الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال الجامعي

متلازمة الصرع المعمم مع اختلاجات حرورية

Generalized Epilepsy With Febrile Seizures Plus Syndrome

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في طب الأطفال

بإشراف الأستاذ
م.د. سمير بقلة

رئاسة الأستاذة
د. لينا الخوري

إعداد طالبة الدراسات العليا
رهف زهير درويش

1441هـ - 2020م

إهداء إلى:

من كرسوا حياتهم لأجلنا، كنتم سنداً منذ الخطوة الأولى، وستبقوا منارةَ دربنا
ندين لكم بالكثير.... الكثير....

أبي و أمي

تبقى دائماً مثالاً للمعلم الفاضل و قدوةً لنا
لك منا كل التقدير والثناء ..... **أ.د سمير بقلة**

لم تبخلوا بالعطاء يوماً
كل الشكر والإمتنان لكم ..... **أساتذة مشفى الأطفال**

أنت الحبيب و رفيق الدرب
كنت بجانبي بكل خطوة داعماً وملهماً **زوجي**

ملاكي الصغير، طفلة اليوم وحلم المستقبل
أنتِ الحياة..... **إلين**

كنتم سنداً منذ بداية الطريق
لتبقوا بلسم الحياة..... **أخوتي**

معكم هانت الصعاب
أنتم بالقلب رغم المسافات ..... **أصدقائي**

أطفال اليوم معلمونا الصغار....

رافقتمونا كل لحظة تعلمنا منكم الصبر رغم جراحكم وآلامكم التي كبرتكم بسنواتٍ عديدة

كنتم مصدراً لأمل متجدد رغم الواقع المرير

كنتم مصدر طاقتنا لمواصلة الطريق

آمل أن تبقوا بخير.....

الفهرس

العنوان	الصفحة
الباب الأول: القسم النظري	5
الباب الثاني: القسم العملي	26
الفصل الأول: هدف البحث وأهميته	27
الفصل الثاني: عينة المرضى وطريقة البحث	28
الفصل الثالث: استمارة البحث	29
الفصل الرابع: النتائج	32
الباب الثالث:	52
الفصل الأول: المناقشة	53
الفصل الثاني:التوصيات	57
الباب الرابع: المراجع	58

الباب الأول
القسم النظري

- مقدمة[1]:

تعتبر الاختلاجات من أشيع الاضطرابات العصبية عند الأطفال، حيث أن (4 - 10 %) من الأطفال يتعرضون لنوبة اختلاج وحيدة على الأقل قبل بلوغ عمر 16 سنة سواءً ترافقت مع ترفع حروري أو بدون ذلك.
وهي عبارة عن ظهور عابر لأعراض وعلامات متزامنة ناجمة عن فعالية عصبية مفرطة وشاذة في الدماغ، قد تكون تلك الإنفراغات العصبية محددة بمنطقة معينة من القشر الدماغي أو تشمل كامل القشر الدماغي.

❖ **الجمعية العالمية ضد الصرع صنفت الاختلاجات حسب نموذج البدء إلى:**

-**اختلاجات موضعة**: تشير التبدلات السريرية والتخطيطية البدئية إلى استثارة عصبونات بجزء محدد من نصف كرة مخية واحدة، والتي تقسم بدورها إلى بسيطة في حال المحافظة على الوعي، ومعقدة بحال وجود تدني بالوعي، كما تتظاهر سريرياً باختلاجات حركية وغير حركية (حسية، ذاتية ،معرفية وسلوكية، إدراكية).
-**اختلاجات معممة**: تشير التبدلات السريرية والتخطيطية فيها إلى استثارة نصفي الكرتين المخيَتين.
- **اختلاجات غير محددة البدء**: التظاهرات السريرية غير كافية لتحديد فيما إذا كان موضع أو معمم.
-**اختلاجات غير مصنّفة**: تكون التظاهرات السريرية غير مألوفة و نمط البدء غير محدد.

❖ **تقسم الاختلاجات تبعا للعوامل المسببة إلى:**

- **اختلاجات محرّضة**: تكون ثانوية لاضطراب حاد يؤثر بإستثارة الدماغ مثل الاضطرابات الشاردية، الاستقلابية، الالتهابية، الانتانية، الوعائية، الورمية أو المحرضة بالحرارة.

-**اختلاجات غير محرّضة:** تكون ناتجة عن أسباب وراثية أو مجهولة السبب.

❖ **أشكال الاختلاجات سريرياً**:

- اختلاجات مقوية : وهي تتميز بصلابة وزيادة مقوية بالعضلات.
- اختلاجات مقوية رمعية: وهي ناجمة عن تكرار متوالية فرط مقوية ونفضات عضلية سريعة ومنتظمة بالأطراف.
- اختلاجات عضلية رمعية: وهي ناجمة عن تقلص سريع وقصير بالعضلات.
- اختلاجات لامقوية: فقد مفاجئ لمقوية العضلات ويدعى أيضاً اختلاج السقوط.
- اختلاج الغياب: اختلاج معمم يتميز بغياب وعي لفترة قصيرة (من ثواني ل نصف دقيقة) ثم استعادته، مقاطعة بذلك العمل الذي يتم إجرائه وأحيانا مع تحديق وانحراف العينين. للأعلى، تتكرر عدة مرات باليوم، ولاتتبع بتعب أواضطراب توجه بعد النوبة.
- اختلاج عضلي رمعي لامقوي: هي اختلاجات عضلية رمعية تتبع بزوال المقوية.

- **الاختلاجات الحرورية:**

تشاهد الاختلاجات الحرورية لدى **(2-5%)** من الأطفال وتعد أشيع اختلاجات الطفولة.

تحدث غالباً بين عمر ثلاثة أشهر وخمس سنوات محرضة بالحمى بدون إنتان مرافق في الجملة العصبية المركزية وهذه الاختلاجات تكون بشكل نموذجي مقوية رمعية معممة قصيرة المدة (GTCS) مع ملاحظة الاختلاجات الحرورية الموضعة عند 8%من المرضى والاختلاجات المطولة أكثر من 20 دقيقة عند حوالي 5%من المصابين[3].

❖ **يوجد متلازمتان صرعيتان مرتبطتان بالاختلاجات الحرورية**[3] :

- +FS: وهي جزء من المتلازمة الصرعية مع اختلاجات حرورية .
- Dravet syndrome: وهي اختلاجات حرورية موضعة مطولة أو معممة تظهر خلال السنة الأولى من العمر "غالباً بعمر 6 أشهر " تتبع بصرع معند على المعالجة.

- **المعايير التشخيصية للاختلاجات الحرورية**[1] :

- العمر أكبر من 6 أشهر وأصغر من 60 شهر.
- درجة الحرارة 38درجة مئوية أو أكثر مرافقة للاختلاج.
- عدم وجود إنتان في الجملة العصبية المركزية مسبب للاختلاج.
- عدم وجود اضطراب استقلابي حاد، أو شاردي، أو نقص سكر الدم قد يسبب الاختلاج.
- عدم وجود اختلاجات لا حرورية سابقة.

- **تصنف الاختلاجات الحرورية إلى**[1]:

-**اختلاج حروري بسيط:** يعد الأكثر شيوعا، يدوم أقل من 15 دقيقة، لا يتكرر خلال 24 ساعة، تكون الاختلاجات معممة وعادة مقوية رمعية.

- **اختلاج حروري معقد**: اختلاجات تدوم أكثر من 15 دقيقة، أو موضعة، أو تنكس خلال 24 ساعة.

- **الحالة الصرعية الحرورية**: اختلاج حروري يدوم أكثر من 30 دقيقة.

- **الصرع المرتبط بحرارة إنتانية Febrile Infection Related Epilepsy**:

يشاهد عند الأطفال أكبر من 5 سنوات بشكل أساسي، عادة عند الذكور، مرتبط بالأمراض الشبيهة لالتهاب الدماغ لكن دون معرفة العامل الممرض، المرضى يتمتعون بحالة طبيعية قبل المرض، لكن تكمن العقابيل بصعوبة ضبط الاختلاجات.

- **مضاعفات الاختلاجات الحرورية** [1]**:**

الاختلاجات الحرورية لا ترفع الخطورة لدى الأطفال المصابين لحدوث اضطرابات في السلوك، صعوبات بالتعلم، أو اضطراب بالإدراك والانتباه، بينما المرضى الذين يصابون لاحقاً بالصرع قد يطورون مثل هذه الاختلاطات.

1- نكس الاختلاجات الحرورية:

يبين الجدول (1-1) المرضى ذو الخطورة العالية لتكرار الاختلاجات الحرورية.

عوامل الخطورة لتكرار الاختلاجات الحرارية

عوامل كبرى	-العمر أصغر من سنة عند بدء التشخيص
	-ارتفاع درجة الحرارة قبل الاختلاج بأقل من 24 ساعة
	-درجة الحرارة المرافقة للاختلاج بين 38 – 39 درجة مئوية.
عوامل صغرى	-إيجابية القصة العائلية لصرع -إيجابية القصة العائلية للاختلاجات الحرورية -اختلاج حروري معقد -الذكور - نقص صوديوم الدم

(جدول 1-1)

نسبة الخطورة لتكرار الاختلاجات الحرورية

بعد النوبة الأولى	**%30**
بعد نوبتين أو أكثر	%50
العمر أقل من سنة عند بداية ظهور الاختلاج الحروري	%50

(جدول 2-1)

2- الصرع:

يعرف بأنه حدوث نوبتين على الأقل من اختلاجات غير محرضة بفاصل زمني بينهما أكثر من 24 ساعة، فهو ناجم عن اضطراب دماغي يبدي استعداد مستمر لتوليد الاختلاجات، إن نسبة الانتشارالسنوي للصرع عند الأطفال من **(0.5 -1%)**، تقريباً **30%** من المرضى المصابين بأول نوبة اختلاج لاحروري يطورون لاحقا صرع وتنخفض نسبة الخطورة ل **20%** إذا كان الفحص العصبي والتخطيط الدماغي الكهربائي والإستقصاءات الشعاعية العصبية طبيعية[1-2].

أوضحت عدة دراسات عوامل الخطورة لحدوث الصرع بعد نوبة الاختلاج الحرورية الأولى وأهمها الاختلاجات الحرورية المعقدة الموضعة، المطولة، المتكررة بنفس المرض الحموي، كما تزداد الخطورة عند الأطفال الذين لديهم تأخر بالتطور العصبي أو اضطرابات بالجهاز العصبي أو قصة عائلية للصرع[2].
الأطفال بدون عوامل خطورة تكون احتمالية إصابتهم بالصرع 2%، كل عامل خطورة يزيد احتمالية الإصابة إلى حوالي 5%، عند وجود عاملين خطورة أو أكثر تصبح خطورة الصرع 15%[34].
نسبة حدوث الصرع عند الأطفال المصابين باختلاجات حرورية عموماً 5%، وتتغير وفق عوامل الخطورة لدى المصابين والموضحة بالجدول (3-1) [1].

نسبة الخطورة لتطور الصرع لدى الأطفال المصابين باختلاجات حرورية

اختلاج حروري بسيط	%1
اختلاج حروري متكرر	%4
اختلاج حروري معقد أكثر من 15 دقيقة أو ينكس خلال 24 ساعة	%6
الفترة الفاصلة بين الحمى وظهور الاختلاج أقل من ساعة	%11
قصة عائلية إيجابية للصرع	% 18
اختلاج حروري معقد موضع	%29
اضطراب التطور العصبي	%33

(جدول 3-1).

- أجريت دراسة في USA ضمت 158 طفل لديهم اختلاجات حرورية وصُنفوا في مجموعتين: الأولى اختلاجات مدتها أقل من 3.9 دقيقة وكانت نسبتها 82% والثانية اختلاجات مدتها الوسطية 39 دقيقة وكانت نسبتها 18%، المرضى ذو الاختلاجات الأكثر من 10 دقيقة كانوا أكثر خطورة لحدوث تأخر بالتطور العصبي لديهم [33].

- أجريت دراسة أخرى في جامعة كورية ضمت 249حالة اختلاج حروري، 10% منهم تطور لديهم لاحقاً اختلاجات لا حرورية، بينت الدراسة عدم وجود علاقة بين مدة الاختلاج الحروري وحدوث الصرع لاحقاً، بينما عدد نوب الاختلاج الحروري خلال أول سنتين من التشخيص أعلى في مجموعة الأطفال الذين طوروا الصرع، القصة العائلية للاختلاج الحروري كانت إيجابية عند 44%من حالات مجموعة الصرع، التخطيط الدماغ الكهربائي: نموذج صرعي في 52%من حالات مجموعة الصرع، MRI الدماغ مرضي في 22 % من حالات مجموعة الصرع [26].

- بينت دراسات أخرى عوامل الخطورة لتطور الصرع كعقابيل للاختلاجات الحرورية وهي: بدء الاختلاج الحروري في عمر باكر، الاختلاجات الحرورية المعقدة، اضطراب التطور الروحي الحركي، القصة العائلية الإيجابية للصرع وEEG المرضي.[27]

- **المتلازمة الصرعية:**
تضم شكل أو أكثر من الاختلاجات التي تشاهد في مجموعة من الأفراد ضمن فئة عمرية محددة تشترك بنموذج معين لتخطيط الدماغي الكهربائي و تفيد في تحديد الإنذار والاستجابة للعلاج[1].

❖ آلية الاختلاجات الحرورية[35-36]:

الآلية البيولوجية لحدوث الاختلاجات المرتبطة بالترفع الحروري مازالت غير واضحة تماماً، لكن لوحظ مساهمة عدة عوامل بحدوثها:

- نضج الدماغ:
إن المجال العمري لظهور الاختلاجات الحرورية بين 6 شهر و5 سنوات ونادراً ما تظهر خارجه يوحي بوجود ارتباط واضح بنضج الدماغ، قد يكون ذلك متعلقاً بزيادة النخاعين والمعقدات المشبكية بين العصبونات.
- اللقاحات:
10%من الاختلاجات الحرورية تظهر خلال أسبوعين من التطعيم وذلك بسبب الحرارة الناتجة من منتجات اللقاح، أشيع اللقاحات المسببة DPT الخلوي بينما التطعيم بلقاح روتا فايروس يقلل خطورة الاختلاجات الحرورية وذلك بسبب خفضه للأمراض الحموية خلال المجال العمري للاختلاجات الحرورية وهو بحد ذاته لا يسبب الحرارة.
- السيتوكينات:
يوجد ارتباط بين الاختلاجات الحرورية و transforming growth factor beta (TGFB) الذي يلعب دوراً في التمايز والانقسام الخلوي وأيضاً يعد جزءاً من الارتكاس الالتهابي الذي يظهر مع الاختلاجات.

- القلاء التنفسي:
الحرارة تسبب فرط تهوية وبالتالي قلاء تنفسي وزيادة PHالقشري والذي بدوره يزيد من استثارة العصبونات وحدوث الاختلاجات.
- التأهب الوراثي:

الآلية الوراثية في حدوث الاختلاجات الحرورية تعتمد على عدة مورثات مع مشاركة عوامل بيئية.

نموذج الوراثة متعدد العوامل، وفي بعض العائلات جسدي سائد مع نفوذية منخفضة، عند إصابة أقارب من الدرجة الأولى تكون نسبة الخطورة 10-15%.

قد كشف عن عدة مورثات مرتبطة بالمتلازمات والتي تلعب الاختلاجات الحرورية دوراً فيها، أكثر من 11 موقع صبغي مرتبط بالاختلاجات الحرورية [6].

Generalized Epilepsy With Febrile Seizures Plus Syndrome (GEFS+)

متلازمة الصرع المعمم مع اختلاجات حرورية

وصفت عام 1997م من قبل Scheffer و Berkovic من خلال دراسة عدد من الأفراد ضمن عائلات كبيرة يسيطر لديهم الصرع وغالباً ما يورث بشكل جسدي سائد مع وجود الاختلاجات الحرورية لديهم[4].

وهي متلازمة صرعية وراثية عائلية تبدأ في الطفولة الباكرة وتهجع عادة في فترة المراهقة،

ولتشخيص المتلازمة الصرعية العائلية لابد من إصابة شخصين على الأقل في العائلة بتظاهرات سريرية تنتمي لطيف التظاهرات السريرية GEFS+ لكن مؤخراً تم كشف حالات فردية غير مترافقة بإصابة عائلية [4-8].
طيف التظاهرات السريرية يضم اختلاجات متنوعة و متفاوتة الشدة تتراوح من الشكل الحميد الذي يتظاهر باختلاجات حرورية بسيطة نموذجية (FS) واختلاجات حرورية+ (FS+) إلى الشكل الأشد خطورة الذي يتظاهر باعتلال دماغي صرعي يضم:
Myoclonic-astatic epilepsy (doose syndrome) and dravet syndrome
كما تضم أيضاً اختلاجات موضعة قد تسبق باختلاجات حرورية أو من دون سوابق اختلاجات حرورية لذلك تم تعديل تسميتها لترمز GEFS+ إلى:

Genetic epilepsy with febrile Seizures Plus[6].

لا يوجد حتى الآن دراسات وبائية لتحديد تواتر الإصابة ومعدل انتشار المتلازمة الصرعية مع اختلاجات حرورية.

معايير GEFS+ وفقا للجمعية العالمية ضد الصرع(ILAE) عام 2017 [5]:

- تبدأ نموذجياً باختلاجات حرورية بين عمر ستة أشهر وست سنوات، وقد تستمر إلى عمر أكبر من العمر المتوقع لزوالها أي بعد عمر ست سنوات، وهي عادة محددة لذاتها وتزول غالباً عند البلوغ، أو تتطور إلى اختلاجات لا حرورية.
  والتي قد تكون اختلاجات معممة بشكل:
  1- اختلاجات مقوية رمعية tonic clonic seizuers.
  2- اختلاجات لا مقوية atonic seizuers.
  3- اختلاجات عضلية رمعية myoclonic seizuers.
  4- اختلاجات عضلية رمعية لامقوية myoclonic- atonic seizuers
  5- نوب غياب نموذجية typical absence.
  أو تكون اختلاجات موضعة focal seizures.
- تصيب كلا الجنسين بالتساوي.
- الفحص العصبي ومحيط الرأس ضمن الطبيعي.
- التطور الروحي الحركي ضمن الطبيعي.

-التظاهرات السريرية GEFS+[4]:

متلازمة الصرع المعمم مع اختلاجات حرورية هي متلازمة صرعية وراثية شائعة في الطفولة تضم تظاهرات سريرية عديدة أشيعها الاختلاجات الحرورية والاختلاجات الحرورية +.

يتظاهر الأفراد المصابون بطيف واسع من الاختلاجات والتي تضم:

1-اختلاجات حرورية تزول بعمر 5 سنوات(FS).

2-اختلاجات حرورية +(FS+).

3-اختلاجات حرورية+ مع أنماط أخرى من الاختلاجات:

- اختلاجات عضلية رمعية.
- اختلاجات لامقوية .
- اختلاجات نوب غياب.
- اختلاجات موضعة.

4- . Dravet syndrome

5-.Myoclonic astatic epilepsy

-الاختلاجات الحرورية+ (FS+)[4]:

تضم الأفراد الذين تستمر اختلاجاتهم الحرورية خارج المجال العمري النموذجي ل FS (3أشهر حتى 6 سنوات) أو تطور لديهم اختلاجات مقوية رمعية معممة لاحرورية تظهر خلال العمر النموذجي FS أو بعد FS .

وهي من أكثر التظاهرات السريرية شيوعاً ضمن العائلة المصابة بالمتلازمة الصرعية مع اختلاجات حرورية **ولها أربع أنماط**:

- النمط الأول: وهي اختلاجات حرورية تستمر لعمر أكبر من 6 سنوات وقد تستمر حتى فترة البلوغ.
- النمط الثاني: اختلاجات حرورية وغير حرورية محددة بالمجال العمري للاختلاجات الحرورية (بين 6 أشهر و6 سنوات).
- النمط الثالث: اختلاجات لا حرورية تظهر بعد الاختلاجات الحرورية.
- النمط الرابع: اختلاجات حرورية مستمرة لعمر 6 سنوات ثم تتبع باختلاجات لا حرورية لعدة سنوات لاحقاً لكن بينهما فترة فاصلة خالية من الاختلاجات.

جميع مرضى(FS+) لديهم مهارات وذكاء طبيعي وعادةً الاختلاجات لا تستمر بعد فترة المراهقة.

EEG: يكون طبيعياً أوانفراغات ذرى موجات معممة غير منتظمة.

- +FS /FS مع أنماط الاختلاجات الأخرى:

قد تترافق (FS /FS+) مع اختلاجات أخرى مثل نوب الغياب، اختلاجات عضلية رمعية، لامقوية أو اختلاجات جزئية.

غالباً الاختلاجات تزول بفترة المراهقة أو مرحلة البلوغ المبكرة[4].

-الاختلاجات الموضعة [5-25]**:**

تتميز الاحتلاجات الموضعة أنها ناجمة من استثارة إحدى نصفي الكرتين المخيتين لكنها قد تنتشر لتشمل كامل الدماغ.

وتصنف حسب إصابة الوعي إلى بسيطة بحال الوعي سليم ومعقدة عند تدني الوعي، كما تصنف إلى حركية وغير حركية (حسية، ذاتية، سلوكية،عاطفية، معرفية)

لوحظ وجود اختلاجات موضعة ضمن الطيف السريري ل (GEFS+) ولذلك تم تعديل تسميتها ل genetic epilepsy with febrile seizures plus رغم أنها أقل شيوعاً من الاختلاجات المعممة، وسجل حالات من صرع الفص الصدغي وصرع الفص الجبهي ضمن عائلات +GEFS، وقد تكون الاختلاجات الموضعة مسبوقة باختلاجات حرورية، اختلاجات حرورية + أو بدون سوابق اختلاجات حرورية.

صرع الفص الصدغي: يتظاهر بنوب نفسية (هلوسات، واوهام، ادراكية) أو نوب ذاتية (تسرع قلب ،تعرق، غثيان) تصنف أنها اختلاجات جزئية معقدة.

بعض المصابين بصرع الفص الصدغي لديهم تصلب بالحصين لكن معظم المرضى تكون الدراسة الشعاعية للدماغ طبيعية، و بالحالات المعندة قد تشفى باستئصال الفص الصدغي الأمامي.

- Dravet Syndrome [1] **:**

وتعرف أيضاً"severe myoclonic epilepsy of infancy" وهي اعتلال دماغي صرعي نادر قد يشاهد لدى بعض المرضى في عائلات +GEFS، حيث يكون لديهم طفرات في مورثة قناة الصوديوم(SCN1A) في الأفراد المصابين Dravet syndrome بينما باقي أفراد العائلة لديهم أشكال خفيفة من+GEFS, أغلب المصابين تظهر بشكل فردي دون قصة عائلية مرافقة.

80%من الحالات تكون إيجابية الطفرة لمورثة (SCN1A), 10-20% لا يمكن معرفة الطفرة المسببة.

تعد من أشد الأشكال خطورة في مجموعة +GEFS تبدأ عادةً في فترة الرضاعة (حوالي عمر 6 أشهر) بشكل اختلاجات حرورية مطولة أو حالة صرعية رمعية معممة أو رمعية أحادية الجانب، في السنة الثانية من العمر غالباً تظهر اختلاجات عضلية رمعية، نوب غياب لا نموذجية.

وقد تبدأ باختلاجات لاحرورية رمعية، مقوية رمعية أو عضلية رمعية كما تظهر عند البعض نوب غياب لا نموذجية تظهر بين عمر سنة ل 4 سنوات.

في البداية تكون الاختلاجات مترافقة مع ترفع حروري خفيف ثم تصبح بدون ترفع حروري، تتكرر كل 1-2 شهر.

التطور الروحي الحركي طبيعي في السنة الأولى من العمر، ثم يحدث تقهقر بالتطور الروحي الحركي، مع اضطراب تناسق الحركات وظهور الرنح.

يتميز باستجابة ضعيفة لمضادات الاختلاج، وتزداد سوءً مع تقدم العمر.

EEG: يكون في السنة الأولى من العمر طبيعياً، في السنة الثانية يُظهر ذرى موجات معممة و موجات متعددة الذرى وغالباً موجودات موضعة على أرضية بطء نظم.

-Myoclonic-Astatic Epilepsy[24]:

ويدعى أيضاً myoclonic-atonic epilepsy or Doose syndrome.

وصفها Doose كاضطراب وراثي متعدد العوامل، حيث أن ثلث المصابين لديهم قصة عائلية لاختلاجات حرورية أو اختلاجات بدون حرارة تندرج ضمن طيف +GEFS في الطفولة الباكرة، والدراسة العائلية تبين أشكال سريرية ل +GEFS عند الأقارب، لكن القسم الأكبر من المصابين يكون الاضطراب لديهم فردي بدون قصة عائلية ل +GEFS وبدون وجود طفرات لمورثات +GEFS.

وتعد من أشد الأشكال الاختلاجات خطورة في +GEFS، لكنها نادرة الحدوث، فهي صرع معمم في الطفولة تضم اختلاجات متنوعة عضلية رمعية لا مقوية، مقوية رمعِية، نوب غياب، اختلاجات لا مقوية واختلاجات مقوية.

- تبدأ بين عمر 7 شهر و6 سنوات، ثلث المصابين لديهم اختلاجات حرورية وغير حرورية.
- 84%من المرضى لديهم تطور طبيعي قبل بدأ الاختلاجات، يصيب الذكور أكثر من الإناث.
- سير المرض لا يمكن التنبؤ به حيث أن 58% من المصابين لديهم مستوى ذكاء طبيعي بينما 22% لديهم اضطرابات عقلية ومعرفية شديدة.

EEG: يظهر ذرى موجات من (2-4 Hz) ونموذج متعدد الذرى من (4-7Hz).

- أجريت دراسة ضمت 7 عائلات إيطالية فيها 29 حالة ضمن الطيف السريري لمتلازمة الصرع المعمم مع اختلاجات حرورية وكانت التظاهرات السريرية للمرضى:
11 مريض FS نموذجي (37.9%)، 11مريض +FS (37.9%)، 4مرضى +FSمع اختلاجات موضعة (13.7%)، مريض FS ثم تطور اختلاجات نوب غياب بعد عمر 6 سنة(3.4%)، مريض +FS مع اختلاجات نوب غياب (3.4%)، مريض اختلاجات حرورية موضعة واختلاجات لا حرورية (3.4%)[29].

- كما بينت دراسة ضمت 60 عائلة لدى كل عائلة 2شخص على الأقل لديهم +GEFS مع شخص على الأقل لديه +FS أو 3 على الأقل (FSأو MAE) فكان لديهم 409 حالة:
أشيع تظاهر سريري FS (44%) ثم ثاني أشيع تظاهر +FS (27%) ،(29%)المتبقية لديهم FS تتبع بنوب غياب ،+FS تتبع اختلاجات مقوية رمعية معممة وصرع وراثي معمم كلاسيكي، +FS واختلاجات موضعة، واختلاجات موضعة دون اختلاجات حرورية,MAE،Dravet syndrome.

- الآلية المرضية:

عُرفت المتلازمة الصرعية مع اختلاجات حرورية من خلال دراسة عائلات متعددة تضم عدة أفراد مصابين وبينت أنها تتبع نموذج وراثي جسدي سائد مع نفوذية متباينة (60-80%) في عدة عائلات كبيرة فيها عدد من الأفراد المصابين بأشكال سريرية متغايرة لكن حديثاً سجلت عائلات صغيرة نادرة تتبع وراثة متنحية، كما كشفت الدراسات السريرية والجينية عن عائلات صغيرة تتبع نموذج وراثي معقد متعدد المورثات مع مشاركة عوامل بيئية.

مؤخراً كشفت طفرات جديدة تظهر لأول مرة (de novo mutation) فسرت الحالات الفردية المصابة بأشكال +GEFS مبينة أن +GEFS لا تتظاهر دائماً بسياق إصابة عائلية [30-31].

حتى الآن كشفت الدراسات الجينية عن عدة مورثات مرتبطة بحدوث (+GEFS) وهي ترمز لبروتينات القنوات الشاردية ومستقبلات النواقل العصبية بالدماغ ومنها غير مرتبط بالقنوات الشاردية وبالتالي تؤثر على توليد الإشارة العصبية ونقلها، واعتماداً على المورثات المصابة تم تصنيف (+GEFS) إلى: [6-7]

النمط الأول: تكون الموثة المصابة (SCN1B) وهي ترمز لتحت الوحدة بيتا 1 لقنوات الصوديوم، ولها دور في إيقاف تفعيل القناة.

وهي أول مورثة تم كشفها وثاني أشيع مورثة في الأفراد المصابين وتقع على ذراع الطويل للصبغي 19q13.1، وقد عرف لها طفرتين إحداهما C121W التي تؤثر على سيستئين في النهاية الآزوتية للبروتين والتي تلعب دورا في ارتباط الخلايا العصبية مع بعضها وبالتالي تؤثر على عمل العصبونات، وأيضا تؤثر بقنوات الصوديوم التي يصبح تثبطها أبطأ[13-14].

النمط الثاني: تكون المورثة المصابة (SCN1A) وهي ترمز تحت الوحدة ألفا1 لقنوات الصوديوم، وتعد أكثر المورثات شيوعاً عند المرضى وتقع على ذراع الطويل للصبغي 2q24.3، ولها دور هام في نقل الصوديوم إلى العصبونات لكن التبدل الحاصل في قنوات الصوديوم وحدوث الاختلاج مازالت غير واضحة.

حالياً 90 طفرة معروفة تصيب مورثة SCN1A، وينتج عنها قنوات صوديوم وظيفية وغير وظيفية، وذلك حسب الطفرة المسببة وبالتالي التظاهرات السريرية متباينة ومنها Dravet syndrom ومعظمها معند على مضادات الاختلاج [11].

*غاما أمينوبيوتريك أسيد (GABA) وهو ناقل عصبي مثبط في الدماغ يتحد مع GABA-A receptors والتي تكون مرتبطة مع قنوات الكلور ،مستقبلات ال GABA-A تتألف من 5 تحت وحدات (alpha, beta, gamma, delta, rho)، تستطيع البنزوديازبينات أن ترتبط ب GABA-A receptors.

النمط الثالث: تكون المورثة المصابة (GABRG2) وهي ترمز لتحت الوحدة غاما GABA-A Y^2 وهي تقع على الذراع الطويل للصبغي الخامس،الدراسات الوظيفية بينت أن طفرات هذه المورثة تؤدي إلى نقص توصيل الكلور وبالتالي نقص تثبط العصبونات. حتى الآن تم كشف 6 طفرات لها متعلقة ب+GEFS.

النمط الرابع: تكون الموثة المصابة (SCN2A) وهي ترمز لتحت الوحدة ألفا لقنوات الصوديوم وتقع 2q24.3، الأفراد المصابين بطفرة تشمل هذه المورثة تكون لديهم اختلاجات حرورية وغير حرورية[15] .

النمط الخامس: المورثة المصابة (GABRD) ترمز لتحت وحدة دلتا في مستقبلات ال GABA-A، وتقع على الذراع القصير للصبغي الأول1p36.33.

كما وجد مؤخراً مورثات أخرى[6-7] :

النمط السادس: تقع المورثة على ذراع القصير للصبغي8P23-21.

النمط السابع: طفرة في مورثة (SCN9A) مسؤولة عن حالات (+GEFS) في عدة أجيال من العائلة المصابة [10] .

النمط الثامن: مورثة تقع على الصبغي 6q16.3-q22.31.

النمط التاسع: عدة طفرات في مورثة (STX1B)وهي ترمزsyntaxin1B إحدى بروتينات SYNARE complex والتي هي جزء من منظومة البروتين المسؤولة عن التدفق المعتمد على شوارد الكاليسيوم للحويصلات المشبكية عبر أغشية العصبونات ماقبل المشبك لتحرير النواقل العصبية خارج الخلايا، وتقع على الصبغي 16p11.2، وكانت الاختلاجات المرتبطة بطفرات المورثة(STX1B) مستجيبة لمضادات الاختلاج[9].

(PCDH19): مورثة Protocadherin19 تقع على الذراع الطويل للصبغي Xq22.1، تنتج البروتين الرابط للكاليسيوم ،يجب البحث عنه عند أي أنثى لديها اختلاج حروري بدأ تحت عمر 5 سنة.

- كشفت بعض الدراسات عن طفرات في مورثات تحت الوحدات ألفا1 ، بيتا3 من مستقبلات ال$GABA_A$(GABRA1- GABRB3)عند بعض مرضى +GEFS[32].
- كما توجد موثاتHCN2 and CACNA1H وهي تعتبر مؤهبة لكنها لاتستطيع وحدها إحداث الاختلاجات.

تعد طفرات مورثات (SCN1A- SCN2A- SCN9A-SCN1B-GABRG2-STX1B) معاً تشكل حوالي 30%من العائلات والمرضى المصابين.

- التشخيص والإستقصاءات:

1- القصة المرضية والفحص السريري[1]:

استجواب الأهل وأخذ قصة مرضية مفصلة مع السوابق المرضية والقصة العائلية أيضاً، ولابد من التعرف لظروف الحمل والولادة والمرحلة ما بعد الولادة، ثم التطور الروحي الحركي حسب العمر والفحص السريري بشكل عام والعصبي خاصةً، مع تقيم مناسب الطفل حسب المخططات المناسبة للعمر.

2-الدراسة المخبرية[1]:

التقيم المخبري الدموي (شوراد المصل والكاليسيوم والمغنزيوم والفوسفور وتعداد الدم الكامل) غير موصى به بشكل روتيني عند أول نوبة اختلاج حروري بسيط ، لكن من الضروري إجراء معايرة سكر الدم فوراً وخاصة في حالات نقص تقبل الوارد الفموي والصيام المديد وحالة ما بعد الاختلاج المطولة.

شوارد المصل قد تكون غير طبيعية بعد نوبة الاختلاج الحروري، لكن يمكن اعتبارها مؤهبة لنوبة الاختلاج بحال كانت القصة والفحص السريري تعكس ذلك ، فعندما تشير السريريات لوجود اضطراب بشوارد المصل مثل حالة التجفاف يكون من الضروري إجراء التقيم المخبري .

نقص صوديوم المصل يحمل خطورة أعلى لتكرار الاختلاج الحروري خلال ال 24 ساعة التالية.

3-البزل لقطني[1]:

التهاب السحايا يجب أخذه بعين الاعتبار في التشخيص التفريقي للاختلاجات الحرورية لذلك لابد من إجرائه في الحالات التالية:

- يجب إجراؤه عند كل الرضع تحت عمر ستة أشهر بحال حدوث اختلاج مرافق للحرارة لديهم .
- عند الأطفال بين عمر 6-12 شهر الذين لديهم نقص في التمنيع للمستدميات النزلية و العقديات الرئوية أو عدم معرفة التمنيع لديهم.
- بأي عمر مع أعراض و علامات تدل على على إنتان الجملة العصبية المركزية، وهو خيار عند العلاج المسبق بالصادات.

4-الدراسة الشعاعية:

التصوير الطبقي المحوري ومرنان الدماغ غير موصى بها بعد أول نوبة اختلاج حروري بسيط.

10% من الأطفال الذين لديهم حالة صرعية حرورية كان لديهم انتباج حاد بالحصين أحادي الجانب وبشكل أقل ثنائي الجانب، وتطور لدى 71%منهم ضمور بالحصين على المدى البعيد.

عادةً MRIالدماغ طبيعي عند الأطفال المصابين بال +GEFS[5]، وقد نجد تصلب الحصين في بعض حالات الاختلاجات الموضعة (صرع الفص الصدغي)[1].

5-التخطيط الدماغي الكهربائي:

يقوم مبدأ التخطيط الدماغي الكهربائي على تسجيل الفعالية الكهربائية الدماغية بين المساري الكهربائية الموضوعة على فروة الرأس، ورغم أن منشأ النشاط الكهربائي غير محدد لكن تخطيط الدماغ أكثر حساسية للكمونات المثارة بعد المشابك العصبية المتولدة عن الطبقات السطحية للقشرة الدماغية فهو لايلتقط الكمونات الحقيقية من المحاور بشكل مباشر لأن التغصنات عميقة ضمن القشرة الدماغية[17].

سريرياً: يفيد في تشخيص الصرع، اضطرابات النوم، تحديد عمق التخدير، موت الدماغ ،السبات[18].

- لا يعتبر التخطيط الدماغي الكهربائي جزءاً من تقيم أول نوبة اختلاج حروري بسيط مع حالة سوية عصبياً إنما قد يكون مفيداً في المرضى المصابين بالاختلاج الحروري المعقد أو ذو الخطورة لتطوير الصرع لاحقاًرغم أنه لا ينبئ بتكرار نوب الاختلاج الحروري أو الصرع لاحقاًحتا لو كان مرضياً فهو مفيد في تحديد نوع الاختلاج أكثر من تكرار ظهوره.
- حيث أن غالبية مرضى الاختلاج الحروري يبدي ال EEG لديهم موجات حادة في مرحلة الوسن وخاصة في الأعمار أكبر من 4 سنوات وهي لا تنبئ بالصرع، وعند إجرائه خلال أسبوعين من الاختلاج الحروري يبدي بطاءة نظم غير نوعية.
- لذلك في الحالات الموصى بإجراء EEGعندها يؤجل إجراؤه أو يعاد بعد مضي أكثر من أسبوعين من الاختلاج.
- يفيد ال EEG في التميز بين الاختلاج المستمر وحالة ما بعد الاختلاج المطولة عند الأطفال الذين لا يستعيدون الوعي مباشرة بعد النوبة.

- إن موجودات EEG ترتبط بشكل أساسي بالتظاهر السريري للاختلاج [21-26]:

50% من المرضى يكون لديهم ال EEG طبيعياً.

FS , FS+ : أكثر الموجودات المرضية شيوعاً موجات معممة قصيرة متعددة الذرى أو موجات بطيئة مع ذرى معممة بشكل أساسي خلال النوم.

الاختلاجات الموضعة: نشاهد موجات حادة مسيطرة في المنطقة الجبهية الصدغية.

الأطفال المصابين باختلاجات معممة: يكون لديهم انفراغات معممة (spike-wave).

myoclonic- atonic epilepsy : نشاهد انفراغات انفجارية ذروية أو متعددة الذرى، معقد موجات (2-4 Hz).

Dravet syndrome : يتميز ال EEG بانفراغات صرعية متعددة البؤر وغير منتظمة، وقد يكون طبيعياً.

6-الدراسة الجزيئية الجينية:

الاختبارات الجزيئية أظهرت أن بعض مرضى GEFS+ لديهم طفرات في مورثات ترمز لتحت وحدات قنوات الصوديوم (SCN1A,SCN2A,SCN1B)(alpha-1,alpha-2 and beta-1),

ومورثات ترمز ل تحت وحدة غاما و دلتا في مستقبلات ال $GABA_A$ (GABRG2, GABRD).

وكشف عن أول مورثة غير مرتبطة بالقنوات الشاردية (STX1B).

لكنها لا تجرى بشكل روتيني للتشخيص لأنه لا يمكن كشف المورثات المرضية لدى جميع المرضى في الوقت الحالي، ففي دراسة ضمت 409 حالة ضمن 60 عائلة، تم إجراء التحاليل الجينية لمورثات GEFS+ المعروفة لدى 163 مصاب بال GEFS+ كانت إيجابية لدى 50 حالة فقط (31%)[28].

وفي دراسة أخرى ضمت 7 عائلات إيطالية فيها 29 حالة GEFS+ تم اجراء دراسة جينية لاستقصاء طفرات موثات (SCN1A,SCN1B and GABRG2) لم تكشف أي طفرة فيها[29].

- خيارات العلاج:

1- تدبير نوبة الاختلاج[1]:

- تكمن الخطوة الأولى في العلاج بتدبير نوبة الاختلاج الفعالة من خلال مراقبة الطريق الهوائي والحالة التنفسية والدورانية والدعم بالأوكسجين عند الحاجة وفتح خط وريدي لإعطاء مضادات الاختلاج الوريدية للحالات المطولة >5 دقائق وسحب عينات دم لتقيم غلوكوز المصل وشوارد الدم بحال كان ذلك مستطباً.
- مضادات الاختلاج الوريدية: يتم البدء بالبنزوديازبينات قصيرة الأمد(مثل اللورازيبام بجرعة 0.05_0.1 مع/كغ ويمكن تكرار الجرعة عند الحاجة، أوالديازيبام بجرعة 0.1_0.2مغ/كغ ويمكن إعطائه شرجياً بحال تعذر تأمين طريق وريدي بجرعة 0.5مغ/كغ)،و بحال استمرار الاختلاج يمكن إعطاء الفينيتوئين (15_20مغ/كغ) وريدياً .

2- العلاج المديد بمضادات الاختلاج:

- آلية عمل مضادات الاختلاج[1]:

تعمل مضادات الاختلاج على خفض استثارة الخلايا العصبية من خلال التدخل بعمل قنوات شوارد الصوديوم، البوتاسيوم أوالكاليسيوم وخفض تحرير النواقل العصبية أوبواسطة تعزيز عمل GABAergic المثبط، ومعظم الأدوية تعمل على عدة آليات:

- الأدوية التي تؤثر بقنوات الصوديوم (فالبروات، توبيرامات، كاربامازبين، أوكساكاربازبين، لاموتريجين، فينيتوئين، روفينااميد، لاكوساميد، زونيساميد) تكون فعالة في الاختلاجات الموضعة.
- الأدوية التي تؤثر على قنوات الكاليسوم نمطT (والتي توجد في منطقة الوطاء) فعالة بعلاج نوب الغياب مثل(فالبروات، ايتوسوكسيماید، زونيساميد).

بينما قنوات الكاليسيوم تثبط بالغابابنتين، بريغابالين،لاموتريجين،و فيلبامات، وقنوات الكاليسيوم نمط N تثبط باليفيتراسيتام.

- إيزوغابين، ريتيغابين تفتح قنوات البوتاسيوم لكنها سحبت من الأسواق.
- يتم تفعيل مستقبلات الGABA بواسطة فينوباربيتال، بينزوديازبينات، توبيرامات، فيلبامات، ليفتيراسيتام.

يرتفع تركيز الGABA بواسطة (فيغاباترين، والفالبروات)من خلال تثبيط الغابا ترانس أميناز.

- اعتبارات عامة للعلاج بمضادات الاختلاج طويلة الأمد بعد نوبة الاختلاج الأولى:

إذا كانت خطورة نكس الاختلاج منخفضة (بحال التطور العصبي والتخطيط الدماغي الكهربائي و مرنان الدماغ ضمن طبيعي) عادة لا تستخدم مضادات اختلاج طويلة الأمد، أما إذا كان لدى المريض تخطيط دماغي كهربائي و مرنان دماغ و تطور عصبي غير طبيعي أو فحص عصبي غير سوي أو قصة عائلية للصرع تكون الخطورة أعلى وغالباً يتم البدء بمضادات الاختلاج طويلة الأمد.

- **علاج حالات الاختلاج في +GEFS يعتمد بشكل رئيسي على نمط التظاهرات السريرية[1]:**
الاختلاج الحروري (FS)/(+FS):

- استخدام مضادات الاختلاج بشكل مستمر أو متقطع غير موصى به للأطفال بنوبة اختلاج حروري بسيط أو أكثر، لكن يتم التناقش مع االأهل حول خطورة نكس الاختلاج الحروري أو حدوث الاختلاجات اللا حرورية، وتوعيتهم حول كيفية التعامل مع نوبة الاختلاج، كما يمكن وصف الديازيبام الشرجي للاستخدام في المنزل كعلاج إسعافي بحال استمرار نوبة الاختلاج أكثر من 5 دقائق وقد يستخدم الميدازولام بباطن الخد أو بالأنف، كما يجب نقله لأقرب مركز طبي لإعطاء مضادات الاختلاج الوريدية بحال لزم الأمر.
- بحال تكرار الاختلاجات الحرورية يمكن إعطاء كلونازيبام بشكل متقطع (بجرعة 0.01 مغ /كغ كل 8-12 ساعة حد أعظمي 1.5 مع باليوم) أو ديازيبام فموي (0.33مغ /كغ كل 8 ساعات) خلال المرض الحموي ذلك يمكن أن يخفض تكرار الظهور وليس منعه بشكل كامل.
- خافضات الحرارة تحسن حالة الطفل لكنها لاتقلل من ظهور نوب الاختلاج الحروري.
- مضادات الاختلاج المديدة قد تستخدم عند الأطفال مع خطورة عالية لتطور الصرع رغم أن احتمالية حدوث الصرع مستقبلاً لا يتغير مع أو بدون الاستخدام المزمن لمضادات الاختلاج[1].

الأدوية المفيدة بضبط نوب الاختلاج: فالبروات ، ايتوسوكسيمايد، لاموتريجين، ليفيتراسيتام يمكن إضافة كلوزام، توبيرامات، بريميدون.

Dravet syndrome:

يعد التوبيرامات ضابط جيد للاختلاجات وخاصةً الموضعة منها وقد يتشارك مع فالبروئيك أسيد[22].

Stiripentol تخفض تواتر الاختلاجات بينما oxcarbazepine, Lamotrine, rufinamide, phenytoin, carbamazepine ,vigabatrin قد تزيد تواترالنوب [23].

Doose syndrome (MAE) :

تعالج بشكل أساسي ب: فالبروئيك أسيد ، إيتوسوكسيمايد والبنزوديازبينات[24].

Ketogenic diet : قد تكون فعالة في Dravet ,Doose syndrome.

تنبيه العصب المبهم: تم استخدامه للاختلاجات المعندة على المعالجة الدوائية.

المعالجة الجراحية: بسبب الآلية الوراثية لا دور للجراحة في علاج مرضى +GEFS[1].

- الإنذار:

يحدد الإنذار بعدة عوامل كنمط الاختلاج والتظاهرات السريرية وموجودات الفحص العصبي والتي تكون مرتبطة بالمورثات المصابة.

معظم المرضى لديهم سير حميد ومحدد لنفسه بحيث تهجع الاختلاجات في منتصف الطفولة غالباً وتقتصر تظاهراتهم السريرية على (FS, FS+).

بعض الحالات تطور اعتلال دماغي صرعي واختلاجات معندة مستمرة مع تراجع التطور الروحي الحركي مثل (Dravet syndrome).

المهارات المعرفية تكون سوية في الاشكال الحميدة من ال+GEFS بينما الحالات التي يتطور فيها اعتلال دماغي صرعي شديد يظهرون اضطراب المهارات المعرفية والذكاء [21].

القسم العملي

الفصل الأول:

هدف البحث وأهميته

1- أهمية البحث:

تعد الاختلاجات حدثية شائعة عند الأطفال وتؤثر بنوعية حياة الطفل ومستقبله أيضاً كما تسبب الذعر والقلق لوالديه، وهنا تكمن أهمية التشخيص الدقيق والضبط الجيد للاختلاج والوقاية من تكراره .

2- هدف البحث :

- تحليل الأعراض السريرية والشعاعية والتخطيطية للمرضى المصابين بالمتلازمة الصرعية مع اختلاجات حرورية في مستشفى الأطفال الجامعي.

- تحديد الاضطرابات العصبية المرافقة.

- تحديد صفات الاختلاجات الحرورية التي تطورت إلى متلازمة صرعية.

الفصل الثاني

عينة المرضى وطريقة البحث

1- عينة المرضى:

تشمل الدراسة الأطفال بين عمر سنة حتى 14سنة والذين يراجعون قسم الإقامة المؤقتة أو العيادة العصبية في مستشفى الأطفال الجامعي بالفترة الممتدة بين 1-1-2019 و 1-1- 2020م والذين يحققون معايير الإدراج في الدراسة مع استبعاد الحالات التي يتوفر فيها أحد شروط الاستبعاد .

معايير الإدراج:

1-اختلاجات حرورية بعمر أكبر من 6 سنوات.

2-اختلاجات حرورية تطورت إلى صرع.

3-المرضى بصحة جيدة وتطور روحي حركي جيد قبل بدء الاختلاجات.

4-فحوص مخبرية سوية تتضمن (شوارد المصل، سكر المصل، وبزل CSFعند الاستطباب) .

معايير الاستبعاد:

1- وجود انتان بالجملة العصبية المركزية.
2- وجود اضطراب استقلابي.
3- تشوهات الجملة العصبية المركزية.
4- نقص أكسجة حول الولادة.
5- وجود نزوف دماغية أو قصة رض للجهاز العصبي المركزي.
6- وجود اختلاجات لاحرورية سابقة للاختلاج الحروري

2- طريقة البحث:

- تصميم الدراسة: حشدية راجعة لمجموعة المرضى المشخص لهم GEFS+ وفقاً للمعايير السريرية والموجودات الشعاعية عند التشخيص بالإضافة لموجودات التخطيط الدماغي الكهربائي.

- مكان وزمان الدراسة:

مستشفى الأطفال الجامعي (قسم الإقامة المؤقتة والعيادة العصبية)، الفترة الممتدة بين 1-1-2019م ولغاية1-1-2020م

الفصل الثالث:

استمارة البحث

1- معلومات تعريفية:

الاسم : العمر : الجنس : الإقامة : الهاتف:

2- ظروف الولادة و ماحولها:

- **فرط بيليروبين الدم**
- **زرقة أو تأخر صراخ**
- **نزوف دماغية او دموية**
- **التهاب سحايا**
- **انتان دم**
- **رض**
- **نقص سكر**
- **نقص كلس**
- **قبول مشفوي**

وزن الولادة: .....

العمر الحملي: .....

3-التطور الروحي الحركي:

1- طبيعي نسبةً للعمر 2- تأخر روحي 3- تأخر حركي 4- تأخر روحي حركي

4- مرحلة FS:

-سن بدء الاختلاجات :.....

-هل ترافق الاختلاج الأول مع ترفع حروري :

1) نعم 2) لا

-درجة الحرارة المرافقة للاختلاج:

- 38-38.9 درجة مئوية 39 -39.9 درجة مئوية أكثر من 40 درجة مئوية

-نمط الاختلاجات : -معمم -موضع

-مقوي - رخاوة - مقوي رمعي - عضلي رمعي - رمعي - غياب

-صفات الاختلاج:

-مدة النوبة .....

-تكرار النوب .....

5- الإستقصاءات المخبرية:

التقيم الشاردي وغليكوز المصل .....

بزل السائل الدماغي الشوكي.....

6- التخطيط الدماغ الكهربائي .....
7- مرنان الدماغ المغناطيسي أو البطقي المحوري .....
8- القصة العائلية:

وجود قصة عائلية للصرع.....

وجود قصة عائلية للاختلاج الحراري.....

9- السوابق المرضية .....

10-العلاج المطبق بحال استخدامه.....

11-ضبط النوب .....

12-تطور الاختلاجات إلى:

- استمرار الاختلاجات الحرورية بعد عمر6 سنوات
- ظهور اختلاجات لاحرورية

13-العمر عند ظهور الاختلاجات اللاحرورية: .....

- نمط الاختلاج: معمم موضع
- شكل الاختلاج .....
- مدته .....
- تواتر النوب.....
- تخطيط الدماغ الكهربائي .....
- مرنان دماغ .أو الطبقي المحوري .....
- ضبط النوب .....
- العلاج المطبق.....

14-العقابيل بحال وجودها:

صعوبات تعلم

تراجع تطور الروحي الحركي

اضطراب السلوك

أخرى.....

- آلية العمل الإحصائي:

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفيّة (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (الجنس / العمر / وزن الولادة /عمر بدء الاختلاجات الحرورية/ متوسط العمرعند بدء الصرع / التشخيص / وجود قصة عائلية / أنماط FSو أشكاله / اشكال +FS / شكل ضبط الاختلاج / العقابيل / استقصاءات شعاعية / توزع العينة بحسب تطور الصرع واستمرار FS / EEG) فيما تحتوي أيضاً دراسة إحصائية استدلالية تتمثّل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.25).

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى الدلالة /0.05/ حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى الدلالة /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، وفي حال كانت أصغر عندما تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

تم تحليل بيانات الحالة باستخدام الاختبارات التالية:

1. Normality Tests
2. Frequencies
3. Descriptive
4. Chi Square

الفصل الرابع

النتائج

ضمت الدراسة 22 حالة GEFS+ شُخصت وفقاً لمعايير الجمعية العالمية ضد الصرع(ILAE) عام 2017 [5]، راجعت قسم الإقامة المؤقتة والعيادة العصبية في مشفى الأطفال الجامعي بين 1-1-2019م حتى 1-1-2020م، وتم اعتماد نتائج الاستقصاءات الشعاعية والتخطيطية بناءً على قراءة أطباء العصبية في قسم العيادات مشفى الأطفال الجامعي.

جميع حالات+GEFS في دراستنا بدأت لديهم الاختلاجات مترافقة مع ترفع حروري تطورت لدى قسم منهم (15 حالة) إلى صرع وقسم آخر(7حالات) استمرت اختلاجاتهم الحرورية بعد عمر 6 سنوات دون ظهور اختلاجات لاحرورية لديهم.

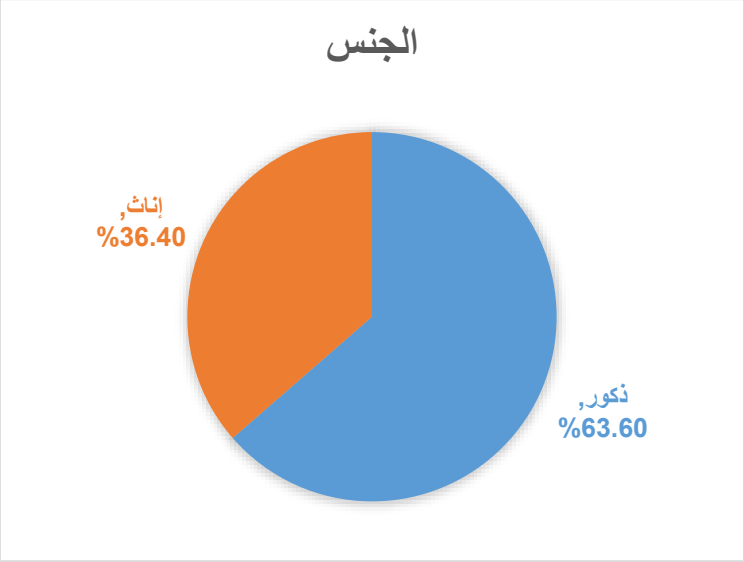
وبناءً عليه سيتم التعرف على التظاهرات السريرية لمتلازمة الصرع المعمم مع اختلاجات حرورية والعوامل المرتبطة بحدوث الصرع عند مجموعة الصرع.

أولاً: دراسة توزع العينة بحسب الجنس والعمر:

1- حسب الجنس:

الجنس	مجموعة الصرع	مجموعة FS المستمرة بعد عمر 6 سنوات	GEFS+	النسبة المئوية
ذكور	9حالات %60	5حالات %71.5	14	%63.6
إناث	6حالات %40	2 حالة %28.5	8	%36.4
المجموع	15	7	22	%100

جدول (1) توزّع العينة بحسب الجنس.



مخطط (1).

علاقة تطور الصرع مع الجنس:

الجنس	تطور الصرع			
	نعم		لا	
ذكور	9	%60	5	%71.5
إناث	6	%40	2	%28.5
P-Value=0.604				

جدول (2) يبيّن علاقة الجنس بتطور الصرع.

2- حسب العمر:

العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
	8 سنوات	3 سنوات و6 أشهر	3 سنوات	14 سنة

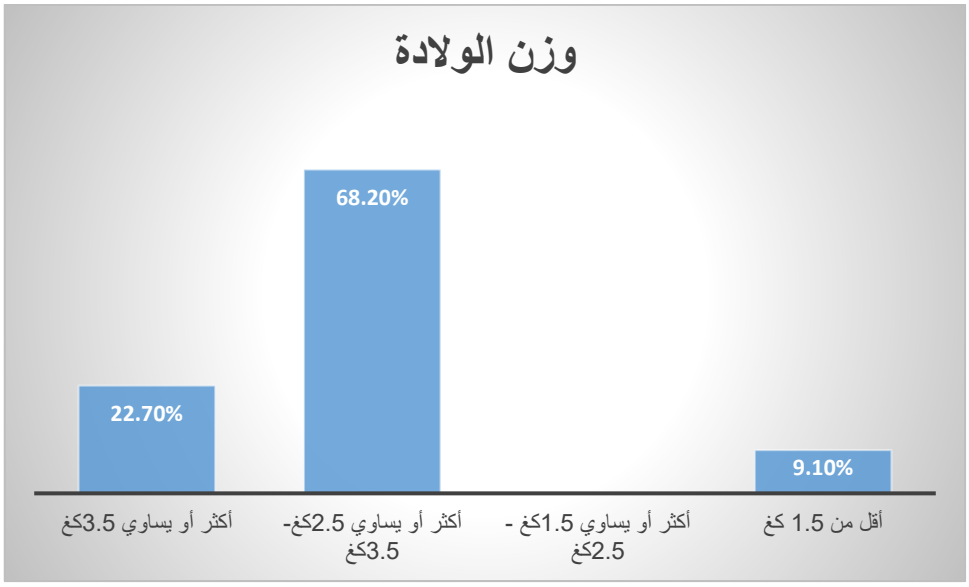
جدول (3) متوسط عمر العينة.

ثانياً: توزع العينة حسب وزن الولادة والعمر الحملي:

1-حسب وزن الولادة:

وزن الولادة	مجموعة FS	مجموعة الصرع	GEFS+	النسبة المئوية
أقل من 1.5كغ	0	2	2	%9.1
أكثر أو يساوي 1.5كغ –2.5كغ	0	0	0	%0
أكثر أو يساوي 2.5كغ –3.5كغ	6	9	15	%68.2
3.5كغ فأكثر	1	4	5	%22.7
المجموع	7	15	22	%100

جدول (4) توزّع العينة بحسب وزن الولادة.



مخطط(2).

علاقة وزن الولادة مع تطور الصرع:

وزن الولادة	تطور الصرع			
	نعم		لا	
أقل من 1.5كغ	2	%9.1	0	%0
أكثر أو يساوي 1.5كغ –2.5كغ	0	%0	0	%0
أكثر أو يساوي 2.5كغ–3.5كغ	9	%40.9	6	%27.3
أكثر أو يساوي 3.5كغ	4	%18.2	1	%4.5
P-Value=0.424				

جدول (5) يبيّن علاقة وزن الولادة بالصرع.

2-نسبةً للعمر الحملي:

العمر الحملي	العدد	النسبة المئوية
تمام حمل	22حالة	%100

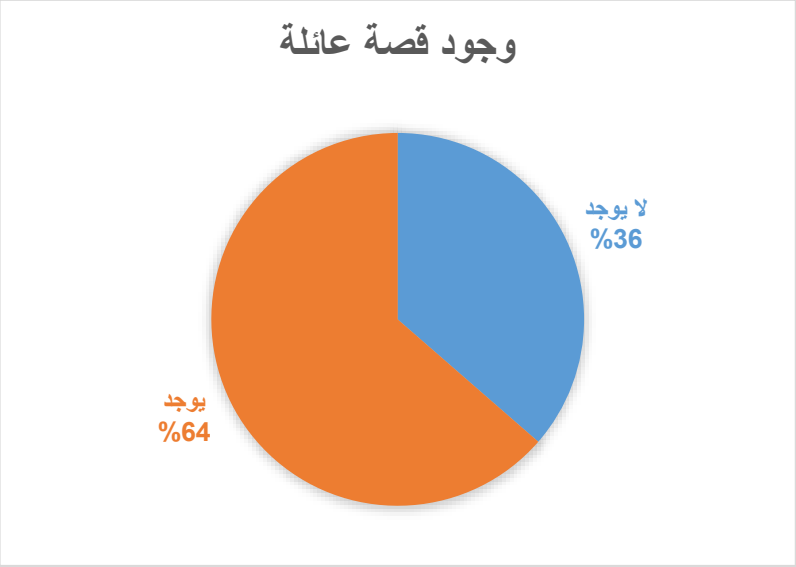
جدول (6) توزع العينة حسب العمر الحملي

ثالثاً القصة العائلية:

.

وجود قصة عائلية	مجموعةFS المستمرة بعد 6 سنوات	مجموعة الصرع	GEFS+	النسبة المئوية
لا يوجد	3	5	8	%36.4
يوجد	4	10	14	%63.6
المجموع	7	15	22	%100

جدول (8) توزّع العينة بحسب وجود قصة عائلة بين مجموعات الدراسة.



مخطط(3).

القصة العائلية الإيجابية	مجموعة الصرع	مجموعة FS المستمرة بعد عمر 6 سنوات	المجموع GEFS+	النسبة المئوية
اختلاجات حرورية	6	4	10	% 71.4
صرع	2	0	2	%14.2
اختلاجات حرورية وصرع	2	0	2	%14.2
المجموع	10	4	14	%100

جدول (9) توزّع العينة بحسب إيجابية القصة العائلية.

علاقة القصة العائلية مع تطور الصرع و العمر عند بدء تظاهر FS:

القصة العائلية	تطور الصرع			
	نعم		لا	
يوجد	10	%66.6	4	%57
لا يوجد	5	%33.3	3	%43
P-Value=0.665				

جدول (10) يبيّن العلاقة الإحصائية بين وجود القصة العائلية و تطور الصرع.

العمر عند بدء FS	القصة العائلية			
	إيجابية		سلبية	
اقل من 3سنة	13	%59.1	5	%22.7
اكبر من 3سنة	1	%4.5	3	%13.6
	p-Value=0.008			

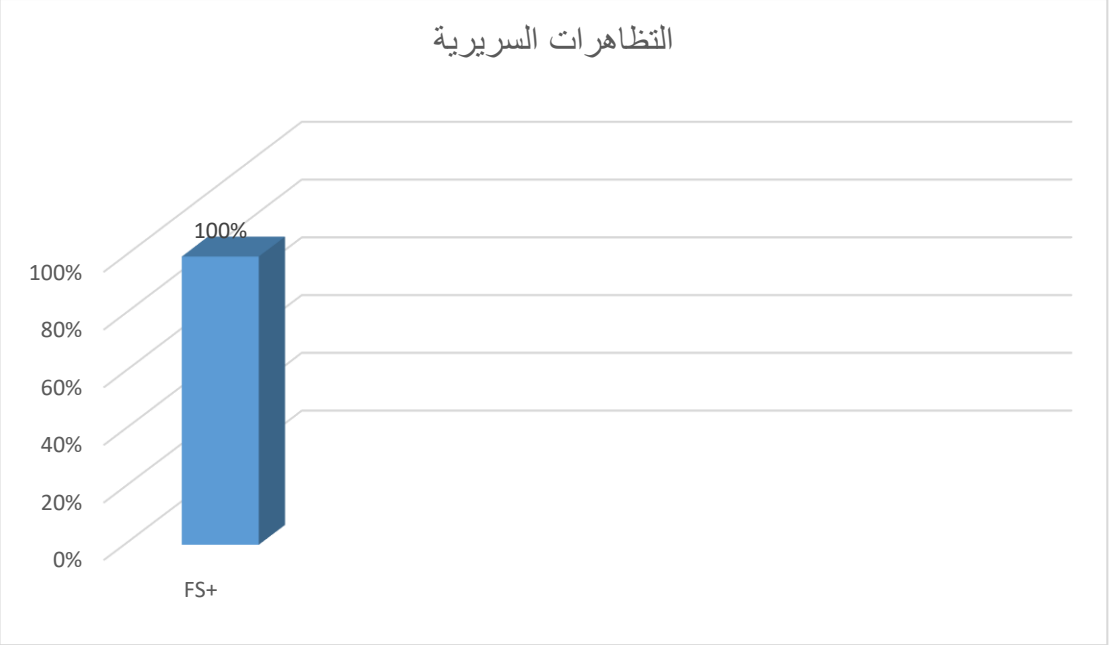
جدول(11) يبين العلاقة الإحصائية بين القصة العائلية الإيجابية وعمر بدء الاختلاجات الحرورية.

رابعاً: التظاهرات السريرية:

❖ لدينا 22 حالة GEFS+ تندرج جميعها ضمن التظاهرات السريرية ل FS+.

العينة	التشخيص	النسبة المئوية
22 حالة	FS+	%100

جدول (12) يوضح التظاهر السريري لحالات العينة.



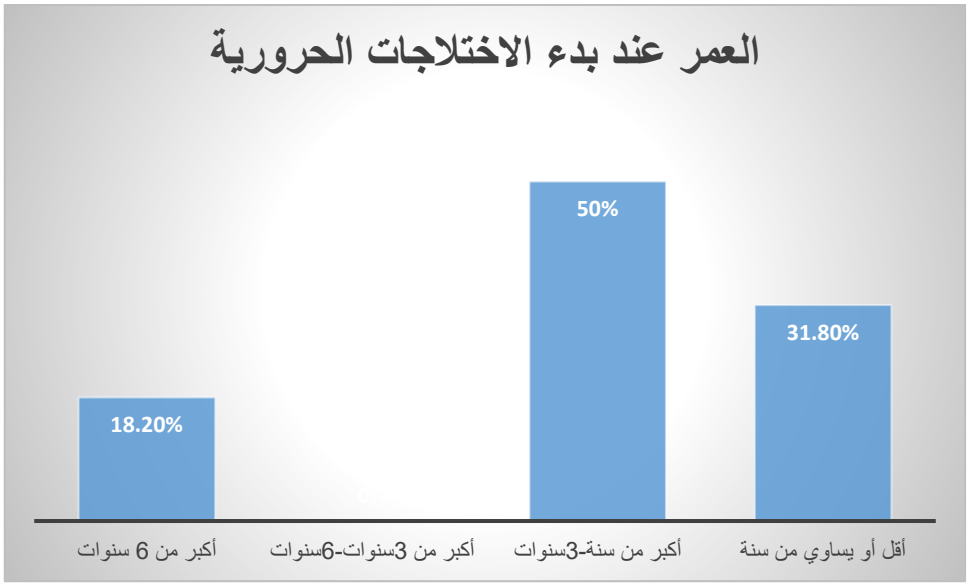
مخطط (4).

❖ مرحلة الاختلاجات الحرورية:

- من حيث بدء FS:

العمر عند بدء الاختلاجات	مجموعةFS المستمرة بعد عمر6 سنوات	مجموعة الصرع	مجموع حالات GEFS+	النسبة المئوية
أقل أو يساوي من سنة	1	6	7	%31.8
أكبر من سنة–3سنوات	2	9	11	%50
أكبر من 3سنوات–6سنوات	0	0	0	%0
أكبر من 6 سنوات	4	0	4	%18.2
المجموع	7	15	22	%100

جدول (13) توزّع العينة بحسب العمر عند بدء الاختلاجات الحرورية.



مخطط (5).

علاقة تطور الصرع مع العمر عند بدء الاختلاجات الحرورية:

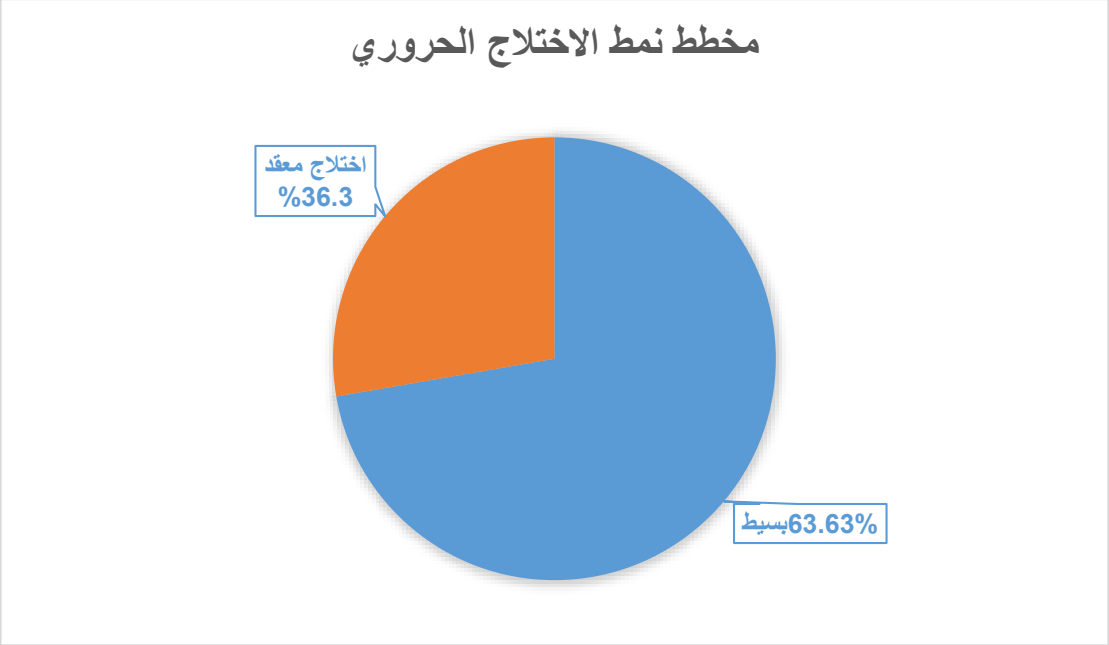
سن بدء الاختلاجات	تطور الصرع			
	نعم		لا	
أقل أو يساوي من سنة	6	%40	1	%14
أكبر من سنة–3سنوات	9	%60	2	%28.5
أكبر من 3سنوات–6سنوات	0	%0	0	%0
أكبر من 6 سنوات	0	%0	4	%57
P–Value=0.005				

جدول (14) يبيّن علاقة سن بدء الاختلاجات الحرورية وتطور الصرع.

- **من حيث نوع الاختلاجات الحرورية(بسيطة/معقدة):**

أنماط FS	العدد	النسبة المئوية
بسيط	14	%63.6
معقد	8	%36.36
المجموع	22	%100

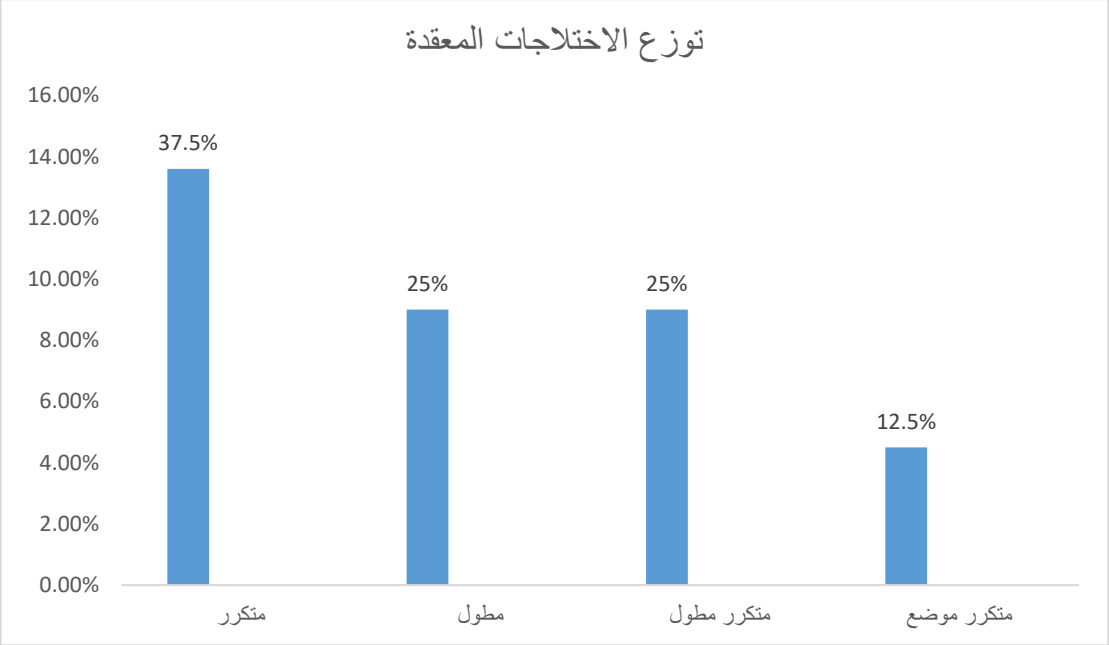
جدول (15) توزّع العينة بحسب نوع FS.



مخطط(**6**).

توزّع FS المعقد	العدد	النسبة المئوية
مطول>15د	2	%25
متكررخلال 24 ساعة	3	%37.5
متكرر مطول	2	%25
متكرر موضع	1	%12.5
المجموع	8	%100

جدول (**16**) توزّع حالات الاختلاج الحروري المعقد.

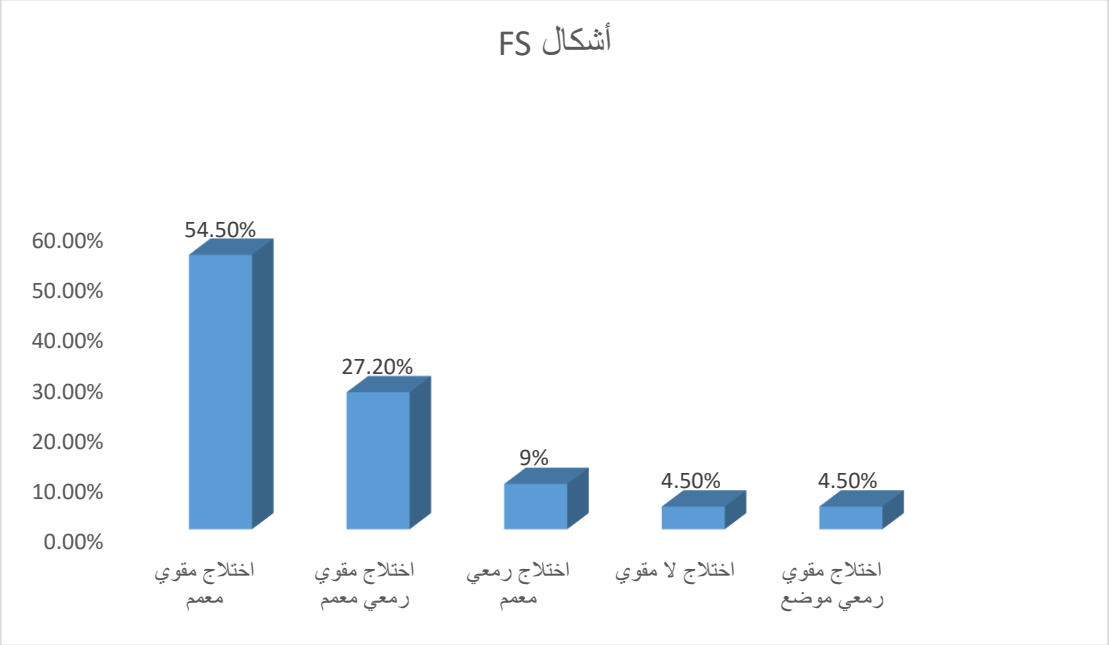


مخطط(7).

- **من حيث شكل الاختلاجات:**

نمط الاختلاج	شكل الاختلاج	عدد الحالات	النسبة المئوية	
معمم 21حالة	اختلاج مقوي معمم	12	%54.5	%95.4
	اختلاج مقوي رمعي معمم	6	%27.2	
	اختلاج رمعي معمم	2	%9.1	
	اختلاج لا مقوي	1	%4.5	
موضع	مقوي رمعي موضع	1	%4.5	
المجموع		22	%100	

جدول (17) توزّع العينة بحسب اشكال FS.



مخطط(8).

علاقة نوعFS مع تطور الصرع:

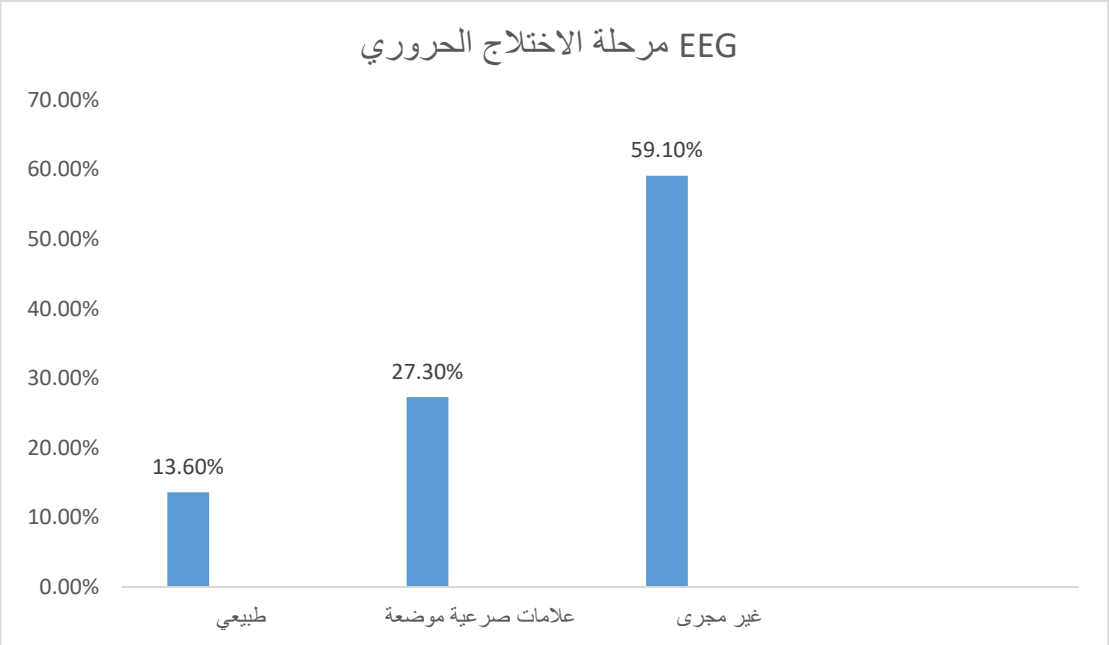
جدول (18) يبيّن علاقة نوع FS وتطور الصرع.

نوع FS	تطور الصرع			
	نعم		لا	
بسيط	11	%73	3	%42
معقد	4	%27	4	%57
P-Value=0.166				

- التخطيط الدماغي الكهربائي في مرحلة الاختلاجات الحرورية:

EEG	عدد الحالات	النسبة المئوية
طبيعي	3	%13.6
علامات صرعية موضعة	6	%27.3
غير مجرى	13	%59.1
المجموع	22	%100

جدول(19)يبين التخطيط الدماغي الكهربائي في مرحلة الاختلاج الحروري.



مخطط(9).

علاقة تطور الصرع مع موجودات EEG مرحلةFS :

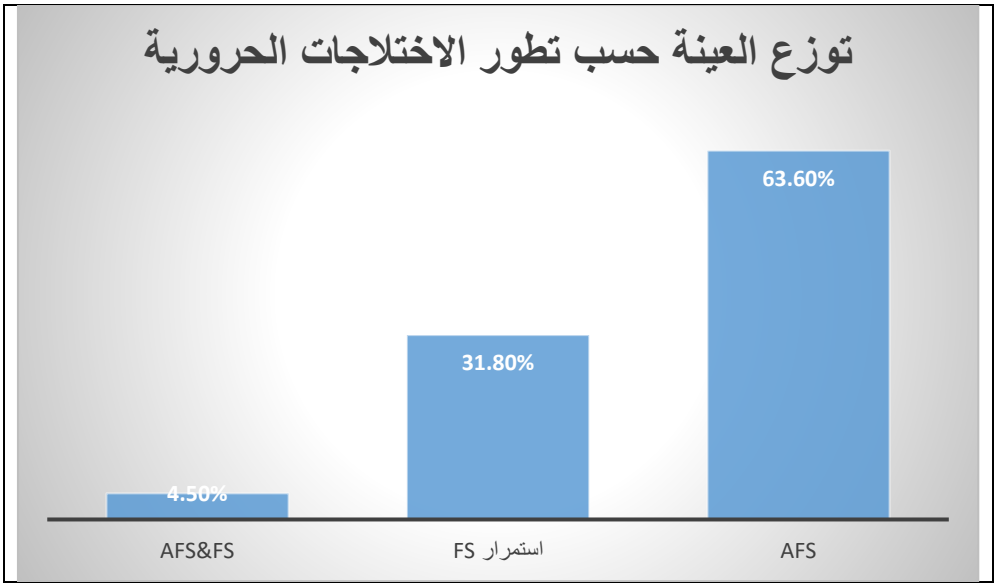
موجودات EEG(FS)	تطور الصرع			
	نعم		لا	
سوي	2	%22.2	1	%11.1
انفراغات موضعة	5	%55.6	1	%11.1
P-Value=0.571				

جدول (20) يبيّن علاقة تطور الصرع و(FS) EEG.

- **تطور الاختلاجات الحرورية:**

تطور الاختلاجات الحرورية	العدد	النسبة المئوية
ظهور نوب اختلاج لا حرورية aFS	14	%63.6
استمرار FS بعد عمر 6 سنوات	7	%31.8
FS&aFSمعاً	1	%4.5
المجموع	22	%100

جدول (21) توزّع العينة بحسب تطور الاختلاجات الحرورية.



مخطط(11).

- العمر عند ظهور الصرع:

متوسط العمر عند تطور الصرع	المتوسط	Min	Max
	3.5 سنة	سنة ونصف	9سنوات

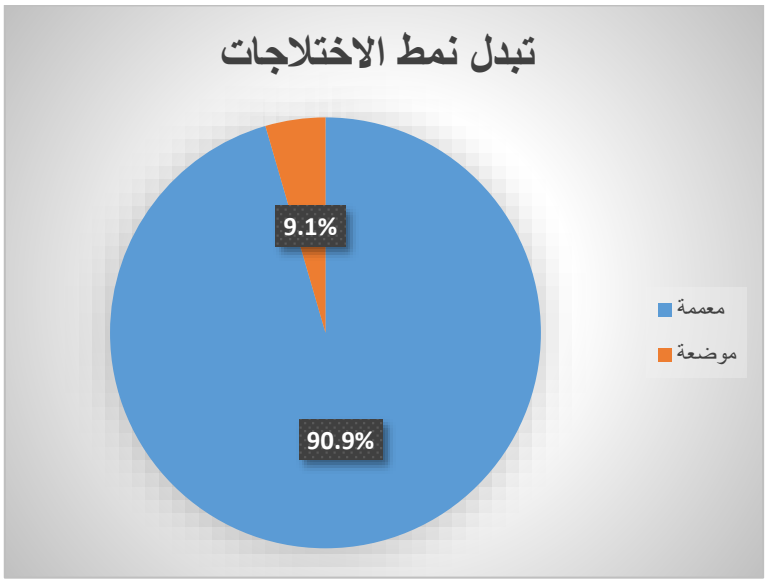
جدول (22) متوسط العمر عند تطور الصرع.

❖ مرحلة الصرع وFS بعد 6 سنوات:

هنا نبين تغير نمط الاختلاجات وشكلها لجميع حالات+GEFS كماهي موضحة بالجداول التالية:

نمط الاختلاجات	العدد	النسبة المئوية
معممة	20	%90.9
موضعة	2	%9.1
المجموع	22	%100

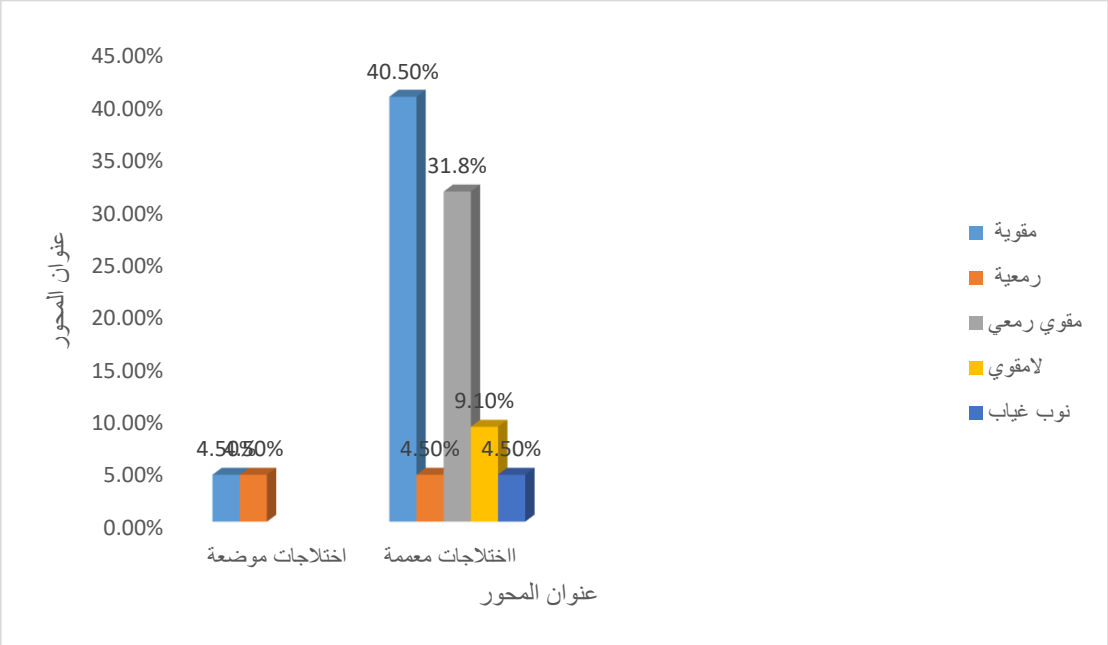
جدول (23) توزّع العينة حسب تطو الاختلاجات .



مخطط (12).

اشكال الاختلاجات		العدد	النسبة المئوية
معممة	Absence	1	%4.5
	Atonic	2	%9.1
	Clonic	1	%4.5
	Tonic	9	%40.9
	GTC	7	%31.8
موضعة	Clonic	1	%4.5
	tonic	1	%4.5
المجموع		22	%100

جدول (24) توزّع العينة بحسب تبدل اشكال الاختلاجات (بشكل مفصّل) عند تطور الصرع.



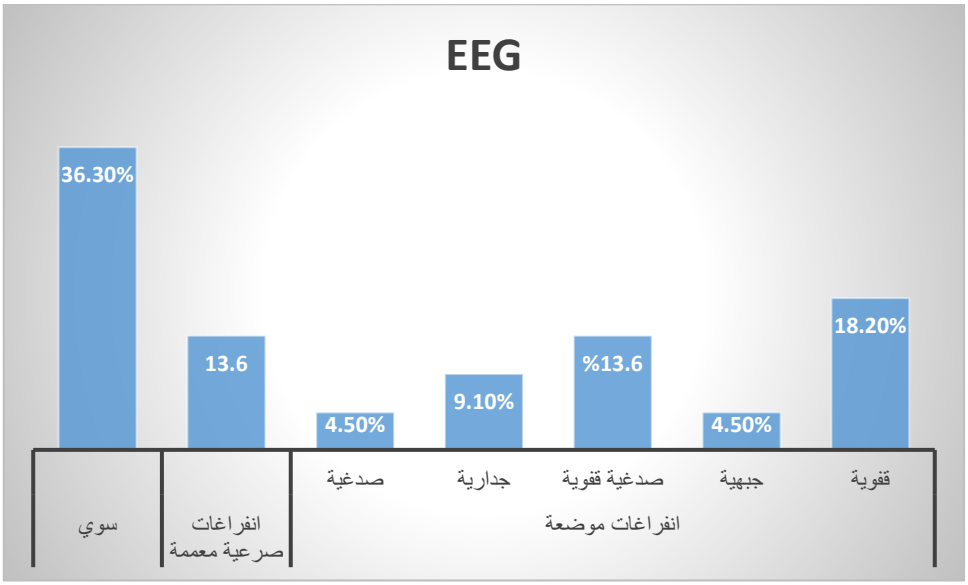
مخطط(13).

- التخطيط الدماغي الكهربائي 2 :

جميع حالات +GEFS تم توثيق نتيجة EEG بعد تطور الصرع أو وجود FS بعمر أكبر من 6 سنوات.

EEG FS+		العدد	النسبة المئوية
سوي		8	%36.3
انفراغات موضعة 11 حالة %50	قفوية	4	%18.2
	جبهية	1	%4.5
	صدغية قفوية	3	%13.6
	جدارية	2	%9.1
	صدغية	1	%4.5
انفراغات صرعية معممة		3	%13.6
المجموع		22	%100

جدول (25) توزّع العينة بحسبEEG .

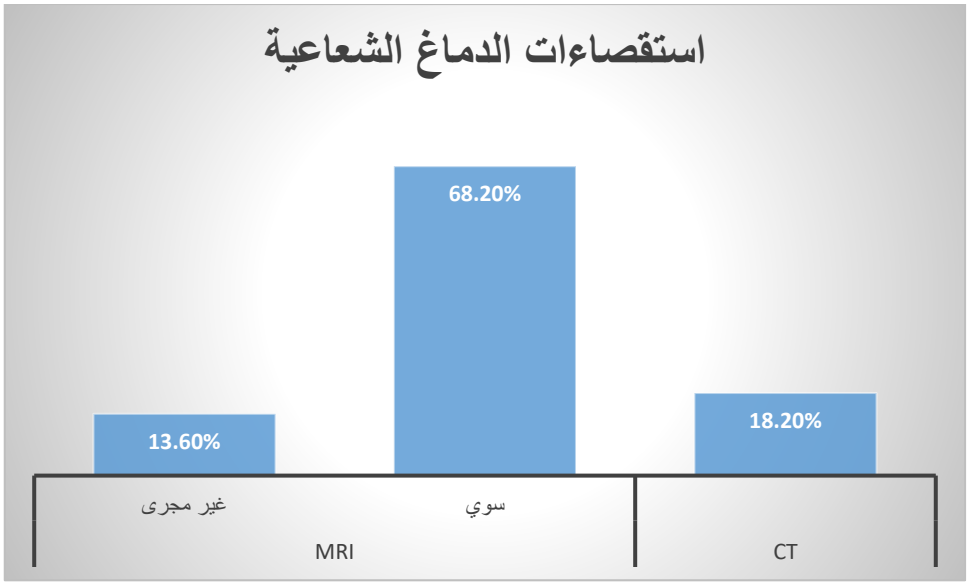


مخطط (14).

❖ **الاستقصاءات الشعاعية:**

استقصاءات شعاعية		النتيجة	العدد	النسبة المئوية
غير مجرى		-	3	%13.6
مجرى	MRI دماغ	سوي	15	%68.2
	CTدماغ	سوي	4	%18.2
المجموع			22	%100

جدول (27) توزّع العينة بحسب الاستقصاءات شعاعية.



مخطط(13).

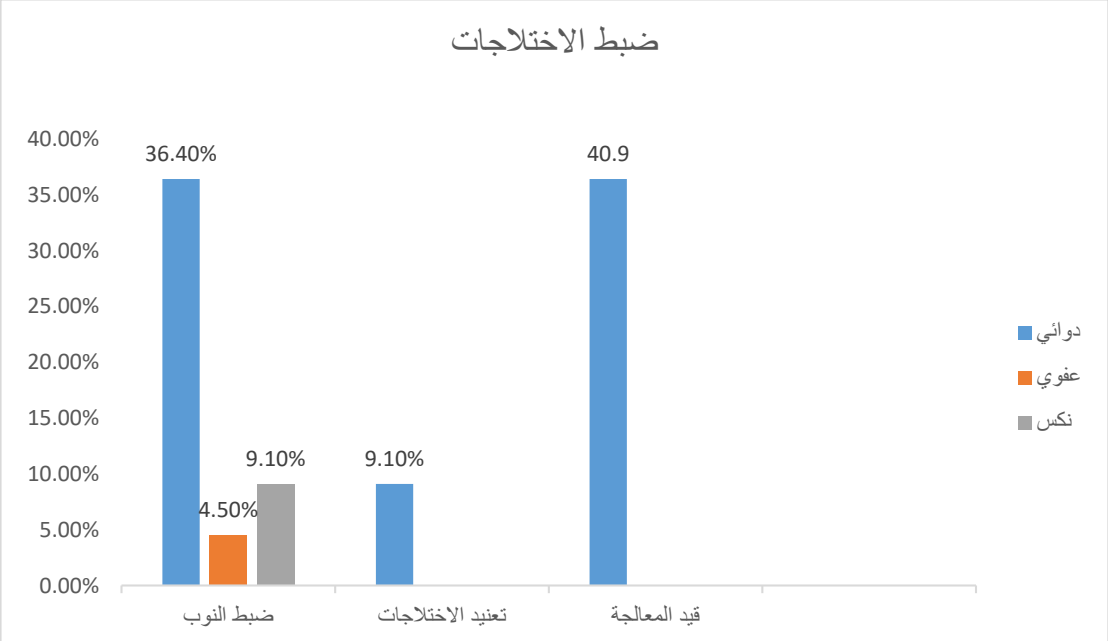
❖ **ضبط الاختلاجات:**

تم تصنيف العينة تبعاً لسير الاختلاجات ضمن مجموعات:

- ضبط الاختلاجات بحال توقف ظهورها لمدة سنتين على الأقل.
- قيد العلاج قبل مضي الفترة اللازمة للمعالجة.
- عدم استجابة: استمرار ظهور الاختلاجات رغم مضادات الاختلاج واسعة الطيف مع جرعات عظمى.
- النكس بحال ظهورها بعد فترة الاستجابة.

شكل ضبط الاختلاج	العدد	النسبة المئوية
ضبط دوائي	8	%36.4
ضبط بدون علاج	1	%4.5
تحسن ثم نكس	2	%9.1
قيد العلاج	9	%40.9
عدم استجابة	2	%9.1
المجموع	22	%100

جدول (26) توزّع العينة بحسب شكل ضبط الاختلاج.



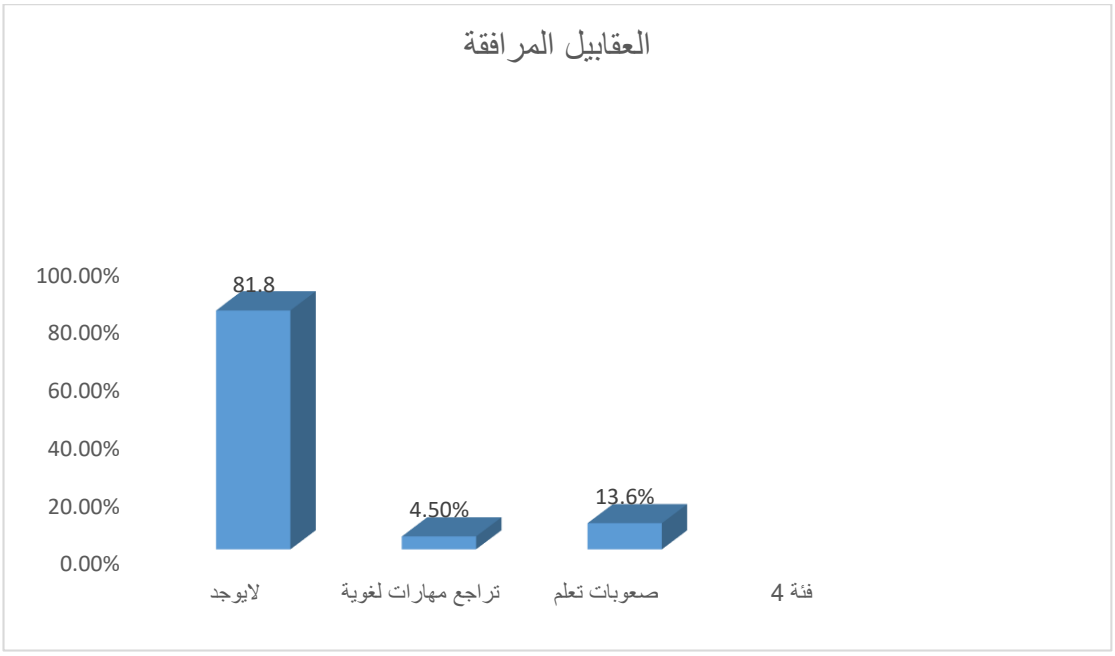
مخطط (12).

❖ **العقابيل العصبية المرافقة:**

تم توثيق الاضطرابات العصبية التي ظهرت لدى حالات +GEFSبعد بدء الاختلاجات من حيث تبدل التطور الروحي الحركي وتبدل الإدراك الملاحظ من خلال مهارات التعلم و الاستيعاب.

العقابيل		العدد	النسبة المئوية
لا يوجد		18	%81.8
يوجد	اضطراب النطق	1	%4.5
	صعوبات تعلم	3	%13.6
المجموع		22	%100

جدول (28) توزّع العينة بحسب وجود العقابيل.



مخطط (13).

الباب الثالث

المناقشة:

تمت الدراسة على 22 حالة GEFS+ وُصف فيها التظاهرات السريرية لمتلازمة الصرع المعمم مع اختلاجات حرورية، وبينت عوامل الخطورة لتطور الصرع عند مرضى.FS

- كانت نسبة الذكور ضمن الدراسة ترجح على الإناث (63.6% ذكور بينما الإناث 36.4%). أما بالنسبة لمجموعة الحالات التي طورت الصرع (60% ذكور بينما إناث 40%)، وبالنسبة لمجموعة FS المستمرة بعد عمر 6 سنوات (71.5% ذكور و28.5% إناث) وبالتالي النسب متقاربة، وكانت علاقة الجنس بتطور الصرع سلبية وهذا مشابه لنتائج الدراسة الكورية [26] والتي ضمت 249 حالة اختلاج حروري بينهم 25 حالة طورت الصرع (52%ذكور و48%إناث) ولايوجد علاقة بين الجنس و تطور الصرع.
- جميع حالات (GEFS+) في دراستنا كانت تمام حمل دون وجود حالات خداج بينها وبالتالي لم يكن ضمن عوامل الخطورة لمتلازمة الصرع المعمم ضمن الدراسة.
بالنسبة لوزن الولادة فقد تجاوز (2.5كغ) عند 91% من حالات العينة وكان أقل من (1.5كغ) عند 9.1% من الحالات، ومن خلال العلاقات الإحصائية لم يكن لوزن الولادة قيمة تنبؤية بتطور الصرع لدى مرضى الاختلاج الحروري.
- أما التطور الروحي الحركي والفحص العصبي فقد كان سوياً نسبةً للعمر لدى جميع حالات (GEFS+) قبل بدء ظهور الاختلاجات واستمر التطور العصبي ضمن مساره الطبيعي باستثناء حالة واحدة طورت تراجع المهارات اللغوية، وهذا التطور العصبي الجيد يوحي بالسير الحميد ل GEFS+.

- 63.6%من حالات GEFS+ التي أُدرجت في الدراسة حدثت بسياق متلازمة عائلية بينما 36.4% كانت الإصابة فيها فردية وقد تفسر بظهور طفرات جديدة لأول مرة لدى الأفراد.

- لدينا 5 حالات طورت الصرع بدون وجود قصة عائلية سواءً للاختلاجات الحرورية أو الصرع بينما 10حالات تطور لديها الصرع مع وجود قصة عائلية، وكانت نتيجة اختبار العلاقة الإحصائية بين حدوث الصرع و وجود القصة العائلية (سلبية)، بينما كان لوجود القصة العائلية دور هام في التظاهر الباكر للاختلاجات الحرورية بعمر أقل من 3 سنوات ويتضح ذلك من إيجابية اختبار العلاقة الإحصائية بين وجود القصة العائلية مع عمر تظاهر FS وبالتالي يوجد ارتباط بين القصة العائلية الإيجابية والبدء الباكر للاختلاجات الحرورية (بعمر أقل من 3 سنوات).

- التظاهرات السريرية للاختلاجات في متلازمة الصرع المعمم مع اختلاجات حرورية+:

- عينة الدراسة 22حالة +GEFS بدأت لديهم الاختلاجات بشكل اختلاجات حرورية استمرت لدى 7 منهم بعد عمر 6 سنوات بدون ظهور اختلاجات لاحرورية، بينما تطور لدى 15حالة اختلاجات غير حرورية، جميعها تندرج تحت تعريف +FS.
- أشيع التظاهرات السريرية ل +GEFS في دراستنا كانت +FS بينما بالدراسة الإيطالية[29] أشيع التظاهرات السريرية(+FS_FS) وذلك الاختلاف بسبب استبعاد حالات FS من دراستنا.
- 82% (18 حالة) من +GEFS بدأت لديهم الاختلاجات الحرورية قبل عمر 6 سنوات بعمر وسطي 19شهر (تراوح من 4 أشهر حتى 3 سنوات)، ولم يكن لدينا حالات بدأت اختلاجاتهم الحرورية بين (3-6) سنوات، بينما 18% (4 حالات) من +GEFS بدأت لديهم الاختلاجات الحرورية بعمر أكبر من 6 سنوات وبالمقارنة مع الدراسة الإيطالية كان متوسط عمر بدء FS 12 شهر.
- نجد قيمة هامة لعمر تظاهرFS وحدوث الصرع فنلاحظ من الجدول (14) ارتباط تطور الصرع عند الأطفال الذين بدأت اختلاجاتهم الحرورية بعمر 3 سنوات أو أقل بينما لم يحدث صرع لدى الأطفال الذين بدأت اختلاجاتهم بعد عمر 3 سنوات، كانت نتيجة اختبار العلاقة بين العمر عند بدء FS وتطور الصرع إيجابية وبالتالي تعد الاختلاجات الحرورية قبل عمر 3سنوات عامل خطورة لتطور الصرع.
- 36.3% من الاختلاجات الحرورية كانت معقدة بينما الاختلاجات الحرورية البسيطة شكلت 63.6%من الحالات.
- و كان اختبار العلاقة بين نوع الاختلاج الحروري (بسيط أو معقد) وتطور الصرع سلبياً، حيث لدينا 4 حالات فقط في مجموعة الصرع كانت اختلاجاتهم معقدة و4 حالات في مجموعة الاختلاجات الحرورية المستمرة بعد عمر 6 سنوات اختلاجاتهم معقدة أيضاً وبالتالي الاختلاج الحروري المعقد ليس له دلالة إحصائية مع حدوث الصرع لاحقاًويمكننا القول أن تطور الصرع غير مرتبط بنمط معين من الاختلاجات الحرورية.
- أشيع أشكال الاختلاجات الحرورية: المقوية المعممة (54%) بالمرتبة الأولى ثم المقوية الرمعية المعممة (27%) ثم الرمعية المعممة (9%) وبشكل أقل شيوعاً اللامقوية و كان لدينا حالة واحدة اختلاجاتها موضعة (4.5%).

- لدينا 9 أطفال فقط لديهم EEG موثق في مرحلة الاختلاج الحروري بينما 13 طفل لم يجروا التخطيط الدماغي الكهربائي آنذاك، وكانت موجوداتEEG في مرحلة FS: (13.6%)سوية، (27.3%) علامات صرعية موضعة بينما حالات الاختلاج الموضعة في هذه المرحلة واحدة فقط ، (59%)غير مجرى وذلك بسب عدم إجراءEEG بشكل روتيني لدى جميع حالات FS.

- بعد استثناء الحالات غير المجرية EEG كانت نتيجة اختبار وجود العلاقة بين موجودات التخطيط الدماغي الكهربائي في مرحلة الاختلاج الحروري وتطور الصرع لاحقاً سلبية، أي أن نتيجة EEG في مرحلة FS لا تفيد بالتنبؤ بالصرع مستقبلاً.
- كما ذكرنا سابقاً أن لدينا ضمن الدراسة 7حالات FS استمرت الاختلاجات الحرورية لديهم بعد عمر 6 سنوات بينما 15حالة طورت الصرع .
- العمر الوسطي لظهور الصرع 3.5 سنة (تراوح من عمر 1.5 سنة حتى 9 سنوات) ضمن مجموعة الحالات التي طورت الصرع و بالمقارنة بالدراسة الإيطالية كان العمر الوسطي 2سنة.
- أشيع أشكال الاختلاجات بعد مرحلة الاختلاج الحروري تشابه أشكال الاختلاجات في مرحلة FS (بالمرتبة الأولى الاختلاجات المقوية المعممة 40.9% ثم المقوية الرمعية المعممة31.8% و اللا مقوية 9%) مع ظهور +FS ونوب الغياب لدى حالة واحدة (4.5%) وحالتين+FS اختلاجاتهما موضعة (9.1%).
- نبين تغير نمط الاختلاجات وشكلها لحالات +GEFS: حالتان تغيرت اختلاجاتهما من مقوي معمم إلى نوب غياب عند إحداهما ونوب لامقوية عند الأخرى، حالتان من الاختلاجات المعممة أصبحت موضعة بنفس شكل الاختلاج، بينما حالة الاختلاج الحروري المقوية الرمعية الموضعة أصبحت لامقوية بشكل معمم، وتبدلت حالة الاختلاج اللامقوي المعمم لتصبح مقوي رمعي معمم.
- أما تبدل موجودات EEG بعد مرحلة FS فإن 50% من حالات +GEFS لديهم انفراغات صرعية موضعة على EEG بينما حالات الاختلاج الموضعة اثنتين فقط وقد تفسر هذه النتيجة بأن قسم من الاختلاجات تبدأ بشكل موضع لكنها تحدث تتعمم ثانوي، و13% انفراغات صرعية معممة، 36% كانت الموجودات طبيعية وهذه النتائج تختلف عن دراسة الإيطالية حيث EEG أجري لـ10 حالات 6 منهم كان لديهم ذرى موجات معممة، 2 طبيعي، 2 موجودات موضعة (1 موجات حادة بالمنطقة الصدغية والأخرى موجات حادة بالمنطقة الجبهية).
- ضمت العينة 19 حالة أجرت دراسة شعاعية (مرنان دماغ أو طبقي محوري) و3حالات لم يكن لها القدرة المادية لإجراء التصوير الشعاعي، نتيجة الدراسة الشعاعية كانت سوية لدى جميع الأفراد الذين أجروا التصوير الشعاعي ويشكلون 86.4% من العينة.

- وبالنسبة لسير اختلاجات +GEFS فإن:

حالتين فقط (9%) كانت اختلاجاتهم غير مستجيبة لمضادات الاختلاج، إحداهما بدأت الاختلاجات لديها بشكل مقوي رمعي معمم حرورية قبل عمر 6 أشهر ثم أصبحت لا مقوية أحياناً دون ترفع حروري مرافق، وغير مستجيبة على مضادات الاختلاج واسعة الطيف، تحدث بتواتر مرة أسبوعياً، موجودات EEG في البداية كانت طبيعية ثم أصبحت انفراغات ذرى موجات معممة و MRI الدماغ طبيعي لديها وقد تماشى سريرياً مع MAE، والأخرى بدأت لديها اختلاجات حرورية مقوية رمعية موضعة بعمر4 أشهر لتصبح لاحقاً متناوبة مع اختلاجات معممة لاحرورية وأحياناً فقد مقوية وغير مستجيبة على المعالجة الدوائية تحدث نوبتين شهرياً، التخطيط الدماغي الكهربائي انفراغات صرعية جبهية تبدلت إلى انفراغات صرعية صدغية قفوية ثنائية الجانب MRI الدماغ طبيعي و طورت تراجع المهارات اللغوية وتتماشى مع Dravet syndrome.

بينما حالتين أيضاً (9%) نكست اختلاجاتهم بعد إيقاف مضاد الاختلاج.

وبالمقابل (36.4%) ضبطت اختلاجاتهم بالمعالجة الدوائية و حالة واحدة (4.5%) حدث لديها ضبط الاختلاجات بدون علاج، باقي حالات العينة ضمن فترة العلاج.

- تم توثيق الاضطرابات العصبية التي ظهرت لدى حالات +GEFS بعد بدء الاختلاجات من حيث تبدل التطور الروحي الحركي وتبدل الإدراك الملاحظ من خلال مهارات التعلم و الاستيعاب :

(81.8%) لم يكن لديهم أي اضطرابات عصبية مرافقة مما يدل على السير الحميد +GEFS، حالة واحدة طورت تراجع بالنطق وهي حالة Dravet syndrome، 3حالات تطور لديهم صعوبات تعلم واستيعاب حسب ملاحظة والديهم إحداها اختلاجات مقوية معممة والثانية اختلاجات رمعية معممة وكلاهما موجودات التخطيط الدماغي الكهربائي طبيعية، الحالة الثالثة اختلاجات مقوية رمعية معممة ولديها انفراغات صدغية قفوية ثنائية الجانب.

التوصيات:

- متابعة حالات الاختلاج الحروري بشكل دوري خاصةً ذات البدء قبل عمر 3 سنوات، مع توثيق الإصابات العائلية بشكل مفصل لإجراء دراسة أكبر تضم جميع أفراد العائلة المصابة.
- في دراستنا لم نتمكن من إجراء دراسة جينية لأفراد العينة بسبب وجود العديد من الطفرات المسؤولة والتي تحتاج لمراكز بحوث متطورة لكشفها إضافةً إلى أن الطفرات قد لاتكشف في جميع الحالات ففي عدة دراسات عالمية كانت نسبة الحالات التي تم التعرف فيها إلى الطفرات المحدثة ضئيلة، لذلك نأمل إجراء فحوص جينية بالمستقبل لكشف المورثات المصابة والطفرات الشائعة لدينا.
- إجراء دراسة مستقبلية لمتابعة الحالات بشكل أطول لتحديد عمر هجوع الاختلاجات.
- تطور صرع بعد الاختلاج الحروري ذو سير حميد ويتضح ذلك من ناحية الإنذار الجيد وضبط الاختلاجات.
- طمئنة الأهل مع المتابعة الدورية للأفراد المصابين.

References:

1.Mohamad A . Mikati and Dmity tachapyjnikovo .Nelson Essentials Of Pediatrics 21 Edition: Seizures 2019 ;3086-3099.

2.Shinaar S, Berg AT, O Dell c, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in cohort of children prospectively followed from time of their first unprovoked seizure.Ann Neurol 2000; 48:140-7.

3. Hauser Wa .The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. Epilepsia 1994;35 Suppl2:S1-6.

4. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. Agenetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes.Brain1997; 120(pt3):479-90.

5. Scheffer IE, Berkovic S,Capovilla G,Connolly MB,French J, GuilhotoL,et al. ILAL classification and Terminology. Epilepsia 2017;58:512-21.

6. Yue-hua zhang; Rosemary Burgees,Malone JP, et al.Genetic - epilepsy with febrile Seizures Plus : Refining the spectrum Neurology . 2017,89:1210-1219.

7.Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC, Harkin LA, Hodgson BL,et al. GABRD encoding aprotein for extra-or peri-synaptic GABAA receptors issusceptibility locus for generalized epilepsies. Hum Mol Genet.2004;13:1315-9.

8. Kenneth A Myers, Ingrid E Scheffer, Samuelf Berkovic, ILAE Commission Epileptic Disorders 2018,20(4),232-238.

9. Y Tian ,C Hou,XY Yang,YL Ma, BB Cao, XJ Zhonghua er ke za zhi=Chinese journal of pediatrics 2019, 57(3),206-210.

10. Mulley JC,Hodgson B,McMahon JM,IonaX,Bellows S,Mullen SA, et al.Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome .Epilepsia 2013;54:e122-126.

11. Stacey BB Dutton ,Karoni Dutt,Ligia A Papale,Sandra Helmers,Alan L Goldin , Anderw Escayg : Experimental neurology 2017,293,159-171.

12. Singh R,Andermann E,Whitehouse W,HarveyA,Keene D,Seni M,Crossland K,Andermann F, Berkovic S, Scheffer I."Sever myoclonic epilepsy of infancy :Extended spectrum of GEFS+"Epilepsia (2001). 42(7):837-44.

13.Meadows L, Malhorta J,Loukas A,Thyagarajan V, Kazen-Gillespie K,"Functional and biochemical analysis of a sodium channel beta 1 subunit mutation responsible for generalized epilepsy with febrile seizures plus type 1 "(2002).22(24):10699-709.

14.Lucas P,Meadows L,Nichollas J, Ragesdale D<"An epilepsy mutation in the beta1 subunit of the voltage-gated sodium channel results in reduced channel sensitivity to phenytoin"Epilepsy Res (2005).64(3):77-84.

15.Ito M, Yammakawa K, Suagawara T, Hirose S, Kaneko s,"phenotypes and genotypes in epilepsy with febrile seizures plus"Epilepsy Res (2006).70(2-3suppl):199-205.

16. Wallace R, Wang D,Singh R, Scheffer I, George a,Phillips H,Saar K, Ries A, Johenson E, Berkovic S, Mulley J, "Febrile seizures and and generalized epilepsy associated with a mutation in the NA+-channle SCN1B gene" (1998).Nat Genet.19(4):366-70.

17.Niedermeyer E;da Silva F.l. Electroencephalography:Basic Principles,clinical Applications,and Related Field.Lippincott Williams & Wilkins.(2004).

18. Chernecky, Cynthia C ; Berger, Barbara J. Laboratory tests avd diagnostic procedures(6th ed) .(2013).

19. Abou-khalii B , Ge Q ,Desai R ,et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus. Neurology.2001;57(12):2265-2272.

20.Camfield p,Camfield C,Febrile seizures and genetic epilepsy with febile seizures plus.epileptic Disord (2015) .17:124-33.

21.Scheffer I,Berkovic S.Generalized(Genetic)epilepsy with febrile seizures plus. In:Engel JJ,Pedley T(Eds.) Epilepsy:a comprehensive Textbook.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkin,(2008).pp.2553-8.

22.Ceulemans B,Boel M,Claes l,et al. Severe myoclonic epilepsyin infancy:toward an optimal treatment.J Child Neurol(2004) .19:516-21.

23.Chiron C, Marchand MC,Tran A.et al.Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group.Lancet Nov (2000)11;35:1638-42.

24.Oguni H. Symptomatic epilepsies Imitating idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia 46(2002).(suppl9):84-90.

25. Sheffer IE,Harkin LA, Grinton BE, et al. temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations(2007).130:100-9.

26.Sang Hyun Lee, Jung HYe Byeon , Gun Ha Kim, Baik-Lin Eun, Department of pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul , Korean J Pediatr 2015;59(2):74-79.

27. Spir D, Leitner Y, Harel S.Unprovoked seizures after complex febrile seizures. Brain Dev 2000;22:484-6.

28. Yyu-Hua Zhag, Georgie C. glubb , Katherine L. Helbig. Genetic epilepsy with febrile seizures plus ;Neurology article.19 September 2017;89(12).

29.Paolo Bonanni,Michela Malcarne ,Francesca Moro, Pierangelo Veggiotti, Daniela Buti. Generalized Epilepsy With Febrile Seizures plus :clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A,SCN1B and GABRG2 gene mutations. Epilepsia 2004.

30. Myers KA, Burgess R, Afawi Z, et al. De novo SCN1A pathogenic variants in the GEFS+ spectrum: Not always a familial syndrome. Epilepsia (2017): 58: e26-e30.

31. Brunklaus A, Ellis R, Stewart H, Aylett S, et al. Homozygous mutations in the SCN1A gene associated with genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome in 2 families. Eur J Paediatr Neurol (2015);19: 484-488.

32. Møller RS, Wuttke TV, Helbig I, et al. Mutations in GABRB3: From febrile seizures to epileptic encephalopathies. Neurology (2017): 88: 483-492.

33. Hesdorffer DC, Benn EK, Bagillia E, et al. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. Ann Neurol (2011).70: 93-100.

34. Annegers JF, Hauser WA, Shirto S, Kurland LT: Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. N Engl J Med . (1987) :316: 493-498.

35. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ: The role of inflammation in epileptogenesis. Neuropharmacology . (2013):69: 16-24.

36. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. (2014): Safety of vaccines used for routine immunization of US children: a systematic review. .Pediatrics 134: 325-337