الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الاطفال ودور الاسيكلوفير في المعالجة

Acute viral encephalitis in children and the role of acyclovir in therapy

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدّارسات العليا في طب الأطفال

إعداد طالب الدّارسات العليا

محمد أنس جمال الدين

إشراف:

أ.د. عصام أنجق

برئاسة:

أ.د. لينا الخوري

2021 م

كلمة شكر

أتقدم بجزيل الشكر **للأستاذ الدكتور عصام أنجق** لتفضله بالإشراف على رسالتي وتشجيعه الدائم لي وملاحظاته البناءة في إعداد هذه الرسالة.

كما أتوجه بشكري لجميع الكادر التدريسي والتعليمي في مشفى الأطفال الجامعي على ما بذلوه من جهود خلال فترة دراستي.

محمد أنس جمال الدين

بسم الله الرحمن الرحيم

الإهداء

إلى ينبوع الصبر والتفاؤل..... إلى كل من في الوجود بعد الله ورسوله....

أمي الغالية

إلى روحه الطاهرة إلى من كان المثل والقدوة في حياتي....

والدي العزيز (رحمه الله)

إلى من رزقني الله حبها.....

زوجتي العزيزة

إلى من عشتُ معهم أحلى وأروع لحظات حياتي.....

إخوتي وأصدقائي

فهرس المحتويات

فهرس المحتويات.....**4**

فهرس الأشكال.....**6**

فهرس المخططات.....**7**

فهرس الجداول.....**8**

الاختصارات: **10**

ملخّص البحث:.....**11**

الباب الأوّل: القسم النّظري **12**

التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الأطفال.....**13**

مقدمة وتعريف 13

الوبائيات 14

العوامل الممرضة 14

الآلية الإمراضية والتشريح المرضي 18

التشخيص التفريقي 20

المظاهر السريرية والسير السريري 20

التشخيص 21

الاستقصاءات التشخيصية 22

المعالجة 29

الإنذار Prognosis 29

الوقاية Prevention 30

التهاب الدماغ الحاد بالهربس البسيط.....**32**

مقدمة: 32

العامل الممرض 33

الوبائيات 34

الآلية الإمراضية 36

التشريح المرضي 37

المظاهر السريرية 38

الأشكال السريري 39

التشخيص التفريقي 42

الاستقصاءات التشخيصية: 42

9- المعالجة Treatment 62

نكس المرض والمرضى ناقصو المناعة 69

الإجراءات الوقائية 70

لقاح الـ **HSV** 71

حالات خاصة من التهاب الدماغ بالهربس البسيط: 72

الباب الثّاني: القسم العملي..... 78

الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه 79

هدف البحث 79

خلفية البحث وأهميته 79

الطرائق **Methods** 79

الفصل الثّاني: نتائج البحث Results 86

أولاً: الإحصاء الوصفي لعينة البحث: 86

ثانياً: الإحصاء الاستدلالي: 95

الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالمية 101

الفصل الرابع: الخلاصة والاستنتاجات.....107

الفصل الخامس: التّوصيات Recommendations 108

الباب الثّالث: المراجع Reference 109

Abstract:..... 115

فهرس الأشكال

الشكل 1. أنماط التهاب الدماغ الفيروسي على المرنان 27

الشكل 2. شكل ترسيمي لفيروس HSV 33

الشكل 3. تخطيط دماغ لمريض التهاب دماغ حلئي 57

الشكل CT4 . يظهر وذمة في الفص الصدغي الأيسر في مريض التهاب دماغ 59

الشكل 5 .مرنان لالتهاب دماغ حلئي يظهر تعزيزاً بؤرياً في الفص الصدغي الأيسر 61

الشكل 6. مرنان (T-2) لالتهاب دماغ فيروسي 61

الشكل 7 .مرنان لالتهاب دماغ يظهر إشارة عالية في الفص الصدغي الأيسر 62

فهرس المخططات

المخطط 1 .مقاربة طفل مصاب بالتهاب دماغ فيروسي حاد 70

المخطط 2. توزّع المرضى حسب الجنس. 86

المخطط 3. توزّع المرضى حسب الفئات العمرية. 87

المخطط 4. توزّع المرضى حسب فصل الإصابة. 88

المخطط 5. توزّع المرضى حسب الأعراض والعلامات. 89

المخطط 6. توزّع المرضى حسب مقياس غلاسكو. 90

المخطط 7. توزّع المرضى حسب نتيجة الـ PCR. 91

المخطط 8. توزّع المرضى حسب الاستقصاءات الشعاعية. 93

المخطط 9. توزّع المرضى حسب توقيت البدء بالعلاج. 93

المخطط 10. توزّع المرضى حسب النتائج. 94

فهرس الجداول

جدول 1. الفيروسات المسببة لالتهاب الدماغ.....15

جدول 2. العوامل الخمجية غير الفيروسية المسببة لالتهاب الدماغ 16

جدول 3. العوامل غير الخمجية المسببة لالتهاب الدماغ.....16

جدول4. العوامل المسببة المحتملة حسب عوامل الخطورة 17

جدول 5العوامل المسببة المحتملة حسب التظاهرات السريرية 17

جدول 6. مضادات استطباب البزل القطني 23

جدول 7. موجودات السائل الدماغي الشوكي 24

جدول 8موجودات المرنان في التهاب الدماغ الحاد حسب العامل الممرض 28

جدول 9. الأعراض والعلامات في التهاب الدماغ الحلئي 39

جدول 10. استمارة البحث. 83

جدول 11. توزّع المرضى حسب الجنس 86

جدول 12. توزّع المرضى حسب الفئات العمرية. 87

جدول 13. توزّع المرضى حسب فصل الإصابة. 87

جدول 14. توزّع المرضى حسب الأعراض والعلامات. 88

جدول 15 .توزّع المرضى حسب مقياس غلاسكو. 89

جدول 16. توزّع المرضى حسب موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي. 90

جدول 17. توزّع المرضى حسب نتيجة الـ PCR. 91

جدول 18. توزّع المرضى حسب الاستقصاءات الشعاعية. 92

جدول 19 .توزّع المرضى حسب توقيت البدء بالعلاج. 93

جدول 20. توزّع المرضى حسب النتائج. 94

جدول 21 .مقارنة الجنس بين المجموعتين 95

جدول 22 .مقارنة العمر بين المجموعتين. 95

جدول 23 .مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين. 96

جدول 24 .مقارنة الأعراض والعلامات بين المجموعتين. 96

جدول 25 .مقارنة مقياس غلاسكو بين المجموعتين. 97

جدول 26 .مقارنة متوسّط نتائج التحاليل المخبرية لـ CSF عند القبول بين مجموعتي البحث.98

جدول 27 .مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين. 98

جدول 28. مقارنة الاستقصاءات الشعاعية بين المجموعتين. 99

جدول 29 .مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين. 100

جدول 30 .لمحة عن دراسات المقارنة. 101

جدول 31 .مقارنة العدد والعمر والجنس بين الدّراسات. 102

جدول 32 .مقارنة فصل الإصابة بين الدّراسات. 102

جدول 33 .مقارنة الأعراض والعلامات بين الدّراسات. 103

جدول 34. مقارنة مقياس غلاسكو بين الدراسات. 103

جدول 35 .مقارنة موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي بين الدراسات. 104

جدول 36. مقارنة الاستقصاءات الشعاعية بين الدراسات. 105

جدول 37. مقارنة النتائج بين الدّراسات. 106

الاختصارات:

ACV	acyclovir
AM	Aseptic Meningitis
BSE	Brainstem Encephalitis
CMV	Cytomegalovirus
CNS	Central nervous system
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computed tomography
DNA	Deoxyribonucleic acid
EBV	Epstein–Barr Virus
EEG	Electroencephalography
GCS	Glasgow Coma Scale
HIV	human immunodeficiency virus
HSE	Herpes Simplex Encephalitis
HSV	Herpes Simplex Virus
MRI	Magnetic resonance imaging
PCR	Polymerase chain reaction
RNA	Ribonucleic acid
VZV	Varicella zoster virus

ملخّص البحث:

الخلفية: يُعد التهاب الدماغ الفيروسي اضطرابًا غير شائع ولكنه خطير ومميت في بعض الأحيان. على الرغم من التقدم في العلاج المضاد للفيروسات على مدى العقدين الماضيين، إلا أن التهاب الدماغ بفيروس الهربس البسيط ظل حتى الآن مرضًا خطيرًا مع مخاطر كبيرة للمراضة والوفاة. يعد فيروس الهربس البسيط سببًا مهمًا لالتهاب الدماغ الفيروسي الحاد، حيث تبلغ نسبة حدوثه 1 من كل 250.000 إلى 1 من كل 500.000.

الهدف: البحث عن مدى الاستجابة للعلاج المطبق بالأسكلوفير في مشفى الاطفال الجامعي بدمشق لمعالجة التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الأطفال. معرفة معدل حدوث التهاب الدماغ الفيروسي الحاد في بلدنا، وطرق التشخيص والنتائج.

المواد والطرق: دراسة مقطعية مستعرضة للأطفال المصابين بالتهاب الدماغ الفيروسي الحاد في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق لمدة 3 سنوات في الفترة الممتدة بين عامي 2012 و2015. تضمنت البيانات التي تم جمعها العمر والجنس وموسم الإصابة والأعراض السريرية والموجودات السائل الدماغي الشوكي ونتيجة ال PCR والاستقصاءات الشعاعية وتوقيت بدء المعالجة بالأسكلوفير والنتائج. اعتبرت القيمة التنبؤية (P–value) هامة إحصائياً في حال كانت أقل من 0.05.

النتائج: اشتملت الدراسة على 33 طفلاً أصيبوا بالتهاب الدماغ الفيروسي الحاد خلال فترة الدراسة (19 ذكر و14 أنثى). كان متوسط العمر 2.52 سنة (المدى: 0.3–12 سنة). 81.8% من المرضى تقل أعمارهم عن 4 سنوات. حدثت معظم الحالات في فصلي الربيع والشتاء (63.6%). وكانت الأعراض الأكثر شيوعاً هي ضعف الوعي 90.9٪ والتشنجات 78.8% والحمى 75.8%. كان تفاعل البوليميراز المتسلسل إيجابيًا في 21 مريضًا (63.6%). كان للبدء المبكر بالعلاج بالأسكلوفير علاقة بالنتيجة مع دلالة إحصائية هامة. حيث كانت نسبة الشفاء أعلى في مجموعة المرضى الذين بدأوا العلاج المبكر بالأسكلوفير بينما انحصرت الوفيات في مجموعة المرضى الذين بدأوا العلاج بالأسكلوفير بشكل متأخر.

الخلاصة: يجب التفكير بالتهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند كل طفل يعاني من حرارة وتدهور بالوعي واختلاجات مع زيادة خلوية في الـ CSF ويجب البدء بالمعالجة بالأسكلوفير بأسرع وقت ممكن لجنب الوفيات والعقابيل العصبية الكبيرة.

كلمات مفتاحية: التهاب الدماغ الفيروسي الحاد، الأطفال، فيروس الهربس البسيط، السائل الدماغي الشوكي، الاسيكلوفير.

الباب الأوّل: القسم النّظري

يتألف الباب الأوّل من فصلين:

- **التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الأطفال.**
- **التهاب الدماغ الحاد بالهربس البسيط.**

التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الأطفال Acute viral Encephalitis in Children

مقدمة وتعريف: [3,2,1]

إن تعبير التهاب الدماغ الحاد أو التهاب السحايا والدماغ له وقع وصدى خاص في نفوس الناس لأنه يرتبط مباشرة بالإعاقة الجسدية والفكرية أو بالوفاة بشكل سريع وخاطف لطفل كان سليماً صحيح البنية. والتهاب الدماغ Encephalitis هو عملية التهابية حادة تصيب النسيج الدماغي (تشخيص نسيجي)

أما سريرياً فيعرف حسب منظمة الصحة العالمية: بأنه حدوث ارتفاع حرارة حاد وتغير في الحالة العقلية (تخليط ذهني، عدم توجه، سبات أو عدم القدرة على التكلم) و/أو نوبات حديثة من الصرع عند أي شخص بأي عمر وفي أي وقت من السنة.[4] وتترافق في معظم الحالات بدرجة من التهاب السحايا المجاورة، كما يمكن أن ينتج عن عدد هائل من الأسباب الإنتانية وخاصة الفيروسات وغير الإنتانية. ويحدث بآليتين. [5]

i. **خمج مباشر أو بدئي للخلايا العصبية من قبل الفيروسات:**

ويتميز بتدمير وتخريب المادة الرمادية مع التهاب حول الأوعية، وهو أكثر شيوعاً في السنة الأولى من الحياة، وقد يكون وبائياً مثل الفيروسات السنجابية Polio، أو إفرادياً مثل الهربس البسيط Herpes Simplex والهربس النطاقي والنكاف Mumps.

ii. **غير المباشر أو تالي للإنتان:**

وفي هذا الشكل يكون زوال النخاعين من المادة البيضاء هو الموجودة الإمراضية البدئية، ويعتقد البعض أن هذا ناتج عن اضطراب مناعي ذاتي ، ويعرف بالتهاب

الدماغ المزيل للنخاعين المنتشر الحاد، ويتميز بالتهاب حول الأوردة، وزوال النخاعين من نسيج الدماغ، وفي هذا الاضطراب ترتكس لمفاويات الدم المحيطي تجاه البروتين الأساسي النخاعي، وقبل الانتشار الواسع للتلقيح كان التهاب الدماغ المزيل للنخاعين التالي للإنتان أكثر حدوثاً بعد الجدري والحصبة وفي السنوات الأخيرة ترافق مع إنتانات فيروسية وجرثومية مختلف وبعد اللقاحات (يحدث بعد 10–21يوم بعد التلقيح)، ويمكن أن يكون مسبوقاً بقصة طفح أو مرض تنفسي غير نوعي أو معدي معوي وذلك قبل 3–1 أسابيع من بدء المظاهر العصبية .

الوبائيات: [5,1]

إن نسبة التهاب الدماغ على الأقل 7.4–3.5 حالات لكل 100 ألف نسمة سنوياً وهو أكثر شيوعاً عند الأطفال حيث ترتفع النسبة إلى 16 حالة لكل 100 ألف طفل سنوياً [6]، أما عند البالغين فإن معظم الحالات تحدث عند البالغين الصغار (30–15 سنة)، وفي الولايات المتحدة تقدر نسبة التهاب الدماغ 7/100000 من السكان، وأكثر من 60% من المرضى أسوياء المناعة، كما يوجد سيطرة خفيفة للذكور على الإناث 60%، ويحدث التهاب الدماغ على مدار السنة، ولكن يمكن أن يوجد نموذج فصلي في 50% من الحالات المشاهدة خلال أشهر الصيف. كما يختلف حسب المناطق الجغرافية وانتشار العوامل الممرضة في كل منطقة.

العوامل الممرضة: [3,2]

ليس بالضرورة أن يكون التهاب الدماغ الحاد من طبيعة خمجية إذ أن أكثر من 20% من الحالات ناتج عن أسباب غير خمجية مثل التهاب الدماغ الحاد بعد الإنتان، وداء بهجت،

وأمراض الغراء، والتهاب الأوعية والارتكاسات الدوائية. أما الأسباب الخمجية فتشكل حوالي 80% من الحالات تشكل الفيروسات Viruses 90% منها إذ أن أكثر من 100 نوع مختلف من الفيروسات يمكن أن يخمج الجهاز العصبي المركزي وأهمها فيروسات الهربس وخاصة الهربس البسيط Herpes Simples، والفيروسات الغدية Adenoviruses والكَلَب Rabies والحماق Varicella، ويبقى نصف حالات التهاب الدماغ الفيروسي الحاد المسجلة في الولايات المتحدة الأمريكية مجهولة العامل الممرض. أما الأسباب الخمجية غير الفيروسية فقد تكون الجرثومية والطفيلية والفطرية وتلخص الجداول التالية هذه الأسباب:

جدول 1. الفيروسات المسببة لالتهاب الدماغ[7]

Sporadic causes of viral encephalitis (not geographically restricted) listed by group
Herpes viruses
Herpes simplex virus type 1 and 2, varicella zoster virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpes virus 6 and 7
Enteroviruses
Coxsackieviruses, echoviruses, enteroviruses 70 and 71, parechovirus, poliovirus
Paramyxoviruses
Measles virus, mumps virus
Other (rarer causes)
Flu viruses, adenovirus, parvovirus, lymphocytic choreomeningitis virus, rubella virus
Geographically restricted causes of encephalitis (mostly arthropod-borne*)
The Americas
West Nile, La Crosse, St Louis, dengue, rabies
Europe/Middle East
Tick-borne encephalitis, West Nile, rabies
Africa
West Nile, Rift Valley fever virus, Crimean-Congo haemorrhagic fever, dengue, rabies
Asia
Japanese encephalitis, West Nile, dengue, Murray valley encephalitis, rabies, Nipah
Australasia
Murray valley encephalitis, Japanese encephalitis
*All viruses are arthropod-borne, except for rabies and Nipah virus.

جدول 2. العوامل الخمجية غير الفيروسية المسببة لالتهاب الدماغ [7]

- Central nervous system infections
  - Bacteria
    - Bacterial meningitis
    - Tuberculous meningitis
    - Brain abscess
    - Typhoid fever
    - Parameningeal infection
    - Lyme disease
    - Leptospirosis
    - Mycoplasma pneumoniae
    - Listeria monocytogenes
    - Brucellosis
    - Subacute bacterial endocarditis (emboli)
  - Fungi
    - Cryptococcus
    - Coccidiomycosis
    - Histoplasmosis
    - Candidiasis
  - Parasites
    - Cerebral malaria
    - Toxoplasmosis
    - Cysticercosis
  - Rickettsiae
    - Typhus
    - Q fever
    - Erlichiosis
    - Cat scratch disease
- Para/postinfectious causes
  - Guillain–Barré syndrome*
  - ADEM*
  - Systemic viral illnesses with complex febrile convulsions

جدول 3. العوامل غير الخمجية المسببة لالتهاب الدماغ [7]

- Non-infectious diseases
- Vasculitic
  - Systemic lupus erythematosus
  - Polyarteritis nodosa
  - ANCA associated vasculitis
- Neoplastic
  - Primary brain tumour
  - Brain metastases
  - Paraneoplastic limbic encephalitis†
- Metabolic
  - Diabetic ketoacidosis and coma
  - Hepatic encephalopathy
  - Hypertensive encephalopathy
  - Haemolytic uraemic syndrome
  - Hypoglycaemia
  - Reye's syndrome
  - Mitochondrial encephalopathy
  - Toxic encephalopathy (drugs, alcohol)
- Other
  - Drug reactions
  - Subarachnoid and subdural haemorrhage
  - Venous sinus thrombosis and infarction
  - Ischaemic cerebrovascular accidents
  - Epileptic encephalopathy or non-convulsive status epilepticus
  - Functional illness
  - NMDAR, encephalitis
  - Voltage gated K channel limbic encephalitis†

جدول4. العوامل المسببة المحتملة حسب عوامل الخطورة [3]

Risk factor	Possible aetiological agent
Unvaccinated status	Polio, measles, mumps, rubella viruses
Animal contact	Rabies virus, cat scratch disease, Hendra virus, Q fever
Bird contact	WNV, Japanese encephalitis, *Cryptococcus neoformans*
Insect contact	Malaria, WNV, tick-borne encephalitis virus, typhus, Lyme disease, trypanosomiasis
Ingested meat/unpasteurised milk	Toxoplasmosis, listeria, Q fever
Sexual contact	HIV, syphilis
Swimming	Enteroviruses, *Naegleria fowleri*
Camping/hunting	Malaria, tick-borne encephalitis virus, typhus

جدول 5العوامل المسببة المحتملة حسب التظاهرات السريرية 3

Clinical presentation	Possible aetiological agent
Cranial nerve abnormalities	HSV, EBV, listeria, tuberculous meningitis, syphilis, Lyme disease, *Cryptococcus neoformans*
Cerebellar ataxia	VZV, EBV, mumps virus, trypanosomiasis
Dementia	HIV, measles virus, syphilis, human transmissible spongiform encephalopathies
Poliomyelitis-like flaccid paralysis	JEV, poliovirus, enteroviruses, WNV, tick-borne encephalitis virus
Parkinsonism	JEV, WNV, Nipah virus
Retinitis	CMV, WNV, cat scratch disease, syphilis
Rash	VZV, HHV-6, rubella virus, typhus, syphilis, Lyme disease, WNV, HIV, enteroviruses, *Mycoplasma pneumoniae*
Respiratory tract findings	Flu virus, adenovirus, *M pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis*, Q fever
Parotitis	Mumps virus
Lymphadenopathy	HIV, EBV, CMV, measles virus, rubella virus, WNV, syphilis, cat scratch disease, tuberculous meningitis, toxoplasmosis, trypanosomiasis
Hepatitis	Q fever

الآلية الإمراضية والتشريح المرضي :[8,3,2]

يصل الفيروس إلى الدماغ بإحدى طريقين:

أ- انتشار دموي بعد تفيرس الدم (Viremia)

بعد دخول الفيروس إلى الجسم من نقطة دخول بعيدة عن الجملة العصبية المركزية (كالجلد أو الجهاز التنفسي أو الهضمي..) يتكاثر موضعياً ثم يحدث تفيرس دم لاحق ثم يصل إلى الجملة العصبية المركزية بعد فترة يمكن أن تكون أياماً أو أسابيع، وهناك عدة طرق مقبولة لوصول الفيروس ولكن الطرق الأكثر شيوعاً هي:

١- امتداد الفيروس داخل الخلايا الدبقية والعصبونات من الخلايا الأندوتيالية المخموجة للأوعية الشعرية الصغيرة

٢- دخول مباشر إلى السائل الدماغي الشوكي من أوعية الضفيرة العنكبوتية عبر البطانة العصبية.

ب- انتشار على مسار الأعصاب المحيطية مثل الكلب وبعض فيروسات الهربس (كالهربس البسيط)

إن الفيروسات الغازية تعطي تبدلا تشريحية مرضية متشابهة، ومن الصعوبة عادة التفريق بينها من خلال الفحص التشريحي المرضي لوحده. فالفحص العام للحبل الشوكي والدماغ يظهر وذمة واحتقان ويمكن أن يوجد نزوف صغيرة. أما التبدلات المجهرية فتتضمن:

- كم حول وعائي من الخلايا اللمفاوية والمصورية، نخر عصبوني، وتنكس متوافق مع فجوات عصبية وتكاثر دبقي وقد نجد نخراً نزفياً وخاصة في التهاب الدماغ بالهربس البسيط، أما التكلسات فيمكن أن تشاهد عند بعض الولدان المخموجين داخل الرحم

بالتهاب الدماغ الناتج عن بعض العوامل الفيروسية كالاندخال الخلوي العرطل (CMV) Cytomegalovirus، وفيروس العوز المناعي الإنساني المكتسب (HIV) human immunodeficiency virus. إن تخرب المادة الأساسية للمادتين الرمادية والبيضاء يمكن أن يكون شديداً ويمكن أن تشاهد صفائح غير خلوية متعددة من النخر كما يمكن أن يصاب الحبل الشوكي في بعض الأنماط من التهاب الدماغ. وبشكل عام فإن الآفات العصبية العصبونية والارتشاح الخلوي البؤري تنتشر بشكل واسع على امتداد الدماغ والحبل الشوكي.

- إن كشف مشتملات أو اندخالات Inclusions بواسطة خزع الدماغ أو عينات تشريح الجثة يسمح بحصر العوامل الممرضة المحتملة (مثل الهربس البسيط (HSV) Herpes Simplex Virus، وفيروس الاندخال الخلوي العرطل CMV، والحصبة Measles، والكَلَب Rabies)، وهي العوامل الممرضة الأكثر احتمالاً لإنتاج مشتملات خلوية. لبعض الفيروسات ميل أو نزوع للتوضع في مناطق تشريحية معينة، فداء الاندخال الخلوي العرطل الولادي Congenital Cytomegalovirus يمكن أن يكون أكثر مشاهدة حول البطينات بالمادة تحت البطانة العصبية، كما أن التهاب الدماغ بالهربس البسيط Herpes Simplex encephalitis (HSE) في الرضع الكبار والأطفال غالباً ما يصيب الفصوص الجبهية والصدغية، أما الكَلَب Rabies فيبدو أن له نزعة لإصابة جذع الدماغ. ولقد تمت محاولات لتقسيم التهاب الدماغ تشريحياً مرضياً ضمن مجموعتين:

أ- الأولى: تضم حالات وجود دليل على غزو مباشر للجملة العصبية المركزية من قبل الفيروس.

ب–الثانية: تضم حالات إصابة الجملة العصبية المركزية بعد الإنتان بآلية مناعية ذاتية، ولكن الأدلة الحديثة تشير إلى أن هذه الأشكال ليست بالضرورة مميزة تماماً دائماً كما هو مقترح بواسطة التبدلات التشريحية المرضية فيها، كما أن الاختلاف بين كلتا المجموعتين يمكن أن يتوقف على زمن بداي التهاب الدماغ وعلاقته بالتظاهرات الجهازية، والاختلافات في درجة الاستجابة المناعية للثوي.

التشخيص التفريقي:[7]

يمكن لأمراض كثيرة أن تقلد التهاب الدماغ الفيروسي وتتضمن:

١– أخماج الجملة العصبية المركزية الأخرى: التهاب السحايا، الخراجات الدماغية، التقيح تحت الجافية، انتان الدم، والتهاب الشغاف تحت الحاد، التهاب السحايا الدرني، الإنتان الفطري، الإنتانات الطفيلية وحمى الجبال الصخرية المنقطة والافرنجي والليبتوسبيروزس Leptospirosis.

٢– الأورام، الكارسينوما، اللمفومات.

٣– الورم الدموي تحت الجافية.

٤– الاضطرابات التنكسية مثل حثل المادة البيضاء الكظري.

٥– الاضطرابات الاستقلابية

٦– أمراض الأوعية: صمّات، التهاب أوعية.

٧– أمراض الغراء الوعائية.

المظاهر السريرية والسير السريري: [10,9,3]

إن شدة التهاب الدماغ وخطورته تختلف بشكل كبير، ففي الحالات الخفيفة تكون المظاهر السريرية هي نفسها لأي انتان فيروسي: حرارة، صداع، نقص بالقدرة أو الطاقة، وفقد شهية. أما في الحالات الشديدة فإن إصابة المادة الدماغية أكثر وضوحاً تتظاهر بهياج وفرط استثارة، تململ وعدم ارتياح، وسن ونعاس، وفي الحالات الأكثر شدة فبالإضافة إلى الحرارة والمظاهر السابقة قد نجد ضعفاً في القوة العضلية، ورؤية مضاعفة (شفع)، وضعف في الكلام، والسمع والتوازن، بالإضافة

إلى الصداع عند الأطفال الكبار وتبدلات الحالة الذهنية، واضطراب التوجه والاهتداء، والاختلاجات، وعلامات عصبية موضعة، هلوسة، وتخليط ذهن، وتبدلات بالشخصية، حركات لا إرادية، صعوبة مشي، وفقدان ذاكرة والوسن الذي قد يتطور إلى سبات. وفي التهاب الدماغ بعد الانتان فإن المرض يتلو خمجاً تنفسياً أو إنتاناً فيروسياً آخر بحوالي 1–3 أسابيع، وتبدأ الأعراض بـ: حرارة وصداع وغثيان وإقياء وتبدلات بالحالة الذهنية، صلابة نقرة، ترنح، علامات عصبية موضعة، انخفاض معمم بالإدراك والحس متراوحاً بين نعاس ووسن إلى سبات، ونقص أو ضعف في المنعكسات واحتباس بولي ونقص في الرؤية.

أما في الرضع فمن الصعب اكتشاف بعض هذه المظاهر ولكن يوجد بعض العلامات الهامة يجب الاهتمام بها مثل امتلاء اليافوخ، والصراخ عالي الطبقة، بالإضافة إلى الحرارة وتبدل الحالة الذهنية والإقياء ورفض الرضاعة والاختلاج.

إن سير التهاب الدماغ الفيروسي الحاد ونتيجته النهائية متغيرة بشكل كبير وذلك بحسب بنية الطفل وحالته المناعية ونوع العامل الممرض المسبب وتتراوح من مرض خفيف يشفى عفوياً بشكل كامل إلى مرض متوسط الشدة يترك عقابيلاً أو عجزاً دائماً أو طويل الأمد كاختلاجات أو اضطراب بالحركة أو الحس أو الذاكرة أو تدني الملكات العقلية. إلى مرض شديد قاتل كالكَلَب والهربس البسيط والتهاب الدماغ الخيلي الشرقي.

التشخيص:

إن تشخيص التهاب الدماغ يكون مبنياً على قصة سريرية مفصلة وفحص سريري دقيق مع معلومات مخبرية داعمة، والملامح المهمة في القصة السريرية تتضمن: عمر المريض – الوقت من السنة – مرض حديث في العائلة أو في المجتمع – قصة سفر – تعرض للدغ حشرات – حوادث حياتية جديدة (عضات، أمراض، حمى، تلقيح) – المناخ. والملامح أو الصفات الداعمة

في الفحص السريري تتضمن وجود حمى – تبدلات بالحالة الذهنية – علامات عصبية موضعة ومعممة، كما أن المظاهر خارج الجهاز العصبي مثل الآفات الجلدية أو مرض جهازي يمكن أن يساعد بالتوجيه نحو العامل الممرض، وليس من غير المعتاد وجود ترافق الإصابة الدماغية مع إصابة سحائية، لذا فإن المريض عنده غالباً درجة من التهاب السحايا والدماغ.[3] وهناك بعض الملامح في القصة السريرية أو الفحص السريري يمكن أن ترشدنا إلى السبب الإمراضي (جدول رقم 5).

الاستقصاءات التشخيصية:

وتكون موجهة لالتهاب الدماغ بواسطة مفاتيح التشخيص من القصة والفحص السريري ، ومن المهم أيضاً تحديد فيما إذا كان التهاب الدماغ بسبب انتاني أو غير انتاني وفيما إذا كان ناتجاً عن فيروس الهربس البسيط HSV أو بعامل غير فيروسي باعتبار أن فيروس HSV هو الأكثر قابلية للعلاج، إن عيارات أضداد المرحلة الحادة ومرحلة النقاهة (بفاصل 1–3 أسابيع) يمكن أن تستخدم لتأكيد العامل الممرض، ولأن أغلب المرضى عندهم علامات موضعة ونقص مستوى الوعي لذا يجب أن يجرى تصوير طبقي محوري للدماغ CT Scan أو صورة بالرنين المغناطيسي MRI لاستبعاد آفة كتلية، والتصوير العصبي يمكن أن يدل أيضاً على نماذج غير طبيعية ويمكن أن يستعمل لنفي الأمراض الأخرى (ورم، خراجات، تقيح تحت الجافية). والـ Contrast MRI مفضل على الـ CT Scan لأنه أكثر حساسية.

فحص السائل الدماغي الشوكي:[12,11,2]

إن فحص السائل الدماغي الشوكي هو مفتاح الاختبارات التشخيصية وهو غير طبيعي في أكثر من 95% من المرضى، ففي التهاب الدماغ الفيروسي من غير المعتاد أن يكون السائل الشوكي عديم الخلوية، ويجب أن يعاد فحص السائل الدماغي الشوكي بعد 24–48 ساعة إذا

كان طبيعياً في المرة الأولى أو إذا وجدت صيغ أو صور غير طبيعية، ومن الحكمة أيضاً إعادة دراسة السائل الدماغي الشوكي Cerebrospinal fluid (CSF) إذا ساءت حالة الطفل أو في حال وجود زيادة بالكريات البيض مع سيطرة كثيرات النوى، وإعادة إجراء تصوير شعاعي عصبي أو إجراء خزعة دماغ أو خزعة من السحايا الرقيقة Leptomeningeal عند المرضى الذين تردت حالتهم. ما عدا في حال وجود مضاد استطباب.

جدول 6. مضادات استطباب البزل القطني [13]

Contraindications to lumbar puncture

- Signs of RICP – altered papillary responses, absent Doll's eye reflex, decerebrate or decorticate posturing, abnormal respiratory pattern, papilloedema, hypertension and bradycardia
- Recent (within 30 min) or prolonged (>30 min) convulsive seizures
- Focal or tonic seizures
- Other focal neurological signs – hemi/monoparesis, extensor plantar responses, ocular palsies
- GCS < 13 or deteriorating level of consciousness
- Strong suspicion of meningococcal infection (typical purpuric rash in an ill child)
- State of shock
- Local superficial infection
- Coagulation disorder

في معظم التهابات الدماغ الفيروسية الحادة يبدي السائل الدماغي الشوكي درجة خفيفة من زيادة الخلوية على حساب وحيدات النوى مع زيادة بالآحين، وغلوكوزاً طبيعياً ويرتفع ضغط السائل الدماغي الشوكي في الحدثيات الالتهابية الأكثر شدة، ولكن يمكن أن يكون طبيعياً.

يتراوح عدد الخلايا في السائل الدماغي الشوكي عادة بين 10–2000 خلية/ملم3 وتميل العوامل الفطرية والفيروسية لأن تنتج زيادة في الخلوية مع سيطرة الوحيدات، وبعض الفطور مثل النوسجات والكروانيات (Coccidioides, Histoplasma) يمكن أن تزيد خلوية السائل الدماغي الشوكي على حساب عديدات النوى (Neutrophilic Pleocytosis)، كما يمكن أن

نجد سيطرة في العدلات في المراحل الباكرة من التهاب الدماغ الحاد الفيروسي ولكن سرعان ما تسيطر الوحيدات خلال 24 ساعة. أما في الانتانات الجرثومية فتسيطر العدلات عادة باستثناء انتانات المتويات spirochetal Infections والتدرن Tuberculosis (سيطرة العدلات في 30% من الحالات وفي المراحل الباكرة فقط). إن زيادة الحمضات في السائل الدماغي الشوكي يقترح انتاناً بالطفيليات مثل الكروانيات Coccidioides والافرنجي كما يشاهد أيضاً في التدرن والبروسيلا والتهاب السحايا المشيمي اللمفاوي المزمن والميكوبلازما وحمى الجبال الصخرية المنقطة والارتكاسات الدوائية.

وفي حوالي 40% من حالات التهاب السحايا أو الدماغ بالهربس البسيط يوجد كريات حمر في السائل الدماغي الشوكي، إن غلوكوز السائل الدماغي الشوكي عادة طبيعي ولكن يمكن أن يتناقص في النكاف ونادراً في الفيروسات المعوية والتهاب السحايا المشيمي المزمن والهربس البسيط والهربس النطاقي، كما أن ارتفاعاً ملموساً في آحين السائل الدماغي الشوكي يقترح عاملاً ممرضاً آخر غير فيروسي.

جدول 7. موجودات السائل الدماغي الشوكي 13

Typical cerebrospinal fluid findings in central nervous system infections

	Viral meningoencephalitis	Acute bacterial meningitis	Tuberculous meningitis	Fungal	Normal
Opening pressure	Normal/high	High	High	High-very high	Age < 8 years < 13.5 cm^3 Age > 8 years < 20 cm^3
Colour	'Gin' clear	Cloudy	Cloudy/yellow	Clear/cloudy	Clear
Cells/mm^3	Normal-high 0–1000	High-very high 1000–50,000	Mild elevation 25–500	Normal-high 0–1000	<5
Differential	Lymphocytes	Neutrophils	Lymphocytes	Lymphocytes	Lymphocytes
CSF:plasma glucose ratio	Normal	Low	Low-very low (e.g. <30%)	Normal-low	66%*
Protein (g/L)	Normal-high (0.5–1.0)	High (>1)	High-very high (1.0–5.0)	Normal-high (0.5–5.0)	<0.5

A bloody tap will falsely elevate the CSF white cell count and protein. To correct for a bloody tap, subtract 1 white cell for every 700 red blood cells/mm^3 in the CSF, and 0.1 g/dL of protein for every 1000 red blood cells.
*Although a normal CSF:plasma glucose ratio is quoted as 66%, only values < 50% are likely to be significant.

Some important exceptions
In viral CNS infections, an early LP may give predominantly neutrophils, or there may be no cells in early or late LPs.
In patients with acute bacterial meningitis that has been partially pre-treated with antibiotics (or patients < 1 year old), the CSF cell count may not be very high and may be mostly lymphocytes.

Tuberculous meningitis may have predominant CSF polymorphs early in the infection.
Listeria can give a similar CSF picture to TBM, but the history is shorter.
CSF findings in bacterial abscesses range from near normal to purulent, depending on location of the abscess, and whether there is associated meningitis or rupture.
A cryptococcal antigen test (CRAG) and Indian ink stain should be performed on the CSF of all patients in whom cryptococcus is possible.

يمكن أن يكتشف الفيروس المسؤول بكامله في الدماغ نفسه ويمكن ألا يوجد، أو يوجد بشكل عابر جداً في الدم، أو في السائل الدماغي الشوكي أو في سوائل الجسم الأخرى.

إن زرع السائل الدماغي الشوكي CSF أكثر ما يكون إيجابياً في انتان كوكساكي وإيكو وفي فيروس التهاب السحايا المشيمي اللمفاوي ويليها النكاف، أما الفيروسات الأخرى التي تزرع بشكل عرضي أو نادر من الـ CSF فهي الغدية Adenoviruses والمنقولة بمفصليات الأرجل Arthropod – borne viruses وفيروس الهربس البسيط نمط 2 (HSV–2) وفيروس الهربس النطاقي Varicella Zoster virus والكَلَب Rabies. كما يمكن أن يفحص السائل الدماغي الشوكي لكشف الأميبيا Amaeba وداء المثقبيات Trypansoma ويمكن أن تجرى لطاخة وتلون من أجل كشف بعض العضويات مثل المتفطرات Mycobacteria.

إن تعدد العوامل الممرضة الممكنة يجعل التشخيص المصلي صعباً إلا في حال وجود مفاتيح وبائية أو سريرية والتي تمكن أو تخول المخبر من البحث عن ارتفاع ضد ما ليسلط الضوء على عدد محدد من المستضدات، والقابلية المتزايدة لتحديد أو كشف الضد IgM النوعي الفيروسي بواسطة الـ ELISA سهل التشخيص السببي على أساس عينة مصلية وحيدة مأخوذة باكراً خلال المرحلة الحادة من المرض وخاصة في أخماج الهربس البسيط والفيروسات المعوية والفيروسات المنقولة بمفصليات الأرجل، كما أن دراسة الأضداد في السائل الدماغي الشوكي والدراسات المستضدية يمكن أن تساعد في إثبات الإنتاج الضدي داخل القحف والمكونات العضوية على التوالي، ولأن الاختبارات التشخيصية لتأكيد العامل الممرض في أي حالة إفرادية لالتهاب دماغ فيروسي ممكنة فقط في مخابر انتقائية ولأن العينات لا تؤخذ عادة بشكل باكر في بدء المرض فإن نسبة وعدد حالات التهاب الدماغ المسجلة سنوياً مقدرة بشكل تقريبي جداً.

إن التفاعل السلسلي للبوليمراز اختبار ضخم وقوي جداً يملك حدوداً نظرية لكشف عضوية واحدة ويستطيع كشف الحمض النووي الفيروسي الخامج Deoxyribonucleic acid (DNA) خلال عدة ساعات وبواسطة استخدام النسخ العكسي يمكن كشف الـ Ribonucleic acid (RNA).

وهذه التقنيات الجزيئية عالية الحساسية الجديدة عززت بشكل كبير القدرة التشخيصية المخبرية إذ أن تضخيم وتعيين هوية الحمض النووي الريبي الفيروسي في السائل الدماغي الشوكي أثبت حساسية ونوعية عاليتين لعدد من العوامل الممرضة

تخطيط الدماغ الكهربائي:[5,3]

يمكن أن يؤكد الإصابة البرانشيمية مقترحاً إصابة موضعة ودالاً على التهاب دماغ بالهربس البسيط (سنأتي على ذكره لاحقاً) وبشكل عام فإن البطء ثنائي الجانب والمنتشر هي التظاهرة أو الموجودة الأكثر شيوعاً في الـ Electroencephalography EEG كما يمكن أن تشاهد اختلاجات مرافقة ونماذج صرعية الشكل.

التصوير الشعاعي:[3,1]

إن معظم التهابات الدماغ الفيروسية يمكن أن تبدي تبدلات غير نوعية بالتصوير الطبقي المحوري CT Scan وبالرنين المغناطيسي MRI، ويعتبر الـ MRI أفضل من الـ CT Scan لأنه يعطي رسماً أحسن للتبدلات البرانشيمية ويملك حساسية أكبر لكشف الآفات المزيلة للنخاعين المشاهدة في التهاب الدماغ التالي للإنتان بالإضافة إلى الأخماج الفيروسية الحادة.

إن أهم التبدلات غير النوعية المشاهدة بالتصوير العصبي الشعاعي هي تورم الدماغ والوذمة وكثافات غير طبيعية

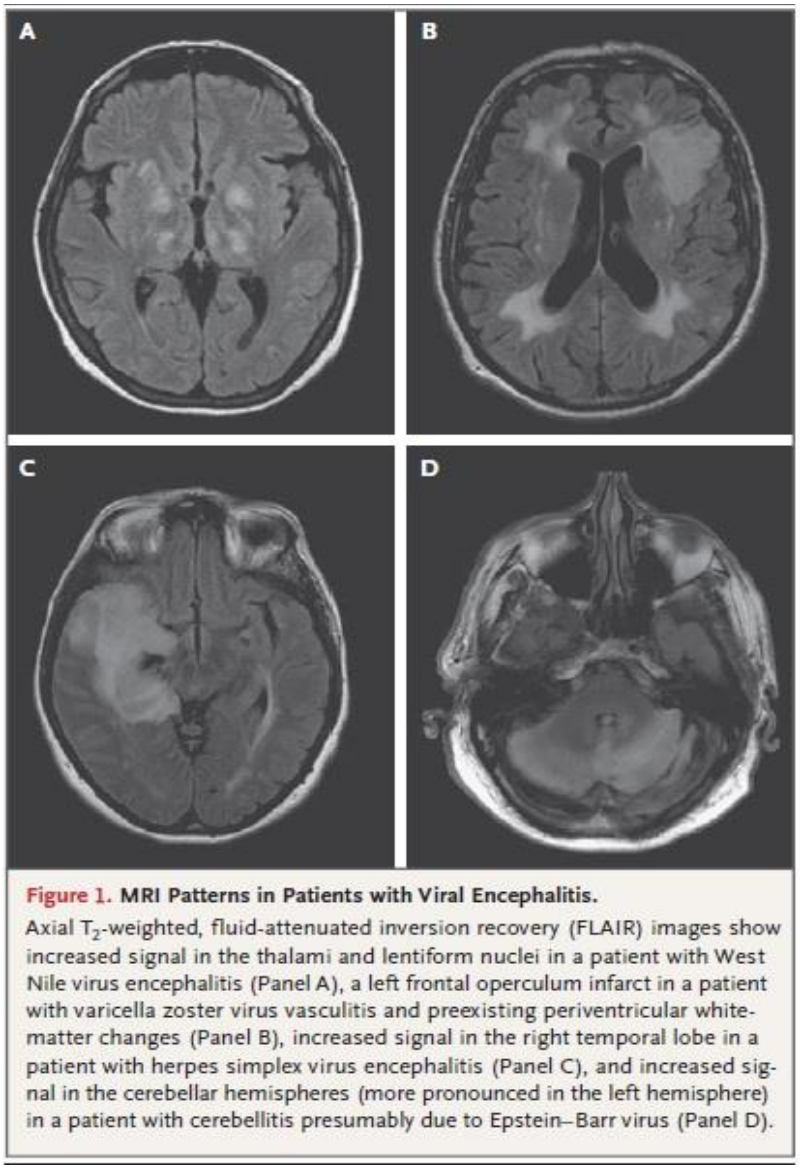


Figure 1. MRI Patterns in Patients with Viral Encephalitis.
Axial T_2-weighted, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images show increased signal in the thalami and lentiform nuclei in a patient with West Nile virus encephalitis (Panel A), a left frontal operculum infarct in a patient with varicella zoster virus vasculitis and preexisting periventricular white-matter changes (Panel B), increased signal in the right temporal lobe in a patient with herpes simplex virus encephalitis (Panel C), and increased signal in the cerebellar hemispheres (more pronounced in the left hemisphere) in a patient with cerebellitis presumably due to Epstein–Barr virus (Panel D).

الشكل 1. أنماط التهاب الدماغ الفيروسي على المرنان [1]

وهناك بعض التبدلات التي قد توجه إلى بعض الأمراض النوعية مثلاً:

في انتانات الهربس البسيط وأحياناً بالفيروسات المعوية نجد نقص كثافة مع زيادة تعزيز للمادة الظليلة، وفي اعتلال الدماغ الحاد بالـ HIV (فيروس العوز المناعي المكتسب) تكون العلامات الشائعة هي الضمور مع كثافات شريطية بيضاء

وفي اعتلال الدماغ الأبيض متعدد البؤر المترقي نجد زيادة كثافة بالمادة البيضاء دائرية أو بيضوية بالزمن وفي التهاب الدماغ المصلي تحت الحاد يمكن أن نجد تبدلات بسيطة في المادة البيضاء حول البطينات وتحت قشرية والعقد القاعدية

وفي التهاب الدماغ والنخاع الحاد المنتشر يبدي الـ MRI بؤر زائدة الكثافة تحت قشرية متعددة البؤر في دراسات كما يمكن أن تصاب المادة البيضاء العميقة وجذع الدماغ والمهاد والمخيخ.

جدول 8موجودات المرنان في التهاب الدماغ الحاد حسب العامل الممرض [14]

Etiology	MRI finding
Herpes simplex encephalitis	Abnormalities in medial temporal lobe, cingulate gyrus, orbital surface of frontal lobes
Japanese B encephalitis	Abnormalities in thalami (87–94%), substantia nigra, basal ganglia
EV 71	Abnormalities in the dorsal pons, medulla, midbrain, and dentate nuclei of the cerebellum. High-signal lesions can also be found in the anterior horn cells of spinal cord in patients with acute flaccid paralysis.
West Nile virus	Abnormalities in deep gray matter and brainstem in 50% of cases. White matter lesions mimicking demyelination may also be seen. Meningeal involvement is also a feature, noted on contrast enhanced images.
Dengue virus	Mostly MRI is normal/edema/scattered focal lesions
Nipah virus	Focal subcortical and deep white matter and gray matter lesions, small hyperintense lesions in the white matter, cortex, pons and cerebral peduncles have also been seen, possibly suggesting micro-infarcts from vasculitis-induced thrombosis.
Chikungunya virus	Multiple punctuate white matter lesions/Normal
Chandipura virus	Normal
ADEM	Multifocal abnormalities in subcortical white matter, involvement of thalami, basal ganglia and brainstem is also seen.
Anti-NMDA receptor encephalitis	Increased signal on T2-weighted FLAIR imaging in the medial aspect of the temporal lobes

ADEM Acute disseminated encephalomyelitis

وتبقى أول مهمة في المقاربة التشخيصية لالتهاب الدماغ الحاد – إلا إذا وجهت المعايير السريرية بقوة إلى سبب آخر – هي عادة تحديد فيما إذا كان المريض عنده التهاب دماغ بالهربس البسيط ما لا؟ والسبب هو أن المعالجة الباكرة لالتهاب الدماغ بالهربس البسيط بالأسكلوفير تحسن النتائج النهائية، لأن الأسكلوفير نسبياً غير سام، ويجب أن نبدأ بالمعالجة مباشرة بعد بدء الدراسات التشخيصية ونستمر بها إلا إذا أثبت تشخيصاً آخر غير الهربس البسيط.

المعالجة:[16,15]

أكثر حالات التهاب الدماغ القابلة للمعالجة هي الناتجة عن فيروس الهربس البسيطة (سيأتي ذكرها لاحقاً) [10]، أما المعالجات الحديثة للميكوبلازما وانتانات البارتونيلا فتتطلب أبحاثاً ودراسات أخرى، وفي التهاب الدماغ الحاد بعد الانتان فإن الأطفال يستجيبون بسرعة للمعالجة بالستيروئيدات. كما أن التغطية البدئية بالصادات الحيوية تكون معقولة إذا كان السبب الجرثومي متوقعاً، ويجب أن يقبل المرضى بشدة في وحدة العناية المشددة بينما الأقل خطورة يمكن أن يراقبوا في الشعب الأخرى بدقة وإحكام، والمعالجة الداعمة أساسية وحرجة وهذه تتطلب معالجة ملائمة للاختلاطات مثل: ارتفاع الضغط داخل القحف انكسار المعاوضة التنفسية وذات الرئة والصمامة الرئوية والاختلاجات واضطراب الشوارد، وانتان المجاري البولية والتقفع أو التيبس العضلي، وقرحات الاضطجاع مع مراقبة الشوارد والتغذية والوارد والصادر من السوائل، وعناية تمريضية ملائمة وعلاج عرضي للألم وللإمساك. والمرضى المصابون بالتهاب الدماغ لا يحتاجون لعزل إلا في حال وجود طفح جلدي فيروسي، ومع ذلك فمن الحكمة التعامل بحذر مع سوائل الجسم ومفرزاته.

الإنذار Prognosis: [18,17,3]

إن نسبة المواتية بشكل عام في التهاب الدماغ الفيروس الحاد قليلة 4-6% وهي تختلف حسب العامل الممرض:

- الكلب ينتهي بالوفاة بنسبة 100%.
- والتهاب الدماغ بالهربس البسيط غير المعالج نسبة الوفيات 70% بدون معالجة، وفي التهاب الدماغ الخيلي الشرقي 30-80%، أما انتانات الميكوبلازما الرئوية فتترافق مع زيادة الإمراضية والوفيات عند الأطفال.

وبشكل عام فإن 51–78% من الأطفال المصابين بالتهاب الدماغ يشفون بشكل تام، بينما العجز الشديد أو المتوسط الشدة كالعجز الموضع أو الاختلاجات فتلاحظ في أكثر من 23% من الحالات، والشكاوي الخفيفة في أكثر من 20%.

ولقد وصف تناذر ما بعد التهاب الدماغ في الأطفال ويتظاهر بصداع أو تبدلات عابرة في السلوك، وهذا التناذر يشفى عفوياً بعد 6–12 شهراً بشكل تام، ومهما يكن فإن دراسة حديثة عن التهاب الدماغ بالطفولة من ذكرت بأن نسبة الإمراضية وصلت إلى 76% عند التخريج من المستشفى.

إن الإنذار الأسوأ يترافق مع المتلازمة السريرية الشديدة، والإصابة البرانشيمية المهمة، والتبدلات التخطيطية الشديدة في الـ EEG، كما يزداد الإنذار سوءاً في الحالات الآتية:

- الرضع وحديثي الولادة والكهول فوق الـ 60 سنة.
- المرضى ذوي المقاومة الأقل.
- الازدحام وشروط الحياة غير الصحية.
- HIV.
- وجود حالة عوز مناعي.
- 8 أو أقل على سلم غلاسكو.
- الحاجة لدخول العناية المشددة.

الوقاية Prevention: [5,1]

- إن التهاب الدماغ الذي يترافق مع عدد من الأمراض الفيروسية مثل فرط الوحيدات الخمجي لا يمكن الوقاية منه.
- أما التهاب الدماغ الذي يمكن أن يشاهد في أمراض الطفولة الشائعة (حصبة، نكاف، حماق) فيمكن الوقاية منه بشكل واسع وكبير بالتمنيع المناسب ضد هذه الأمراض.
- من الحكمة تجنب التماس والاحتكاك مع أي شخص عنده التهاب دماغ حاد وخاصة في حال ترافقه مع طفح جلدي فيروسي.

- وفي المناطق التي يمكن لالتهاب الدماغ فيها أن ينتج عن لدغ الحشرات فإنه يجب اختيار الملابس الواقية واستخدام منفرات الحشرات.

التهاب الدماغ الحاد بالهربس البسيط Acute Herpes Simplex Encephalitis

مقدمة: [19]

التهاب الدماغ الحاد بالهربس البسيط خمج مدمر للعصبونات الدماغية يسبب مواتية وإمراضية مهمة، ويعتبر فيروس الهربس البسيط هو السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب الدماغ الفرادي في الولايات المتحدة الأمريكية والعالم الغربي إذ أنه مسؤول عن 13.8% من كل حالات التهاب الدماغ [20] وعن كل حالات التهاب الدماغ النخري البؤري تقريباً والتي تترافق مع نسبة مواتية تصل إلى 70% بدون معالجة بالأسكلوفير، وقد يحدث في أي عمر وبشكل متساو تقريباً بين الذكور والإناث، وليس له توزع فصلي. تقدر نسبة حدوثه عالمياً بـ 1 لكل 250000 إلى 500000 شخص كل سنة، وعلى الرغم من ندرته النسبية فإن كلفة تشخيص ومعالجة كل حالة حسب تقدير المؤسسة الطبية الأمريكية تجاوزت 500 دولار أمريكي، إن أكثر من 90% من حالات التهاب الدماغ بالهربس البسيط تنتج عن النمط 1 (HSV-1) أما الحالات الباقية 10% مسؤول عنها النمط 2 (HSV-2)، وكلا النمطين منتشران بشكل واسع بين البالغين إذ تقدر نسبة الإيجابية المصلية للنمط 1 (HSV-1) 60-100% وللنمط 2 (HSV-2) 10-80% في الولايات المتحدة الأمريكية وهذا الانتشار يعتمد أو يتعلق بالحالة الاقتصادية والاجتماعية والمنطقة الجغرافية. يمكن أن ينتج التهاب الدماغ HSE إما عن إعادة تفعيل لـ HSV-1 كامن في عقدة مثلث التوائم أو عن طريق انتان بدئي (290)

إن معظم حالات HSE المثبتة بالخزعة سجّلت عند القوقازيين وهذا يعكس النزعة أو الانحياز للحدوث العرقي. ويوجد ذروتان عمريتان للانتشار: 1/3 الحالات بأعمار بين 6 أشهر و20 سنة

و1/2 الحالات فوق الـ 50 سنة [21]، إن هذا الانتشار الذي يزداد في ذروتين عمريتين يعكس أرجحية الخمج البدئي في الأعمار الصغيرة وإعادة تفعيل خمج كامن في الأعمار الكبيرة.

العامل الممرض: [22]

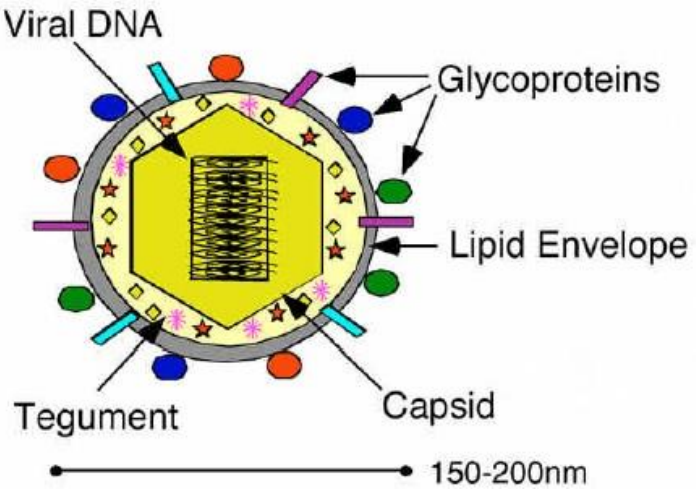
هو فيروس الهربس البسيط (HSV) من فصيلة الفيروسات الحلئية HerpesVirdae جنس الفيروسات الحلئية Herpesvirus ويتألف الجسم الفيروسي Vironمن:

١- اللب Core ويتألف من جزيئة DNA ثنائي الطوق خطية.

٢- المحفظة Capsid: قطرها 85-110 نانومتر وتتألف من 29 وجهاً وتحمل على سطحها 162 وحدة شكلية Capsomers.

٣- اللحافة Tegument: مادة حبيبية بروتينية تساهم في قطر الجسيم الفيروسي الناضج الذي يصل إلى 150-200 نانومتر.

٤- الغلاف الخارجي Envelope: مؤلف من طبقتين شحميتين قطره 120-200 نانومتر، ويوجد على سطحه أشواك بروتينية Spikes أو بروتينية سكرية ويوجد فيه 10 بروتينات سكرية (غليكوبروتينات) فيروسية خاصة على الأقل: gB, gC, gD, gE, gG, gH, gL, ... حيث تتفاعل الأضداد المعدلة مع هذه البروتينات السكرية، والغلاف الفيروسي سريع العطب وبنيته المستضدية نوعية وخاصة بكل فيروس من هذه الفصيلة.



الشكل 2. شكل ترسيمي لفيروس HSV [22]

الوبائيات: [20,19]

توجد إنتانات الهربس البسيط في كل مكان وفي كل الأعمار ولا يوجد تفضيل فصلي معين، إن 90% من حالات التهاب الدماغ بالهربس البسيط تنتج عن النمط 1 (HSV-1) والقسم الباقي 10% ينتج عن النمط 2 (HSV-2) (243) الذي يسبب التهاب السحايا – وليس الدماغ – ويكون الالتهاب عادةً طفيفاً ومحدداً لنفسه وإنذاره سليم، وفي ثلثي 2/3 الحالات تقريباً يكون سبب التهاب الدماغ إعادة تفعيل داخلي المنشأ لفيروس الهربس البسيط 1، الكامن في عقدة مثلث التوائم في أشخاص تعرضوا سابقاً للفيروس وباقي الحالات تكون عبارة عن انتانات بدئية ظاهرياً في أشخاص لا يوجد عندهم دليل على تعرض سابق .

إن أقل من 10% من حالات التهاب الدماغ بالهربس البسيط في البالغين طبيعي المناعة تعود إلى النمط 2 (HSV-2)، ومع ذلك فإن عدداً من حالات التهاب السحايا والدماغ بالنمط 2 سجلت عند الكهول المصابين بالإيدز وبعض الدراسات اقترحت بأنه في حالة عدم التمكن من معرفة أو تمييز شكل التهاب الدماغ بالـ HSV-1 التي تشكل أكثر من ثلثي 3/2 الحالات فإنه يمكن اعتبار الخمج ناتجاً عن انتاناً بدئياً أكثر منه إعادة تفعيل.

إن التهاب الدماغ بالهربس البسيط عند الأطفال مشابه لما هو عند الكبار باستثناء أن الخمج البدئي يكون أكثر شيوعاً عند الأطفال، أما عند الولدان فيكون الـ HSE دائماً بدئياً وغالباً ناتجاً عن النمط 2 (HSV-2).

كما أنه عند الكهول يمكن أن يكون خمج الجهاز العصبي المركزي بالـ HSV محدداً في السحايا من خلال خمج تناسلي بدئي وبشكل عام بالـ HSV-2، أو يحدث بشكل متوافق مع إعادة تفعيل خمج تناسلي بالـ HSV-2، وقد ذكر فيروس الهربس البسيط 1 كسبب لالتهاب السحايا الفيروسي الحاد والناكس في البالغين طبيعي المناعة، أما عند الأطفال فإن التهاب السحايا الحاد بالـ

HSV نادر قبل المراهقة وقد يسبب الـ HSV-1 التهاب سحايا خفيف في الأطفال الأكبر بعد خمج حاد بدئي.

الدراسات الوبائية المصلية تدل على أن 20-50% تقريباً من الأشخاص يصبحون إيجابيين مصلياً بالنسبة للـ HSV-1 بعمر 5 سنوات وهذه النسبة تزداد باضطراد حتى مرحلة الكهولة إذ تصبح 60-80% أما اكتساب الخمج بالـ HSV-2 أي الإيجابية المصلية فيحدث في عمر متأخر أكثر وذلك بشكل متواز ومتطابق مع بداية النشاط الجنسي ليصبح 25-35% من الناس إيجابيين مصلياً بالنسبة لـ HSV-2 وهذه النسبة تتأثر بالجنس والحالة العائلية والمستوى الاقتصادي والاجتماعي ومجموعة من العوامل الأخرى المختلفة.

إن التعرض الأولي لـHSV-1 (الخمج البدئي) في الطفولة ينتج عن التهاب الفم واللثة بشكل شائع وعند الكهول عن التهاب البلعوم واللوزتين ، والأشكال الأقل شيوعاً للخمج البدئي تتضمن التهاب القرنية والملتحمة والانتانات الجلدية مثل الداحس الحلئي، وكنتيجة للإنتان البدئي في الفم والبلعوم فغن الفيروس يجتاز وينتقل عبر المحاور العصبية ، ويصبح كامناً في العصبونات الحسية من خلال عقدة مثلث التوائم التي تعصب أنسجة الجلد والمخاطيات للوجه والفم والبلعوم، ويصبح الـ HSV-1 الكامن قابلاً للكشف في عقدة مثلث التوائم في حوالي 75% من الأشخاص الإيجابيين مصلياً بالنسبة للـHSV-1، وإعادة تفعيل الفيروس من حالة الكمون يجعله ينتشر من جديد بواسطة الأعصاب ليسبب مرضاً جلدياً يأخذ شكل هربس شفوي.

أما الإنتان البدئي بالهربس البسيط نمط 2 (HSV-2) فينتج عن الهربس التناسلي ويصبح الفيروس كامناً في عقد الجذور الظهرية والعجزية وإعادة تفعيل الفيروس الكامن مسؤول عن الهربس التناسلي الناكس.

وبشكل عام فإن الحكمة أو القول المأثور القائل أن معظم إنتانات الهربس البسيط عند الكهول التي تصيب أعلى الخصر تعود إلى النمط 1 (HSV-1) بينما الإنتانات التي تصيب تحت الخصر تكون عائدة إلى HSV-2 يبقى صحيحاً.

يمكن أن يتنقل فيروس الهربس البسيط من شخص لآخر بالتماس مع تقرحات الشخص المخموج إما على الفم أو المنطقة التناسلية، كما يمكن أن تنتقل بواسطة اللعاب، أو السوائل التناسلية لأي شخص مخموج وأحياناً بدون وجود مظاهر سريرية فعالة عند وقت التماس، وفترة الحضانة تتروح بين 2-12 يوماً ووسطياً 6 أيام.

إن 5-8% من الأطفال يطرحون الـ HSV-1 في لعابهم بدون أن يكون عندهم مظاهر سريرية للهربس البسيط، وفي دراسات على الكهول الذين زاروا عيادات الأمراض المنتقلة بالجنس وجد أن أكثر من 6% من الذكور و13% من الإناث يطرحون الـ HSV-2 في أبوالهم أو المفرزات التناسلية بدون أن يكون عندهم مظاهر على وجود خمج تناسلي بالهربس، كما يمكن أن يمر HSV-2 من الأم إلى الوليد عند الولادة ويمكن أن يسبب مرضاً مهدداً للحياة ولقد سجل الانتان والانتقال داخل الرحم ولكن يبدو نادراً.

الآلية الإمراضية: [19]

ما تزال الآلية الإمراضية غير مفهومة بشكل كامل، حيث أن 30% من التهابات الدماغ بالهربس تنجم عن خمج أو لي بينما 70% تنجم عن إعادة تفعليه. ولا يمكن للمظاهر السريرية أن تميز بينهما. وقد تم اقتراح أن الفيروس إما يعاد تفعيله في العقد العصبية المحيطية وينتقل إلى الفص الصدغي عبر المحاور العصبية أو أنه يعاد تفعيله مباشرة في الدماغ بعد كمونه هناك.

وتتضمن طرق الانتان بالفيروس:

١. الانتان البدئي في البلعوم الفموي مع غزو الجهاز العصبي المركزي عبر العصب مثلث التوائم أو العصب الشمي.
٢. انتان بدئي ب HSV-1 مع انتان الجهاز العصبي المركزي الناتج عن الانتقال الدموي.
٣. غزو الجهاز العصبي المركزي بعد نوبة من الانتان الوجهي الفموي بال HSV-1 الناكس، ممثلاً تفعيلاً محيطياً مع انتقال عبر العصبونات.
٤. انتان الجهاز العصبي المركزي بدون انتان محيطي محدد بال HSV-1, ممثلاً تفعيل مباشر في الدماغ للفيروس الكامن فيه.

وقد وجد أثناء تشريح الجثث وجود جينوم ال HSV-1 في النسيج الدماغي عند أشخاص بدون أمراض عصبية، مما يقترح كون الفيروس قادراً على الكمون في الجهاز العصبي المركزي [23].

التشريح المرضي: [25,24,19]

من الملامح المميزة للهربس البسيط الإصابة الموضعة في قشر الفص الصدغي أو في قشر الفص الجبهي الحجاجي والتراكيب أو البنى اللمفية أو الحوفية مع تبدلات التهابية موضعة ونخر وجسيمات اندخالية إن الفحص التشريحي النسيجي للدماغ في التهاب الدماغ بالهربس البسيط يمكن يظهر:

- نخر نزفي.
- ارتشاح خلوي التهابي مزمن وحاد.
- خثار ونخر فبريني في الأوعية

وهذه التبدلات ليست نوعية لالتهاب الدماغ بالهربس البسيط إذ يمكن أن تكون موجودة في الأشكال الأخرى من التهابات الدماغ، وأكثر التبدلات النوعية هي وجود رواسب بلورية واندخالات داخل نووية معبر عنها بـCowdry Type A وهي موجودة في 50% من الحالات تقريباً، وهذه الاندخالات داخل النووية تقترح بشكل كبير خمج الـ HSV ولكنها غير مشخصة بشكل قاطع باعتبارها قد تشاهد في الأشكال الأخرى من التهابات الدماغ الفيروسية.

أما المجهر الالكتروني EM فيمكن أن يكشف عن وجود المحافظ الفيروسية المشكلة لل HSV، والفائدة التي يمكن أن يقدمها فحص الأنسجة بالمجهر الإلكتروني محدودة باستثناء الاندخالات النووية التي يمكن مشاهدتها بواسطة المجهر الضوئي.

إن التبدلات التشريحية المرضية المترافقة مع HSE الشديد تتألف بشكل أساسي من الالتهاب الحاد الذي يتطور إلى آفات نخرية نزفية، وهذه الآفات تتوضع بشكل وصفي بالفصين الصدغيين والوجه الحجاجي للفصين الجبهيين ولكن قد تصاب الفصوص القريبة القفوية والجدارية والجبهية.

المظاهر السريرية Clinical Manifestations: [19]

يتظاهر التهاب الدماغ بالهربس البسيط HSE بشكل نموذجي كمرض عصبي حاد مع تبدل مستوى الوعي وعلامات وأعراض توضع عصبي غير نوعية، وبشكل عام توجد فترة بادرية تتظاهر بحمى وصداع وغثيان لعدة أيام وأحياناً تتطور بشكل حاد مظاهر وأعراض عصبية مثل الاختلاجات وتغيم الوعي والحبسة وتبدل السلوك وتغير الإحساسات الشمية.

إن هذه الموجودات تقترح تشخيص التهاب الدماغ، وعند المرضى غير المعالجين يترقى المرض بسرعة مؤدياً إلى وذمة دماغية وتخريب المراكز الحياتية في جذع الدماغ وقد يحدث الموت خلال 7-14 يوم بنسبة 70% بدون معالجة بالأسكلوفير والتظاهرة السريرية الأكثر أهمية والتي تميز التهاب الدماغ بالهربس البسيط عن الأشكال الأخرى من التهابات الدماغ الفيروسية هي وجود العلامات العصبية الموضعة أو البؤرية والتي تنتج عادة عن تخرب في واحد أو كلا الفصين الصدغيين حيث يميل الفيروس للتوضع.

ومن الميزات السريرية المهمة الأخرى ظاهرة الترقي على مدى عدة أيام، بالإضافة إلى الحرارة وزيادة خلوية السائل الدماغي الشوكي على حساب وحيدات النوى كما يمكن أن توجد كريات الدم الحمراء في السائل الدماغي الشوكي ولكن غيابها لا يستبعد أو يلغي التشخيص.

ومن المظاهر الشائعة أيضاً تبدلات الشخصية والسلوك، والاختلاجات وتناقص مستوى الوعي، ومع أن هذه الموجودات تزيد مستوى الشك بالتهاب الدماغ بالهربس البسيط فإن هذه الموجودات يمكن أن تكون موجودة في أشكال أخرى من التهابات الدماغ الفيروسية، كما أن وجود أو غياب آفات حلئية جلدية إما بشكل متواقت مع التهاب الدماغ أو في وقت سابق لالتهاب الدماغ غير مفيد.

إن التهاب الدماغ بالهربس البسيط غير شائع عند المرضى مضعفي المناعة ويمكن أن يتظاهر عندهم بمظاهر سريرية غير وصفية.

إن الحرارة عرض ثابت تقريباً والصداع الباكر شائع و90% من المرضى الكبار يبدون دليلاً على إصابة الفص الصدغي، والمظاهر السريرية الأخرى تتضمن تبدلات سلوكية باكرة واختلاجات في 40% وخزل شقي في 33% وتبدل بمستوى الوعي.

جدول 9. الأعراض والعلامات في التهاب الدماغ الحلئي [19]

Finding	Percentage of patients	Reported range
Fever	80%	70–97%
Confusion/disorientation	72%	54–81%
Personality changes/behavioral disturbances	59%	42–92%
Headache	58%	42–70%
Altered mental status/impaired consciousness	58%	54–100%
Seizures	54%	35–65%
Focal neurological deficits	41%	26–79%
Nausea and vomiting	40%	19–46%
Aphasia/altered speech	40%	12–65%
Coma	33%	4–48%
Meningismus	28%	13–38%

الأشكال السريري: [19,13]

وضعت الأشكال السريرية لـ HSE بشكل أساسي بناء على دراسة الحالات المثبتة بالخزعة إلا أن الأشكال السريرية لـ HSE المصنفة في هذه الدراسات تعكس الأشكال الشديدة من المرض،

أما المرضى المصابون بأشكال غير نموذجية أو خفيفة من الـ HSE كان من الصعوبة تمييزهم لأنهم لم يحققوا المعايير المطلوبة عند القبول أو لم يراجعوا لإجراء خزعة دماغ.

إلا أن الاستخدام الواسع لتقنية تضخيم الـ HSV-DNA بالـ PCR (Polymerase chain reaction) من السائل الدماغي الشوكي قاد إلى تعديل في فهمنا لعلامات ومظاهر HSE ووسع ذلك من طيف التحقق والتثبت من انتانات الجملة العصبية المركزية بالهربس البسيط، واستخدام هذه التقنية الجديدة قدمت تبصيرات أو تنويرات جديدة في الموجودات والتظاهرات السريرية لـ HSE، وفي دراسة حديثة صنف مرضى التهاب الدماغ بالهربس البسيط إلى:

i. المرضى مع علامات موضعة: كان عندهم وهن عام، حس غير طبيعي، حبسة، خلل بالحقل البصري.
ii. المرضى المصابون بمرض منتشر: كان عندهم تدني بمستوى الوعي، وتبدلات سلوكية عصبية ولكن لم يكن عندهم موجودات بؤرية غير طبيعية بالفحص العصبي أو موجودات موضعة في تصوير الدماغ المغناطيسي MRI.
iii. المرضى المصابون بمرض خفيف: تميزوا بمستوى وعي أحسن نسبياً (غلاسكو≤ 13) وبشكل عام كان إنتان الـ HSV مسؤولاً عن 37% من حالات التهاب الدماغ بشكل عام.

وعند الكبار وجد أن الـ HSV هو السبب في 52% من حالات التهاب الدماغ البؤري وفي 25% من حالات التهاب الدماغ الخفيف و0% من حالات التهاب الدماغ المنتشر.

إن الأشكال السريرية لالتهاب الدماغ المشخص بالـ PCR مشابهة بشكل عام لما هو موجود عند المرضى المشخصين بخزعة الدماغ مع أن الخطورة العامة للمرضى المشخص بالـ PCR بدت أخف شدة إلى حد كبير من خطورة الحالات المثبتة بالخزعة، وجدت الحرارة وزيادة الكريات البيض في السائل الدماغي الشوكي في أكثر من 90% من الحالات في كلتا المجموعتين، أما التبدلات

الشخصية فبدت أقل شيوعاً بشكل بسيط في مجموعة المرضى المشخصين بتقنية الـ PCR حيث وجدت 60% تقريباً من الحالات (مقابل 70–85% في الحالات المشخصة بالخزعة).

والاختلاجات حدثت عند 50% من المرضى المشخصين بالـ PCR وعند 40% من المرضى المشخصين بالخزعة، أما العجز الحركي فوجد في ثلث الحالات تقريباً في كلتا المجموعتين، والحبسة بدت أكثر شيوعاً عند المرضى إيجابيي الخزعة بنسبة 75% مقابل 31% عند المرضى إيجابيي الـ PCR.

إلا أن الاختلاف الأهم والأكثر مشاهدة بين حالات الـ HSE المشخصة بالـ PCR وبالخزعة هو خطورة أو شدة المرض العامة في كل مجموعة، وأحد المؤشرات لهذا الاختلاف يستنتج من تقدير درجة الوعي حسب سلم السبات لغلاسكو Glasgow Coma Scale GCS ، ففي الحالات المشخصة بالخزعة كان لدى 35% فقط من المرض درجة الوعي حسب غلاسكو> 10 بينما قاربت هذه النسبة عند المرضى المشخصين بالـ PCR 80%.

وهذا الاختلاف هو أيضاً انعكاس للحقيقة التي تقول بأن 15–20% من مجموعة المرضى المشخصين بإيجابية تقنية الـ PCR عندهم أشكال غير نمطية أو خفيفة من الـ HSE وهذه الحالات لم تكن تشخص سابقاً.

ومع أن الدراسات العصبية التشخيصية أظهرت التبدلات الموضعة في معظم المرضى فإن هذه التبدلات لا تميز بين التهاب الدماغ البؤري بالـ HSVعن التهاب الدماغ البؤري بالعوامل الإمراضية الأخرى، وقد وصفت حالات غير نموذجية من HSE:

- التهاب جذع الدماغ Brain Stem Encephalitis.
- التهاب الدماغ المزمن Chronic Encephalitis.
- التهاب الدماغ مع مظاهر نفاسية Psychotic Symptomes.
- التهاب الدماغ مع عسر وظيفة الدماغ المتوسط.

- التهاب الدماغ مع اضطرابات حركية.
- التهاب دماغ مع توضع غير وصفي Atypical Localization.
- الأشكال الخفيفة من التهاب الدماغ Mild Encephalitis.
- التهاب النخاعMyelitis.
- التهاب سحايا متكرر سليم Recurrent Meningitis.

التشخيص التفريقي: [7]

يوجد عدة أمراض تحاكي أو تقلد التهاب الدماغ بالهربس البسيط وتتضمن:

١- أمراض الأوعية.

٢- خراجات الدماغ

٣- التهابات الدماغ الفيروسية الأخرى (الفيروسات المعوية، النكاف، ابشتاين بار، الحصبة، الأنفلونزا، آربوفيروس)

٤- انتانات فطرية: مكورات خبيئة Cryptococcal infection.

٥- الأو رام العصبية

٦- اعتلال الدماغ السمي Toxic Encephalopathy

٧- متلازمة راي Reye Syndrome

٨- داء المقوسات Toxoplasmosis

٩- التهاب السحايا الدرني Tuberculosis Meningitis

١٠- التهاب السحايا اللمفاوي المشيمي Lymphocytic choriomeningitis

الاستقصاءات التشخيصية:

دراسات السائل الدماغي الشوكي: [12,11,2]

❑ **الفحص الكيماوي الخلوي:**

إن دراسات السائل الدماغي الشوكي الروتينية –مع أنها غير مشخصة– غالباً ما تبدي نموذجاً وصفياً لتبدلات غير طبيعية، والتبدل الشديد في هذه الصيغة يجب أن يوجه دائماً –ولكن بشكل حذر– لوجود أمراض أخرى.

إن صيغة الـ CSF الوصفية في الـ HSE هي زيادة كريات بيض على حساب اللمفاويات مع ارتفاع طفيف في الآحين والغلوكوز طبيعي، وهذه الصيغة هي وصفية لمعظم حالات التهاب السحايا الفيروسي والتهاب الدماغ الفيروسي بالإضافة إلى حالات التهاب الدماغ والنخاع بعد الانتان ولذلك فهي غير نوعية لـHSE:

- 85% من المرضى تقريباً سيكون عندهم ما بين 5–500 خلية/ملم3.
- إن الـ CSF طبيعي الخلوية وجد أقل من 5% من الحالات المثبتة بالخزعة والـ PCR وهذه الصيغة تقترح إمكانية اعتلال دماغ غير انتاني باستثناء واحد لهذه القاعدة وهو المرضى الواهنين أو ضعيفو المناعة متضمناً ذلك انتان HIV المتقدم حيث يمكن أن تكون خلوية الـ CSF عند هؤلاء بحدها الأصغري أو غائبة.
- وجد ارتفاع الخلوية (فوق 500 خلية/ملم3) في أقل من 10% من الحالات.
- أما ارتفاع الخلوية فوق 1500 خلية/ملم3 فلم يصادف أبداً، ويجب أن توجه أي خلوية لـ CSF بهذا العدد أو الأهمية إلى عدم مسؤولية فيروس الهربس البسيط عن التهاب الدماغ وإنما يجب التوجه والتفكير بالإنتانات الجرثومية أو فيروس التهاب السحايا المشيمي اللمفاوي ، وفيروس التهاب الدماغ كاليفورنيا ، والنكاف.
- إن وجود كريات حمراء في الـ CSF في البزل القطني غير الرضي –مع أنه يرى غالباً في الـ HSE– فإنه يصادف بنسبة متساوية في التهاب الدماغ بالهربس البسيط وبغير الهربس البسيط وهو ذو قيمة تشخيصية بسيطة.
- 80% من مرضى التهاب الدماغ بالهربس البسيط عندهم ارتفاع الآحين في الـ CSF مع أن قيمته نادراً ما تتجاوز 800ملغ/د.ل.
- وفي 95% من الحالات يكون غلوكوز الـ CSF في التهاب الدماغ بالهربس البسيط أعلى من 50% من غلوكوز المصل الموافق، مع أن نقص غلوكوز الـ CSF سجل عند بعض المرضى وبشكل وصفي في المرحلة الأخيرة من سير المرض، ووجود خلوية في الـ CSF على حساب اللمفاويات مع نقص الغلوكوز يجب أن يوجه للتفتيش بحذر عن التدرن والانتانات الفطرية والتهاب السحايا المعالج جزئياً والتهاب السحايا بالأفرنجي أو بالليستريا

أو الليبتوسبيروزس، والتهاب السحايا المترافق مع حدثيات غير انتانية مثل الساركوئيد والتنشؤات.

❑ زرع الفيروس من السائل الدماغي الشوكي: [25,24,19]

يمكن عزل فيروس الهربس البسيط في أقل من 5% من الحالات فقط في التهاب الدماغ بالهربس البسيط ما عدا فترة الوليد، وتبدي المستنبتات الخلوية النسيجية المخموجة بالـ HSV تأثيرات سامة للخلايا تظهر بعد 24–48 ساعة وهذه التأثيرات السامة تتميز بـ:

- تنكس Degeneration.
- تجمع Clumping على شكل كتل من الخلايا.
- وجود أجسام اندخالية داخل النوى نموذجية Typical intranuclear inclusion bodies
- خلايا عرطلة Giant Cells

ويبدأ الانتان في المستنبتات النسيجية بشكل موضع ويعكس ذلك انتشار الفيروس من خلية لأخرى ومن ثم يتعمم من خلال المستنبت الزرعي عاكساً بذلك تحرر الفيروس الخامج بداخل الوسط الطافي.

إن تشخيص التهاب الدماغ بالهربس البسيط بناء على عزل الفيروس بالزرع من عينات السائل الدماغي الشوكي عديم الفائدة واستثنائي.

ومع أن فيروس الهربس البسيط هو الفيروس الأكثر اكتشافاً في المخابر الفيروسية السريرية فإن الفيروس نادراً ما يكتشف من السائل الدماغي الشوكي باستثناء الرضع أو الولدان المصابين بمرض وليدي بالجملة العصبية المركزية أو من المرضى المصابين بالتهاب سحايا بالهربس البسيط، ومع أن عزل الفيروس من نسيج الخزعة الدماغية يعتبر الاختبار التشخيصي المخبري الأكيد لأخماج الجملة العصبية بالـ HSV فإن الحصول على هذه العينة للتشخيص الميكروبيولوجي نادر جداً في

الممارسة الطبية الروتينية. وقد تمت عدة محاولات لاستخلاص الـ HSV بواسطة زرع أو كشف مستضد الفيروس من الـ CSF بواسطة التألق المناعي ولكنها تعرقلت بافتقار هذه الطرق للحساسية والنوعية المطلوبة.

❑ دور خزعة الدماغ: [19,13]

في الماضي كان يعول على خزعة الدماغ في تأكيد تشخيص التهاب الدماغ حيث كانت الإجراء التشخيصي الأمثل للأسباب التالية:

- عدم موثوقية الدراسة المصلية كاختبار تشخيصي سريع.
- صعوبة تمييز HSE عن أمراض الدماغ الأخرى التي تتطلب علاجات أخرى.
- العدد الكبير نسبياً من الآثار الجانبية للمعالجة المضادة للفيروسات والتي تجعل المعالجة التخبرية المضادة للفيروسات غير مرغوب بها.

وحتى ظهور تقنية الـ PCR كان كشف خمج الـ HSV في الـ CNS يتم بواسطة تحليل النسيج الدماغي المأخوذ بالخزعة، وهذه كانت الطريقة الوحيدة المستخدمة لوضع تشخيص HSE في الحياة In Vivo وعلى الرغم من إمكانية وجود خطأ في أخذ العينة فإن حساسية ونوعية عزل الـ HSV من النسيج الدماغي لتشخيص الـ HSE كانت 96% و99% على الترتيب.

إن خطورة الاختلاطات المرافقة للخزعة الدماغية قدرت بـ 3%، وجزء من هذه الاختلاطات قد يكون مميتاً، ولكن هذه المعلومات حول الحساسية والنوعية تعتمد بشكل كبير على الخبرة الجراحية العصبية ووسائل التصوير المستخدمة لتحديد مكان الخزعة بشكل دقيق وبسبب الطبيعة الأقل رضاً للبزل القطني وإمكانية إعادته إضافة للحساسية والنوعية للـPCR–HSV فإن تقنية الـ PCR على الCSF هي الطريقة المختارة حالياً لتشخيص HSE، وفي الحالات غير المشخصة أو عندما لا

يوجد تحسن سريري فإن خزعة الدماغ تبقى مختارة. حالياً أصبح استخدام الخزعة في تشخيص التهاب الدماغ بالهربس البسيط نادراً جداً وهذا التبدل في استراتيجية التشخيص يعود إلى عدة عوامل:

1- إن تضخيم الـ HSV DNA من الـ CSF بواسطة تقنية الـ PCR قدم اختباراً غير جارح ومكافئاً من حيث السرعة والحساسية والنوعية لخزعة الدماغ وبدون أن يترافق مع خطر حدوث اختلاطات.

2- إن الأسكلوفير Acyclovir أقل سمية فعلياً من الـ Vidarabine وهو بشكل عام دواء سليم وغير سام.

3- أن الـ MRI أنقص بشكل فعلي دور خزعة الدماغ في كشف وتمييز الأسباب والأمراض الأخرى المتوقعة، والأسباب القابلة للمعالجة الأخرى المسببة لأمراض عصبية بغير الهربس البسيط.

إن خزعة الدماغ حساسة جداً وعالية النوعية عندما تجرى بدقة في تشخيص التهاب الدماغ بالهربس البسيط، مع أنه من المحتمل أنها أقل حساسية ونوعية من الـ PCR.

والمعلومات من دراسات NIAID-CASG أشارت إلى أن 60% من الحالات السلبية الـ HSV كان عندهم أمراض أخرى قابلة للمعالجة تم تمييزها بالخزعة وهذه الحالات تضمنت الخراجات الدماغية، والنزوف تحت الجافية والأورام غير الخبيثة والذئبة الحمامية في الجملة العصبية المركزية، وحثل المادة البيضاء الكظري وحالياً من المحتمل أن الاستخدام الشائع والواسع لـ MRI جعل معظم هذه الأمراض غير ملتبسة أو مختلطة لوقت طويل مع الـ HSE.

ولخزعة الدماغ مؤيدون ومعارضون: ومؤيدوها يرون أن حساسيتها ونوعيتها عاليتان، ونسبة الاختلاطات الناتجة عنها منخفضة مع إمكانية تحديد استعمال المعالجة بالأسكلوفير لمرضى عندهم مرض مثبت.

أما معارضوها فيرون أن اختلاطاتها خطيرة وأن لها نتائج سلبية كاذبة وبالإضافة إلى التأخر في تطبيق الأسكلوفير القليل السمية والسليم.

عندما تجرى خزعة الدماغ بشكل سريع وسليم يمكن أن تحقق خطراً أقل بالنسبة للاختلاطات (تقريباً 2%) مع أن تفاعل PCR لكشف الـ DNA في الـ CSF يمكن أن يحل محلها فعلياً.

ولقد ذكر Kohl بأن نسبة النتائج السلبية الكاذبة لعينات الدماغ المأخوذة بالخزعة 4% تقريباً، أما مادة الخزعة الدماغية يمكن أن تفحص بزرع الفيروس أو المستضدات الفيروسية أو بواسطة المجهر الإلكتروني أو إظهار HSV بواسطة التهجين in situ Hybridization في عينات الخزعة الدماغية. [26]

- **تحري الأضداد النوعية للهربس البسيط IgM, IgG في السائل الدماغي الشوكي والمصل بالـ ELISA: (المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم Enzyme-Linked immunosorbent (assay** [28,27]

1- دراسات الأضداد في السائل الدماغي الشوكي:

يمكن أن توجد الأضداد في السائل الدماغي الشوكي خلال أمراض الجهاز العصبي المركزي لسببين:

أ- إنتاج الأضداد من الجملة العصبية المركزية.

ب- انتقال الأضداد المصلية عبر الحاجز الدماغي الدموي المخرب.

وللتمييز بين الاحتمالين فإنه يجب أن تختبر أو تقيم سلامة الحاجز الدماغي الدموي، والطريقة المستطبة هي تحديد نسبة ألبومين CSF على ألبومين المصل ونسبة IgG الـ CSF على IgG المصل ومن هاتين النسبتين نحسب مشعر الـ IgG (IgG index). وفي الظروف الطبيعية يكون تركيز الألبومين أخفض بـ 200 مرة في الـ CSF نسبة إلى المصل والـ IgG أخفض بحوالي 500 مرة في الـ CSF نسبة للمصل. إن النسبتين $\frac{Alb.CSF}{Alb.serum}$ و$\frac{CSF\ IgG}{Serum\ IgG}$ تبقى ثابتة، وفي حالة

تخرب الحاجز الدماغي الدموي فإن كل نسبة من النسبتين تزداد ولكن المحصلة بين كلتا النسبتين تبقى ثابتة ومشعر الـ IgG (IgG index) هي نفسها بوجود وظيفة طبيعية للحاجز الدماغي الدموي، ومهما يكن فإنه إذا كان مصدر الـ IgG تصنيعاً أو تركيباً في الـ CSF فإن الـ IgG index تكون أعلى من الطبيعي، وفي حال وجود حاجز دماغي دموي سليم وبغياب أضداد نوعية أخرى فإن مستوى عال من ضد فيروسي نوعي لبعض الفيروسات يعتبر دليلاً على تصنيع موضعي للضد في الـ CSF، ووجوده له أهمية تشخيصية في حالات انتانات فيروسية محتملة في الـ central nervous system (CNS).

إن نوع الضد عادة هوIgG وفي حالة التصلب العديد عادة من نوع تحت صنف IgG1، كما ذكر وجود الضد IgM أحياناً في حالات التهاب الدماغ الشامل المصلب تحت الحاد وفي الخمج المزمن بفيروس الحصبة لـ CNS، وفي التهاب الدماغ بالهربس البسيط. إن انتاج الأضداد داخل القحف يستغرق أسبوعاً على الأقل حتى يتطور وقد يكون مفيداً كاختبار متأخر مؤكد للتشخيص، فالاختبارات الضدية غير حاسمة باكراً بعد بدء الأعراض ولكنها تصبح إيجابية في معظم المرضى بعد أسبوعين من بداية المرض، ولهذا السبب وخاصة عند المرضى الذين عندهم مظاهر سريرية منذ أسبوع أو أكثر فإنه يجب أن تجرى دراسات الـ PCR على الـ CSF ونسبة الأضداد النوعية في الـ CSF والمصل، ولقد تطورت تقنية كشف أضداد فيروس الهربس البسيط في الـ CSF، وهي الآن تستخدم بشكل واسع، وذكر Kahlon أن وجود أضداد الـ HSV في الCSF بعيارات أعلى بشكل هام من عيارها بالمصل يعتبر مشخصاً لالتهاب الدماغ بالهربس البسيط.[29]

وهناك طرق أحدث لقياس الأضداد أظهرت حساسية عالية وصلت إلى 97% وهذه الطرق ركزت على تقييم اصطناع أضداد الـ HSV النوعية داخل القحف ، وهذه الطرق والاختبارات متيسرة ومتاحة فقط في المخابر المرجعية ويحتفظ بها بشكل عام للمرضى ذوي الحالات المعقدة والذين ما

زال الاختبار التشخيصي عندهم مطلوباً في مرحلة متأخرة نسبياً بعد بداية المرض، إذ أن الاستجابة الضدية داخل القحف تستغرق 7–10 أيام على الأقل لتصل إلى مستويات هامة، لذا فإن استخدام تقنية الـ PCR إضافة إلى تحري الاستجابة الضدية النوعية داخل السيساء للـHSV تمثل حالياً الطريقة الأكثر اعتماداً في تشخيص ومراقبة علاج المرضى المصابين بالـ HSE.

إن تقنيات قياس أو تحري تصنيع الأضداد داخل القحف تتضمن:

- قياس النسبة المصلية لأضداد HSV في المصل بالمقارنة معها في الCSF
- قياس النسبة المصلية للألبومين أو الأضداد الجائلة الثابتة الأخرى مثل: (النكاف، أو أضداد الفيروسات الغدية Adenovirus النوعية والحساسية بهذه التقنيات تصل حتى 100%.

ويمكن إيضاح تشكيل الأضداد داخل السيساء للـ HSV أثناء الإصابة بالـ HSE بواسطة فحص عينات من الـ CSF ومن المصل بنفس الوقت، ووجود زيادة في نسبة عيار الأضداد النوعية لـ HSV في الـ CSF نسبة للمصل مع الانتباه لوجود حاجز دموي دماغي سليم هو مؤشر لوجود استجابة ضدية نوعية داخل السيساء، ومنذ أو ل دراسة في أو ل السبعينات استخدمت طرق عديدة لتحري الغلوبولينات المناعية النوعية للـ HSV (IgM, IgG)، واستخدام طرق حديثة مثل المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم ELISA ترافق مع حساسية عالية.

وبواسطة تحديد: الألبومين، IgG الكلي، IgA ، IgM الكلي في نفس الوقت في الـ CSF والمصل فإنه يمكن تخمين سلامة الحاجز الدماغي الدموي نسبياً باستخدام صيغة معينة من عدة صيغ معروفة، وحساب مؤشر نوعية الأضداد يسمح بتقدير دقيق لإنتاج الأضداد داخل السيساء، وبهذه الطريقة فإنه يمكن تحري إنتاج الأضداد داخل السيساء النوعية حتى مع تمزق الحاجز الدماغي الدموي الشديد، وفي الـ HSE يبلغ ASI $\leq$ 1.5 عادة بعد 7–10 أيام من بداية الأعراض، واستخدمت أيضاً طرق تعتمد على استخدام مقايسات قنص الأضداد (الموجهة للعوامل الجرثومية أو

الفيروسية الأخرى) وإنتاج الأضداد من قبل لمفاويات الـ CSF بنجاح لتحري الاستجابة المناعية النوعية للـHSV داخل السيساء.

ويجب الانتباه أثناء تقييم إنتاج الأضداد داخل السيساء للـ HSV إمكانية وجود تفاعلات متصالبة مع أضداد Varicella zoster virus VZV أثناء خمج الـ CNS بالـ VZV وإمكانية وجود استجابة نوعية متعددة يمكن أن تشاهد في التصلب العديد وفي العديد من أمراض المناعة الذاتية في الـ CNS.

إن تحري تصنيع الأضداد داخل السيساء لا يصلح لأن يكون أداة تشخيصية أولية ولكن يمكن أن يزودنا بمعلومات تدعم نتائج الـ PCR المجراة في المرحلة الحادة من التهاب الدماغ، ولكن في الحالات المديدة (أي أكثر من 10–14 يوماً من بدء المرض) أو في الحالات التي قد تم البدء بالمعالجة بمضادات الفيروسات قبل عدة أيام فإن قياس تصنيع الأضداد داخل السيساء هو الاختيار المفضل.

2- الاختبارات المصلية:

مع أنها ليست بالسرعة ولا بالنوعية كإظهار الفيروس في الآفات فإن عينتين من المصل في المرحلتين الحادة والنقاهة من المرض يمكن أن تفحصا لتحري أضداد الـ HSV لغايات تشخيصية في مختلف الإنتانات بالهربس البسيط المتوقعة، إن مستويات هذه الأضداد يبدأ بالارتفاع في نهاية الأسبوع الأول من المرض بعد الانتان البدئي، وغالباً لا يوجد ارتفاع في العيارات الضدية بإنتان الـ HSV الناكس، وهذه الاختبارات يمكن أن تعطي نتائج إيجابية كاذبة، كما أن ارتفاع مستوى الأضداد لـHSV يمكن أن يشاهد بالـ VZV (الهربس النطاقي)، إن طريقة الـ ELISA والتي يستخدم فيها الـ IgG النوعي للنمطين 1 و2 هي اختبار ضدي متطور حديثاً، وبهذا الاختبار فإن الأضداد النوعية

لكلا النمطين (HSV-1, HSV-2) يمكن أن تقاس، وبذلك من الممكن تحديد فيما إذا كان الشخص مخموجاً بواحد أو بكلا النوعين.

- **كشف الـ HSV-DND في السائل الدماغي الشوكي بتقنية الـ PCR (Polymerase chain Reaction):** [32,31,30,19]

إن تشخيص التهاب الدماغ بالهربس البسيط صعب جداً بسبب:

- المظاهر السريرية المتبدلة لهذا المرض.
- عدم حساسية الـ CT Scan والـ MRI في المراحل الباكرة للمرض.
- كثرة الإنتانات الأخرى والأمراض غير الإنتانية التي تحاكي وتقلد التظاهرات السريرية والمخبرية لـ HSE.
- عدم التمكن أو عدم قابلية زرع الفيروس من الـ CSF في مرضى التهاب الدماغ بالهربس البسيط خارج مرحة الوليد.
- التطور البطيء والمتبدل للاستجابة الضدية.
- النفور من إجراء خزعة الدماغ.

وبسبب هذه الصعوبات التشخيصية، والنسبة العالية للمواتية والإمراضية لـHSE، والترقي السريع للمرض، ووجود دواء فعال وسليم Acyclovir كانت الحاجة ملحة لاختبار تشخيصي سريع ودقيق، وقد بينت الدراسات اللاحقة الموجهة لكشف الـ HSV DNA في عينة نوعية من عزل فيروس الهربس البسيط ومن خزعة الدماغ، بالإضافة إلى أنها اختبار سريع وغير راض ومقياس ذهبي للتشخيص وغالباً ما يكون إيجابياً خلال الـ 24-48 ساعة الأولى من بدء الأعراض السريرية، وفي دراسة Landmark تم المقارنة بين الـ PCR وخزعة الدماغ فكانت حساسية ونوعية تقنية الـ PCR 98% و96% على الترتيب.

إن استخدام تقنية الـ PCR بالإضافة إلى تحري الاستجابة الضدية داخل السيساء للـ HSV تمثل الطريقة الأكثر اعتماداً في تشخيص ومراقبة علاج المرضى المصابين بالـ HSE.

ويمكن تحري الـ HSV-DNA في السائل الدماغي الشوكي لمرضى الـ HSE من خلال تقنية الـ PCR، وهذه التقنية تعتمد على النيكليوتيدات القليلة (البادئات) Primers والتي تميز اللدائن الخاصة Anneal بالـ DNA مكملة لأجزاء الـ DNA المحددة بواسطة البادئات ويمكن تصنيع 10 نسخ من الـ DNA الهدف بواسطة تفاعل الـ PCR من خلال دورات متكررة من نسخ وتصنيع الـ DNA، ويمكن رؤية الـDNA المكثر باستخدام هلام الآغار الملون ببروم الاثيديوم أو بواسطة التهجين بمسبر داخلي نوعي، وبعد النقل إلى غشاء بلاستيكي أو من النتروسيللوز أو التحري باستخدام ELISA فإنه من الممكن تقدير مقدار الـ DNA، وبسبب الحساسية الممتازة للـ PCR في كشف أعداد نسخ قليلة من جزيئات الحموض النووية هناك تأكيد على أن تكون العينات السريرية غير ملوثة (تلوث جرثومي من البيئة المحيطة أو من الطاقم الطبي أو أثناء القيام بفحص جهاز الـ PCR) وقد تم تطوير العديد من أنظمة الـ PCR لتحري HSV-DNA.

وعلى الرغم من أن معظم حالات الـ HSE ناتجة عن الـ HSE-1 90-95% والبعض ناتج عن HSV-2 5-10% فإنه يجب استخدام الوسائل المساعدة في تحري كلا النوعين، ويمكن تحري الـ HSV-1 DNA أو HSV-2 DNA مباشرة وتمييزها عن بعضها بواسطة البادئات النوعية للنمط (PCR النوعي للنمط)، كما يمكن استخدام البادئات النوعية للـ HSV-1 والـ HSV-2 معاً في نفس المقايسة بالـ PCR مما يسمح بتحري أي من النوعين في نفس الوقت (PCR متعدد) وبشكل بديل يمكن تضخيم متتاليات الـ DNA في الصبغيات الشائعة لأنواع مختلفة من فيروسات الهربس بما فيها HSV-1 وHSV-2 ، كما يمكن تحديد ناتج الـ PCR بواسطة مسابر نوعية أو بواسطة مسخ Cleavage الاندونوكلياز (PCR نوعي للمجموعة). وقد تم اختيار الـ Primers

لكل من HSV-1 أو HSV-2 من أجل التضخيم النوعي في منطقة الغليكوبروتين D أو VL42 بالنسبة HSV-1 وفي منطقة الغليكوبروتين G بالنسبة لـHSV-2، كما تم اختيار بادئات لتحديد مناطق الـ DNA الشائعة المشتركة في كلا الـ HSV-1 والـ HSV-2 في جينات الغليكوبروتين D والبوليميراز.

تختلف حساسية تقنية الـ PCR بحسب كمية العينة المفحوصة، وتقنيات تحضير الـ DNA، والبادئات، والدوارء، ودوران الـ PCR، وفيما بعد استخدمت تقنية الـ PCR المفردة أو بشكل المجموعة nested، وبعد 6 سنوات على الأقل من استخدام تقنية الـ PCR في تشخيص HSE فإن دراسات عديدة أظهرت بوضوح أنها التقنية المثلى في التشخيص السببي الباكر والسريري في بدء الأعراض العصبية، وفي أكبر مجموعة درست حتى الآن تم كشف HSV-1 DNA أو HSV-2 DNA بواسطة Nested DNA في 82 و6 حالات على الترتيب من أصل 93 حالة معطية بذلك حساسية 95% ولقد تم التأكد من التشخيص بواسطة عزل الـ HSV أو تحري المستضدات من الأنسجة أو بإثبات إنتاج الأضداد النوعية لـ HSV داخل السيساء.

كما تم تقييم هذه التقنية بفحص عينات CSF من 60 مريضاً بالتهاب دماغ بغير الهربس Non HSE فتبين سلبية الـ PCR في كل هذه العينات، وخلصت الدراسات إلى أن تقنية الـ PCR من أنجح الاختبارات التشخيصية التي وضعت في الأمراض العصبية.

وحتى هذا الوقت فإن المعلومات المتوفرة المحدودة تقترح بأن الـ HSV-PCR يبقى إيجابياً لمدة 7 أيام على الأقل بعد بدء المعالجة بالأسكلوفير، ولذلك فإن المعلومات المأخوذة من مرضى معالجين بالأسكلوفير يجب أن تفسر بحذر. وما زالت قضية الـ HSV-DNA المكتشف في الـ CSF فيما إذا كان مشتقاً من الجسيمات الفيروسية الخامجة موضع جدل، ولكن اتفق على أن كشف الـ HSA-DNA يعتبر أنه مترافق مع التضاعف الفيروسي وخمج الـ CNS بالـ HSV. ومع أن فيروس

الهربس البسيط HSV يمكن أن يزرع من السائل الدماغي الشوكي في أقل من 5% من الحالات فإن الأكثرية الساحقة من هذه الحالات يوجد فيها الـ DNA النوعي للهربس ويمكن أن يكتشف بواسطة تقنية الـ PCR. وفي أكثر دراسة شمولاً حتى الآن وجد أن الـ PCR كان إيجابياً في 53 من 54 مريضاً 98% من حالات التهاب الدماغ المثبتة بالخزعة Biopsy-proven HSE وسلبياً في 94% من الحالات سلبية الخزعة وهذا يعطي حساسية 98% sensitivity ونوعية Specificity 94%.

أما المعلومات حول حساسية ونوعية تضخيم Amplification الـ HSV-DNA من الـ CSF في التهاب الدماغ بالهربس البسيط الوليدي والطفلي فما تزال محدودة. وفي دراسة واحدة فإن تقنية الـ PCR لكشف الـ HSV-DNA من الـ CSF قد شخصت بشكل مناسب التهاب الدماغ بالهربس البسيط في 3 مرضى من أصل 4 ولدان مصابين بخمج بالهربس البسيط مع إصابة الـ CNS، وفي كل الحالات الأربعة المثبتة من التهاب الدماغ بالهربس البسيط بالرضع والأطفال، ولم يكتشف الـ HSV-DNA من 105 أطفال مراقبة ولا في 4 ولدان مصابين بخمج الـ HSV ولم تصب عندهم الـ CNS، وكان أيضاً 6 رضع وأطفال مصابون بالتهاب دماغ بغير الهربس سلبيي الـ PCR بالنسبة لـHSV DNA، والنتائج الكلية دلت على أن حساسية الاختبار في الرضع 75% ونوعية 100%. وفي دراسة Lakeman وزملاؤه على 164 عينة CSF احتوت عينة واحدة منها كريات حمر منحلة وعينة أخرى كانت مصفرة، واقترحت هذه الدراسة بأن مكونات البروبردين المشتقة من تدرك الهيم في الكريات الحمر يمكن أن يفسر بعض النتائج السلبية الكاذبة لـ PCR، وهذه النتيجة تقترح أن نكون حذرين عند تفسير النتائج السلبية للـ PCR لعينات الـ CSF المدماة.

إن نسبة النتائج الإيجابية الكاذبة في كشف HSV-DNA في الـ CSF بتقنية الـ PCR منخفضة جداً عندما تجرى الدراسات في مخابر أبحاث تستخدم مقاييس أو معايير مناسبة، وطرق

معينة لتجنب التلوث غير المقصود. وتعزى الاختبارات الإيجابية الكاذبة إلى الإجراءات غير الملائمة المؤدية للتلوث من عينة لأخرى، ولكن لحسن الحظ يمكن تجنب هذه المشكلة بالانتباه للإجراءات المخبرية الصحيحة والمتفق عليها، كما لوحظ في دراسة Lakeman وزملاؤه المذكورة سابقاً أن 3 من 47 مريضاً سلبيي الخزعة الدماغية كانوا إيجابيي الـ PCR على الـ CSF بالنسبة لـ HSV-DNA بنسبة 6%. وفي دراسة على 83 مريضاً باضطرابات عصبية أخرى لم يكن عند أي منهم نتيجة إيجابية لـ HSV-DNA بتقنية الـ PCR وكذلك لم يكن عند أي مريض من أصل 30 مريضاً بالتهاب السحايا أو التهاب الدماغ نتيجة PCR إيجابية أيضاً، ومن المهم في تقييم الفائدة التشخيصية لتقنية الـ PCR في الـ HSE:

- معرفة وفهم المدة التي يبقى فيها الـ DNA الفيروسي قابلاً للكشف في الـ CSF.
- معرفة تأثير المعالجة بمضادات الفيروسات في مستويات الـ DNA الفيروسي في الـ CSF.

وفي دراسة lakeman وزملاؤه وجد أنه ليس للمعالجة بمضادات الفيروسات التي تستمر أسبوعاً أو أقل أي تأثير على كشف الـ HSV-DNA في الـ CSF، ومع ذلك فإن 47% فقط من العينات المأخوذة من المرضى الين تلقوا معالجة مضادة للفيروسات لمدة 8-14 يوم، و21% فقط من العينات من مرضى تلقوا معالجة مضادة للفيروسات لمدة أكثر من أسبوعين بقوا إيجابيي الـ HSV-DNA بتقنية الـ PCR، وعند أكثرية هؤلاء المرضى المشمولين في هذه الدراسة تكونت المعالجة المضادة للفيروسات من Vidarabine أو الأسكلوفير Acyclovir. ومع ذلك فقد أظهرت دراسة أخرى تعالج ثلثي المرضى فيها تقريباً بالـ Acyclovir والثلث الباقي تعالج بالـ Vidarabine بأن الـ HSV-DNA يستمر على الأقل لمدة 5 أيام بعد بدء المعالجة المضادة للفيروسات، وأعتقد البعض بأن عدد أو كمية HSV-DNA في الـ CSF تزداد بالفعل خلال الـ 5-6 أيام الأولى من تطبيق الأسكلوفير ثم تتناقص تدريجياً وعزوا ذلك إلى أن إجهاض استنساخ فيروس الهربس البسيط

بالمعالجة بالأسكلوفير يمكن أن يولد كمية كبيرة من قطع الـ DNA الفيروسي الصغير والتي تسهل تضخيم الـ PCR (Amplification).

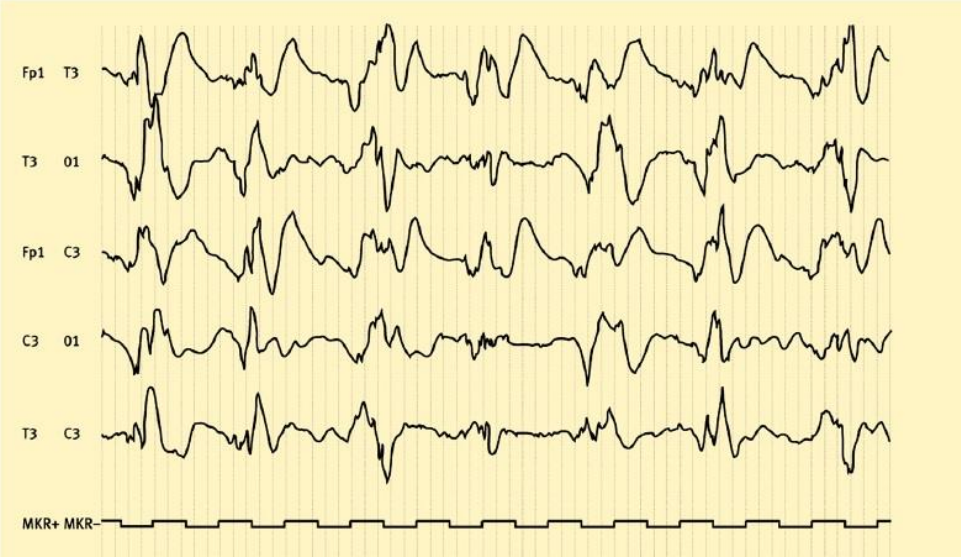
وفي معظم حالات التهاب الدماغ بالهربس البسيط يوجد انحدار واضح وتناقص في نسبة إيجابية الـ PCR بعد أسبوعين من بدء المرض، ولا يعود الـ HSV-DNA قابلاً للكشف أبداً في الـ CSF بتقنية الـ PCR بعد 30 يوماً من بدء المرض. ونتيجة هذه المعلومات فقد اقترح حديثاً بأنه يجب إعادة الـ CSF-PCR بعد 10-14 يوماً من المعالجة بالأسكلوفير فإذا كان الـ HSV-DNA ما زال قابلاً للكشف في الـ CSF، يجب أن يتلقى المريض شوطاً إضافياً من المعالجة، أما عن تقييم العلاقة بين كمية الـ HSV-DNA المكتشف في الـ CSF بتقنية الـ PCR وبين الإنذار في التهاب الدماغ بالهربس البسيط فيوجد عموماً دراسات قليلة حول ذلك. كما عكس عدد نسخ الـ *DNA* شدة المرض أيضاً، ففي كل المرضى الذين كان عندهم عدد كبير من نسخ الـ *DNA*، كان عندهم نقص في مستوى الوعي والإدراك مقابل *43%* فقط من الذين عندهم عدد قليل من النسخ *Copies*. وكل المرضى الذين كان عندهم عدد كبير من النسخ كان عندهم موجودات غير طبيعية بالـ *CT Scan* مقابل 14% فقط من المرضى الذين عندهم عدد منخفض من النسخ. وكما هو متوقع من هذه المعلومات فقد كان المرضى الذين عندهم عدد أعلى من نسخ الـ HSV-DNA يملكون إنذاراً أسوأ بشكل واضح أكثر من هؤلاء الذين عندهم عدد أقل من النسخ، فالمواتية *Mortality* كانت 11% عند المرضى الذين عندهم عدد كبير من النسخ و63% من الذين بقوا على قيد الحياة كان عندهم ضعف شديد *Impairment* أو متوسط الشدة بعد الثلاثة أشهر التالية للمرض، وعلى العكس فإن كل المرضى الذين عندهم عدد قليل من نسخ الـ *DNA* بقوا على قيد الحياة *Survived* وكلهم كان عندهم وظيفة طبيعية بعد الأشهر الثلاثة الأولى التالية للمرض.

تخطيط كهربائية الدماغ Electroencephalography (EEG):[19,13,3]

إن تخطيط الدماغ الكهربائي *EEG* يمكن أن يكون مفيداً في التوجيه نحو تشخيص التهاب الدماغ بالهربس البسيط، كما يمكن أن يساعد في التوجيه نحو احتمال وجود أمراض أخرى قابلة للمعالجة يمكنها أن تقلد أو تحاكي الـ *HSE*، وهو أكثر حساسية من التصوير الطبقي المحوري في إظهار علامات التوضع باكراً خلال سير التهاب الدماغ بالهربس البسيط. والموجودات غير الطبيعية البؤرية توجد عند 75–80% تقريباً من المرضى الذين عندهم *HSE* مثبت إما بالخزعة أو بتقنية الـ *PCR*، وهذه الموجودات غير الطبيعية تظهر بين اليومين 2–15 من بدء المرض وتتضمن:

- اضطرابات نظم بؤري دلتا *Focal arrhythmic Delta activity*
- بطء نظم معمم *Generalized Slowing* مع سيطرة صدغية جبهية بشكل انفراغات دورية صدغية وحيدة الجانب أو ثنائية الجانب.
- معقدات دورية كاذبة *Pseudoperiodic complexes* لموجات بطيئة بفواصل 2–3 ثوان.

ولسوء الحظ فإن زوال الموجودات غير الطبيعية على الـ *EEG* لا يتوافق مع الشفاء السريري بشكل جيد.



الشكل 3. تخطيط دماغ لمريض التهاب دماغ حلئي [13]

التصوير الشعاعي العصبي *Neuroimaging:* [13,3]

وهو جزء أساسي من الاستقصاءات عند الشك بالتهاب الدماغ، فهو يقدم معلومات هامة عن اصابة الدماغ الانتانية، بالإضافة لكونه قادراً على استبعاد العديد من التشاخيص التفريقية غير الانتانية والحوادث الوعائية، الخراجات أو الآفات الأخرى الشاغلة للحيز. كما أن النتيجة الطبيعية لهما في مرحلة باكرة من المرض لا يستبعد إمكانية وجود التهاب الدماغ بالهربس البسيط، وإعادتهما بعد عدة أيام يمكن أن تكون ضرورية. ويتضمن:

i. **التصوير الطبقي المحوري (*CT Scan*):**

ويفضل إجراؤه مع الحقن، ويجرى بشكل بدئي خصوصاً للبحث عن آفات تتطلب تداخلاً مباشراً مثل الانفتاق، النزوف الدماغية أو الآفات الشاغلة للحيز، لكن لا يمكن استعماله لاستبعاد ارتفاع الضغط داخل القحف. كان التصوير الطبقي المحوري للدماغ مرضياً في أكثر من 60% من حالات التهاب الدماغ بالهربس البسيط المثبتة بالخزعة وبتقنية الـ *PCR*، لكن هذه التبدلات المرضية بطيئة التطور غالباً، وغير نوعية.

تتضمن موجودات الـ *CT Scan* الوصفية:

نقص كثافة مترقي *Progressing Hypodensity* في المناطق الصدغية الأمامية المتوسطة والحجاجية الجبهية، وغالباً ما تترافق مع آفات كتلية، ووذمة، ومناطق غير منتظمة من تباين أو تضاد التعزيز، وقد يحدث التعزيز السحائي ولكنه علامة متأخرة، وقد نجد مناطق من النزوف في المناطق المصابة بالإضافة لزوال نمط التلافيف الطبيعي.

الشكل 4CT . يظهر وذمة في الفص الصدغي الأيسر مع انمحاء البطين الجانبي الأيسر والثلم في مريض التهاب دماغ بال HSV-1

ii. التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI):[34,33]

والـ *MRI* يتفوق على الـ *CT* من ناحية الحساسية وخاصة في كشف التبدلات باكراً، ويعتبر الإجراء التصويري العصبي المختار في حالات الـ *HSE* المشتبهة، ولكنه قد يكون طبيعياً في 10% تقريباً من حالات التهاب الدماغ بالهربس البسيط المثبت بالـ *PCR*، و90% من المرضى سيكون عندهم موجودات غير طبيعية بالفص الصدغي. و95% من المرضى سيكون عندهم موجودات مرضية على المرنان بعد 3 أيام من الأعراض العصبية.

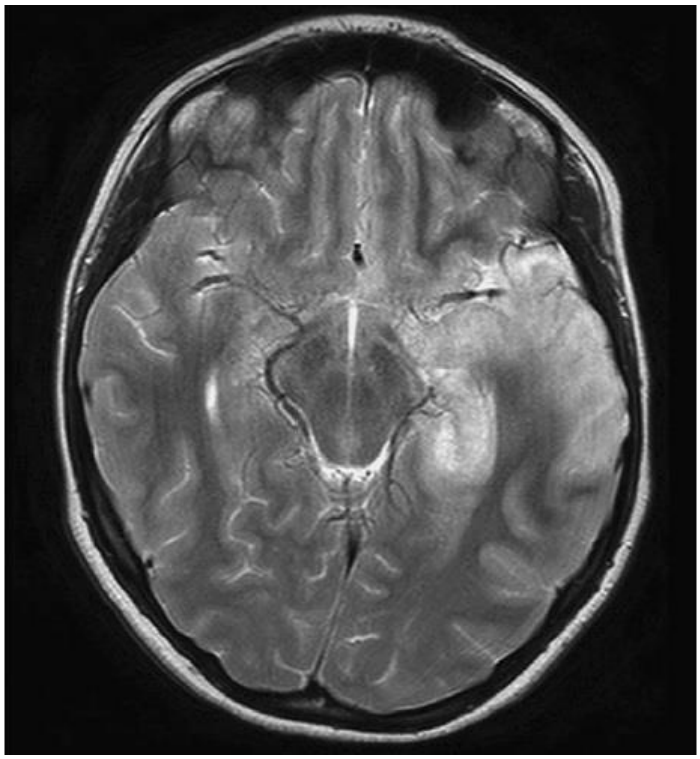
وتتضمن موجودات الـ *MRI* الوصفية مناطق نقص كثافة *T1-Hypointense* في الفص الصدغي، والجبهي الحجاجي، مع زيادة كثافة *H1-Hyperintense* مترافقة مع درجات

مختلفة من الإصابة الكتلية والوذمة، يمكن أن يحدث التعزيز البقعي بإعطاء الغادولينيوم المتباين، وهذه الموجودات المرضية يمكن أن تسوء مع مرور الوقت بغض النظر عن الإصابة السريرية. وتشمل المناطق التي تبدي تغيرات مرضية كل من البنى الأنسية في الفص الصدغي (اللوزة، الحصين والمعقف)، البنى السفلية للفص الجبهي (التلفيف الحزامي والقشرة الجبهية الحجاجية) وقشرة الجزيرة .[35]

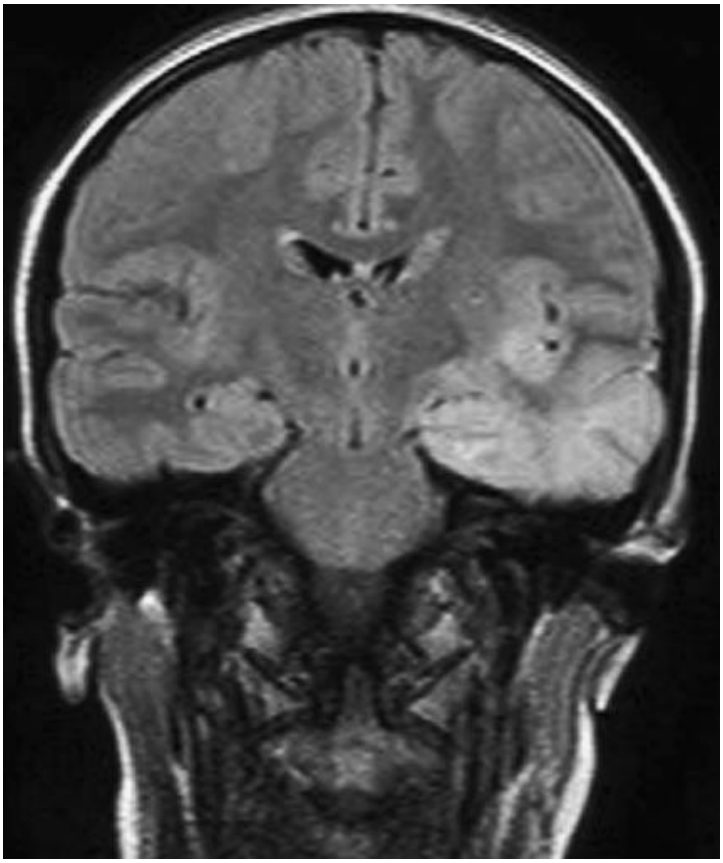
وبإجراء الـ *MRI* للدماغ مع حقن مادة المغنزيوم *TC-99m HMPAO 99* تبدو الآفات داخل الدماغ كمناطق ناقصة الفعالية أو معطوبة، ولكن يوجد عدة آفات ظاهرة كمناطق زائدة الفعالية أو النشاط أو مناطق حارة مثل التهاب الدماغ الفيروسي، نشبات من الصرع الجزئي، المرحلة تحت الحادة من الاحتشاء الدماغي، وبعض الأورام السحائية، وتراكم *Accumulation* الـ *TC-99m HMPAO* يمكن أن يعزى إلى زيادة التروية في المنطقة المصابة. ويبدو أن الـ *MRI* بحقن المادة السابقة حساس جداً في كشف البؤر الالتهابية في الـ *HSE* حيث يكون مفيداً في التشخيص الباكر لهذه الآفات تحت ظروف وشروط معينة. يذكر أن المرنان المجرى بتقنية *DW1* يعطي نتائج أفضل من تقنية *FLAIR* في المراحل الباكرة من المرض ويمكن أن يجرى كتصوير تشخيصي بدئي، كما أن تقنية *FLAIR* ايقى أفضل من *T-1* و*T-2* لتبيان الآفات القشرية.[19]

وبعكس ما هو مشاهد عادة عند الكهول والأطفال الكبار فإن التبدلات المرضية المشاهدة بالـ *CT* والـ *MRI* عند الولدان والرضع والأطفال الصغار المصابين بـ *HSE* قد لا تكون موضعة في الفصوص الجبهية والصدغية للدماغ بل على العكس فإن التبدلات أكثر ميلاً لأن تكون معممة.

الشكل 5 .مرنان لالتهاب دماغ حلئي يظهر تعزيزاً بؤرياً في الفص الصدغي الأيسر [19]



الشكل 6. مرنان (T-2) لالتهاب دماغ ب HSV-1 يظهر إشارة عالية في الفص الصدغي الأيسر [13]



الشكل 7 .مرنان ((FLAIR لالتهاب دماغ بـ HSV-1 يظهر إشارة عالية في الفص الصدغي الأيسر [13]

9- المعالجة Treatment: [40,39,36,3]

إن نسبة الوفيات عند المرضى المصابين بالتهاب دماغ بالهربس البسيط 70% بغياب المعالجة النوعية، وأو ل دواء مضاد للفيروسات بدا أنه له فعالية في معالجة الـ *HSE* كان الـ *Vidarabine* والمعالجة به أنقصت المواتية إلى 44%، وخلال دراسة *NIAID-CASG* للـ *Vidarabine* صار واضحاً بأن المتغيرات الإنذارية الأكثر أهمية كانت مستوى الوعي ويستدل على ذلك بدرجات سلم السبات لغلاسكو*Glasgow* والعمر.

وفي دراسة لاحقة *NIAID-CASG* وجدت أن الأسكلوفير *Acyclovir* تفوق على الـ *Vidarabine* وأنقص نسبة الوفيات إلى 19%، فقد قارنت دراستان كبيرتان في منتصف الثمانينات بين فعالتي الأسكلوفير والفيدارابين حيث كانت نسبة الوفيات أقل بشكل واضح بين المرضى المتلقين للأسكلوفير من المرضى المعالجين بالفيدارابين (19% مقابل 50-55%)، ونسبة العقابيل الخفيفة

أو الشفاء التام كانت 38–56% من المرضى المعالجين بالأسكلوفير مقابل 13% من المرضى المعالجين بالفيدارابين، وفعالية الأسكلوفير بدت أعلى عند هؤلاء الذين عولجوا باكراً.

وفي سلسلة دراسات حديثة وجد أن نسبة المواتية ترأو حت بين 6–11% من المرض المعالجين بالأسكلوفير، والذين كان عندهم التهاب دماغ بالهربس البسيط مشخص بتقنية الـ *PCR–CSF*، وهذه النسبة المنخفضة للوفيات تعكس بدون شك تضمين أو اشتمال الدراسات للحالات الأقل شدة من حالات الـ *HSE* والتي صارت تشخص بتقنية الـ *PCR*.

إن المواتية والإمراضية عند مرضى الـ *HSE* تتأثران بكل من مستوى الوعي عند بداية المعالجة بمضادات الفيروسات وبعمر المريض، ففي دراسة الـ *NIAID–CASG* على الأسكلوفير وجد أن كل المرضى تحت عمر 13 سنة من العمر من أصل 30 مريضاً والذين كانوا يقظين (غلاسكو> 6) عند بداية المعالجة بالأسكلوفير بقوا أحياء (المواتية 0%)، و60% منهم تقريباً (*13/8*) كانوا طبيعيين من الناحية العصبية أو كان عندهم عقابيل عصبية طفيفة ، ولسوء الحظ فقد كانت النتائج أسوأ بشكل واضح في المرضى الأكبر ، وعند الذين كان مستوى الوعي والإدراك عندهم (غلاسكو< 6) عند بداية المعالجة بالأسكلوفير، وفي هذه المجموعة بقي 20% تقريباً فقط (*19/9*) أحياء ولكن مع عجز شديد أو متوسط الشدة.

وفي دراسات أحدث على أساس الـ *PCR* وجد أن 56% من مرضى الـ *HSE* مقابل 77% من مرضى *Non–HSE* شفوا شفاء تاماً أو بقي عندهم خللاً خفيفاً. وهذا يدل على أن إنذار مرضى التهاب الدماغ بالهربس البسيط يبقى أسوأ بشكل هام ومميز عن إنذار مرضى التهاب الدماغ بغير الهربس البسيط.

إن النتائج الأفضل في سلسلة الدراسات على أساس الـ *PCR* مقارنة مع الدراسات على أساس خزعة الدماغ الباكرة تعكس بالتأكيد اشتمال أو تضمين الحالات الأخف شدة في دراسة الـ

PCR، فالاستخدام الكمي لتقنية الـ *PCR* أظهر إن الإنذار بالنسبة للمرضى الذين عندهم أكثر من 100 نسخة من *HSE-DNA* في الميكروليتر *CSF* هو مطابق فعلياً للذي وجد سابقاً في الدراسات على أساس الخزعة. وتحسن الإنذار يعود ظاهرياً بشكل كلي تقريباً إلى تضمين المرضى الذين عندهم عدد نسخ *HSE-DNA* أقل من 100 في هذه الدراسات الحديثة، وهؤلاء بقوا أحياء مع أو بدون خلل باق.

الأسكلوفير *Acyclovir*: [38,37,19,13]

وهو حالياً الدواء الوحيد المصادق عليه من قبل *FDA* لعلاج *HSE*.[19]

إن الشكل الفعال من الأسكلوفير مشتق ثلاثي الفوسفات، وعملية فسفرة الأسكلوفير إلى شكله الفعال تحفز *Catalyzed* بأنزيم تميدين كيناز *TK* المرمز *Encoded thymidine Kinase* ولذلك فإن هذه العملية تتم فقط في الخلايا المخموجة بفيروس الهربس البسيط، أما عملية الفسفرة الإضافية إلى المشتق ثلاثي الفوسفات الفعال فتتم بواسطة الأنزيمات الخلوية، إن الجرعة الفعالة تعمل على تثبيط الـ *HSV-DNA Polymerase* وهو الأنزيم الذي يضاعف أو يكاثر الـ *HSV-DNA* في الخلايا المخموجة، ولذلك فهو نسبياً غير سام للخلايا غير المخموجة التي ينقصها أنزيم *T.K* ولا يؤثر في الفيروسات الكامنة، وفهم ميكانيكية وآلية عمل الأسكلوفير ضروري لفهم خصائصه.

إن الأسكلوفير فعال فقط تجاه فيروسات الهربس التي تحوي أنزيم تيميدين كيناز *T.K* الفيروسي المرمز، ومن وجهة نظر علمية فهذا يعمي أن فائدته تنحصر في الحالات التي تنتمي إلى عائلة الهربس مثل الهربس البسيط بنمطية 1و2، وفيروس ابشتاين بار *Epstein-Barr Virus (EBV)* ، وفيروس الهربس النطاقي *Varicella Zoster (VZV)*، والهربس البسيط القردي *Simiae* أو فيروس *B* القردي *Monkey B Virus*، وهو غير فعال في معالجة أخماج الـ *CMV*

، ولا يوجد معلومات كافية فيما يتعلق بفعاليته ضد الهربس الإنساني 6و7 *(Human Herpes virus 6 & 7)*.

إن الجرعة المستطبة من الأسكلوفير هي 10 ملغ/كغ كل 8 ساعات (جرعة كلية 30 ملغ/كغ/يوم) وريدياً لمدة 14 يوماً على الأقل وبأسرع وقت ممكن، ولمدة 21 يوماً لمضعفي المناعة وللمرضى السلبيين مصلياً بالنسبة للـ *HSE* والذين يكون عندهم خمج الدماغ بدئياً وليس ناتجاً عن إعادة تفعيل فيروسي، وذكرت بعض المراجع أن جرعة الأسكلوفير 10–20 ملغ/كغ كل 8 ساعات وريدياً لمدة 2–3 أسابيع في الحالات الشديدة وعند الولدان. [38,37]

يجب أن تحل جرعة الأسكلوفير بـ100 مل تقريباً من سائل معادل التوتر ويعطى تسريباً وريدياً على مدى ساعة، وبهذه الجرعة والطريقة تكون السمية نسبياً بحدها الأصغري وهذه السمية تشمل ارتفاع الـ *Blood Urea Nitrogen* (> 50 ملغ/د.ل) ونقص صفيحات الدم (<100 ألف/ملم3) ، وتبدلات باختبار وظائف الكبد، وتشمل ارتفاع الـ *Aspartate transaminase* (>250 وحدة/د.ل) وارتفاع البيليروبين الكلي (>3 ملغ/د.ل) في أقل من 10% من الحالات، وقد تحدث سمية عصبية ، وللتحقق من ذلك فإن شدة المظاهر العصبية الناتجة عن الأسكلوفير يمكن أن تنقص في الفترة خارج ذروة مستوى الدواء المصلية، وبشكل مماثل إن تراجع المظاهر العصبية يمكن أن يكون متأخراً تالياً لتناقص مستويات الدواء المصلية، ومن الآثار الجانبية أيضاً الطفح، وانزعاج معدي معوي بالطريق الهضمي حيث يمتص 20% من المركب الفموي بهذه الطريق.

أما بالنسبة لإعطاء الدواء فموياً: يمكن التحويل إلى *valaciclovir* في حال كان الاستمرار بإعطاء الدواء الوريدي صعباً، لكن لا يتم ذلك إلا قبل 10 أيام من العلاج الوريدي ز ويعتبر *valaciclovir* استر ل *acyclovir* ويتم تحويله إليه بعد امتصاصه، كما أنه يمتلك توافر حيوي جيد بعد الاعطاء الفموي.[13]

وعلى الرغم من أن الأسكلوفير فعال جداً في معالجة مرضى الـ *HSE* وبغض النظر عن التقدم العلاجي فإن الـ *HSE* ما زال صعب التدبير وما زالت المواتية والمراضة المرافقة له عالية وأحياناً قد ينكس المرض بعد المعالجة الكاملة المضادة للفيروسات.

ويبقى العامل الممرض الصحيح والدقيق لالتهاب الدماغ الناكس ونسبة أو شيوع النكس غير واضحة، ومع ذلك بعض الدراسات اقترحت أن الـ *HSE* الناكس يمكن أن يعزى إلى:

- إعادة تفعيل لفيروس الهربس البسيط.
- أو اعتلال دماغ متواسط المناعة *Immune-Mediated Encephalopathy*.
- أو الاختلاطات العصبية الأخرى.

ومن المحتمل أن يتطور تخرب الحاجز الدماغي الدموي في مرضى الـ *HSE* خلال الشهرين الأوليين من المرض ثم يتناقص فيما بعد، ولذلك فإن المرضى في مرحلة النقاهة يصبحون ميالين أو عرضة للإصابة بأخماج أخرى بالـ *CNS*، فمن المهم أن نأخذ بعين الاعتبار إمكانية حدوث نكس التهاب الدماغ بأي عضوية أخرى غير الـ *HSV*.

إن مقاومة الـ *HSV* للـ *ACV* تحدث بـ 3 طرق:

- الأولى: (وهي الأكثر شيوعاً) هي توقف إنتاج الـ *TK* من الفيروس وهي الأنزيم الذي يفسفر الـ *ACV* إلى شكله الفعال.
- الثانية: إنتاج شكل مختلف من الـ *T.K*.
- الثالثة: إنتاج شكل مختلف من الـ *DNA* .

وقد وجدت سلالات الـ *HSV* المقاومة للـ *ACV* في المرضى مضعفي المناعة وبشكل أقل عند طبيعي المناعة وهذه السلالات المقاومة أقل غزواً من السلالات الحساسة للأسكلوفير.

إن المقاومة للأسكلوفير يمكن أن تنشأ بسرعة في المرضى مضعفي المناعة ومع ذلك فإن قابلية كشف هذه السلالات يبقى أداة بحث، والطرق المفيدة سريرياً لكشف هذه السلالات ما زالت

آخذة بالتطور، وبسبب ملاحظة تكرر التهاب الدماغ بعد تطبيق نظام 10 أيام معالجة بالأسكلوفير فقد تم اعتماد عدد من الأنظمة البديلة مثل 15ملغ/كغ كل 8 ساعات ولمدة 14-21 يوماً.

وبما أن مقاومة الـ *HSV* لـ الأسكلوفير في ازدياد فإن استخدام المعالجة الوقائية في المرضى المصابين بأمراض الهربس البسيط غير مهددة للحياة يجب أن يتخذ قرارها بحذر شديد في كل الحالات.

وبشكل عام فإن المعالجة المختارة لأخماج الـ *HSV* الشديدة التي لم تستجب على الـ *ACV* هي الفوسكارنيت *Foscarnet* [41] الذي يثبط تضاعف أو تكاثر الـ *HSV* بالعمل المباشر على تكوين الـ *DNA* الفيروسي ولا يتطلب فسفرة من قبل *T.K* الفيروسي، وجرعته العلاجية 40 ملغ/كغ بالجرعة كل 8 ساعات وله آثار سمية منها:

- السمية الكلوية
- خلل في توزع الشوارد
- سمية على الـ *CNS*

وهناك بعض سلالات الـ *HSV* تحوي *DNA* مكوثر مختلف أو متبدل يمكن أن تكون مقاومة لـ *Foscarnet* أو الـ *Acyclovir* أو كلاهما معاً، لذا فإنه في بعض الحالات يمكن أن تكون المعالجة بكلا الدوائين مفيدة، كما يوجد بعض الأدوية تستخدم عند الكبار ولا يوجد منها شرابات أو مستحلبات للاستخدام عند الأطفال وغير موافق عليها حتى الآن عندهم، وهذه الأدوية تعطى فموياً لعلاج أخماج الهربس الأخرى غير أخماج الـ *CNS*.

ومن هذه الأدوية *Valaciclovir* والـ *Famciclovir* وكلاهما دواءان جيدا التحمل فموياً، كما أن السيدوفوفير *Cidofovir* يمكن أن يكون بديلاً لكن المعلومات السريرية عنه ما زالت محدودة.

لقد أو ضحت دراسات في الزجاج وجود علاقة تآزر بين العلاج المضاد للفيروسات (الانترفيرون والأسكلوفير)، كما جرب العلاج الذي يجمع بين الأسكلوفير وإلفا أو بيتا انترفيرون

واقترح أنه أكثر فعالية في الوقاية من العقابيل الخطيرة لـ*HSE*. وأثناء النكس يجب انتقاء العلاج بحذر لأن التفعيل المناعي المستمر الملاحظ في حالات *HSE* قد يؤدي إلى شكل من الأمراض المناعية الذاتية.

لقد كشفت الدراسة بالمجهر الإلكتروني لخزعة دماغية من طفلين مصابين بـ *HSE* ناكس خلال شهرين من المعالجة بالفيدارابين عدم وجود أي مادة فيروسية وإنما نموذجاً نسيجياً يدل على وجود تفعيل شديد لمرض مزيل النخاعين، وهنا تقترح الستيروئيدات كعلاج لهذا الشكل من المرض الالتهابي الدماغي لتخفيف الالتهاب والوذمة الدماغية.

وخلال وبعد المرحلة الحادة لالتهاب الدماغ الفيروسي، هناك دليل على إفراز عدد متنوع من السيتوكينات وهي التي تقوم بتفعيل وتعديل الالتهاب، وبما أن عمل الستيروئيدات في تفعيل السيتوكينات أو تعديل عملها غير مفهوم تماماً فإن العلاج الذي يجمع الأسكلوفير مع الإنترفيرون في علاج الـ *HSE* الناكس يتوقع أن يفاقم –بدل أن يخفف – المرض، وخاصة إذا كان النكس قد حدث بآلية مناعية بعد الإنتان، ولكن لم تجر خزعات دماغية لتأكيد ذلك، ولذا يجب التفكير بشروحات لهذه النتائج.

إن تحري البروتين النخاعي الأساسي في الـ *CSF* يقترح بأن النكس في هذه الحالات يعزى إلى التهاب الدماغ بعد الإنتان بآلية مناعية، ولكن هذا يحتاج إلى دراسة نسيجية نوعية دماغية بالخزعة.

وفي الوقت الحاضر قد يسهل كشف الـ *HSV-DNA* في الـ *CFS* بالـ *PCR* خلال نكس الـ *HSE* تدبير المرضى بتقديم استطباب لاستمرار العلاج المضاد للفيروسات، ومهما يكن فإنه لا يمكن الاعتماد بشكل مطلق على نتيجة سلبية بطريقة الـ *PCR* لنفي احتمال النكس الناتج عن استمرار فعالية فيروسية في الـ *CNS* ونحتاج إلى المزيد من الجهد للحصول على معالم واسمة تميز

النكس التالي لاستمرار فعالية فيروسية عن ذلك الناتج عن فرط حساسية مناعية (التهاب دماغ بعد الانتان) لذا ينبغي الحذر عند اختيار العلاج، أي يجب أن نتوخى الحذر عندما نقرر تبديل العلاج النموذجي المضاد للفيروسات إلى استخدام الإنترفيرون والأسكلوفير مع / أو استخدما كابتات المناعة خلال نكس المرض الالتهابي الدماغي.

نكس المرض والمرضى ناقصو المناعة:[42,41]

إن عدداً قليلاً من المرضى (أقل من 10% من المصابين بـ *HSE* مثبت)، سيتطور عندهم عودة للمظاهر السريرية بعد المعالجة بمضادات الفيروسات، وعودة المرض يمكن أن ينتج –كما ذكرنا سابقاً – إما عن اعتلال الدماغ المزيل للنخاعين بعد الإنتان *Demyelinating post-infectious encephalopathy*، أو إلى قصور أو فشل الأسكلوفير في اجتثاث الانتان.

ومع أنه من الصعب التمييز بين هاتين الفرضيتين فإن عدم التمكن من كشف *HSV-DNA* بالـ *PCR* في الـ *CSF*، ووجود تبدلات مرضية بالمادة البيضاء بالـ *MRI* يقترح اعتلالاً دماغياً تالياً للإنتان متواسطاً بالمناعة *Immune – mediated post-infectious encephalopathy*.

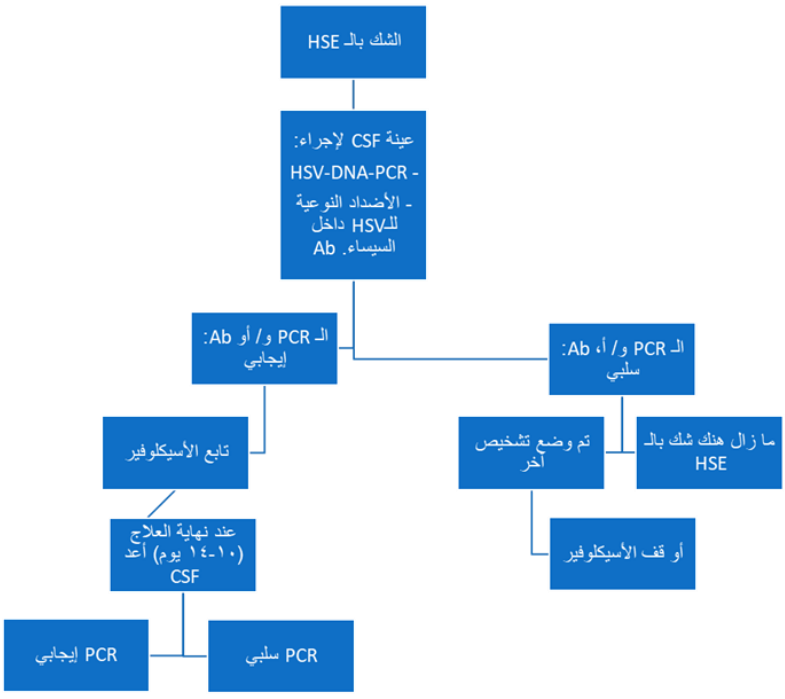
إن استمرار إيجابية الـ *DNA-HSV* بالـ *PCR* في الـ *CSF* أو إعادة عزل الفيروس بخزعة الدماغ يحتم إعادة المعالجة بشكل فوري، إن للأسكلوفير *ACV* والـ *Vidarabine* تأثير تآزري *Synergistic* مضاد للفيروسات وإعادة المعالجة باستخدام الدوائين معاً يمكن أن يكون مفيداً.

ويمكن أن يرتفع عدد السلالات المعزولة المقاومة لـ *ACV* من الـ *HSV* إما بسبب تحول مستضدي كبير في جينات الفيروس بحيث يزول رمز أو شفرة الـ *T.K (Encoding the viral thymidine Kinase)*.

وحتى وقت قريب وجد أن معظم السلالات التي عزلت واهنة أو مضعفة من الناحية الإمراضية، وحديثاً عزلت الفيروسات الممرضة المقاومة لـ *ACV* بنسبة عالية من المرضى ضعيفي المناعة والمتضمنين مرضى زرع الأعضاء أو نقي العظم أو مرضى الإيدز.

كما أن المرضى ضعيفي المناعة بما في ذلك مرض الايدز يمكن أن يصابوا بأنماط غير وصفية من التهاب الدماغ بالهربس البسيط نمط -1، وقد يعزى ذلك إلى عدم قدرتهم على توليد رد مناعي متواسط بالخلايا *Cell-mediated immune Response*.

*يأتي المريض أحياناً بارتفاع توتر قحفي ولا يكون البزل القطني ممكناً وفي هذه الحالة ينصح بالبدء بالمعالجة بالأسكلوفير قبل إجراء البزل القطني.



المخطط 1 .مقاربة طفل مصاب بالتهاب دماغ فيروسي حاد

الإجراءات الوقائية: [43]

- معظم انتانات الهربس البسيط من الصعب الوقاية منها.
- الأطفال المصابون بالأكزيما يجب أن يتجنبوا التماس مع أخماج الـ *HSV* الأخرى إذا كان ممكناً.

- الولدان لأمهات عندهن *HSV* تناسلي فعال خلال المخاض يجب أن يولدوا بعملية قيصرية *Cesarean section*، وخاصة إذا كانت الأغشية مصابة أو متمزقة منذ مدة أقل من 4 ساعات.
- حديثو الولادة والرضع يجب أن لا يحتكوا مع أشخاص عندهم هربس شفوي فعال *Active Herpes labials*.
- هناك محاولات آخذة بالتقدم لتطوير لقاحات مكونة من *Subunit vaccine*، مع لقاح حي مضعف ولقاح الـ *Gd* المشوب، ولقاح مكون من *Gd* و*Gb* وهذه اللقاحات جيدة التحمل ومولدة للمناعة في الناس بدون خمج سابق بالـ *HSV-2*.

إن لقاح الـ *gD* ينقص أيضاً من شيوع ناكسه انتانات الخمج بالـ *HSV* التناسلي، ويؤمل من هذه اللقاحات أن تنقص انتقال الـ *HSV-2*، إن نسبة خطورة /فائدة إعطاء الـ *ACV* للمرأة الحامل التي تطور عندها الـ *HSV* ولأول مرة (بدئي) لوقاية خمج الرضيع أو لوقاية الطفل المولد مهبلياً غير معروفة، ولذلك هذه الاستراتيجيات الوقائية المعروفة ليست مشجعة حالياً.

لقاح الـ HSV: [45,44]

إن المراد من لقاحات الـ *HSV* الآخذة بالتطور –بصورة عامة– الوقاية من الهربس التناسلي، وهذه اللقاحات تقسم إلى مجموعتين: حي، ومعطل غير فعال.

- اللقاحات الحية *Live*: تحوي عضويات قادرة على الأقل على التكاثر أو التضاعف المحدود في الزجاج.
- اللقاحات المعطلة غير الفعالة غير قادرة على التضاعف.

كما يمكن أن تقسم اللقاحات إلى 6 مستويات:

١) لقاح *HSV* مضعف.
٢) لقاحات *HSV* ذات تضاعف محدود أو غير كامل.
٣) لقاحات مكونة من عوامل حية متضاعفة غير ممرضة مهندسة للتعبير عن منتجات جين الـ *HSV*.
٤) لقاحات *HSV* معطلة غير فعالة.

٥) لقاحات تشمل كامل الفيروس أو وحدات منه.

٦) لقاحات الحمض النووي أو البلاسميد.

وما زالت فوائد هذه اللقاحات ومساؤها قيد التجربة، وعلى الرغم من أن هذه اللقاحات أثبتت فعاليتها في الوقاية من الخمج التناسلي، فإن إثبات تأثيرات وأفعال لقاح الهربس التناسلي على الـ *HSE* بعد فترة الوليد صعبة الإثبات والتقدير إلا إذا كان اللقاح واقياً بشكل كامل وتام ضد خمج الـ *HSV*. إن تأثير تعزيز المناعة لـ *HSV* في الوقاية من الخمج صعبة التنبؤ أو التوقع باعتبار أن التهاب الدماغ بالـ *HSV* لا تزداد نسبة حدوثه أو شدته في المرضى المثبطين مناعياً (كالإيدز *AIDS*)، ومهما يمكن فإن التهاب الدماغ المترافق مع خمج بالـ *HSV* يمكن للتلقيح أن يمنع حدوثه أو ينقص شدته، وتبقى التجارب السريرية لتحديد وتقييم فعالية لقاحات الـ *HSV* على التهاب الدماغ بالـ *HSV* غير عملية.

حالات خاصة من التهاب الدماغ بالهربس البسيط:

التهاب جذع الدماغ *Brainstem Encephalitis (BSE):* [46,47]

في بعض المرضى المصابين بالتهاب دماغ تكون الأذية التشريحية المرضية والموجودات السريرية المرافقة مؤشرين لأذية شديدة في جذع الدماغ، ويعتقد بأن فيروس الهربس البسيط هو السبب الأكثر أهمية في *BSE*، ولقد ذكرت حالات شديدة في المرضى المصابين بالإيدز، ومعظم التقارير المنشورة تصف حالات إفرادية وغالباً قاتلة من هذا التناذر والتظاهرات السريرية تدل لإصابة متعددة البؤر لجذع الدماغ، ومن الدماغ المتوسط إلى النخاع *Medulla*.

إن إصابة الدماغ المتوسط يمكن لأن يؤدي إلى شلل حملقة عمودية وتفاوت حجم الحدقتين، أما شلل الحلقة الجانبية فيمكن أن ينشأ عن إصابات في التشكلات الشبكية الجسرية

جانب الخط المتوسط، وأما النمل أو الخدر الوجهي وضعف العضلات الماضغة يعكس إصابة نواة العصب القحفي الخامس. وبعض المرضى يكون عندهم ضعف وجهي ورأرأة، ورتّه (عسر كلام)، وعسرة بلع، غياب منعكس التهوع، شلل حبل صوتي، أو ضعف باللسان بسبب إصابة نوى أو ألياف الأعصاب القحفية 7، 8، ومن 9 حتى 12.

إن الضعف والاستجابة بفرط منعكسات وبسط القدم يعكس أذية في السبيل القشري الشوكي على مستوى جذع الدماغ والتي يمكن أن تحدث في أي مستوى ما بين السويقة المخية والأهرامات النخاعية، وفي الحالات الشديدة قد نجد شللاً رباعياً، وقد يوجد الرنح، ومن المحتمل أن يعكس إصابات بالطرق المخية –جذع الدماغ. إن تبدلات الحس بالإضافة للخدر الوجهي لم تذكر بشكل شائع ولكن هذا من المفترض أن يعكس صعوبة في الفحص الحسي المجرى في المرضى الذين يكون مرضهم خطيراً بالإضافة إلى ضآلة الطرق الحسية الحبلية القشرية أو الشوكية تحت المهادية الحقيقية.

وذكرت إيجابية زرع الـ *HSV* من الـ *CSF* في عدد قليل من حالات التهاب *BSE*، كما أن وجود دليل على تصنيع الأضداد النوعية للهربس في الـ *CSF* يدعم ويؤيد التشخيص.

إن التصوير الطبقي لا يظهر تراكيب جذع الدماغ بشكل مناسب ولذلك فإن فائدته التشخيصية محدودة بعكس الـ *MRI* الذي يزودنا بمعلومات جيدة، وحديثاً استخدمت تقنية الـ *PCR* لتضخيم الـ *HSV–DNA* من الـ *CSF* لمريض عنده نوب ناكسه من *BSE*. وهناك تقارير إضافية لحالات التهاب دماغ وجذع دماغ تم تشخيصها وإثباتها بكشف الـ *HSV–DNA* بتقنية الـ *PCR* على الـ *CFS* ، وفي مريض واحد من هؤلاء اكتشف *HSV–2–DNA* دالاً على أن كلا النمطين *HSV–1*، *HSV–2* يمكن أن يسببا *BSE*، وهذه التقارير تقترح بأنه بالإضافة إلى السريريات والطيف الوبائي لـ*HSV–BSE* فإن التشخيص يمكن أن يوصف بشكل

أكثر وضوحاً باستخدام تقنيات الـ *PCR* على الـ *CSF* للتشخيص قبل الموت ولا يوجد تجارب عن المعالجة بمضادات الفيروسات النوعية لـ*BSE* ولكن يقترح بأن يعالج المرض بالـ *ACV* وريدياً بأسلوب وطريقة مماثلة لما ذكر في علاج الـ *HSE*.

التهاب السحايا بالهربس البسيط *HSV Meningitis:* [48,43]

من الصعب تحديد نسبة الحدوث بدقة، فالدراسات القديمة توقعت أن الـ *HSV* مسؤول أو يشكل 1–3% من حالات التهاب السحايا العقيم *Aseptic Meningitis*، ولكن يعتقد بأن هذه النسبة مستخف بها كثيراً أو غير مقدرة بشكل دقيق.

معظم الدراسات أظهرت أن الـ *HSV-1* يسبب *HSE* أكثر من *AM* وعلى العكس فإن الـ *HSV-2* يسبب *AM* في الكهول أكثر من الـ *HSE*، ويبدو أن المظاهر السريرية لالتهاب السحايا (الحمى، الصداع، صلابة النقرة، الخوف من الضياء) شائعة في المرض خلال الخمج التناسلي البدئي التالي للتعرض الأولي لـ *HSV-2*، والآفات التناسلية عند وجودها تسبق التهاب السحايا بأسبوع واحد وسطياً (7.5 ± 6) أيام ولكن المجال يمكن أن يكون قصيراً عدة أيام أو طويلاً حتى 3 أسابيع.

إن علامات ومظاهر التهاب السحايا تتطور بشكل نمطي أو وصفي على مدة 2–3 أيام والاختلاطات تحدث في أكثر من 60% من المرضى وتتضمن حسب الشيوع بالترتيب: التهاب سحايا ناكس 20%، وأسر بول 15%، اضطراب حس عجزي قطني أو شواش بالحس 15%، والألم العصبي 10%، وضعف حركي أو الشلل الجزئي 10% ولحسن الحظ فإن هذه المشاكل عابرة دائماً تقريباً، والشفاء الكامل يحدث بشكل وصفي خلال 6 أشهر.

وفي بعض الحالات فإن طبيعة المظاهر السريرية تقترح وجود التهاب نخاع صاعد أو عجزي قطني مرافق، إن زروع الـ CSF إيجابية بالنسبة لـ HSV-2 في 75% تقريباً من الحالات الأولية لالتهاب السحايا المترافق مع الهربس التناسلي البدئي.

20% تقريباً من المرضى الذين عندهم إصابة سحائية أولية سيتطور عندهم هجمات ناكسه من التهاب السحايا، وتتميز الهجمة الأولى من التهاب السحايا عن الهجمات اللاحقة بأن زروع السائل الدماغي الشوكي تكون سلبية بشكل ثابت في الهجمات الناكسة، بالإضافة إلى أنه في المرضى الخاضعين للتجربة فإن الإصابة الأولية لالتهاب السحايا المتوافقة مع الخمج التناسلي البدئي غالباً ما يبدون انقلاباً مصلياً بين مصول المرحلتين الحادة والنقاهة.

إن أضداد الهربس النوعية في الـ CSF يمكن أن تكون غائبة في العينات الباكرة خلال الهجمة الأولية لالتهاب السحايا لكنها تكون موجودة عملياً في كل المرضى المصابين بالتهاب سحايا ناكس، وموجودات الـ CSF الوصفية خلال المرحلة الأولى من التهاب السحايا تتضمن زيادة خلوية على حساب اللمفاويات، وارتفاع الآحين، والغلوكوز يكون طبيعياً، وفي إحدى الدراسات على 27% مريضاً بأو ل هجمة من التهاب السحايا بالـ HSV-2 كانت قيم الـ CSF الوسطية 431 خلية/ملم3 (85% لمفاويات)، والبروتين 160% ملغ/د.ل والغلوكوز 54 ملغ/د.ل، أما مرضى التهاب السحايا الناكس فيميلون لأن يملكوا عدد خلايا أقل 280/ملم3 ومستوى أقل من الآحين (وسطياً 100 ملغ/د.ل) ومستوى أعلى من الغلوكوز (وسطياً 63 ملغ/د.ل)

إن كشف الـ HSV-2 DNA بتقنية الـ PCR على الـ CSF هو اختبار حساس جداً ونوعي ونفيس لتشخيص التهاب السحايا الناكس وفي الحالات سلبية الزرع. ويجب الشك بالتهاب السحايا بالـ HSV-2 عند كل مريض عنده علامات ومظاهر التهاب سحايا بشكل متزامن أو قرب هجمة الهربس التناسلي Temporal proximity. وعلى العكس فإن كل المرضى الذين

يتظاهرون بمتلازمة تشبه التهاب السحايا viral Meningitis-Like syndrome يجب أن يفحصوا لتحري وجود آفات تناسلية بالهربس البسيط. ومن المهم أيضاً أن نتأكد بأن التهاب السحايا بالـ HSV-2 يمكن أن يحدث أيضاً في المرضى بدون قصة هربس تناسلي وبدون وجود دليل على آفات بالهربس في نفس زمن ظهور التهاب السحايا.

إن المعالجة البدئية الأمثل لالتهاب السحايا الناكس بالهربس البسيط نمط 2 غير معروفة تماماً ومع ذلك فإن المرض -حتى بغياب المعالجة النوعية- سليم ونادراً ما يترك عقابيل طويلة الأمد، ومهما يكن يبدو من المستحسن معالجة المرضى بالأسكلوفير، أما المرضى الأكثر خطورة فيجب أن يقبلوا في المستشفى ويعالجوا وريدياً بالأسكلوفير كما هو مذكور في معالجة HSE، وعندما تبدأ المظاهر السريرية بالتحلل توقف المعالجة الوريدية وتحول إلى طريق الفم.

أما المرضى الأقل خطورة وشدة فيمكن أن يعالجوا بأدوية عن طريق الفم منذ البداية، والجرعة العلاجية الفموية الأمثل غير معروفة، ولكن يبدو أن شوطاً من المعالجة لمدة 10 أيام (800 ملغ تعطى 4 مرات يومياً) يكون مقبولاً (الجرعة اليومية الكلية 3200 ملغ) ولقد ذكرنا سابقاً بعض الأدوية التي تعطى فموياً مثل Valacyclovir والـ Fancyclovir.

التهاب النخاع Myelitis: [49,43]

إن حالات اعتلال النخاع النخري Necrotizing Myelopathy نتيجة نادرة للخمج بالـ HSV-2 وبشكل أكثر ندرة بالـ HSV-1 في البالغين صحيحي المناعة، وقد ذكرت بعض التقارير وجود ترافق بين التهاب النخاع بالـ HSV-2 وبين الإيدز AIDS وأحياناً يكون مقترناً بوجود التهاب نخاع بالـ CMV بنفس الوقت Co-existing كما يمكن أن يحدث التهاب النخاع بالهربس نمط 2 متوافقاً أيضاً مع الخباثات ومع السكري الشبابي. واقترح بأن الإنتان ينشأ عن

إعادة تفعيل الـ HSV في عقد الجذور الظهرية ثم يتنشر إما عن طريق الدم أو بواسطة المصوري المحوري Axoplasmic Transport من خلال الأعصاب ليصل إلى الحبل الشوكي

إن التظاهرة السريرية الوصفية هي بداية حادة لضعف ثنائي الجانب بالساقين ونقص الحس أو شوش الحس وألم بالساق و/أو بالظهر وصعوبات التبويل، والمظاهر السريرية المرافقة تتضمن حرارة وصداع، وعرواءات وبالفحص نجد شللاً رخواً ونقصاً بالمنعكسات العميقة في الساق، وإيجابية علامة بابنسكي، وتمدد بالمثانة، وبعض الحالات تترقى بسرعة لتعطي صورة سريرية لاعتلال نخاع صاعد حاد Acute ascending Myelopathy كما سجلت حالات اعتلال دماغ قطعي مترق أكثر خلسة كما ذكرت حالات التهاب نخاع معترض ناكس ناتج عن الـ HSV-1.

يمكن أن يبدي فحص السائل الدماغي الشوكي زيادة خلوية على حساب اللمفاويات أو عديدات النوى حتى 10 آلاف خلية/ملم3، وارتفاعاً بمستوى الآحين بشكل ملفت للانتباه (250-1000 ملغ/د.ل) مع مستوى طبيعي أو ناقص من الغلوكوز، ويمكن أن يزرع الفيروس من الـ CSF، وتصوير النخاع الشوكي غالباً طبيعي ، مع أنه يمكن أن نجد انتفاخاً أو تورماً بالحبل الشوكي، أما تقارير الـ MRI للحبل الشوكي فهي محدودة. والتشخيص الأكيد لا يتم بشكل عام إلا بعد الوفاة بإظهار المستضد HSV بالدراسة الخلوية الكيماوية المناعية أو بكشف HSV-DNA بتقنية الـ PCR. أما بالنسبة للمعالجة فلا يوجد تقارير كافية عن فائدتها ولكن يقترح أن تكون كما في الـ HSE أي الأسكلوفير وريدياً (10 ملغ/كغ كل 8 ساعات لمدة 14 يوم كحد أدنى).

الباب الثّاني: القسم العملي

يتألف الباب الثّاني من خمسة فصول:

الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه.

الفصل الثّاني: نتائج البحث.

الفصل الثّالث: المقارنة مع الدّراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرّابع: المناقشة والخلاصة.

الفصل الخامس: التّوصيات.

الفصل الأوّل: هدف البحث وطريقة إجرائه

أهداف البحث

١) البحث عن مدى الاستجابة للعلاج المطبق بالأسكلوفير في مشفى الاطفال لمعالجة التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الأطفال.

٢) معرفة معدل حدوث التهاب الدماغ الفيروسي الحاد في بلدنا، وطرق التشخيص والنتائج.

خلفية البحث وأهميته

إن تعبير التهاب الدماغ له وقع وصدى خاص في نفوس الناس ووالدي الطفل خاصة، إذ يترافق دائماً تقريباً بإعاقة جسدية وفكرية دائمة أو بالوفاة السريعة لطفل كان سليماً صحيح البينية. وتعتبر فيروسات الهربس البسيط (HSV) عضويات ممرضة مهمة في الأمراض العصبية عند الانسان، وإن الأشكال السريرية للأمراض العصبية الناتجة عن العوامل الممرضة الأخرى يمكن أن تتداخل مع تلك الناجمة عن فيروسات الهربس البسيط، وفي هذه الحالات يكون الاستشفاء غير ضروري، والمعالجة المضادة للفيروسات لا مبرر لها.

الطرائق Methods

مكان وزمان الدّراسة:

مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق في الفترة الممتدة بين عامي 2012/1/1 و 2015/1/1.

تصميم البحث:

دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional study.

العينة البحثية:

شملت الدراسة المرضى المشخص لهم **التهاب دماغ فيروسي حاد** في مستشفى الأطفال الجامعي خلال الفترة ما بين 2012/1/1 و 2015/1/1.

معايير القبول في الدّراسة:

١. **<u>معايير القبول في الدّراسة:</u>** الأطفال الذين تم تشخيص إصابتهم بالتهاب الدماغ الفيروسي الحاد في مستشفى الأطفال الجامعي خلال فترة الدراسة.

٢. **<u>معايير الاستبعاد من الدّراسة:</u>**

- عدم اكتمال البيانات.
- الأسباب الأخرى لاعتلال الدماغ (أورام الدماغ، واضطرابات الأوعية الدموية، والذُهان، وأذيات الدماغ الرضية، والحالات العصبية الموجودة مسبقًا مثل اعتلال الدماغ الأيضي أو الصرع، والاختلاجات الحموية، والتهاب السحايا الجرثومي وخراج الدماغ).
- المرضى الذين رفضوا الدخول بالدراسة هم أو ذويهم بعد اطلاعهم المسبق على نص الموافقة المستنيرة.

المتغيرات المدروسة ومصادر المعلومات:

تمّ جمع البيانات في هذه الدراسة بشكلٍ آني. تمّت مراجعة السجلات الطبية للمرضى حيث تمّ جمع البيانات الديموغرافية والأعراض والعلامات وسائل التشخيص المخبرية والشعاعية والمعالجة الدوائية والنتائج (مدة العلاج والنكس والعقابيل والوفاة) بعد المتابعة لكل مريض. تم جمع التقييم السريري والمخبري والشعاعي على الشكل التالي:

- **التقييم السريري:** شمل أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية:
  - الجنس.
  - العمر.
  - مكان السكن.
  - الأعراض والعلامات.
  - الوسائل التشخيصية.

- بروتوكولات العلاج والنتائج.

❑ التقييم المخبري والشعاعي:

❖ الفحص الخلوي والكيماوي للـ CSF:

- كريات: القيم الطبيعية < 5 كريات.
- الصيغة في الالتهاب الفيروسي هناك رجحان للمفاويات.
- بروتين: القيم الطبيعية < 45 مغ/دل.
- سكر: القيم الطبيعية 40-80 مغ/دل.

❖ كشف ال HSV_DNA في ال CSF من خلال تقنية ال PCR.

❖ تخطيط الدماغ الكهربائي ECG.

❖ التصوير الشعاعي العصبي (الرنين المغناطيسي والطبقي المحوري).

❑ النتائج:

تم التعبير عن النتيجة في أربع فئات: 1 = الوفاة، 2 = عقابيل عصبية كبيرة، 3 = عقابيل عصبية البسيطة، 4= شفاء كامل بدون عجز.

- العقابيل العصبية الكبيرة: شملت النوبات الصرعية. عجز حركي صريح (شلل نصفي، شلل أحادي، أعراض مخيخية، علامات عصبية حركية منخفضة، علامات خارج هرمية)، إصابة الأعصاب القحفية، تخلف عقلي.
- العقابيل العصبية البسيطة: التغيرات السلوكية وتراجع القدرات التعليمية، والعلامات العصبية البسيطة (كالحركات غير المتناسقة أو السريعة).

الميزانية:

لم يكن هناك أي ميزانية أو كلف إضافية.

الاعتبارات الأخلاقية:(Ethical Considerations)

تقتضي أخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين أو المشاركين في البحث أو المستهدفين في البحث وتتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الإيجابي وتجنب الضرر وهاتان القيمتان يجب أن تكونا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقية خلال عملية البحث وفي بحثنا هذا سيتم الالتزام بالاعتبارات الأخلاقية من المصداقية والثقة والالتزام بسرية المعلومات من خلال العودة إلى سجلات المرضى والحصول على النتائج المخبرية دون إلحاق الأذى بهم.

مضامين البحث:

التوصل إلى أهمية البدء المبكر بالعلاج بالأسكلوفير لالتهاب الدماغ الفيروسي للحصول على نتائج أفضل وتجنب العقابيل الكبيرة.

تحليل البيانات:

سيتم جمع البيانات التي تم تدوينها في الاستبيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدّراسة بشكل جيد ودراستها إحصائياً عبر برنامج **SPSS** ثم مقارنة النّتائج التي تم الوصول إليها مع النّتائج العالمية.

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية **(SPSS)** وكذلك حزمة **Office** 2019. تم اعتبار قيمة **P value** الأقلّ من 0.05 **(P value** < 0.05**)** هامّةً إحصائياً.

١. الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التّكرار، النسب المئوية والأشكال البيانية **(Pie chart)** و **(Bar chart)**.
- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النّزعة المركزية (المتوسّط الحسّابي والانحراف المعياري، المجال).

٢. الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار ت ستودنت (**t – student test**) والتعبير عنه ب " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة.
- اختبار كاي مربع (**chi–square**) والتعبير عنه ب " X2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي.

الاستبيان:

تم إدراج البيانات ضمن استبيان خاص بالبحث.

جدول 10. استمارة البحث.

استمارة بحث: التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الاطفال ودور الاسيكلوفير في المعالجة.		
الاسم:	العمر:	الجنس:
رقم الإضبارة:	رقم الهاتف:	السكن:
فصل الإصابة		
الصيف	الخريف	
الشتاء	الربيع	
الاعراض والعلامات		
حرارة	آفات حلئية	
إقياء	تبدل الوعي	
اسهال	اختلاج	
صداع	خزل شقي	
انتان تنفسي علوي		
مقياس غلاسكو		
PCR	**الرنين المغناطيسي**	
سلبي	طبيعي	
إيجابي	غير طبيعي	
لم يُجرى	لم يُجرى	
التصوير الطبقي المحوري المحوسب	**تخطيط الدماغ الكهربائي**	

طبيعي	طبيعي
غير طبيعي	غير طبيعي
لم يُجرى	لم يُجرى

موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي				
الكريات البيض	أقل من 5	من 5–100	100–500	500–1000
الصيغة الانتانية	(لمفاويات – عدلات)			
الكريات الحمر	(لا يوجد – مرتفعة)			
البروتين	أقل من 45 مغ/دل	من 45–100 مغ/دل	أكبر من 100 مغ/دل	
السكر	(طبيعي– منخفض)			

العلاج بالأسكلوفير	
مبكر	**متأخر**

النتائج	
الوفاة	عقابيل عصبية كبيرة
عقابيل عصبية بسيطة	شفاء كامل بدون عجز

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه:

التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الاطفال ودور الاسيكلوفير في المعالجة

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن شيوع التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الاطفال والموجودات المخبرية والشعاعية ودور الاسيكلوفير في العلاج عند الأطفال والنتائج، وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعنايةٍ المعلومات التالية:

- في حال الموافقة علي الاشتراك سيتمّ توثيق الحالة السريرية والتقييم المخبري والشعاعي والاختلاطات التالية للإصابة التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الاطفال وبروتوكولات العلاج والنتائج.
- سوف يساعد ذلك علي اتخاذ القرار المناسب لعلاج التهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الاطفال.
- سيتمّ الاطلاع علي المعلومات من ملف الطفل الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفي.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بالطفل ذات طابع شخصي.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك علي الاشتراك في هذه الدراسة لن يؤثر علي علاج طفلك.
- في حال موافقتك علي الاشتراك يرجي التوقيع أدني هذه الورقة.

الموافقة على المشاركة:

لقد أطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلسل للمشترك **التّوقيع** .....

التّاريخ: / / 20

اسم الباحث: د. محمد أنس جمال الدين **توقيع الباحث:** .....

ملاحظة: بالنّسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذ موافقتهم الشّفهية بحضور فرد من عائلته.

الفصل الثّاني: نتائج البحث Results

في نهاية البحث اكتملت بيانات 33 مريضاً شُخّص إصابتهم بالتهاب الدماغ الفيروسي الحاد بعد تطبيق معايير الشمول والاستبعاد الخاصة بالبحث، وقمنا بإدخال البيانات إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً عبر برنامج **SPSS (IBM SPSS Statistics** الإصدار 25 سنة 2017). **وفيما يلي نتائج البحث:**

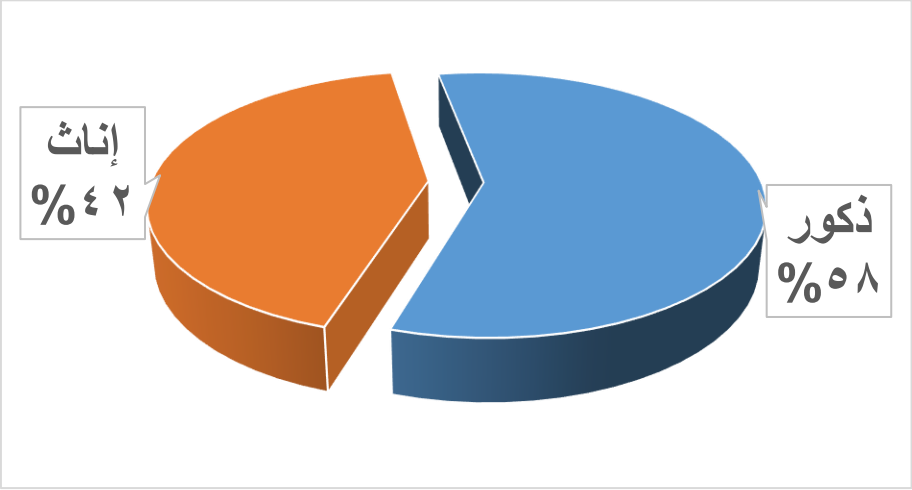
أولاً: الإحصاء الوصفي لعينة البحث Description Statistical:

توزّع المرضى حسب الجنس

كان هناك رجحاناً لنسبة الذكور حيث كانت نسبة الذكور إلى الإناث 1.3: 1 وشكّل الذكور 57.6% من عينة البحث. [الجدول 11] [المخطط 2]

جدول 11. توزّع المرضى حسب الجنس

		العدد	النّسبة (%)
الجنس	ذكور	19	%57.6
	إناث	14	%42.4
	Total	33	%100



المخطط 2. توزّع المرضى حسب الجنس.

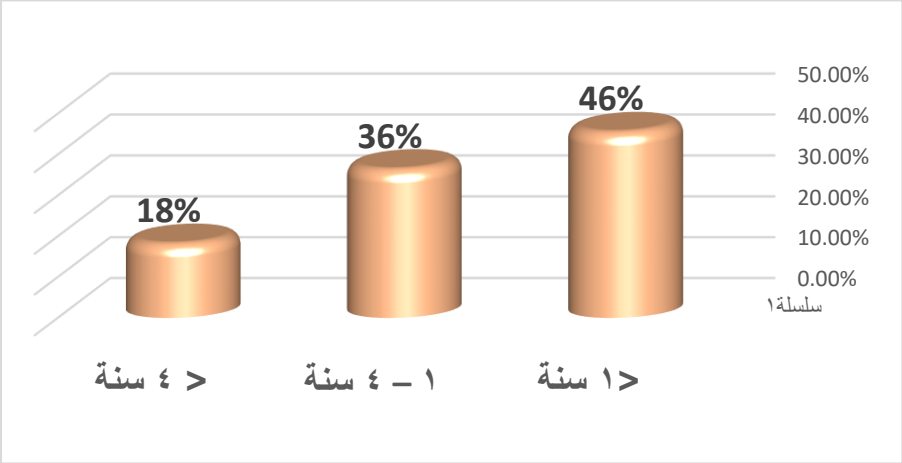
توزّع المرضى حسب العمر

كان متوسّط عمر المرضى 2.52 سنة (المدى: 3 أشهر – 12 سنة، الانحراف المعياري 2.8).

وبتقسيم المرضى إلى فئات نلاحظ شيوع المرض في العمر الأقل من 4 سنوات. [الجدول 12][]المخطط 3]

جدول 12. توزّع المرضى حسب الفئات العمرية.

		العدد	النّسبة (%)
الفئة العمرية (سنة)	<1 سنة	15	%45.5
	1 – 4 سنة	12	%36.4
	> 4 سنة	6	%18.2
	Total	33	%100



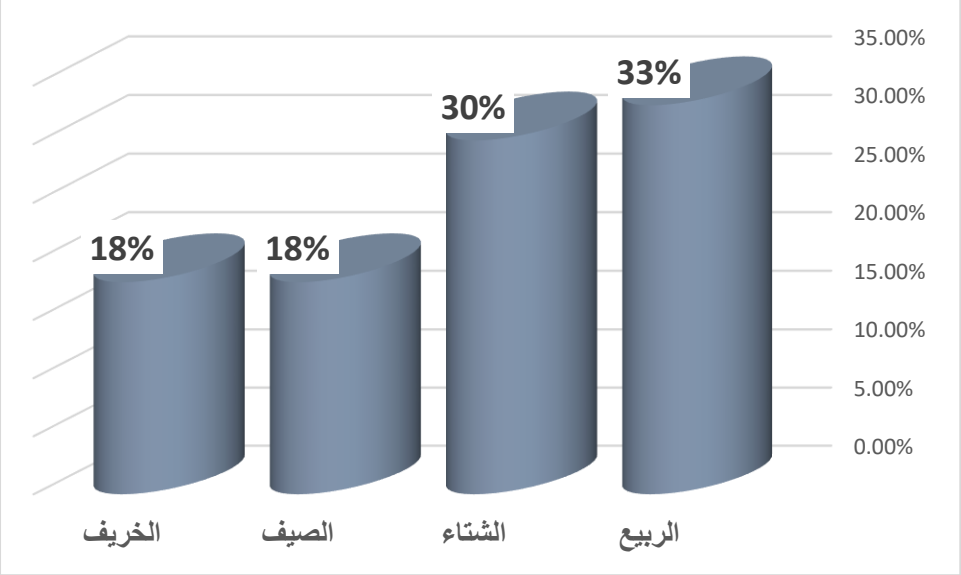
المخطط 3. توزّع المرضى حسب الفئات العمرية.

توزّع المرضى حسب فصل الإصابة

أغلب الإصابات حدثت في فصلي الشتاء والربيع. [الجدول 13] [المخطط 4]

جدول 13. توزّع المرضى حسب فصل الإصابة.

		العدد	النّسبة (%)
فصل الإصابة	الربيع	11	%33.3
	الشتاء	10	%30.3
	الصيف	6	%18.2
	الخريف	6	%18.2
	Total	33	%100



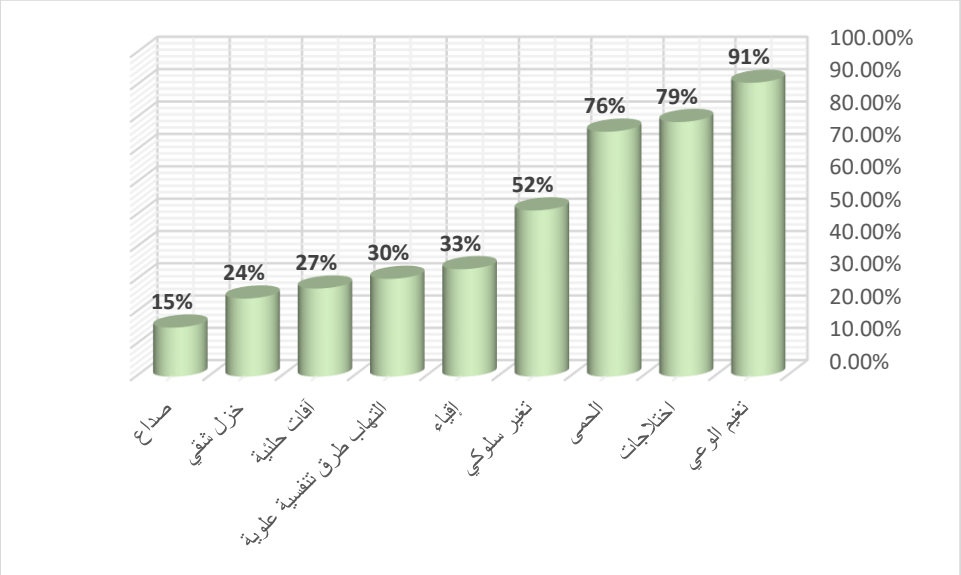
المخطط 4. توزّع المرضى حسب فصل الإصابة.

توزّع المرضى حسب الأعراض والعلامات

- أشيع الأعراض هو تغيم الوعي وكان موجود في 30 مريضاً بنسبة 90.9%، ثمّ الاختلاجات عند 26 مريضاً بنسبة 78.8%، ثم الحمى عند 25 مريضاً بنسبة 75.8%.
- حدث التهاب طرق تنفسية علوية سابق عند 10 مرضى، بينما وُجدت آفات حلئية عند 9 مرضى بنسبة.
- تمّ ملاحظة الخزل شقي عند 7 مرضى. [الجدول 14] [المخطط 5]

جدول 14. توزّع المرضى حسب الأعراض والعلامات.

		العدد	النّسبة (%)
الأعراض والعلامات	تغيم الوعي	30	%90.9
	اختلاجات	26	%78.8
	الحمى	25	%75.8
	تغير سلوكي	17	%51.5
	إقياء	11	%33.3
	التهاب طرق تنفسية علوية	10	%30.3
	آفات حلئية	9	%27.3
	خزل شقي	8	%24.2
	صداع	5	%15.2



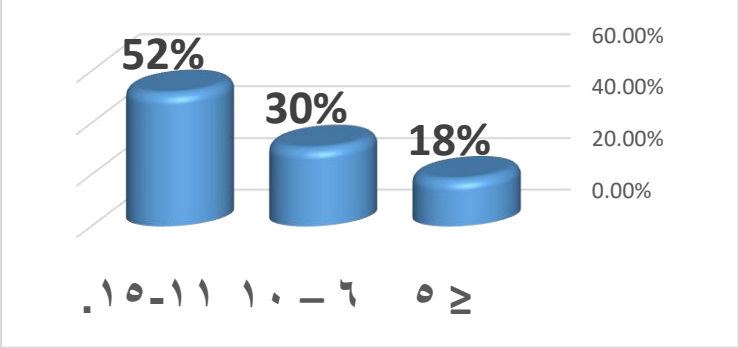
المخطط 5. توزّع المرضى حسب الأعراض والعلامات.

توزّع المرضى حسب مقياس غلاسكو

كان متوسّط مقياس غلاسكو 9.9 (المدى: 4– 14، الانحراف المعياري 3.3). وبتقسيم المرضى إلى فئات حسب مقياس غلاسكو نلاحظ أن أكثر من نصف المرضى لديهم غلاسكو أكبر من 10.[الجدول 15] [المخطط 6]

جدول 15 .توزّع المرضى حسب مقياس غلاسكو.

		العدد	النّسبة (%)
مقياس غلاسكو	≥ 5	6	%18.2
	6 – 10	10	%30.3
	11–15	17	%51.5
	Total	33	%100



المخطط 6. توزّع المرضى حسب مقياس غلاسكو.

توزّع المرضى حسب موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي

تم إجراء بزل السائل الدماغي الشوكي لدى جميع مرضى عينة البحث عند القبول. بدراسة نتائج البزل كان تعداد الكريات البيض طبيعياً عند 7 مرضى ومرتفعاً عند 26 مريضاً والغالبية بين 100– 500 كرية بنسبة 57.6% مع رجحان اللمفاويات في 76.9% من الحالات. وُجدت الكريات الحمر في سائل البزل في 30.3% فقط من المرضى، وكانت قيمة سكر البزل طبيعية لدى 81.8% من المرضى ومنخفضة لدى 18%، بينما كانت قيمة بروتين البزل طبيعية لدى 21.2% ومرتفعة لدى 78.8% وغالبية المرضى لديهم قيمة بروتين السائل الدماغي الشوكي بين 45–100 مغ/دل.[الجدول 16]

جدول 16. توزّع المرضى حسب موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي.

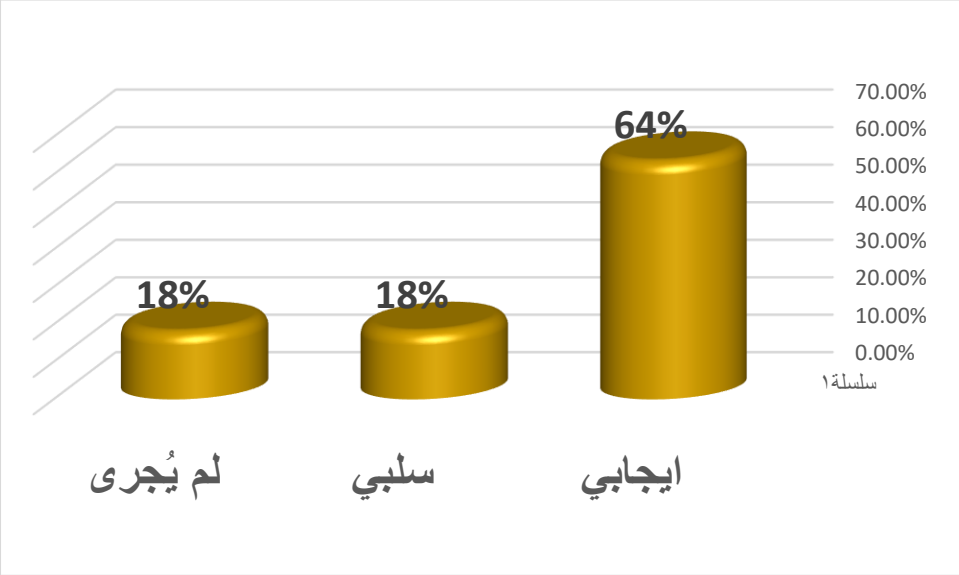
التحليل المخبري		العدد	النسبة (%)
تعداد الكريات البيض	< 5	7	%21.2
	5–100 كرية	6	%18.2
	100–500 كرية	19	%57.6
	≤ 500 كرية	1	%3
الصيغة	رجحان اللمفاويات	20	%76.9
	رجحان العدلات	6	%23.1
الكريات الحمر	لا يوجد	23	%69.7
	يوجد	10	%30.3
البروتين (مغ/دل)	< 45	7	%21.2
	45–100	17	%51.5
	> 100	9	%27.3
السكر	طبيعي	27	%81.8
	منخفض	6	%18.2

توزّع المرضى حسب نتيجة الـ PCR:

تم إجراء PCR لـ 27 مريضاً وكان إيجابياً عند 21 مريضاً. [الجدول 17] [المخطط 7]

جدول 17. توزّع المرضى حسب نتيجة الـ PCR.

		العدد	النسبة (%)
PCR	ايجابي	21	%63.6
	سلبي	6	%18.2
	لم يُجرى	6	%18.2



المخطط 7. توزّع المرضى حسب نتيجة الـ PCR.

توزّع المرضى حسب الاستقصاءات الشعاعية:

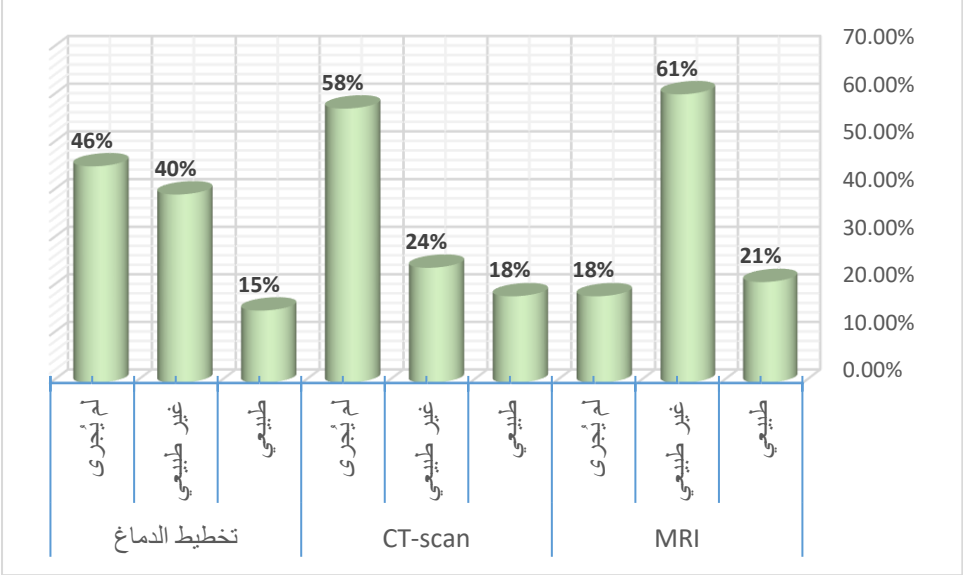
تم إجراء الرنين المغناطيسي لـ 27 مريضاً وكان طبيعياً عند 7 منهم. شملت الموجودات المرضية في المرنان توزع الإصابة بين الفصوص الدماغية (الجداري والصدغي والجبهي والقفوي) والنويات القاعدية والمهاد. وتنوعت الموجودات بين إصابة أحادية الجانب أو ثنائية الجانب، وبين إصابة معزولة في فص واحد أو متعددة الفصوص.

أما التصوير الطبقي المحوري للدماغ فقد تم إجراؤه لدى 14 مريضاً فقط. كان التصوير الطبقي المحوري طبيعياً لدى 6 مرضى، وغير طبيعي لدى 8 مرضى.

بينما تم إجراء تخطيط الدماغ الكهربائي لدى 18 مريضاً. كان التخطيط طبيعياً لدى 5 مرضى وغير طبيعي عند 13 مريضاً. أشيع الموجودات المرضية هي بطء النظم المعمم والانفراغات الدورية. [الجدول 18] [المخطط 8]

جدول 18. توزّع المرضى حسب الاستقصاءات الشعاعية.

الاستقصاءات الشعاعية		العدد	النسبة (%)
MRI	طبيعي	7	%21.2
	غير طبيعي	20	%60.6
	لم يُجرى	6	%18.2
CT-scan	طبيعي	6	%18.2
	غير طبيعي	8	%24.2
	لم يُجرى	19	%57.6
تخطيط الدماغ	طبيعي	5	%15.2
	غير طبيعي	13	%39.6
	لم يُجرى	15	%45.5



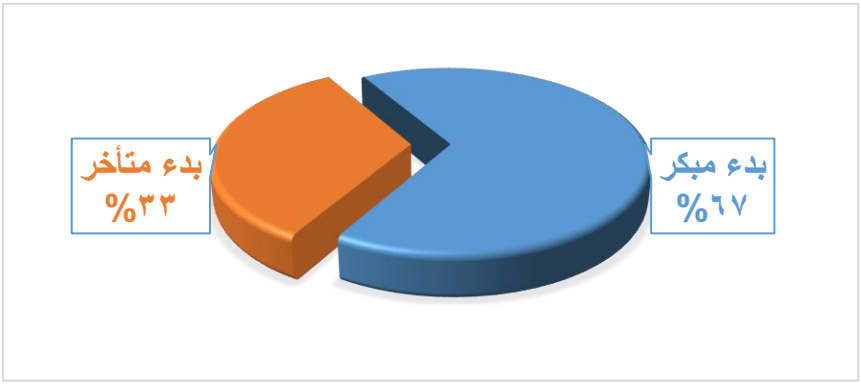
المخطط 8. توزّع المرضى حسب الاستقصاءات الشعاعية.

توزّع المرضى حسب توقيت البدء بالعلاج

تمت معالجة جميع المرضى بالأسكلوفير. تم البدء بالمعالجة باكراً بعد ظهور الأعراض (خلال أول 24 ساعة من ظهور الأعراض) عند 22 مريضاً بينما تأخر البدء بالعلاج عند 11 مريضاً. [الجدول 19] [المخطط 9]

جدول 19 .توزّع المرضى حسب توقيت البدء بالعلاج.

		العدد	النّسبة (%)
توقيت البدء بالعلاج	بدء مبكر	22	%66.7
	بدء متأخر	11	%33.3
	Total	33	%100



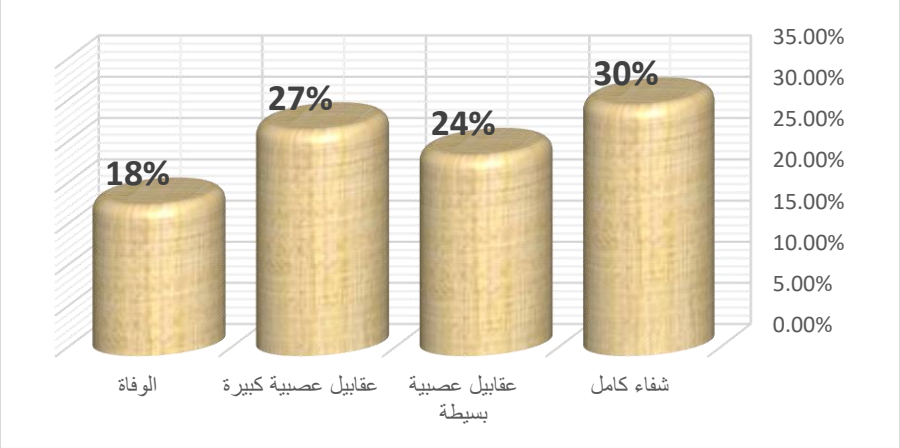
المخطط 9. توزّع المرضى حسب توقيت البدء بالعلاج.

توزّع المرضى حسب النتائج

حدث النكس عند 6 مرضى (9.4%) حيث تكرر ظهور الأعراض لديهم مع اختبارات مصلية إيجابية وذلك بعد إيقاف العلاج. حدثت الوفاة عند مريض واحد نتيجة التهاب شغاف القلب.[الجدول 20] [المخطط 10]

جدول 20. توزّع المرضى حسب النتائج.

		العدد	النّسبة (%)
النتائج	شفاء كامل	10	%30.3
	عقابيل عصبية بسيطة	8	%24.2
	عقابيل عصبية كبيرة	9	%27.3
	الوفاة	6	%18.2
	Total	33	%100



المخطط 10. توزّع المرضى حسب النتائج.

ثانياً: الإحصاء الاستدلالي Inferential Statistical:

قسمنا المرضى إلى مجموعتين بناءً على توقيت بدء العلاج بالأسكلوفير:

- ❑ مجموعة البدء المبكر بالأسكلوفير: شملت 22 مريضاً.
- ❑ مجموعة البدء المتأخر بالأسكلوفير: شملت 11 مريضاً.

مقارنة الجنس بين المجموعتين:

لم يكن هناك فرق مهم إحصائياً في توزّع الذكور والإناث بين مرضى المجموعتين (P>0.05).[الجدول 21]

جدول 21 .مقارنة الجنس بين المجموعتين

الفئة العمرية	مجموعة البدء المبكر (n=22)	مجموعة البدء المتأخر (n=11)	X^2– test	P–value
ذكور	(%68.4) 13	(%31.6) 6	0.062	0.803
إناث	(%64.3) 6	(%35.7) 5		

مقارنة العمر بين المجموعتين:

كان متوسط العمر في مجموعة البدء المبكر 2.84 سنة، وفي مجموعة البدء المتأخر 1.9 سنة ولم يكن لفرق متوسط العمر بين المجموعتين أي دلالة إحصائية (P–value = 0.381). ولم يكن لتوزع المرضى بين المجموعتين حسب الفئات العمرية أي دلالة إحصائية هامة. [الجدول 22]

جدول 22 .مقارنة العمر بين المجموعتين.

الفئة العمرية	مجموعة البدء المبكر (n=22)	مجموعة البدء المتأخر (n=11)	X^2– test	P–value
1> سنة	(%73.3) 11	(%26.7) 4	2.55	0.279
1 – 4 سنة	(%50) 6	(%50) 6		
4 < سنة	(%83.3) 5	(%16.7) 1		

مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين:

لم يكن لتوزع المرضى بين المجموعتين حسب فصل الإصابة أي دلالة إحصائية هامة. [الجدول 23]

جدول 23 .مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين.

فصل الإصابة	مجموعة البدء المبكر (n=22)	مجموعة البدء المتأخر (n=11)	X^2– test	P–value
الصيف	(%50) 3	(%50) 3	0.982	0.806
الخريف	(%66.7) 4	(%33.3) 2		
الشتاء	(%70) 7	(%30) 3		
الربيع	(%72.2) 8	(%27.3) 3		

مقارنة الأعراض والعلامات بين المجموعتين:

كانت الحمى أشيع في مجموعة البدء المبكر للعلاج بالأسكلوفير مع **وجود دلالة إحصائية هامة**،

بينما في باقي الأعراض لم يكن لتوزع المرضى بين المجموعتين أي دلالة إحصائية هامة. [الجدول 24]

جدول 24 .مقارنة الأعراض والعلامات بين المجموعتين.

الفئة العمرية	مجموعة البدء المبكر (n=22)	مجموعة البدء المتأخر (n=11)	X^2– test	P– value
تغيم الوعي	(%66.7) 20	(%33.3) 10	0.0E0	1.000
اختلاجات	(%65.4) 17	(%34.6) 9	0.091	0.763
الحمى	(%76) 19	(%24) 6	4.043	0.044
تغير سلوكي	(%52.9) 9	(%47.1) 8	2.972	0.085
إقياء	(%81.8) 9	(%18.2) 2	1.705	0.192
التهاب طرق تنفسية علوية	(%70) 7	(%30) 3	0.072	0.789
آفات حلئية	(%66.7) 6	(%33.3) 3	0.0E0	1.000
خزل شقي	(%50) 4	(%50) 4	1.320	0.251
صداع	(%80) 4	(%20) 1	0.471	0.492

مقارنة مقياس غلاسكو بين المجموعتين:

كان متوسط مقياس غلاسكو في مجموعة البدء المبكر 10.7، وفي مجموعة البدء المتأخر 8.2 وكان لهذا الفرق **دلالة إحصائية هامة** (P-value = 0.005). وكان لتوزع المرضى بين المجموعتين حسب الفئات لمقياس غلاسكو **دلالة إحصائية هامة** (P-value = 0.002)، حيث كان البدء المبكر للعلاج بالأسكلوفير أشيع عند المرضى ذوي مقياس غلاسكو أكبر من 10. [الجدول 25]

جدول 25 .مقارنة مقياس غلاسكو بين المجموعتين.

مقياس غلاسكو	مجموعة البدء المبكر (n=22)	مجموعة البدء المتأخر (n=11)	X^2- test	P-value
5 ≥	(%50) 3	(%50) 3	7.509	0.023
10 – 6	(%40) 4	(%60) 6		
15-11	(%88.2) 15	(%11.8) 2		
متوسط مقياس غلاسكو	10.73	8.27	t- test	P-value
			2.107	0.043

مقارنة موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي بين المجموعتين:

- كان لتوزع المرضى حسب قيمة البروتين في CSF **دلالة إحصائية هامة**. حيث كان البروتين الطبيعي (أقل من 45 مع/دل) والارتفاع المعتدل للبروتين (45-100 مع/دل) أشيع في مجموعة البدء المبكر للعلاج بالأسكلوفير، بينما الارتفاع الشديد للبروتين أشيع عند مرضى البدء المتأخر للعلاج بالأسكلوفير.
- لم يكن هنالك دلالة إحصائية لباقي الموجودات المخبرية للـــ CSF بين المجموعتين. يوضّح [الجدول 26]مقارنة متوسّط نتائج التحاليل المخبرية للـ CSF عند القبول بين مجموعتي البحث.

جدول 26 .مقارنة متوسّط نتائج التحاليل المخبرية لـ CSF عند القبول بين مجموعتي البحث

التقييم المخبري		مجموعة البدء المبكر (n=22)	مجموعة البدء المتأخر (n=11)	X^2– test	P–value
تعداد الكريات البيض	5 >	(%71.4) 5	(%28.6) 2	5.729	0.126
	5–100 كرية	(%100) 6	0		
	100–500 كرية	(%57.9)11	(%42.1) 8		
	≤ 500 كرية	0	(%100) 1		
الصيغة	رجحان اللمفاويات	(%65)13	(%35) 7	0.063	0.801
	رجحان العدلات	(%69.2) 9	(%30.8) 4		
الكريات الحمر	لا يوجد	(%70)7	(%30) 3	0.072	0.789
	يوجد	(%65.2)15	(%24.8) 8		
البروتين (مغ/دل)	45 >	(%71.4) 5	(%28.6) 2	6.454	0.04
	45–100	(%82.4)14	(%17.6) 3		
	100 <	(%33.3) 3	(%66.7) 6		
السكر	طبيعي	(%62.5)5	(%37.5) 3	0.083	0.774
	منخفض	(%68)17	(%32) 8		

مقارنة نتيجة الـ PCR بين المجموعتين:

لم يكن لتوزع المرضى في المجموعتين حسب نتيجة الـ PCR أي دلالة إحصائية. [الجدول 27]

جدول 27 .مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين.

فصل الإصابة	مجموعة البدء المبكر (n=22)	مجموعة البدء المتأخر (n=11)	X^2– test	P–value
ايجابي	(%71.4) 15	(%28.6) 6	3.964	0.138
سلبي	(%83.3) 5	(%16.7) 1		
لم يُجرى	(%33.3) 2	(%66.7) 4		

مقارنة الاستقصاءات الشعاعية بين المجموعتين:

لم يكن لتوزع المرضى في المجموعتين حسب الاستقصاءات الشعاعية أي دلالة إحصائية. [الجدول 28]

جدول 28. مقارنة الاستقصاءات الشعاعية بين المجموعتين.

الاستقصاءات الشعاعية		مجموعة البدء المبكر (n=22)	مجموعة البدء المتأخر (n=11)	X^2– test	P–value
MRI	طبيعي	(%57.1)4	(%42.9) 3	4.886	0.087
	غير طبيعي	(%80)16	(%20) 4		
	لم يُجرى	(%33.3) 2	(%66.7) 4		
CT–scan	طبيعي	(%50)3	(%50) 3	0.072	0.789
	غير طبيعي	(%50)4	(%50) 4		
	لم يُجرى	(%78.9)15	(%21.1) 4		
تخطيط الدماغ	طبيعي	(%60)3	(%40) 2	2.262	0.323
	غير طبيعي	(%53.8)7	(%46.2) 6		
	لم يُجرى	(%80)12	(%20) 3		

مقارنة النتائج بين المجموعتين:

كان لتوزع المرضى حسب النتائج بين المجموعتين **دلالة إحصائية هامة**، حيث حدثت جميع الوفيات عند مرضى بدء العلاج بالأسكلوفير بشكل متأخر (المجموعة الثانية) بينما حدثت حالات الشفاء التام وحدوث العقابيل العصبية البسيطة بشكل أشيع عند البدء باكراً بالعلاج بالأسكلوفير (المجموعة الأولى). [الجدول 29

[

جدول 29 .مقارنة فصل الإصابة بين المجموعتين.

النتائج	مجموعة البدء المبكر (n=22)	مجموعة البدء المتأخر (n=11)	X^2– test	P–value
شفاء كامل	(%80) 8	(%20) 2	16.800	0.001
عقابيل عصبية بسيطة	(%100) 8	0		
عقابيل عصبية كبيرة	(%66.7) 6	(%33.3) 3		
الوفاة	0	(%100) 6		

الفصل الثّالث: المناقشة والمقارنة مع الدّراسات العالمية

يُعد التهاب الدماغ الفيروسي اضطرابًا غير شائع ولكنه خطير ومميت في بعض الأحيان. على الرغم من التقدم في العلاج المضاد للفيروسات على مدى العقدين الماضيين، إلا أن التهاب الدماغ بفيروس الهربس البسيط ظل حتى الآن مرضًا خطيرًا مع مخاطر كبيرة للمراضة والوفاة.[50] يعد فيروس الهربس البسيط سببًا مهمًا لالتهاب الدماغ الفيروسي الحاد، حيث تبلغ نسبة حدوثه 1 من كل 250.000 إلى 1 من كل 500.000. [51] توثق دراستنا حالات الإصابة بالتهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند الأطفال. قمنا بمراجعة نتائج عدة دراسات مشابهة لدراستنا، وتناولت موضوع التهاب الدماغ الفيروسي عند الأطفال من عدة جوانب. وباستخلاص نتائج هذه الدّراسات ومقارنتها مع النّتائج التي توصلنا لها في دراستنا وجدنا أن أغلب النّتائج الإحصائية لدراستنا تتوافق مع الدّراسات العالمية السابقة وفيما يلي أهم نتائج المقارنة بين دراستنا وبعض الدراسات العالمية:

- تمت مقارنة نتائج دراستنا مع خمس دراسات. دراستان مصريتان إحداهما تم إجراؤها في جامعة المنوفية ونُشِرت عام 2021 م والأخرى أُجرِيت في جامعة القاهرة ونُشِرت عام 2018 م. الدراسة الثالثة كورية تم إجراؤها في جامعة سونج كيون كوان في العاصمة سول (Sungkyunkwan University) ونُشِرت عام 2017 م. الدراسة الرابعة بريطانية في جامعة ليفربول ونُشِرت عام 2010 م. والدراسة الأخيرة باكستانية في جامعة آغا خان (مدينة كراتشي) ونُشِرت عام 1999 م.

جدول 30 .لمحة عن دراسات المقارنة.

	المؤلف	الدّولة	السّنة	العنوان
1	Abd El-Naby [52]	مصر	2021	Clinical and laboratory characteristics of viral encephalitis in children in Menoufia governorate, Egypt
2	Meligy [53]	مصر	2018	Epidemiological Profile of Acute Viral Encephalitis in a Sample of Egyptian Children
3	Kim [54]	كوريا	2017	Predictive and Prognostic Factors of Viral Encephalitis in Pediatric Patients
4	Kneen [55]	المملكة المتحدة	2010	The management of infants and children treated with aciclovir for suspected viral encephalitis
5	Bhutto [56]	باكستان	1999	Prognostic indicators of childhood acute viral encephalitis

- بلغ عدد المرضى المدرجين في دراستنا 33 مريضاً تم علاجهم في المستشفى على مدى 3 سنوات بمعدل 11 حالةً سنوياً وتراوح العدد في دراسات المقارنة ما بين 51–147 مريضاً خلال فترات متفاوتة (1– 9 سنة). [الجدول 31]
- كان متوسّط العمر في دراستنا 2.52 سنة وتراوح في دراسات المقارنة بين 2 – 5.5 سنة. مما يدل أن التهاب الدماغ الفيروسي الحاد يحدث بشكل أشيع عند الأطفال الصغار (أقل من 5 سنوات).
- كان هناك رجحان الذكور في دراستنا (57.6%)، وكذلك في جميع دراسات المقارنة. يمكن أن تكون أسباب ارتفاع معدل حدوث الذكور بسبب التركيب الجيني للذكور.[51]

جدول 31 .مقارنة العدد والعمر والجنس بين الدّراسات.

	فترة الدّراسة	العدد	متوسّط العمر (سنة)	الذّكور (%)
دراستنا	2012–2015	33	2.52	%57.6
Abd El-Naby	2018	50	5.56	%60
Meligy	2015–2016	96	2.4	%62.5
Kim	2008–2013	81	4.9	%60
Kneen	2007–2016	51	2	%55
Bhutto	2008–2013	147	–	%71

- معظم الإصابات في دراستنا حدثت في فصلي الشتاء والربيع بينما أقل معدل في فصل الخريف. أما في الدراستين المصرية والباكستانية فقد كان أكثر معدل إصابة في فصل الصيف. [الجدول 32]
- لوحظ حدوث موسمي لالتهاب الدماغ الفيروسي، حيث يكون أكثر في الشتاء وأوائل الربيع في الغرب وبعد موسم الرياح الموسمية الهند.[56]

جدول 32 .مقارنة فصل الإصابة بين الدّراسات.

	دراستنا N=33	Meligy N=96	Bhutto N=147
الصيف	%18.2	%38.5	%28
الخريف	%18.2	%13.5	%25
الشتاء	%30.3	%31.2	%20
الربيع	%33.3	%16.7	%26

❖ بمقارنة نسبة شيوع الأعراض والعلامات وجدنا أن اضطراب الوعي هي أشيع الأعراض في دراستنا وأغلب دراسات المقارنة حيث بلغت نسبة وجود اضطراب الوعي بين الدّراسات ما بين 57–80%. يليها الاختلاجات ثمّ الحمى في دراستنا والدراسة المصرية. بينما في الدراسة البريطانية والباكستانية كان حدوث الحمى أشيع من حدوث الاختلاجات. بقية الأعراض والعلامات كانت نسبة حدوثها متفاوتة بين الدراسات كما يوضح [الجدول 33]

جدول 33 .مقارنة الأعراض والعلامات بين الدّراسات.

Bhutto N=147	Kneen N=51	Meligy N=96	دراستنا N=33	
%57	%76	%80	%90.9	تغيم الوعي
%55	%61	%68	%78.8	اختلاجات
%78	%67	%64	%75.8	الحمى
%14	–	%13	%51.5	تغير سلوكي
%31	%57	–	%33.3	إقياء
%25	–	–	%30.3	التهاب طرق تنفسية علوية
%25	–	–	%27.3	آفات حلئية
–	–	%7	%24.2	خزل شقي
–	%47	–	%15.2	صداع

❖ كان متوسط غلاسكو في دراستنا 9.9 بينما في الدراسة البريطانية كان 13. حوالي نصف مرضى دراستنا لديهم قيمة مقياس غلاسكو أكثر من 10 وكذلك الأمر في الدراسة الباكستانية.[الجدول 34]

جدول 34. مقارنة مقياس غلاسكو بين الدراسات.

Bhutto N=147	Kneen N=51	دراستنا N=33	
%19	–	%18.2	5 ≥
%29	–	%30.3	10 – 6
%52	–	%51.5	15–11
–	13	9.9	المتوسط

- كان ارتفاع الكريات البيض في الـ CSF موجود في 78.8% وكانت النسبة منخفضة في الدراسة المصرية (26%). كان نسبة رجحان اللمفاويات في دراستنا 76.9% وكانت قريبة من النسبة في الدراسة الباكستانية (82.6%).

- كانت قيمة بروتين السائل الدماغي مرتفعة في حوالي 80% في دراستنا والدراسة المصرية بينما كانت النسبة منخفضة في الدراسة الكورية والباكستانية (27%، 40% على التوالي). كانت قيمة سكر السائل الدماغي منخفضة في حوالي 20% من الحالات في دراستنا والدراسة الكورية، بينما كانت 40% في الدراسة الباكستانية. [الجدول 35]

جدول 35 .مقارنة موجودات بزل السائل الدماغي الشوكي بين الدراسات.

		دراستنا N=33	Abd El-Naby N=50	Kim N=81	Bhutto N=147
WBC	طبيعي	%21.2	%26	%62	–
	كثرة كريات	%78.8	%74	%38	%40.7
رجحان اللمفاويات		%76.9	–	–	%82.6
البروتين	طبيعي	%21.2	%18	%73	%60
	مرتفع	%78.8	%82	%27	%40
السكر	طبيعي	%81.8	–	%83	%60
	منخفض	%18.2	–	%17	%40

- في الماضي، كانت خزعة الدماغ هي المعيار الذهبي لتشخيص التهاب الدماغ الفيروسي الحاد. حالياً أصبح (PCR) الاختبار التشخيصي المفضل على الرغم من احتمال وجود نتائج إيجابية كاذبة وسلبية كاذبة.[57] قد تحدث السلبية الكاذبة إذا تم أخذ عينة السائل الدماغي النخاعي مبكرًا جدًا (أول 24–48 ساعة) أو متأخرًا جدًا (بعد 10 – 14 يومًا).[58] من بين جميع المرضى البالغ عددهم 34 مريضًا، كانت 21 حالة لديهم (PCR) إيجابيًا لفيروس الهربس البسيط، بينما كان سلبي لدى 6 حالات. بينما في دراسة قام بها (Salah Eldin EM et al) كان PCR إيجابياً في 56% من الحالات وسلبياً في 44%.[59]

❖ كانت موجودات المرنان غير الطبيعية موجودة في 60% في دراستنا مقابل 48% في الدراسة المصرية. بينما موجودات الطبقي المحوري غير الطبيعية فكانت متقاربة بين الدراسات وتراوحت بين 24-30%. [الجدول 36]

جدول 36. مقارنة الاستقصاءات الشعاعية بين الدراسات.

		دراستنا N=33	Abd El-Naby N=50	Bhutto N=147
MRI	طبيعي	%21.2	%40	-
	غير طبيعي	%60.6	%48	-
	لم يُجرى	%18.2	%12	-
CT-scan	طبيعي	%18.2	%70	%25.8
	غير طبيعي	%24.2	%30	%30.6
	لم يُجرى	%57.6	0	%43.5
تخطيط الدماغ	طبيعي	%15.2	%80	%2
	غير طبيعي	%39.6	%20	%58.6
	لم يُجرى	%45.5	0	%39.4

❖ يستخدم عقار الاسيكلوفير المضاد للفيروسات في التهاب الدماغ بفيروس الهربس البسيط (HSV) وإذا تم تناوله مبكرًا يحسن بشكل كبير مسار هذا المرض المميت. في كان للبدء المبكر بالعلاج بالأسكلوفير علاقة بالنتيجة مع **دلالة إحصائية هامة**. حيث كانت نسبة الشفاء أعلى في مجموعة المرضى الذين بدأوا العلاج المبكر بالأسكلوفير بينما انحصرت الوفيات في مجموعة المرضى الذين بدأوا العلاج بالأسكلوفير بشكل متأخر.

❖ وبمقارنة النتائج بين الدراسات نجد أن نسبة الشفاء التام في دراستنا (30.3%) وتراوحت في دراسات المقارنة بين 20-69%. بينما كانت نسبة الوفيات في دراستنا (18.2%) وتراوحت في دراسات المقارنة بين 1-23%. [الجدول 37]

جدول 37. مقارنة النتائج بين الدّراسات.

		دراستنا N=33	Meligy N=96	Kim N=81	Bhutto N=147
الناجون	الشفاء التام	%30.3	%19.8	%69	%38
	عقابيل بسيطة	%24.2	%44.8	%30	%13
	عقابيل كبيرة	%27.3	%12.5	%19	%33
الوفيات		%18.2	%22.9	%1	%16

الفصل الرابع: الخلاصة والاستنتاجات

- يُعد التهاب الدماغ الفيروسي اضطرابًا غير شائع ولكنه خطير ومميت في بعض الأحيان.
- إصابة الذكور أشيع من إصابة الإناث.
- يصيب التهاب الدماغ الفيروسي الحاد الأعمار الصغير (أقل من 4 سنوات).
- يحدث بشكل شائع في فصلي الشتاء والربيع.
- أشيع الأعراض هي اضطراب الوعي والحمى والاختلاجات.
- تشمل التغيرات المخبرية ارتفاع معتدل بالكريات بالسائل الدماغي الشوكي مع وجود رجحان للمفاويات في أغلب الحالات، ويحدث ارتفاع في بروتين السائل الدماغي الشوكي في معظم الحالات، وفي بعض الحالات يحدث انخفاض بسكر سائل البزل.
- يكون التشخيص باختبار الـ PCR ولكن قد يكون سلبياً في بعض الحالات.
- تساعد الاستقصاءات الشعاعية في التشخيص وتشمل الرنين المغناطيسي والطبقي المحوري وتخطيط الدماغ.
- يلعب البدء المبكر بالعلاج بالأسكلوفير دوراً مهماً في تحسين النتائج وتقليل نسبة الوفيات والعواقب العصبية الكبيرة.

الفصل الخامس: التّوصيات Recommendations

يجب التفكير بالتهاب الدماغ الفيروسي الحاد عند كل طفل يعاني من حرارة وتدهور بالوعي واختلاجات مع زيادة خلوية في الـ CSF ويجب البدء بالمعالجة بالأسكلوفير بأسرع وقت ممكن لجنب الوفيات والعقابيل العصبية الكبيرة.

الباب الثّالث: المراجع Reference

1. Tyler, K. L. (2018). **Acute viral encephalitis**. New England Journal of Medicine, 379(6), 557-566. DOI: 10.1056/NEJMra1708714

2. Aneja, S., & Sharma, S. (2019). **Diagnosis and management of acute encephalitis in children**. The Indian Journal of Pediatrics, 86(1), 70-75. DOI: 10.1007/s12098-018-2775-0

3. Thompson, C., Kneen, R., Riordan, A., Kelly, D., & Pollard, A. J. (2012). **Encephalitis in children**. Archives of disease in childhood, 97(2), 150-161. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300100

4. World Health Organisation. (2021). **Acute encephalitis syndrome. Japanese encephalitis surveillance standards**. January 2006. From WHOrecommended standards for surveillance of selected vaccinepreventable diseases. WHO/V&B/03.01. Available at: http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf. Accessed on 15th July 2021.

5. Kronman, M.P., Crowell, C.S., & Vora, S. B. (2019) **Infectious Diseases**. In: Marcdante, K. J., Kliegman, R. M. (ed) **Nelson Essentials of Pediatrics**, 8th Edition. Elsevier. pp:389-391.

6. Johnson, R. T. (1996). **Acute encephalitis**. Clin Infect Dis, 23, 219–224; quiz 225–6. DOI: 10.1093/clinids/23.2.219

7. Solomon, T., Whitley, R.J. (2004). **Arthropod-borne viral encephalitides**. In: Scheld, M., Whitley, R.J, Marra, C, eds. **Infections of the Central Nervous System**. 2nd edition. Philidelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, chapter 14.

8. Esiri, M. M. (1982). **Herpes simplex encephalitis: an immunohistological study of the distribution of viral antigen within the brain**. Journal of the neurological sciences, 54(2), 209-226. DOI: 10.1016/0022-510X(82)90183-6

9. Glaser, C. A., Honarmand, S., Anderson, L. J., Schnurr, D. P., Forghani, B., Cossen, C. K, et al. (2006). **Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis**. Clinical Infectious Diseases, 43(12), 1565-1577.

10. Sharma, S., Mishra, D., Aneja, S., Kumar, R., Jain, A., & Vashishtha, V. M. (2012). **Consensus guidelines on evaluation and management of suspected acute viral encephalitis in children in India**. Indian pediatrics, 49(11), 897-910. DOI: 10.1007/s13312-012-0216-0

11. Leber, A. L., Everhart, K., Balada-Llasat, J. M., Cullison, J., Daly, J., Holt, S., et al. (2016). **Multicenter evaluation of BioFire FilmArray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens**. Journal of clinical microbiology, 54(9), 2251-2261. DOI: 10.1128/JCM.00730-16

12. Brown, J. R., Bharucha, T., & Breuer, J. (2018). **Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases**. Journal of Infection, 76(3), 225-240.DOI: 10.1016/j.jinf.2017.12.014

13. Kneen, R., & Solomon, T. (2008). **Management and outcome of viral encephalitis in children**. Paediatrics and Child Health, 18(1), 7-16. DOI: 10.1016/j.paed.2007.10.007

14. Sharma, S., Mishra, D., Aneja, S., Kumar, R., Jain, A., & Vashishtha, V. M. (2012). **Consensus guidelines on evaluation and management of suspected acute viral encephalitis in children in India**. Indian pediatrics, 49(11), 897-910. DOI: 10.1007/s13312-012-0216-0

15. Tunkel, A. R., Glaser, C. A., Bloch, K. C., Sejvar, J. J., Marra, C. M., Roos, K. L., et al. (2008). **The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America**. Clinical infectious diseases, 303-327. DOI: 10.1086/589747

16. Solomon, T., Michael, B. D., Smith, P. E., Sanderson, F., Davies, N. W. S., Hart, I. J., et al. (2012). **Management of suspected viral encephalitis in adults–association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines**. Journal of infection, 64(4), 347-373. DOI: 10.1016/j.jinf.2011.11.014

17. Singh, T.D., Fugate, J. E., Rabinstein, A. A. (2015). **The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome**. Neurology; 84, 359-66. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001190

18. Singh, T. D., Fugate, J. E., Hocker, S., Wijdicks, E. F., Aksamit, A. J., & Rabinstein, A. A. (2016). **Predictors of outcome in HSV encephalitis**. Journal of neurology, 263(2), 277-289. DOI: 10.1007/s00415-015-7960-8

19. Gnann, J. W., & Whitley, R. J. (2017). **Herpes simplex encephalitis: an update**. Current infectious disease reports, 19(3), 13. DOI: 10.1007/s11908-017-0568-7

20. George, B. P., Schneider, E. B., & Venkatesan, A. (2014). **Encephalitis hospitalization rates and inpatient mortality in the United States**, 2000-2010. PloS one, 9(9), e104169. DOI: 10.1371/journal.pone.0104169

21. Whitley, R. J., Soong, S. J., Linneman, C., Liu, C., Pazin, G., & Alford, C. A. (1982). **Herpes simplex encephalitis: clinical assessment**. Jama, 247(3), 317-320.

22. Taylor, T., J. (2002). **Herpes Simplex Virus**. Frontiers in Bioscience, 7(1-3), d752. DOI: 10.2741/taylor

23. Baringer, J. R., & Pisani, P. (1994). **Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction**. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 36(6), 823-829. DOI: 10.1002/ana.410360605

24. Varatharaj, A., Nicoll, J. A., Pelosi, E., & Pinto, A. A. (2017). **Corticosteroid-responsive focal granulomatous herpes simplex type-1 encephalitis in adults**. Practical neurology, 17(2), 140-144. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001474

25. Taylor, S.W., Smith, R.M., Pari, G., Wobeser, W., Rossiter, J.P., & Jackson, A. C. (2005). **Herpes simplex encephalitis**. Can J Neurol Sci, 32,246- 7. DOI: 10.1017/s0317167100004054

26. Kohl, S. (1988). **Herpes simplex virus encephalitis in children**. Pediatric Clinics of North America, 35(3), 465-483. DOI: 10.1016/s0031-3955(16)36466-5

27. Bhullar, S. S., Chandak, N. H., Baheti, N. N., Purohit, H. J., Taori, G. M., Daginawala, H. F., & Kashyap, R. S. (2016). **Diagnosis of herpes simplex encephalitis by ELISA using antipeptide antibodies against type-common epitopes of glycoprotein B of herpes simplex viruses**. Journal of Immunoassay and Immunochemistry, 37(3), 217-227. DOI: 10.1080/15321819.2015.1100119

28. Denes, E., Labach, C., Durox, H., Adoukonou, T., Weinbreck, P., Magy, L., et al. (2010). **Intrathecal synthesis of specific antibodies as a marker of herpes simplex encephalitis in patients with negative PCR**. Swiss medical weekly, 140(3940). DOI: 10.4414/smw.2010.13107

29. Kahlon, J., Chatterjee, S., Lakeman, F. D., Lee, F., Nahmias, A. J., & Whitley, R. J. (1987). **Detection of antibodies to herpes simplex virus in the cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis**. Journal of Infectious Diseases, 155(1), 38-44. DOI: 10.1093/infdis/155.1.38

30. Aurelius, E., Johansson, B., Staland, A., Forsgren, M., & Skoldenberg, B. (1991). **Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by nested polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid**. The Lancet, 337(8735), 189-192. DOI: 10.1016/0140-6736(91)92155-u

31. Lakeman, F. D., Whitley, R. J., & National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. (1995). **Diagnosis of herpes simplex encephalitis:**

application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. Journal of Infectious Diseases, 171(4), 857-863. DOI: 10.1093/infdis/171.4.857

32. Steiner, I., Budka, H., Chaudhuri, A., Koskiniemi, M., Sainio, K., Salonen, O., & Kennedy, P. E. (2010). **Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management**. European journal of neurology, 17(8), 999-e57. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x

33. Kıroğlu, Y., Çallı, C., Yunten, N., Kitis, Ö., Kocaman, A., Karabulut, N., et al. (2006). **Diffusion-weighted MR imaging of viral encephalitis**. Neuroradiology,48(12),875-80. DOI: 10.1007/s00234-006-0143-7

34. McCabe, K., Tyler, K., & Tanabe, J. (2003). **Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis**. Neurology, 61(7), 1015-1015. DOI: 10.1212/01.wnl.0000082387.97051.f5

35. Aksamit, A. J. (2005). **Herpes simplex encephalitis in adults and older children**. Current treatment options in neurology, 7(2), 145-150. DOI: 10.1007/s11940-005-0023-1

36. Whitley, R., Arvin, A., Prober, C., Burchett, S., Corey, L., Powell, D., et al. (1991). **A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection**. New England Journal of Medicine, 324(7), 444-449. DOI: 10.1056/NEJM199102143240703

37. Tunkel, A. R., Glaser, C. A., Bloch, K. C., Sejvar, J. J., Marra, C. M., Roos, K. L., et al. (2008). **The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America**. Clinical infectious diseases, 303-327. DOI: 10.1086/589747

38. Steiner, I., Budka, H., Chaudhuri, A., Koskiniemi, M., Sainio, K., Salonen, O., et al. (2010). **Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management**. European journal of neurology, 17(8), 999-e57. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02970.x

39. Whitley, R. J., Alford, C. A., Hirsch, M. S., Schooley, R. T., Luby, J. P., Aoki, F. Y., et al. (1986). **Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis**. New England Journal of Medicine, 314(3), 144-149. DOI: 10.1056/NEJM198601163140303

40. Sköldenberg, B., Alestig, K., Burman, L., Forkman, A., Lövgren, K., Norrby, R., et al. (1984). **Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis: randomised multicentre study in consecutive Swedish patients**. The Lancet, 324(8405), 707-711. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)92623-0

41. Safrin, S., Berger, T. G., Gilson, I., Wolfe, P. R., Wofsy, C. B., Mills, J., et al. (1991). **Foscarnet therapy in five patients with AIDS and acyclovir-resistant varicella-zoster virus infection**. Annals of internal medicine, 115(1), 19-21. DOI: 10.7326/0003-4819-115-1-19

42. Sköldenberg, B., Aurelius, E., Hjalmarsson, A., Sabri, F., Forsgren, M., Andersson, B., et al. (2006). **Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults**. Journal of neurology, 253(2), 163-170. DOI: 10.1007/s00415-005-0941-6

43. Widener, R. W., & Whitley, R. J. (2014). **Herpes simplex virus**. **In Handbook of clinical neurology**. Elsevier,123, 251-263. DOI: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00011-0

44. Johnston, C., Gottlieb, S. L., & Wald, A. (2016). **Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus**. Vaccine, 34(26), 2948-2952. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.12.076

45. Kim, H. C., & Lee, H. K. (2020). **Vaccines against Genital Herpes: Where Are We?**. Vaccines, 8(3), 420. DOI: 10.3390/vaccines8030420

46. Tyler, K. L., Tedder, D. G., Yamamoto, L. J., Klapper, J. A., Ashley, R., Lichtenstein, K. A., et al. (1995). **Recurrent brainstem encephalitis associated with herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid**. Neurology, 45(12), 2246-2250. DOI: 10.1212/wnl.45.12.2246

47. Livorsi, D., Anderson, E., Qureshi, S., Howard, M., Wang, Y. F., & Franco-Paredes, C. (2010). **Brainstem encephalitis: an unusual presentation of herpes simplex virus infection**. Journal of Neurology, 257(9), 1432-1437. DOI: 10.1007/s00415-010-5600-x

48. Bergström, T., Vahlne, A., lestig, K., Jeansson, S., Forsgren, M., & Lycke, E. (1990). **Primary and recurrent herpes simplex virus type 2-induced meningitis**. Journal of Infectious Diseases, 162(2), 322-330. DOI: 10.1093/infdis/162.2.322

49. Ellie, E., Rozenberg, F., Dousset, V., & Beylot-Barry, M. (1994). **Herpes simplex virus type 2 ascending myeloradiculitis: MRI findings and rapid diagnosis by the polymerase chain method**. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 57(7), 869. DOI: 10.1136/jnnp.57.7.869

50. Abbas, B. B., Abdolvahab, A., Gholamali, Y. P., Roshanak, B., & Mahmood, R. (2003). Clinical signs as a guide for performing HSV-PCR in correct diagnosis of herpes simplex virus encephalitis. Neurology India, 51(3), 341.

51. Weil, A. A., Glaser, C. A., Amad, Z., & Forghani, B. (2002). **Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result.** Clinical Infectious Diseases, 34(8), 1154-1157. DOI: 10.1086/339550

52. Abd El-Naby, S.A., El-Fotoh, W.M., Daleh, N.Y., Soliman, S.E., El-Nabawy Zahow, G.M. (2021). **Clinical and laboratory characteristics of viral encephalitis in children in Menoufia governorate Egypt.** *Menoufia Med J*, 34:639-43. DOI: 10.4103/mmj.mmj_348_19

53. **Meligy, B., Kadry, D., Draz, I.H., Marzouk, H., El Baroudy N.R., El Rifay, A.S. (2018). Epidemiological Profile of Acute Viral Encephalitis in a Sample of Egyptian Children. Open Access Maced J Med Sci, 6(2):423-429. DOI: 10.3889/oamjms.2018.103**

54. Kim, J., Park, Y.G., Lee, J., KIM, J.H., LEE, M., LEE, J. (2017). **Predictive and Prognostic Factors of Viral Encephalitis in Pediatric Patients.** Journal of the Korean Child Neurology Society, 99-105. Doi: 10.26815/jkcns.2017.25.2.99

55. Kneen, R., Jakka, S., Mithyantha, R., Riordan, A., & Solomon, T. (2009). **The management of infants and children treated with aciclovir for suspected viral encephalitis.** *Archives of Disease in Childhood*, 95(2), 100-106. doi:10.1136/adc.2008.144998

56. Bhutto, E., Naim, M., Ehtesham, M., Rehman, M., Siddique, M. A., Jehan, I. (1999). **Prognostic indicators of childhood acute viral encephalitis.** *J Pak Med Assoc*, 49(12), 311-316.

57. Rowley, A. H., Wolinsky, S. M., Whitley, R. J., & Lakeman, F. D. (1990). **Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis.** The Lancet, 335(8687), 440-441. DOI: 10.1016/0140-6736(90)90667-t

58. Chaudhuri, A., & Kennedy, P. G. E. (2002). **Diagnosis and treatment of viral encephalitis.** Postgraduate medical journal, 78(924), 575-583. DOI: 10.1136/pmj.78.924.575

59. Eldin, E. M. S., Aly, S. S., El-Deen, Z. M. M., Ahmed, A. E., & Mohamad, I. L. (2017). **Clinical and Laboratory Characteristics of Herpes Simplex Encephalitis in Children in Qena Governorate.** International Journal of Clinical Pediatrics, 6(1-2), 1-7. DOI; 10.14740/ijcp274w

Abstract:

Background: Viral encephalitis is an uncommon but serious and sometimes fatal disorder. Despite advances in antiviral therapy over the past two decades, herpes simplex virus encephalitis has so far remained a serious disease with significant morbidity and mortality risks. The herpes simplex virus is an important cause of acute viral encephalitis, with an incidence of 1 in 250,000 to 1 in 500,000.

Aim: Research on the response to acyclovir applied at the University Children's Hospital in Damascus to treat acute viral encephalitis in children. Know the incidence of acute viral encephalitis in our country, methods of diagnosis and outcomes.

Materials and Methods: A cross-sectional study of children with acute viral encephalitis at the University Children's Hospital in Damascus for 3 years from 2012 to 2015. Data collected included age, gender, season of infection, clinical symptoms, cerebrospinal fluid (CSF) findings, PCR results, radiographic investigations, timing of initiation of acyclovir treatment, and outcomes. The predictive value (P-value) was considered statistically significant if it was less than 0.05.

Results: The study included 33 children with a diagnosis of acute viral encephalitis during the study period (19 males, 14 females). The median age was 2.52 years (range: 0.3–12 years). 81.8% of patients are less than 4 years old. Most cases occurred in spring and winter (63.6%). The most common symptoms were impaired consciousness 90.9%, convulsions 78.8%, and fever 75.8%. The PCR was positive in 21 patients (63.6%). In early initiation of treatment with acyclovir was related to the outcome with significant statistical significance. The complete recovery rate was higher in the group of patients who started early treatment with acyclovir, while deaths occurred in the group of patients who started treatment with acyclovir late.

Conclusion: Acute viral encephalitis should be considered in every child with fever, impaired consciousness, convulsions, and increased CSF cytokinesis, and treatment with acyclovir should be started as soon as possible to avoid death and major neurological sequelae.

Keywords: Acute viral encephalitis; Children; Herpes Simplex Virus; Cerebrospinal fluid; Acyclovir.

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus university
Faculty of Human Medicine
Pediatric Department

Acute viral encephalitis in children and the role of acyclovir in therapy

A scientific research prepared to obtain a postgraduate certificate in pediatrics

Graduate student preparation
Muhammad Anas Jamal Al-Din

headed by
Prof. Dr. Lina Khouri

Supervisor
Prof. Dr. Issam Anjak

2021