانب، تكرر حدوثه مع هجمات أخرى من اضطراب توازن.
- قيد العلاج بـ الانتريرون β (بالطريق العضلي Avonex®) منذ أربع سنوات.
- عانت من حدوث نوبة اختلاج معممة مقوية رمعية GTC منذ سنتين (أي بعد 8 سنوات على حدوث أول أعراض MS)، تكرر حدوث نوبة أخرى قبل أسبوعين من القبول في المشفى (كذلك نوبة معممة مقوية رمعية مع حدوث الصحو التام بعد 3 ساعات)، حيث تم البدء بالعلاج بـ Carbamazepine.
- تخطيط الدماغ الكهربائي EEG: سيطرة لأمواج ألفا متناظرة (8-9 هرتز، مع ظهور فعالية انتيائية (انفراغات) على شكل ذرى Spikes (وأحياناً ذرى متعددة)، متوضعة بشكل أكثر وضوحاً في الناحية الجدارية اليسرى. الصورة (1).

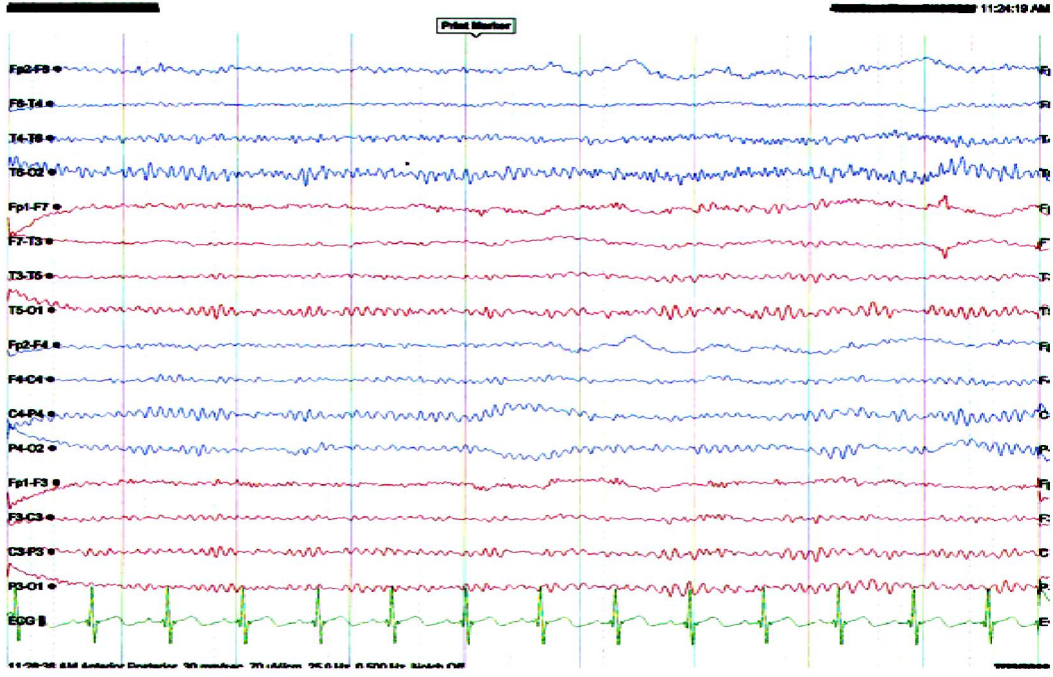
- تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي: يوجد العديد من البؤر عالية الإشارة على الزمن الثاني والفليمر تتوافق مع MS من حيث توزيعها العمودي على البطينات الجانبية وفي الجسم الثفني.



الصورة (1): تخطيط الدماغ الكهربائي في الحالة الأولى.

2- الحالة الثانية:

- مريض ♂ (ع.خ). عمره 38 سنة.
- شخص لديه التصلب اللويحي منذ 10 سنوات (أي بعمر 28 سنة)، وهو من النمط المتراقي بشكل ثانوي حيث يعاني حالياً من ترقى خزل شقي أيسر مع بعض الاضطرابات السلوكية والاستعرافية، عُولج سابقاً بمركبات الانترفيرون لمدة سنتين وهو حالياً لا يتعاطى أيّة أدوية معدلة لسير المرض.
- يعاني من تكرر حدوث نوبٍ اختلاجية جزئية بسيطة simple partial seizures تصيب الطرف العلوي الأيسر، دون أن يتأثر الوعي ودون أن يحدث تعمماً ثانوياً للنوب. وذلك بعد تشخيص التصلب اللويحي بعامين تقريباً، وهو يُعالج حالياً بـ Carbamazepine مع تراجع بتواتر النوب دون غيابها تماماً.
- تخطيط الدماغ الكهربائي EEG: كان ضمن الحدود الطبيعية حيث النظم ألفا هو المسيطر، دون وجود فعاليات انتيائية أو موجودات مرضية أخرى. الصورة (2).
- تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي: تبدلات بؤرية بإشارة المادة البيضاء، محور بعضها عمودي على البطينات الجانبية، تتماشى مع تشخيص التصلب اللويحي.

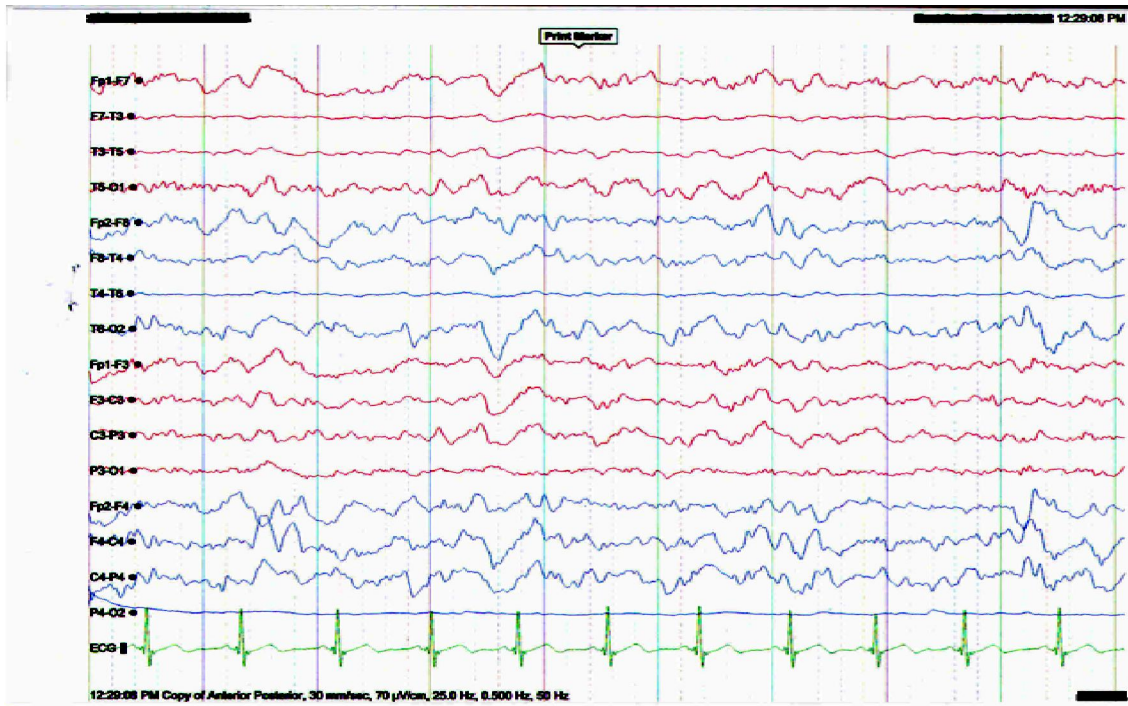


الصورة (2): تخطيط الدماغ الكهربائي في الحالة الثانية

3- الحالة الثالثة:

- مريضة ♀ (غ.غ). عمرها: 15 سنة.
- بدأت أعراض التصلب اللويحي قبل 7 أشهر بنوبة ضعف طرفين سفليين مع مستوى حسي (التهاب نخاع معترض)، ونوبة منذ عدة أسابيع من رنج وخزل شقي أيمن، ولم توضع على علاج التصلب اللويحي حتى الآن.
- تعاني منذ أسبوعين من تكرار حدوث نوب اختلاج جزئية تصيب الشق الأيمن من الجسم دون غياب عن الوعي ودون حدوث تعميم ثانوي للنوب.
- علاج النوب بـ Carbamazepine مع تحسن النوب من حيث شدتها وتواترها.

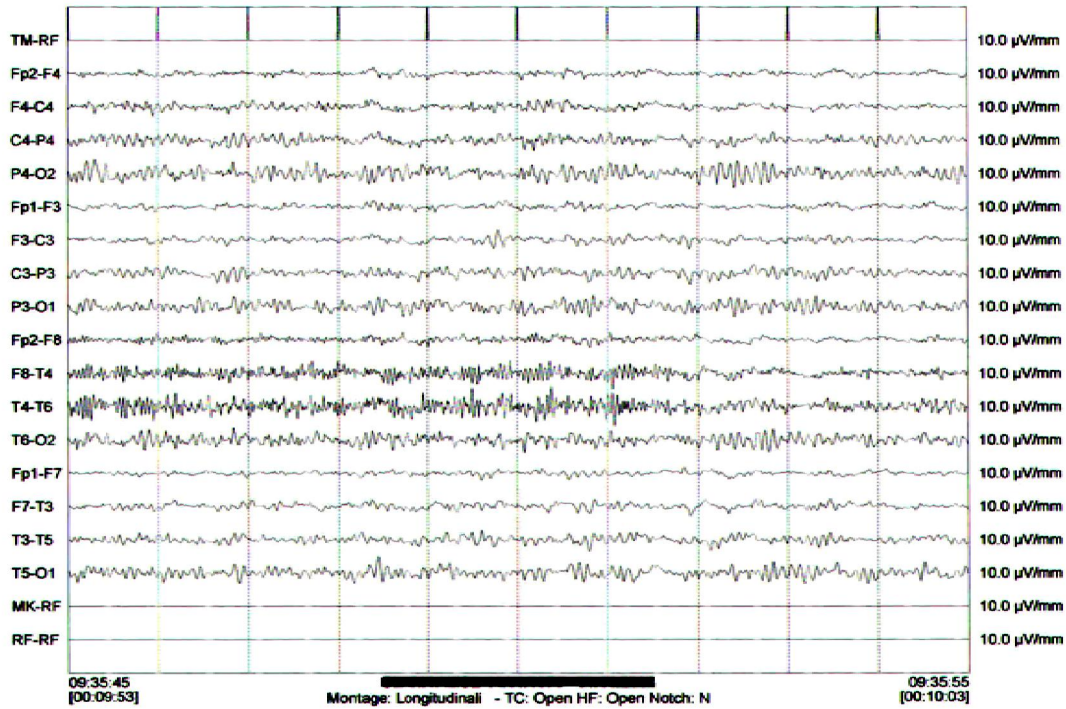
- تخطيط الدماغ الكهربائي EEG: تبدلات غير نوعية، بطاءة معممة، حيث كان النظم تيتا هو المسيطر مع ظهور نظم دلتا بشكل متقطع. الصورة (3).
- تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي: لوحات عديدة منتشرة في المادة البيضاء فوق وتحت الخيمة، مع وجود لوحات هامة في النوى القاعدية والقسم السفلي للجسر والسويقات المخيخية.



الصورة (3): تخطيط الدماغ الكهربائي في الحالة الثالثة.

4- الحالة الرابعة:

- مريضة ♀ (إ.ب)، عمرها 55 سنة.
 - مشخص لديها التصلب اللويحي من النمط الهاجع-الناكس منذ عشرين عاماً تقريباً، حيث كانت تعاني من تكرار حدوث نوب التهاب عصب بصري ورنح مخيخي وخزل بالطرفين السفليين، مع عدم القدرة على المشي دون مساعدة حالياً.
 - عولجت سابقاً بمركبات الانتريفرون β ، وهي حالياً لا تتعاطى أية أدوية معدلة لسير المرض.
 - عانت منذ سنتين تقريباً من حدوث نوب اختلاجية جزئية تشمل الطرف العلوي الأيسر بشكل متكرر، دون تأثير الوعي، مع حدوث تعمم ثانوي للنوبة مرة واحدة سابقاً، وهي قيد العلاج بـ Oxcarbazepine مع غياب للنوب خلال الأشهر العشر الأخيرة.
 - تخطيط الدماغ الكهربائي EEG: فعالية انتيابية بالمساري الصدغية اليمنى على شكل انفراغات (ذرى) متعددة.
- الصورة (4).
- تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي: عدة بؤر عالية الإشارة على الزمن الثاني والفليمر في المادة البيضاء المخية وحول البطينات، وفي المناطق القشرية وتحت القشرية في الفصوص الجدارية والجبهية والجزيرة، تتماشى مع تشخيص التصلب اللويحي.



الصورة (4): تخطيط الدماغ الكهربائي في الحالة الرابعة

5- الحالة الخامسة:

- مريضة ♀ (إ.ق)، عمرها: 45 سنة.
- شخص لديها التصلب اللويحي منذ 4 سنوات من النمط المتروقي منذ البدء PPMS، حيث بدأت تعاني من خزل تشنجي شقي أيسر متروقي، وهي قيد العلاج حالياً بـ Mitoxantrone.
- في فترات سابقة كانت تعالج بـ Baclofen الفموي، لكنه موقف حالياً.
- تعرضت قبل عدة أشهر لنوبة اختلاج معممة مقوية رمعية مع غياب عن الوعي، استمرت حوالي دقيقة تلاها الصحو التام بعد ثلاث ساعات تقريباً، ولم يتكرر بعدها حدوث

مثل هذه النوب، وهي غير معالجة حالياً بأي من مضادات الاختلاج.

- تخطيط الدماغ الكهربائي EEG: ضمن الحدود الطبيعية دون وجود فعاليات انتيائية أو موجودات مرضية أخرى.
- تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي: عدة مناطق في المادة البيضاء المخية عالية الإشارة على الزمن الثاني (بعضها ناقص الإشارة على الزمن الأول)، وفي المحفظة الباطنة وجذع الدماغ.

المناقشة:

- لقد ظهر الاختلاج عند خمسة مرضى (أربعة إناثٍ وذكرٍ واحد) من بين 98 مريضاً مصاباً بالتصلب اللويحي المؤكد خلال فترة الدراسة، أي كانت نسبة انتشار الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي 5,1% تقريباً (ضمن المدة الزمنية للدراسة)، وهذا يشكل حوالي خمسة أضعاف انتشار الاختلاج بين مجمل السكان (المقدر حوالي 1 %)، وهذه النتيجة تتوافق مع معظم الدراسات العالمية المشابهة التي درست انتشار الاختلاج بين مرضى التصلب اللويحي (مثل دراسة ⁽¹⁸⁾Moreau في فرنسا حيث كانت نسبة الانتشار 4,25%، ودراسة ⁽¹²⁾Nyquist في الولايات المتحدة حيث كانت نسبة الانتشار 5,12%...) مما

يرجح أن يعتبر التصلب اللويحي كعامل خطر مؤهب لحدوث الاختلاج.

- كان نمط التصلب اللويحي الهاجع-الناكس هو المسيطر بين الحالات التي حدث فيها اختلاج (4 حالات، من بينها حالة واحدة حدث الاختلاج فيها بعد حدوث الترقى بشكل ثانوي)، مقابل حالة واحدة كان التصلب اللويحي فيها مترقياً منذ البدء.

- جميع الحالات المسجلة كان يحدث فيها الاختلاج بعد بدء أعراض التصلب اللويحي، حيث تراوحت المدة الزمنية بين تشخيص التصلب اللويحي وحدث الاختلاج تقريباً $7,12 \pm 6,3$ سنة (المجال بين 0,5 و 18 سنة).

- لم تُسجل أي حالة اختلاج كعرض بدئي للتصلب اللويحي في الحالات السابقة، حيث كانت تظهر أعراض التصلب اللويحي قبل حدوث أي نوبة اختلاج.

- لا يمكن الأخذ بعين الاعتبار انتشار الاختلاج بين مرضى التصلب اللويحي ذو البدء الباكر بسبب صغر حجم العينة في هذه الدراسة (5 حالات فقط من بينها اثنان حدث لديهم اختلاج)، حيث أنّ كلاً من مشفيي الأسد والمواساة لا يستقبلان المرضى أقل من 15 عاماً.

- في مراجعة هذه الحالات نلاحظ حدوث عدة أنماط مختلفة من الاختلاج فيها، حيث كانت الأنماط الجزئية هي الأشيع

4 حالات باعتبار أن الحالة الأولى قد بدأت بشكل جزئي تلاه حدوث التعمم بشكلٍ ثانوي وذلك بالاعتماد على EEG)، مما يسلط الضوء بقوة على الآلية المرضية البؤرية في التصلب اللويحي ودورها في زيادة حدوث الاختلاج، وهذا يشابه إلى حد كبير نتائج بعض الدراسات العالمية السابقة مثل دراسات (9) Kinnunen، (14) Nicoletti و (18) Moreau .. أما الشكل المعمم من الاختلاج فقد ظهر في 3 حالات (اثنان منها كان معمماً بشكلٍ ثانوي).

- أما بالنسبة لتخطيط الدماغ الكهربائي EEG المجرى للحالات السابقة (جميع الحالات كان EEG يُجرى خارج أوقات النوب interictal)، فقد شوهدت التبدلات الصرعية الموضعة في حالتين (الأولى والرابعة)، وكان طبيعياً تماماً في حالتين (الثانية والخامسة)، أما الحالة الثالثة فقد أظهر تخطيط الدماغ الكهربائي فيها بطءاً معمماً دون فعاليات صرعية صريحة. وهذه التبدلات المشاهدة لا يمكن مقارنتها بنتائج التبدلات المشاهدة على EEG عند مرضى التصلب اللويحي دون اختلاج لغياب البيانات المتعلقة بذلك.

- يمكن اعتبار إنذار الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي جيداً، حيث أنه لم تتطور الحالة الصرعية في أي من الحالات السابقة، كما أنه لم تتكرر النوب عند حالة واحدة دون علاج (الحالة الخامسة)، كما استجابت الحالات

الأربعة الأخرى للعلاج بمضاد اختلاج وحيد (حيث لم تتكرر النوب في الحالة الرابعة واستجابت بشكل جزئي في بقية الحالات). وبشكل عام فإن هذه النتائج مشابهة إلى حد كبير نتائج الدراسات السابقة من حيث الإنذار (المذكورة بشكل مفصل في الدراسة النظرية).

الخلاصة:

- إن نتائج هذه الدراسة تشير إلى أن الاختلاج أكثر شيوعاً بين مرضى التصلب اللويحي مقارنةً بين مجمل السكان، حيث وصلت نسبة انتشاره بين مرضى MS خلال المدة الزمنية للدراسة إلى 5,1%، وهذا يعتبر حوالي خمسة أضعاف انتشاره بين مجمل السكان، مما يفترض اعتبار التصلب اللويحي كعامل خطرٍ مؤهبٍ لإحداث الاختلاج.
- إن نمط الاختلاج الجزئي هو الأكثر شيوعاً بين مرضى التصلب اللويحي.
- يمكن اعتبار الاختلاج عند مرضى التصلب اللويحي من الشكل السليم أو المحدد لذاته، مع الاستجابة الجيدة على مضادات الاختلاج.

التوصيات:

- ضرورة إجراء دراسات واسعة في سورية حول وبائيات التصلب اللويحي في سوريا، حيث أنه من الأمراض عالية الانتشار في منطقتنا.
- ضرورة إجراء دراسات أخرى تدعم هذه الدراسة وتكملها، والأفضل أن تكون حشدية مستقبلية تدرس نسب وقوع الاختلاج بين مرضى التصلب اللويحي.
- ضرورة استخدام تقنيات التصوير الحديثة مثل: Double Inversion Recovery MRI وغيرها من أجل دراسة الطبيعة القشرية للتصلب اللويحي ودورها في الآلية المرضية للاختلاج عند المصابين به.
- إمكانية دراسة التبدلات التخطيطية على EEG عند مرضى التصلب اللويحي ومقارنتها بنسب انتشار مثل هذه التبدلات عند مجمل السكان.

المراجع:

- (1) Essential Neurology, 2005, by Iain Wilkinson and Graham Lennox, fourth edition, by Blackwell Publishing Ltd.
- (2) Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008. ISBN 978 92 4 156375 8 (NLM classification: WL 360) © World Health Organization 2008.
- (3) Prevalence of multiple sclerosis: door-to-door survey in three rural areas of coastal Black Sea regions of Turkey. Neurology Clinic, Dr. Lütfi Kindar Kartal Training and Research Hospital, Marmara University Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey. 2011;37(3-4):231-5. doi: 10.1159/000334316. Epub 2011.
- (4) Multiple sclerosis in Isfahan, Iran. Department of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan 81744, Iran. 2007;79:357-75.
- (5) Multiple sclerosis in the Arabian Gulf countries: a consensus statement. King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia, 2013 Mar 17.
- (6) Neurology in Clinical Practice, by Walter G. Bradley, et al. Fifth edition 2008. ISBN: 978-0-7506-7525-3.
- (7) Polman, CH, Reingold, SC, Edan, G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". Ann Neurol 2005; 58:840. Copyright© 2005 American Neurological Association.
- (8) Mayo Clinic Essential Neurology, by Andrea C. Adams et al. ISBN-13 9781420079739 2008 Mayo Foundation for Medical Education and Research.
- (9) Kinnunen E, Wikstrom J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. Epilepsia. 1986 Nov-Dec;27(6):729-733.
- (10) Engelsen BA, Gronning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? Seizure. 1997 Oct;6(5):377-382.
- (11) Olafsson E, Benediktsson J, Hauser WA. Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. Epilepsia. 1999 Jun;40(6):745-747
- (12) Nyquist PA, Cascino GD, McClelland RL, et al. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study. Mayo Clin Proc. 2002 Sep;77(9):910-912.

- (13) Eriksson M, Ben-Menachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 2002 Dec;8(6):495–499.
- (14) Nicoletti A, Sofia V, Biondi R, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a population-based study. Epilepsia. 2003 Nov;44(11):1445–1448.
- (15) Seizure as a manifestation of multiple sclerosis: a case report and literature review. Jeffrey L. Sponsler, MD, Anastasia C. Kendrick-Adey, BA Alaska Brain Center, LLC Wasilla, Alaska, USA 99654.
- (16) Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. Neurol Sci 2003 Dec;24(5):322–328.
- (17) Sokic DV, Stojisavljevic N, Drulovic J, et al. Seizures in multiple sclerosis. Epilepsia 2001 Jan;42(1): 72–79.
- (18) Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiologicalclinical correlations. Epilepsia 1998 Aug;39(8):893–896.
- (19) Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, et al. Epilepsy in multiple sclerosis. Eur Neurol 1990;30(4):218–223.
- (20) Muller J, Templin A, Sauermann W. Epileptic seizures in multiple sclerosis. Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie 1986 Sep;38(9):497–502.
- (21) Buttner T, Hornig CR, Dorndorf W. Multiple sclerosis and epilepsy. An analysis of 14 case histories. Der Nervenarzt 1989 May;60(5):262–267.
- (22) Gambardella A, Valentino P, Labate A, et al. Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 2003 Aug;30(3):228–232.
- (23) Etemadifar M, Abtahi SH et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: a population-based survey in Iran. 2012 Oct 31 Medical School, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
- (24) Aidan Neligan and J.W.Sander. The incidence and prevalence of epilepsy. UCL Institute of Neurology, Queen Square, London. *Epilepsysociety 2011*
- (25) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1981; 22:489.
- (26) Etemadifar M, et al. Epileptic seizures in Early –onset Multiple Sclerosis. Arch Iran Med. 2012; 15(6): 381 -383.
- (27) Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, et al. Detection of cortical inflammatory lesions by double inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2007 Oct;64(10):1416–1422.

- (28) Stadelmann C, Albert M, Wegner C, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis. Curr Op Neurol. 2008 Jun;21(3):229–234.
- (29) Geurts JJ, Bo L, Pouwels PJ, et al. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. AJNR 2005 Mar;26(3):572–577.
- (30) Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B> (1994) Simple dysphasic seizures as the sole manifestation of relapse in multiple sclerosis. Epilepsia 35:1342-1345
- (31) Nyquist PA, Cascino GD, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990–1998. Mayo Clin Proc 2001 Oct;76(10):983–986.
- (32) Avonex packaging insert. 2003 [cited 1/28/2009]. Available from: <http://www.fda.gov/CDER/foi/label/2003/ifnbbio013103LB>
- (33) Rebif packaging insert. [cited 1/28/2009]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/ifnbser050203LB>.
- (34) Copaxone packaging insert. [cited 1/28/2009]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/20622s15lbl>.
- (35) Leung NY, Whyte IM, Isbister GK. Baclofen overdose: defining the spectrum of toxicity. Emerg Med Australas 2006 Feb;18(1):77–82.
- (36) Peng CT, Ger J, Yang CC, et al. Prolonged severe withdrawal symptoms after acute-on-chronic baclofen overdose. J Toxicol 1998;36(4):359–363.
- (37) Schuele SU, Kellinghaus C, Shook SJ, et al. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal baclofen. Neurology 2005 Mar 22;64(6):1086–1087.
- (38) Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, et al. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2003;(2)CD001330
- (39) Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. J Neurol (2001) 248:2-9. Steinkopff Verlag 2001.