الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأطفال

دراسة الإنذار والأسباب في متلازمة الاختلاجات الشقية والخزل الشقي /متلازمة الصرع مع الاختلاجات الشقية والخزل الشقي

Prognosis and Etiologies of Hemiconvulsion–Hemiplegia Syndrome / Hemiconvulsion–Hemiplegia Epilepsy Syndrome

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض العصبية عند الأطفال أعد في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق

إعداد الطالبة:

نهى محمود حسن

بإشراف:

أ.م.د. سمير بقلة

كلمة شكر

أشكر الله تعالى وأحمده , ومن بعده أتوجه بالشكر والامتنان إلى أساتذتي الكرام وأخص بالشكر الأستاذ سمير بقلة الذي تكرم علي بالإشراف على هذه الدراسة ومنحني الكثير من الوقت والجهد وكان لي السند العلمي.

إهداء خاص

إلى عينيك الراحلتين في الأفق البعيد.. إلى ابتسامتك البراقة بالأمل.. إلى لطف الحياة في يديك.. إلى اشتياقي الأبديي .. إلى أخي علي

ماأجمل الدنيا لو كانت بأحكام قلبك ولون عينيك .. إليك أبي

أعلم أن كل شيء سيكون على خير مايرام لأنك معي .. إليك أمي

إلى من أتمنى لها حلو الحياة .. أختي لمى

إلى ذلك العقل الاحتمالي الواعد بالكثير .. أختي ربا

إلى الملاك الذي لم يفارقني ..إلى قلبك الأبيض ..إلى عظيم الأمل في يديك .. إليك وعد

إلى مسك الأيام وروعة الأحلام .. صديقتي الصغيرة شام

جدول المحتويات:

الدراسة النظرية	4
المقدمة	5
الوبائيات	5
المظاهر السريرية	6
الأسباب وعوامل الخطورة	8
الآلية المرضية	11
الاستقصاءات	16
التشخيص التفريقي	23
التدبير	24
الإنذار	25
الدراسة العملية	27
خلفية البحث	28
طريقة البحث	28
جمع النتائج وتحليلها	37
مناقشة النتائج	62
الاستنتاجات	63
دراسات المقارنة	64
التوصيات	70
المراجع	71

الدراسة النظرية

المقدمة Introduction :[1][2][3][4][5][6][7][8][9]

هي متلازمة نادرة لكنها خطيرة تظهر غالباً عند الأطفال بأعمار أقل من 4 سنوات على شكل حالة صرعية اختلاجية طويلة الأمد أحادية الجانب في سياق مرض حروري يتلوها خزل شقي .

تم وصفها لأول مرة من قبل Gastaut عام 1957 . وتم إعادة إدخال مصطلح HHE كمتلازمة في التقرير المنشور ل ILEA .

كان التعرف على هذه المتلازمة منذ عام 1827 حيث وصف Bravais النوب الشقية المتبوعة بخزل شقي ,ثم جاء Voisin عام 1897, وفي عام 1885 ميز Pierre Marie من بين نوب الرضع "الشلل الدماغي الشقي عند الرضع في المرض الإنتاني – Cerebral infantile hemiplegia of infectious disease "

ذكر تقرير بعام 1927 ل Ford و Schaffer إمكانية وجود سبب وعائي للمتلازمة. عزيت بعض الحالات لالتهاب الدماغ الحاد وفي عام 1955 ذكر Bernheim خثار الأوردة الدماغية كسبب مؤهب.

الوبائيات Epidemiologies :[2][3][4][9][10][11][12][13]

معدل حدوث وانتشار المتلازمة غير معروف.

ذكر في أحد التقارير أن معدل حدوثها قد تراجع من 7.7 إلى 1.64 لكل 10000 طفل تحت عمر 5 سنوات .

تم ذكر أكثر من 50 حالة خلال العشرين سنة الأخيرة.

يلاحظ هذا التراجع خاصة في الدول ذات العناية الإسعافية المتطورة حيث التدبير الفعال للحالة الصرعية بالإضافة إلى تشجيع استحدام البنزوديازيبينات لعلاج الاختلاجات الحرورية (مع دخول البنزوديازبين الوريدي والشرجي للحياة العملية في بداية الستينات من القرن الماضي) لأن العلاج الباكر للنوب الطويلة يخفض حدوث العقابيل الحركية والصرع المرافق .

يبين الجدول رقم (1) التناقص الواضح في حدوث هذه المتلازمة بين عامي 1967 – 1978 .

Table 1. The progressive disappearance of the HHE syndrome: Geneva statistics

Year	Children under 5 years in the general population	Number of HH syndromes observed per 10,000 children
1967	7.49	7.77
1968	7.36	6.49
1969	5.66	3.82
1970	6.68	2.74
1978	5.38	1.64

الجدول رقم (1)

85% من الحالات تحدث بين عمر 6 شهر و 4 سنة.

ذروة الحدوث بين عمر 5 شهر و 2 سنة ,أصغر عمر ذكرت فيه الإصابة كان 1.5 شهر.

نادراً ماتحدث بعد عمر 4 سنوات.

حدوثها متساو بين الجنسين.

المظاهر السريرية Clinical features :[1][2][3][9][10][13][14][15][16][17][18]

تتألف المتلازمة من المتواليات التالية:

1- نوب اختلاجية تؤثر حصراً أو بشكل مسيطر على شق واحد من الجسم يتبعه مباشرة
2- خزل شقي رخو لمدة مختلفة في الجانب نفسه يصبح تشنجياً بعد فترة من الزمن ولاحقاً يتطور
3- صرع مع نوب جزئية.

معظم الأطفال يكون التطور والنمو طبيعياً لديهم قبل النوب.

المرحلة الأولى متلازمة HH :

تبدأ المتلازمة بشكل نموذجي بحالة صرعية أحادية الجانب رمعية غالباً تستمر لأكثر من 24 ساعة في حال عدم علاجها وقد لاينتبه أحد لبدء النوبة حيث يجدون الطفل بحالة اختلاج في السرير. ومن الممكن أن تنتقل من جانب إلى آخر و/أو أن تصبح معممة لكن تبقى مسيطرة في جهة واحدة.

شكل النوب: جزئية بسيطة 33% ,جزئية مع تعمم ثانوي 20% ,نوب متكررة من الحالة الصرعية 10%

كما ذكرت حالات بدأت باختلاج مقوي رمعي معمم.

قد تترافق النوب أو يسبقها انحراف في الرأس أو العينين لجهة واحدة ,اضطراب وظيفة ذاتية (فرط إلعاب ,زرقة...) ,تبدل وعي (تأثر الوعي غير ثابت).

قد تترافق النوب الأولى بترفع حروري بسبب إنتاني شائع (التهاب أذن ,إنتانات أنفية بلعومية...). كما ذكرت نوب متكررة حرورية أو لاحرورية منذ فترة الرضاعة.

يتلو النوبة مباشرة خزل شقي رخو شديد يؤثر بشكل مسيطر على الوجه والطرف العلوي (ثم يصبح تشنجياً مع الوقت) ويستمر مدة أسبوع على الأقل . في حال كانت النوب منتقلة من جانب إلى آخر فإن جهة الشلل تكون بجهة سيطرة النفضات الرمعية.

يبقى الخزل الشقي مدى الحياة في معظم الحالات مع علامات شناج ونادراً مايتراجع كلياً مع بقاء درجة من الشناج والعلامات الهرمية.

النوب الأولى هي نوب عرضية "Symptomatic seizures" وليست صرعاً.

المرحلة المتأخرة متلازمة HHE :

تحدث النوب المتكررة غير المحرضة عند 85% من المرضى خلال 3 سنوات من مرحلة HH الأولى (وسطياً 1–2 سنة).

وفي مرجع آخر ,ثلثي إلى ثلاثة أرباع المرضى بعد شهر إلى سنوات (وسطياً 1–4 سنة مع حد أعلى 15–20 سنة) من توقف النوب وفي هذه المرحلة يكون الصرع معنداً على الأدوية.

أظهرت دراسة شملت 37 مريضاً بالغاً باستخدام تخطيط الدماغ المجسم stereo–EEG أن معظمهم يعاني من أشكال مختلفة من النوب من بؤر متعددة ,كما أظهر التخطيط بين النوب انفراغات متعددة البؤر على شكل ذراً وموجات حادة.

تكون النوب بؤرية تنشأ غالباً من المنطقة الصدغية أو من عدة بؤر ضمن نصف الكرة المخية المصاب مع أو دون تعمم ثانوي. وقد تكون النوب الجزئية المعقدة هي النوب الوحيدة أو تترافق مع اختلاجات حركية رمعية تشبه المرحلة الأولى وتختلف عن تلك ذات المنشأ الرولاندي.

بعض الأطفال يعانون من أذية روحية عقلية.

قد نجد حبسة كلامية أو اضطراب ساحة بصرية.

الأسباب وعوامل الخطورة Etiologies and risk factors :

(1)(2)(3)(8)(9)(17)(18)(19)(20)(21)(22)(23)(24)(25)(26)(27)(28)

اعتبر Gastaut في عام 1957 أن متلازمة HHE مرتبطة بأسباب محددة عند 46% من الحالات وهذه الأسباب هي: رضوض الدماغ ,ضمور بسبب اعتلال معوي ,أمراض إنتانية (التهاب سحايا ,التهاب أذن ,إنتانات رئوية), وفي 54% الباقية لم يحدد سبب واضح , وفي عام 1976حدد Vivaldi الأسباب عند 87% من الحالات ولم يحدد السبب عند 13% الباقية وعند 25% من الحالات ذكر قصة ترفع حروري في سياق إنتان لانوعي. يفسر مثل هذا الاختلاف بأن Gastaut لم يستطع جمع معلومات كافية في بعض الحالات بما يخص العوامل المسببة.

أكدت مجموعة من التقارير في بداية السبعينات أن متلازمة HHE لا تختلف عن الاختلاج الحروري السليم من حيث الأسباب والوبائيات وهذه الاختلاجات يمكن وضعها تحت تصنيف الاختلاج الحروري المعقد.

درس Aicardi و Chevrie عام 1970 الحالة الصرعية عند 239 طفلاً بين سن الرضاعة وعمر 15 سنة وتم تصنيفهم إلى مجموعتين symptomatic و cryptogenic تضم الأخيرة 67 مريضاً تظاهروا بحالة صرعية حرورية ,28 منهم مع خزل شقي متبقي (متلازمة HH) .

تحدث الحالة الصرعية الحرورية عند الأطفال بين عمر 6 شهر – 3 سنة ,وبتحليل المعطيات من قبل Aicardi و Chevrie اعتبرا هؤلاء 67 مريضاً حالة صرعية حرورية كاختلاط للاختلاج الحروري "الحالة الصرعية الخفية الحرورية هي التعبير الأشد للاختلاج الحروري وتختلف عن الاختلاجات الحميدة القصيرة الشائعة في شدتها وطبيعتها" , واعتبرا أن الصرع والعقابيل العصبية قد تكون اختلاطاً مباشراً للاختلاج ,وبطريقة مشابهة أكد Lennox–Buchtal عام 1973 أنه في حالات الاختلاج الحروري البؤري طويل الأمد يوجد عامل خطر مؤهب للعقابيل العصبية والعقلية بالإضافة لتطور الصرع.

أكدت الدراستان السابقتان على أهمية البدء المبكر بالعلاج للاختلاجات الحرورية مع أهمية الوقاية من الحالة الصرعية الحرورية عند الأطفال ذوي الخطورة.

درس Ounstedt عام 1966 (100) طفل مصاب بالصرع الصدغي ,32 منهم تظاهروا باختلاج حروري طويل ,وافترض وجود مؤهبات جينية للاختلاج الحروري الطويل المتبوع بصرع الفص الصدغي.

درس Roger عام 1972 مجموعة من الأطفال المصابين بخزل شقي منذ الرضاعة وصنفهم إلى symptomatic HH و idiopathic HH (أي الذين اعتبرهم كاختلاط للاختلاج الحروري) ,وكانت معايير تمييز الأخيرة مايلي:

1- عامل مسبب شائع للترفع حروري.
2- غياب السبات الطويل وغياب أي أعراض عصبية عدا الخزل الشقي وغياب العلامات الشعاعية أو البيولوجية التي تشير لسبب محدد.
3- عقابيل عصبية شعاعية مختلفة (15% لديهم تصوير الدماغ الغازي طبيعي pneumoencephalography ،5% توسع بطينات شامل ,5% توسع بطينات أحادي الجانب أو قطعي ,لايوجد كيسات أو خثار).
4- يشابه الصرع المتأخر صرع الفص الصدغي بينما في symptomatic HH يحدث الصرع في وقت أبكر وقد يظهر مع تعمم ثانوي.

اقترحت مجموعة الدراسات السابقة أن idiopathic HH غالباً هي عقابيل لاختلاج حروري معقد.

أُقترحت عدة أسباب (أو عوامل خطورة) للنوب البدئية في متلازمة HHE تضمنت: التهاب السحايا ,إنتانات فيروسية ,انصباب تحت الجافية ,آفات صغيرة في نصف الكرة المخية في مرحلة قبل الولادة أو حولها (تشوهات دماغية بؤرية) , رض على الرأس ,عوز البروتين S ,أمراض استقلابية , L2hydroxy glutaric aciduria .

لكن المعطيات الحديثة تشير إلى قلة وجود هذه الأسباب عند مرضى HH ,وكانت معظم الحالات في السنوات الأخيرة مجهولة السبب Idiopathic.

تم تصنيف حالات HH إلى Symptomatic (بوجود عامل خطورة) و Idiopathic (دون عامل خطورة).

إن أغلب الأسباب غير معروفة والسير المختلف بين المرضى لتطور HH إلى HHE يعكس اختلافاً في الأسباب.

يقترح وجود الترفع الحروري في المرحلة الحادة أن متلازمة HH/HHE قد تكون شكلاً شديداً للاختلاج الحروري المعقد.

ذكر وجود خطر كامن لتطور متلازمة HHE بوجود الصرع الرمعي العضلي الشديد عند الرضع SME لكن لم يثبت ذلك.

حسب الدراسات السابقة فإن معظم المرضى نجد لديهم قصة عائلية إيجابية للاختلاجات الحرورية.

تم البحث عن عوامل جينية مؤهبة لتطور المتلازمة لكن عدداً قليلاً من الدراسات أظهرت ترافقاً مع اضطرابات جينية نادرة.

قد تكون النوب بحد ذاتها هي المسؤولة عن ظهور آفات جديدة بسبب الطبيعة طويلة الأمد للاختلاجات الحرورية وتحدث إما في دماغ طبيعي سابقاً أو بوجود آفة لاعرضية سابقة من منشأ ما قبل الولادة أو حولها.

يعتقد أن متلازمة HH هي أحد نتائج الإمراضية المشتركة التي قد نجدها في الاختلاجات الحرورية الطويلة التي يتبعها تصلب في الحصين. في تصلب الفص الصدغي الأنسي وجدنا آفات قشرية مثل اضطرابات هجرة العصبونات ,أورام منخفضة الدرجة ,آفات دبقية. قد تمثل هذه الآفات آلية مرضية مشتركة تفسر الأهبة للاختلاجات الحرورية الطويلة وتصلب الصدغي الأنسي بسبب إمراضية ثنائية (اجتماع التشوهات التطورية والاختلاجات الحرورية الطويلة).

في السنوات الأخيرة ذكر مريض واحد لديه عسر تصنع قشري مقابل ,وفي الوقت نفسه لايمكن نفي أن مثل هذه الآفة المخلجة كانت غير مكتشفة على المرنان. ولم تُظهر أي من المعطيات العصبية المرضية مثل هذه التشوهات.

اقترحت العديد من الدراسات فيروس HHV6 كسبب شائع في الاختلاجات الحرورية. وإذا صح أن الإنتان البدئي بفيروس HHV-6B و HHV-7 يترافق مع ذروة حدوث الاختلاجات الحرورية فإن المعطيات المتوفرة لم تحدد دورها في حدوث هذه الاختلاجات التي قد تكون بسبب الحرارة المحرضة بالإنتان البدئي أو بسبب غزو الجهاز العصبي المركزي بفيروس HHV-6 .

ذُكر مريض واحد لديه متلازمة HH ترافقت مع إصابته بإنتان بدئي بفيروس HHV−7 ,وكان PCR إيجابياً في البلازما وسلبياً في السائل الدماغي الشوكي ,مع انقلاب مصلي لل HHV−7 بارتفاع الأضداد الموجهة ضده في البلازما. استبعد Kawada غزو الجهاز العصبي المركزي لكن اقترح إمكانية إصابة البطانة مما سبب اضطراباً وعائياً فسر به إصابة نصف الكرة.

بناء على المعطيات المتوفرة من الصعب تأكيد مشاركة HHV−6 و/أو HHV−7 في متلازمة HH/HHE . تحليل CSF كان طبيعياً في معظم الحالات لكن سلبية PCR في CSF لاينفي التهاب السحايا أو التهاب السحايا والدماغ. ففي دراسة شملت 662 مريضاً معظمهم أسوياء مناعياً كشف فيروس HHV−6 و EBV باستخدام PCR CSF ولم يتوافق ذلك سريرياً عند العديد من المرضى مع وجود إنتان في السائل الدماغي الشوكي ,لذلك نحتاج استقصاءات أخرى مثل PCR من النسيج الدماغي و دراسة نسيجية (التلوينات المناعية والفحص بالمجهر الالكتروني) لإثبات هذه الفرضية.

لم يتم القبول بالنظرية الوعائية لأنها لاتفسر ضمور كامل نصف الكرة.

الآلية المرضية Pathophysiology :

(2)(3)(4)(8)(16)(17)(19)(23)(24)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(35)(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)(43)(44)(45)(4
6)(47)(48)

لم يتم فهم الآلية المرضية إلى الآن.

كانت الورقتان اللتان نشرهما Mori أول الدراسات التي تناولت الآلية المرضية لمتلازمة HHE ,حيث أظهر التشريح بعد الوفاة ندبات قشرية منتشرة في الصفيحة. وكان لدى مريض واحد تشوه دماغي (polymicrogyria في شق سلفيوس الأيسر). كما وجد بالدراسة النسيجية للدماغ عند رضيعين توفيا بعد عدة أيام من الاختلاجات الشقية و/أو حالة صرعية معممة –بزل السائل الدماغي الشوكي كان سوياً– نخراً صفائحياً منتشراً ووذمة في الطبقة القشرية 3 و 5 تمتد في نصف كرة مخية واحد بما فيها الحصين دون أي موجودات التهابية أو آفات وعائية.

لم يُلاحظ أي موت خلوي بسبب الحالة الصرعية الطويلة وذلك في الدراسة المرضية العصبية لحالة HH حادة دون سبب مؤهب ,وتم كشف وجود أذية في المحاور العصبية في المهاد في نصف الكرة المخية

المصاب وذلك باستخدام التلوينات المناعية anti–neurofilament . آخر المعطيات المتوفرة هي من خزعة مأخوذة من القشر الصدغي الأيمن خلال إجراء قطع للقحف لإزالة الضغط حيث أظهرت خلايا حبيبة ضمن سفاج spongiosis ووذمة منتشرة دون تنخر خلوي. لم تظهر موجودات تصوير الرنين الوعائي ولاالتشريحية المرضية أي دليل على حدوث خثار أو تشوهات وعائية. كما لم يظهر وجود أذية خلوية عالية الدرجة.

اقترح Dravet و Chauvel (2005) آلية أذية النورونات العصبية بسبب خثار وريدي دماغي و/أو excitotoxicity محرضة بتشوه دماغي مستبطن و/أو عسرة تصنع قشرية.

أظهرت الدراسات التصويرية العصبية الحديثة أن الأذية العصبونية سببها الوذمة السمية الخلوية. وهذا يتوافق مع تقرير سابق أوضح وجود تنخر منتشر في الصفيحة ووذمة في كامل نصف الكرة المخية والحصين في الجهة نفسها.

تشير الدلائل الحالية إلى أن الوذمة الخلوية الحادة قد تحرض متلازمة HH ,و أن الصرع الذي يتطور لاحقاً سببه الموت الخلوي المرافق و/أو اضطراب وظيفة المهاد مما يسبب اضطراباً في الدارة المهادية القشرية.

وجد في أحد المرضى أذية في المحاور العصبية في مهاد نصف الكرة المخلج ,مايشير إلى علاقة وانخراط كامل نصف الكرة المصاب في هذه الإصابة.

اقترحت آلية التقبض الوعائي في العضلات الملس لأوعية الدماغ كسبب للاختلاج.

وهنا يمكن القول أن عدة عوامل قد تشترك في الآلية المرضية:

1- الاختلاجات الطويلة تسبب اضطراباً في استقلاب الطاقة في النورونات و أذية خلوية محرضة سامة.
2- الاختلاجات الحرورية الطويلة حيث أن الالتهاب قد يسيء للأذية الخلوية.
3- الالتهاب والنوبة الطويلة تؤثر على نفوذية الحاجز الوعائي الدماغي.
4- عوامل مؤهبة للنوب الطويلة مثل عوامل جينية و/أو آفة مخلجة بؤرية.

أولاً: الوذمة الخلوية السامة:

قد يقول أحدهم أن الوذمة في نصف الكرة سبب مباشر للاختلاجات الحرورية البؤرية. لكن السؤال لماذا لا نجد مثل هذه العقابيل عند الكثير من الأطفال المصابين باختلاجات حرورية بؤرية و/أو طويلة.

حدوث الوذمة شائع في الخثارات الوريدية لكن فرضية الخثار الوريدي غير مرجحة رغم أ ن العديد من المرضى وجدنا لديهم اضطراباً خثارياً لكن دون دليل لوجود خثار في تصوير الرنين الوعائي والدراسة النسيجية.

أظهرت الدراسات التجريبية أن الحالة الصرعية في الدماغ غير الناضج تسبب أذية خلوية متوسطة ,لكن لا يمكن اعتبار عدم نضج البنى الدماغية مفسراً لهذه الحساسية لأذية الدماغ. إذا كانت الحالة الصرعية الطويلة في الدماغ الغير ناضج لاتفسر هذه الأذية فإن الالتهاب والترفع الحروري قد يزيد العقابيل الحادة للحالة الصرعية. قد تساهم هذه العوامل في الأذية الخلوية لكن هل تفسر إمراضية متلازمة HH ؟. كما أننا نجد الترفع الحروري والالتهاب في الاختلاج الحروري الطويل.

تؤثر الحالة الصرعية الطويلة على الحاجز الوعائي الدماغي ,ومن المرجح أن الالتهاب والحالة الصرعية تزيد نفوذية الحاجز لكن لم يثبت ذلك عند الإنسان . أظهرت الدراسات التجريبية أن الحالة الصرعية الطويلة المحرضة ب –model lithium–pilocarpine مسؤولة عن نفوذية الحاجز الوعائي الدماغي عند كل الحيوانات البالغة .

ثانياً: الوذمة المحدودة في نصف الكرة المخية:

لايوجد تفسير للوذمة الحادة أحادية الجانب في متلازمة HH .هذه المرحلة الحادة هي البداية لعقابيل محتومة ملاحظة في هذا المرض مثل الخزل الشقي وضمور الدماغ والصرع. لايوجد حالياً أي طريقة لعكس هذه الظاهرة. ونحتاج لفهم أفضل بهدف تحسين تدبيرنا لهؤلاء المرضى.

- النضج الناحي لبنى الدماغ خلال التطور:

مثلاً وجود آفة دماغية بؤرية أو تحدد في انتشار الانفراغات الصرعية في نصف الكرة المخية. اقترح Bahi–Buissson دوراً لنضج القشر الدماغي الناحي. يمكن أن يكون للجسم الثفني دوراً في ذلك. حيث تتغير بنيته خلال الحياة ,وخاصة في مرحلة الطفولة والمراهقة. تنضج التراكيب الواصلة بين

نصفي الكرة المخية تدريجياً خلال أول عشر سنوات من الحياة. وقد تلعب طريقة تطور الجسم الثفني دوراً في التزامن ثنائي الجانب للانفراغات الصرعية. لازلنا بحاجة لمزيد من الدراسات لتأكيد هذه الفرضية.

- الإنتان الموضع في الجملة العصبية المركزية بسبب الفيروسات العصبية neurotrophic :

ذُكرت فرضية "وجود إصابة مخية سابقة" تؤثر على استثارة القشر منذ زمن طويل.وصف Gastaut وجود التشوهات البنيوية في مرضى HH في الجانب الموافق مثل الأذيات الوليدية بنقص الأكسجة والتروية وعيوب هجرة العصبونات.

من الفيروسات العصبية نذكر فيروسي HHV-6 و HHV-7 اللذين يترافقان أيضاً مع حدوث الاختلاجات الحرورية الطويلة والحالة الصرعية. لكن إلى الآن لم نعرف إذا كانت هذه الفيروسات تؤهب للإصابة عن طريق تحريضها للحرارة أو غزوها لبعض المناطق في الدماغ بالإضافة إلى الحرارة ممايسبب في بعض الحالات آفة دماغية بؤرية تؤدي إلى حدوث وذمة أحادية الجانب.

- مورثة CACNA1A :

وُجد لدى مريض HHE مصاب بإنتان بفيروس B19 الطفرة S218L متخالفة اللواقح في المورثة CACNA1A . تمت دراسة هذه المورثة عند هذا المريض بسبب قصة رنح مخيخي ونوب غياب عن الوعي مع إقياء.

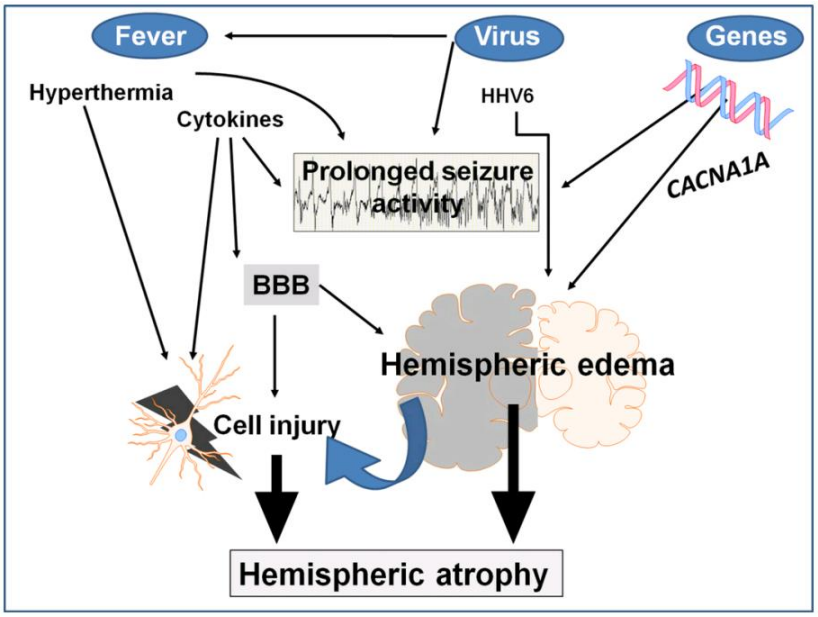
ترمز هذه المورثة لتحت الوحدة 1A لقنوات الكالسيوم الشاردية voltage-gated النمط P/Q العصبونية. وُجدت طفرة هذه المورثة في الشقيقة الخزلية الشقية العائلية (OMIM141499) وفي مرضى الصرع. قد يعطينا ذلك فكرة عن حدوث الوذمة الدماغية الموضعية في حالة الشقيقة الخزلية الشقية. أول من وصفها كان Chabriat عند امرأة شابة مصابة بالشقيقة الخزلية الشقية بسبب طفرة CACNA1A وكان لديها نقص في انتشار الماء في الدماغ خلال هجمة طويلة للشقيقة في نصف الكرة المعاكس بعد 3-5 أسابيع من بدء الخزل الشقي وهذا يقترح حدوث وذمة خلوية سامة في نصف الكرة خلال الهجمة الشديدة لنسمة الخزل الشقي. يشير النقص في حركية الماء في المنطقة المصابة إلى انكماش في الحجم الخارج خلوي وتراكم الماء داخل الخلايا.

وُجد نمط خاص من طفرة CACNA1A هو S218L في مريض يعاني من هجمات شديدة من الشقيقة الخزلية الشقية محرضة برض عابر على الرأس وترافقت مع وذمة دماغية شديدة. وجد Stam طفرة نقطية في مريضين مصابين باختلاجات مبكرة ووذمة دماغية محصورة في نصف كرة مخية بعد رض عابر على الرأس. ذكر Malpas T. طفلة بعمر 5 سنوات مصابة بشقيقة خزلية شقية شديدة بعد رض خفيف على الرأس كان لديها طفرة نقطية في CACNA1A (p. Arg1349Gln) تطور لديها اختلاج بؤري أيمن في اليوم الثامن وفي اليوم العاشر بعد الأذية أظهر الرنين كبراً في حجم نصف الكرة المخية الأيسر مع زوال الأثلام وتأثير كتلي واضح.

نحتاج إلى دراسة جينات أخرى خاصة تلك التي تنظم كلا عمليتي الالتهاب والوذمة. كما يجب استقصاء سبيل البرادي كينين لأن مستقبلات البرادي كينين يزيد التعبير عنها في النسج المخلجة. كما تبين أن تثبيط مستقبل البرادي كينين في الأذية الدماغية البؤرية تنقص نفوذية الحاجز الوعائي الدماغي وتنقص مستوى الأذية.

يظهر الشكل رقم(1) الآليات المحتملة لحدوث الوذمة في نصف الكرة المخية. ويبدو أن الإمراضية متعلقة بتداخل مجموعة من العوامل: عقابيل النوب الطويلة والالتهاب والترفع الحروري مع احتمال وجود دور كبير للعوامل الجينية والإنتان الفيروسي لكن نحتاج إلى إثبات ذلك في دراسات أوسع.

إن ضمور نصف الكرة المخية هو نتيجة الوذمة الخلوية السامة. يقترح النقص الباكر في NAA (ن-أستيل أسبارتات) في المرنان الطيفي إصابة مبكرة للنورونات. قد يزيد الالتهاب والترفع الحروري من شدة الأذية. كما أظهرت معطيات الرنين والتشريح المرضي العصبي أن الأذية غير محصورة في المناطق القشرية وتحت القشرية حيث وجدنا أذية محاور في المهاد في نصف الكرة المخلج. كل ذلك يسبب ضموراً في نصف الكرة.



الشكل رقم(1) الآلية المرضية المقترحة في متلازمة HH

يسبب النشاط النوبي الأحادي الجانب المديد تحريضاً زائداً للنورونات عن طريق مستقبلات الغلوتامات NMDA (N–methyl–D–aspartic acid) . وهذا ماقد يسبب زيادة في تركيز الكالسيوم داخل الخلايا مسبباً وذمة خلوية سامة ومن ثم التنخر والموت الخلوي المبرمج.

يوجد اعتقاد بأن متلازمة HHE واعتلال الدماغ الصرعي المعند المحرض بالحرارة عند الأطفال بعمر المدرسة FIRES والحالة الصرعية المعندة حديثة البدء NORSE تندرج كلها تحت اسم اعتلال الدماغ المتواسط بالالتهاب ومتلازمات الحالة الصرعية مع اختلاف في التعبير السريري حسب مرحلة نضج الدماغ.

هناك من يطرح فكرة وجود آفة دماغية قديمة عند مرضى HHE تجعل ماقد يكون اختلاجاً حرورياً بسيطاً عند غيرهم حالة صرعية بؤرية عندهم.

الاستقصاءات Investigation : (1)(2)(3)(8)(9)(15)(16)(19)(46)(49)(50)(51)(52)(53)(54)(55)(56)

التشخيص المبدئي لمتلازمة HH سريري بالمطلق.

1–فحص CSF:

لنفي إنتانات CNS متضمناً PCR (HSV) و PCR (HHV–6) .

2-التصوير العصبي:

يظهر التصوير العصبي (CT,MRI) مميزات مهمة في التشخيص ويجب إجراؤه في المرحلة الأولى.

نجد في المرحلة الحادة وذمة في نصف الكرة المخية المصاب خاصة المادة البيضاء تحت القشر في مرحلة الحالة الصرعية الشقية. نجد إشارة مرتفعة في زمن T2 وفي زمن diffusion weighted DWI يعكس restricted diffusion بسبب الوذمة الخلوية السامة وبالمقابل يكون هناك نقص إشارة في apparent diffuse coefficient ADC ,مع تأثير كتلي ضاغط على نصف الكرة المقابل -الذي أدى في حالات قليلة إلى انفتاق الفص الصدغي في الجانب الضاغط- ,وقد نجد diaschesis وضمور نصف كرة مخيخية مقابل (قد يكون ذلك بسبب أذية السبيل القشري-الجسري-المخيخي) .

أشارت الدراسات أن ضمور المخيخ لا علاقة له بتكرار النوب بل ربما امتداد الآفة الموجودة فوق الخيمة وشدة الحالة الصرعية تلعب دوراً في ذلك.

في اليوم 8-15 ,تنقص الوذمة وتكون صورة ADC طبيعية بشكل كاذب لكن مع ذلك نجد في T2 إشارة مرتفعة (سببه الدباق) مع نقص مستمر في حجم نصف الكرة.

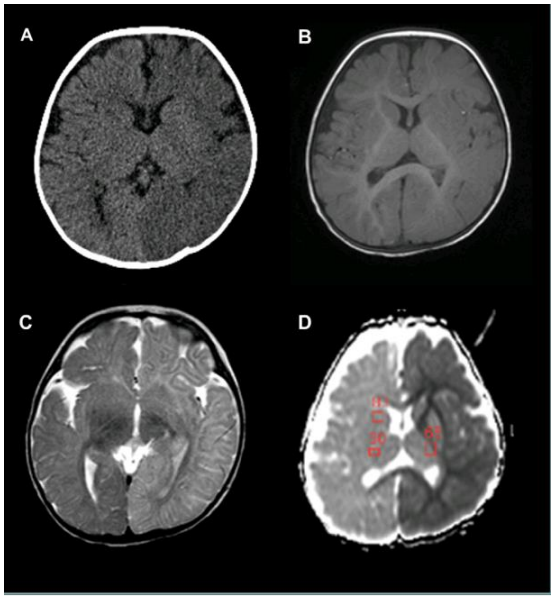
يظهر مرنان الدماغ الطيفي 1H-MRS نقصاً في تركيز واسم النورونات NAA (ن-أستيل أسبارتات) مع زيادة طفيفة في اللاكتات.

تكون شذوذات المرنان لا علاقة لها بتوزع قطاع وعائي وتتراجع خلال شهر.

تختلف موجودات المرنان في متلازمة HH عن تلك المشاهدة في المرحلة الحادة للحالة الصرعية الجزئية غير HH بأن الإصابة إما أن تكون موضعة في بؤرة واحدة أو منتشرة في نصفي الكرة المخية وتختفي هذه الموجودات بعد أيام قليلة.

ثم يتطور ضمور نصف الكرة بعد أسابيع إلى أشهر من بدء HH.

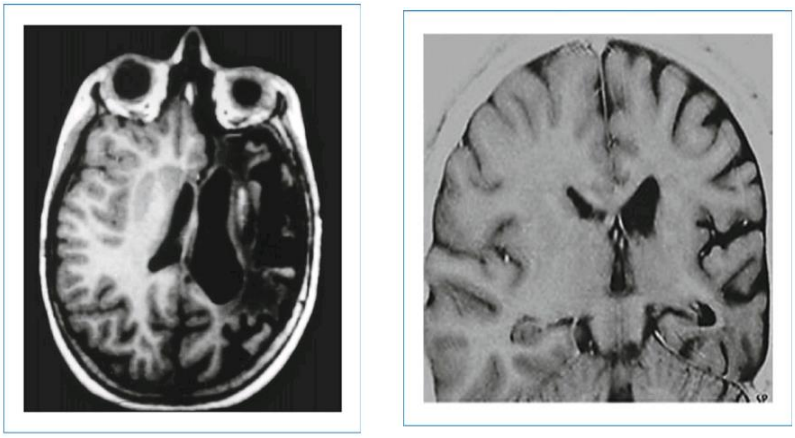
يظهر مرنان الدماغ في بعض الحالات تصلباً في الحصين.



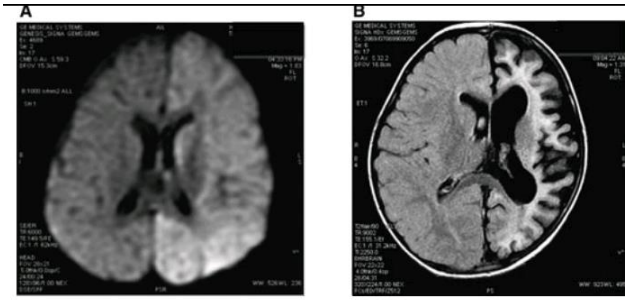
الشكل رقم (2) التصوير العصبي لطفل ذكر عمره 18 شهر خلال المرحلة الحادة من متلازمة HH

(A) تصوير الطبقي المحوري في اليوم 1 بعد القبول: نقص كثافة في نصف الكرة الأيسر دون إصابة المهاد أو النوى القاعدية اليسرى

(B) زمن T1 (C) زمن T2 (D) ADC. يظهر تصوير الرنين المغناطيسي التغيرات الشعاعية التي تشمل كامل نصف الكرة المخية اليسرى بمادتها الرمادية والبيضاء: غياب التمايز بين المادة الرمادية والمادة البيضاء تحت القشر في الزمن T1 ,إشارة مرتفعة في كامل نصف الكرة في ADC, T2 نقص إشارة في نصف الكرة الأيسر وتعف عن المهاد والنوى القاعدية مع سيطرة الإصابة على المادة البيضاء تحت القشر بسبب الوذمة الخلوية السامة.



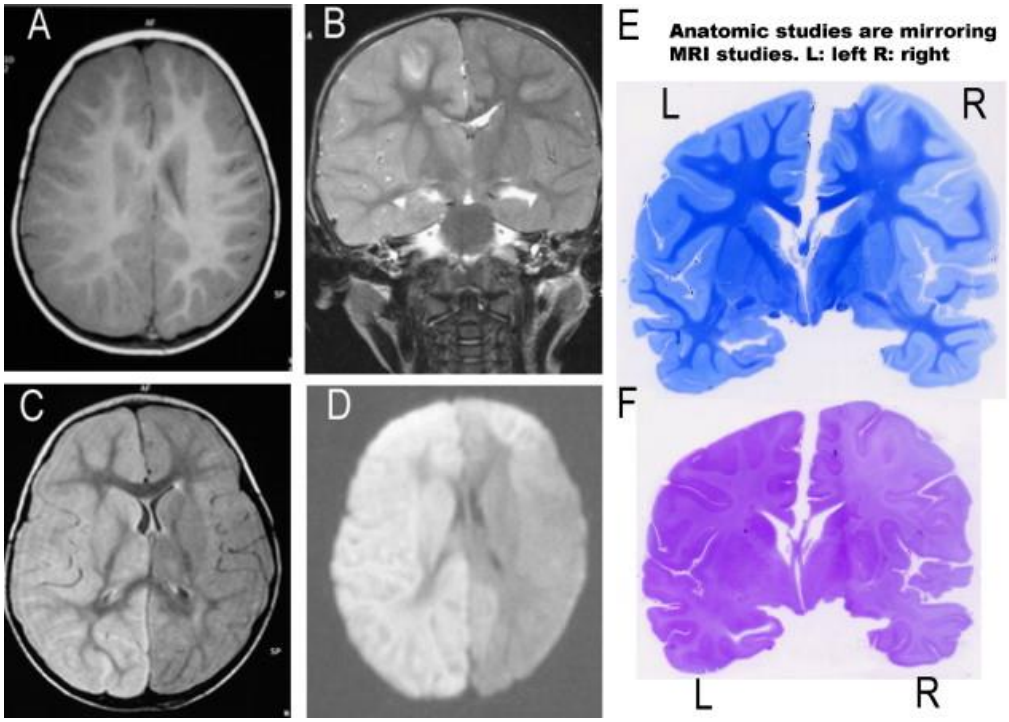
الشكل رقم (3) مرنان لمريض HH يظهر ضمور في نصف الكرة المخية اليسرى مع توسع البطينات في الجهة نفسها



الشكل رقم (4)

(A) DWI يظهر تورماً وزيادة إشارة في كامل نصف الكرة المخية الأيسر في اليوم 2

(B) زمن ال FLAIR يظهر ضمور نصف الكرة الأيسر بعد شهرين من الحالة الصرعية

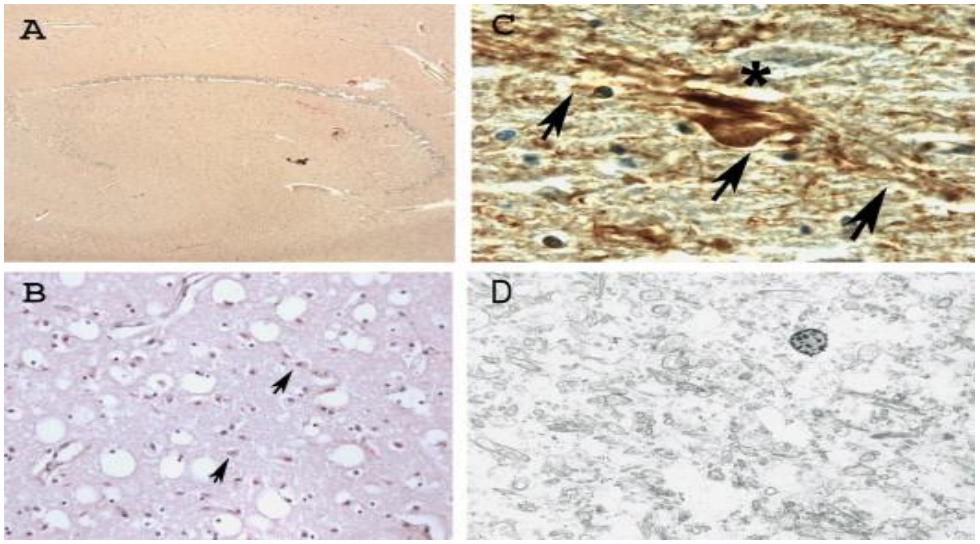


الشكل رقم (5) مرنان الدماغ لطفلة عمرها 17 شهر مصابة بمتلازمة HH في اليوم 5 من الإصابة توفيت للأسف في المرحلة الحادة وتم إجراء دراسة للدماغ

(A)زمن T1, (B) T2, (C) FLAIR, (D) DW . تغيرات تشمل كامل نصف الكرة المخية الأيمن بمادتها الرمادية والبيضاء.

توفيت الطفلة في اليوم 6 وتم إجراء تشريح للجثة ودراسة نسيجية للدماغ

(E) مظهر عياني بتلوين PAS . (F) مظهر عياني بتلوين لوغول. تظهر وذمة متجانسة في نصف الكرة المخية الأيمن.



الشكل رقم (6) الدراسة النسيجية للطفلة السابقة نفسها. (A)تلوين بالأيوزين والهيماتوكسيللين للتلفيف السني "الفص الصدغي الأيمن ,تكبير 25" كان التلفيف السني طبيعياً (B) تكبير 400 يظهر سفاج ووذمة دون موت خلوي. كانت العصبونات طبيعية. (C) تلوينات مناعية ل neurofilament في المهاد الأيمن "تكبير 360" نجد أذية لانموذجية في المحاور(*) تشير الأسهم إلى المحاور. (D) دراسة المجهر الالكتروني تظهر سفاجاً ووذمة في المادة البيضاء تحت القشر في الناحية الجبهية اليمنى. "تكبير 1260".

3-تخطيط الدماغ الكهربائي:

يفيد تخطيط الدماغ الكهربائي في تحديد بؤرة النوبة البدئية اعتماداً على نمط معين من الانفراغات رغم وجود بعض الاختلاف من حيث شكل الانفراغات وموقعها وتواترها بين المرضى.

من المهم إجراء EEG في المرحلة الحادة لنفي وجود حالة صرعية تحت سريرية ,لكننا لسنا بحاجة إلى التخطيط لتأكيد التشخيص.

نجري EEG في المرحلة المتأخرة لتحديد البؤرة المخلجة في نصف الكرة الضامر.

يظهر التخطيط موجات بطيئة عالية الفولتاج بتواتر (2-3 هرتز) مع بدء مسجل غالباً فوق الناحية المركزية الجدارية.

انتشار الانفراغات سريع أحادية الجانب أحياناً لكن غالباً ثنائية الجانب غير متناظرة مع سيطرة نصف الكرة المعاكس لجهة النوبة. ينتج الجانب الأكثر تأثراً انفراغات على شكل ذرى وموجات حادة مع نظم مجند

(recruiting rhytm) سريع نوبي (10هرتز) مسيطر على النواحي الخلفية متداخل مع موجات بطيئة. نجد ذرى وموجات متناغمة كاذبة في الجهة المعاكسة للاختلاج يتخللها أحياناً تسطح كهربائي مدة 1–2 ثانية.

قد تتغير الانفراغات من حيث الشكل والتواتر.

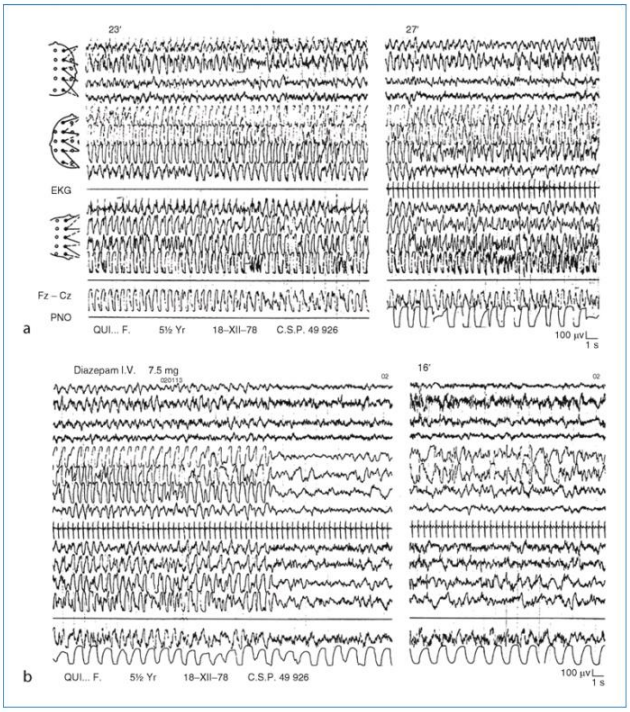
لا يظهر Polygraphic recording EMG–EEG أي علاقة ثابتة بين النفضات العضلية وانفراغات التخطيط.

قد تتناوب الذرى والموجات البطيئة كمعقد ذروة–موجة مع الاقتراب من نهاية النوبة ,تترافق النهاية المفاجئة للنوبة مع نظم بطيء دلتا (مع سعة أعلى في نصف الكرة المخية المصاب) متناوباً مع فترات قصيرة من التثبط.

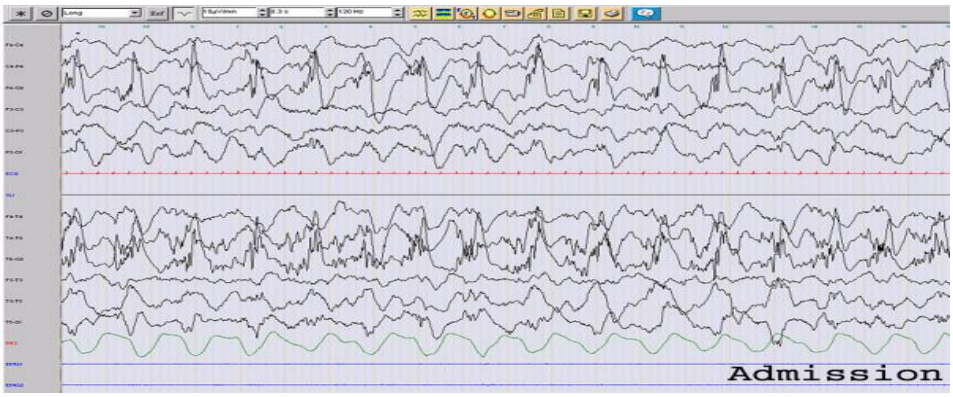
يعود النظم الفيزيولوجي للظهور في الجانب المقابل بعد النوبة متداخلاً مع موجات بطيئة ومترافقاً مع حدوث الخزل الشقي.

تزول الانفراغات تدريجياً بعد توقف النوبة بإعطاء البنزوديازيبينات لكن تستمر لفترة أطول في نصف الكرة المصاب مع عدم تناظر واضح بين نصفي الكرة ويظهر نظم سريع ينتقل إلى نصف الكرة المخية المقابل.

يظهر التخطيط بين النوب في المرحلة المزمنة ذرى متعددة البؤر وموجات حادة خاصة في نصف الكرة المخية المصاب.



الشكل رقم (7) اختلاجات شقية رمعية يمنى عند طفل عمره 5 سنوات يعاني من هذه النوب منذ عمر 3 سنوات. (a) مسجل بعد 23 و27 دقيقة بعد بدء النوبة. في نصف الكرة الأيسر ,موجات بطيئة عالية الفولتاج متراكبة مع ذرى صغيرة ;نصف الكرة الأيمن: موجات بطيئة فوق الناحية الجبهية المركزية ,مع تراكب نفضات رمعية عضلية مسجلة بمساري الفروة. تسرع القلب مع عدم انتظام خفيف في التنفس. (b) نهاية النوبة بعد إعطاء جرعة وريدية 7.5 مغ من الديازيبام. في نصف الكرة الأيسر: زوال الموجات البطيئة فجأة ,وبعد 16 دقيقة يظهر معقد ذروة–موجة فوق الناحية الجبهية. في نصف الكرة الأيمن تزول الموجات البطيئة في نهاية النوبة ويحل مكانها نظم سريع بسبب الديازيبام. يصبح التنفس أكثر انتظاماً.



الشكل رقم (8) تحطيط الدماغ لطفلة بعمر 17 شهر خلال المرحلة الحادة للمتلازمة

,عند القبول انفراغات على شكل ذروة-موجة مستمرة في نصف الكرة الأيمن

4-الاستقصاءات الأخرى:

لتحري الأسباب الوعائية (الخثارات) أو الاستقلابية مثل الاضطرابات المتقدرية التي قد تتظاهر بنوب شبيهة بالنشبة و الاختلاجات خاصة بعد مرض لكن في النشبة الحادة يظهر غالباً الاضطراب الحركي ثم الاختلاجات.

تحري الأسباب المناعية الذاتية.

التشخيص التفريقي Differential Diagnosis: [1][3]

1- يجرى البزل القطني للأطفال بعمر أقل من 18 شهراً (خاصة تحت عمر 6 أشهر) لنفي الإصابات الإنتانية في الجملة العصبية المركزية (التهاب السحايا والتهاب الدماغ) مثل التهاب الدماغ الحلئي الشائع لدى الرضع المصابين بنوب جزئية طويلة ولنفي ADEM.
2- في حال عدم وجود سبب واضح نجري دراسة وعائية لنفي الخثارات أو الصمات الشريانية كسبب للخزل الشقي.
3- قد يختلط التشخيص بمتلازمة Dravet التي قد يكون العرض الأول فيها نوب شقية طويلة في سياق الحرارة لكن هنا تتكرر النوب الشقية خلال الأشهر اللاحقة ومن غير الشائع أن تنتقل من جانب إلى آخر ,كما أن الخزل الشقي التالي للنوبة في حال وجوده فإنه دائماً قصير الأمد ويمثل شلل تود.
4- الشلل الشقي الخلقي خاصة عندما تكون النوب هي العرض الأول (رغم أن الرخاوة وإصابة الوجه يقترح بقوة متلازمة HH).
5- التهاب الدماغ لراسموسين: يظهر غالباً مع نوب حركية بؤرية وحالة صرعية جزئية لكن بدء الضعف الحركي متدرج وكذلك ضمور نصف الكرة المخية. يميز متلازمة راسموسين: الظهور المتأخر للرمع العضلي في الجانب نفسه للاختلاجات ,تحدث بأي عمر من الطفولة ,لاتترقى المتلازمة مع الوقت (لا سريرياً ولا تخطيطياً ولا فيزيائياً عدا ماله علاقة بترقي السبب).
6- متلازمة الصرع المرتبط بالإنتان الحروري (FIRES): تتميز ببدء النوب التي تتطور إلى حالة صرعية معندة عند طفل بعمر المدرسة طبيعي سابقاً خلال مرض حموي لانوعي أو بعده بفترة بسيطة ,عكس متلازمة HHE يحدث الاضطراب المعرفي والصرع المعند على الأدوية منذ البداية.
7- الاختلاج والشلل التالي للنوبة: هنا يزول الشلل تدريجياً خلال 24 ساعة.

8- الأورام.

9- اضطرابات استقلابية: نقص سكر الدم ,أدواء المتقدرات (الاعتلال العضلي المتقدري ,الاعتلال الدماغي ,الحماض اللبني ,النوب الشبيهة بالنشبة).

10- التشوهات الدماغية التطورية.

11- الرض

12- أسباب نفسية.

التدبير Management : (1)(2)(3)(8)(10)(12)(16)(52)(53)(57)

لايوجد علاج شاف للمتلازمة لكن يمكن الوقاية منها ومنع حدوثها وذلك بالتدبير الفوري للاختلاجات.

أهم عامل هو علاج النوبة الشقية الأولى وهذا يحسن الإنذار .العلاج الوقائي للنوب في متلازمة HHE غير عملي.

المقاربة الفعالة هي علاج كل نوب الرضع الطويلة خاصة الحرورية بشكل باكر وهجومي.

البنزوديازبينات (كلونازيبام ,ميدازولام ,لورازيبام ,خاصة الديازيبام) هي الخيارات الأساسية لعلاج النوب الحادة. مع الانتباه إلى أن العلاج في هذه المرحلة له تأثير قليل على تطور الصرع لاحقاً كما أن العلاج طويل الأمد بمضادات الاختلاج لا يمنع حدوث نوب غير محرضة في المستقبل.

جرعة الديازيبام 0.5 مغ/كغ (يمكن إعادتها بعد 10-20 دقيقة) ,تعطى وريدياً أو شرجياً.

نستخدم خافضات الحرارة و/أو المعالجة المضادة للجراثيم و/أو الفيروسات في حالات محددة.

قد يفيد استخدام مضادات مستقبلات الغلوتامات نمط NMDA ومضادات الوذمة في المرحلة الحادة لإيقاف أذية النورونات.

نستخدم لعلاج الصرع الجزئي الأدوية المضادة للصرع (كاربامازبين ,فالبروات الصوديوم ,غابابينتين ,ليفيتيراسيتام ,لاموتريجين ,فينتوئين ,توبيمات ,فينوباربيتال) .

غالباً الصرع معند على العلاج الدوائي وعندها قد نلجأ إلى الجراحة .

تتضمن الإجراءات الجراحية الناجحة بشكل بدئي cortectomy ,قطع نصف الكرة المخية (كامل ,تحت كامل ,أو وظيفي) , قطع الجسم الثفني ,استئصال نصف الكرة.

50% من المرضى يتحسنون بعد الجراحة خاصة عندما تكون الإصابة محصورة في الفص الصدغي.

قد نحتاج إلى قطع القحف لتخفيف الضغط في المرحلة الحادة في بعض الحالات التي يحدث فيها ارتفاع شديد في الضغط داخل القحف.

العلاج الفيزيائي لتحسين الوظيفة الحركية في المرحلتين الحادة والمزمنة.

الإنذار Prognosis: (1)(2)(3)(4)(9)(11)(12)(13)(15)

تؤثر هذه المتلازمة على نوعية الحياة للمرضى وعائلاتهم.

يعتمد الإنذار على السبب وسرعة وفعالية التدبير الحاد. كمايختلف الإنذار البعيد بين المجموعتين idiopathic و symptomatic.

يميل مرضى idiopathic إلى حدوث صرع الفص الصدغي بينما مجموعة symptomatic يبدأ الصرع لديهم في مرحلة أبكر ويكون من النوع المعمم العرضي.

يظهر الصرع خلال أشهر إلى سنوات قد تصل حتى سنة عند 80% من المرضى وغالباً مايكون معنداً على العلاج الدوائي. ويكون إنذار المرضى الذين لديهم البؤرة في الفص الصدغي بعد استئصال الفص ممتازاً حتى لو كانت الصورة تظهر إصابة شديدة.

نجد غالباً عند الأطفال المصابين درجة مختلفة من العجز الحركي والتراجع العقلي والروحي.

الشلل الشقي دائم عند 80% من الحالات.

يتراجع الخزل الشقي عند 20% من الحالات لكن تبقى علامات هرمية تحت سريرية.

لم تتم دراسة النتائج المعرفية طويلة الأمد بشكل كاف ,معظم المرضى يعانون من intellectual disabilities شديد.

النتائج الاستعرافية واللغوية على المدى الطويل غير مفهومة جيداً ,ذكر Chauvel و Dravet التراجع العقلي في ثلث المرضى المراجعين لإجراء الجراحة بسبب الصرع المعند لكن دراسة لاحقة أوضحت أن ذلك يختلف حسب نصف الكرة المخية المصاب. وتكون النتائج الاستعرافية أفضل في حال سلامة اللغة.

صعوبات التعلم هي القاعدة بشكل عام.

الدراسة العملية

خلفية البحث تتضمن هدف البحث ومبرراته:

هدف البحث :

يهدف البحث إلى :

1- البحث عن عوامل الخطورة في متلازمة HH/HHE وبالتالي تصنيف الحالات إلى IDIOPATHIC, SYMPTOMATIC في المرضى المشمولين بالبحث .

2- دراسة الإنذار خلال فترة البحث من حيث التطور وحدوث الصرع وصعوبات التعلم والإصابة العينية واضطرابات اللغة وظهور حركات شاذة والضمور الشقي في الجسم .

3- دراسة علاقة الجنس و درجة القرابة والقصة العائلية .

4- وجود علاقة لجهة نصف الكرة المخية بالاضطراب اللغوي.

مبررات البحث:

تعتبر متلازمة HH\HHE نادرة جداً في الممارسة الطبية والأدب الطبي فقير بها والأبحاث المجراة عليها قليلة , ولكنها ذات نتائج كارثية على حياة الطفل المصاب ولها آثار سلبية على المجتمع.

لذلك نحن بحاجة لإجراء العديد من الدراسات للتطرق إلى جوانب عديدة في هذه المتلازمة بما في ذلك عوامل الخطورة والإنذار.

عدا أن ظروف الحرب التي تتعرض لها سوريا فرضت وقائع جديدة حيث أن التأخر بإسعاف الأطفال المصابين بنوب اختلاجية ونقص الأدوية (بما فيها مضادات الاختلاج) وغياب الرعاية الطبية المناسبة في المناطق الواقعة تحت سيطرة المجموعات الإرهابية أدى بشكل ملحوظ إلى زيادة عدد حالات متلازمة HH/HHE .

طريقة البحث METHODS :

مكان وزمان البحث :

المكان : مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

الزمان : من الفترة الواقعة بين 2017/1/1 وحتى 2018/12/31

جمهرة البحث :

الأطفال المراجعون لمستشفى الأطفال خلال فترة الدراسة بعمر أقل من 13 سنة و المشخص لهم متلازمة HH/HHE .

تصميم البحث :

دراسة حشدية وصفية تحليلية راجعة لسنة ومستقبلية لسنة تتم فيها دراسة عوامل الخطورة لمتلازمة HH/HHEعند الأطفال بعمر أقل من 13 سنة و تحديد الإنذار.

معايير الدخول :

1- الأعمار تحت 13 سنة .
2- ممن ينطبق عليهم تعريف المتلازمة .
3- أخذ موافقة أهل الطفل لإدخاله في الدراسة .

معايير الاستبعاد:

1- تطور الخزل الشقي قبل النوب .
2- خزل شقي استمر لأقل من أسبوع .
3- نوبة وحيدة قصيرة الأمد أقل من 20 دقيقة .
4- في تحديد الإنذار سيتم استبعاد المرضى الذين لايمكن تقييمهم بسبب وجود تأخر تطور شديد قبل إصابتهم بالمتلازمة .
5- الأهل غير المتعاونين من حيث المراجعة الدورية للمتابعة والإنذار.

حجم العينة :

بلغ حجم العينة البدئية 28 مريضاً تمت دراسة عوامل الخطورة لديهم وتصنيفهم إلى مجموعتين Idiopathic, Symptomatic .

عند تحديد الإنذار تم استبعاد 6 مرضى (3 مرضى لم يراجعوا – 2مريض كان لديهم تأخر تطور روحي حركي شديد قبل الإصابة – 1 مريض توفي للأسف في المرحلة الحادة).

مجموعات البحث وطريقة البحث:

سيتم تقييم مجموعة المرضى المشخص لديهم متلازمة HH/HHE بطريقة راجعة خلال مدة سنة ومستقبلية لمدة سنة وسيتم أخذ معلومات عن الجنس والعمر والتطور الروحي الحركي قبل الإصابة والقصة المرضية الحالية وتطور النوب ومدة الخزل الشقي ووجود ترفع حروري مرافق وظروف الحمل والولادة , وتحديد درجة القرابة بين الأبوين ووجود قصة مرض مشابه أو اختلاجات حرورية في العائلة بالإضافة إلى موجودات الفحص السريري .

سيتم إجراء الفحوصات المخبرية التالية :

تعداد عام وصيغة – ESR – شوارد الدم – سكر الدم – فحص السائل الدماغي الشوكي و زرعه – PCR HSV – PCR CMV – أضداد(EBV –CMV) –لاكتات السائل الدماغي الشوكي في حال وجود استطباب – رحلان حموض أمينية في الدم في حال وجود استطباب – رحلان حموض عضوية في البول في حال وجود استطباب – أمونيا الدم – لاكتات الدم – غازات الدم – خلون الدم – شحوم الدم الثلاثية والكوليسترول .

سيتم إجراء رنين مغناطيسي للدماغ مع أو دون طبقي محوري للدماغ , مرنان للشرايين الدماغية والجيوب الوريدية الدماغية , تخطيط دماغ كهربائي , دراسة خثارية في حال وجود استطباب , دراسة مناعية .

ستتم متابعة المرضى في قسم العيادة العصبية بعد التخريج من المشفى في البداية كل أسبوعين لمدة شهر ثم شهرياً من حيث ضبط الاختلاجات أو تطور نوب جديدة ,إجراء فحص سريري شامل وتحديد العجز الحركي والتطور الروحي وصعوبات التعلم في حال كان في سن المدرسة و وجود تأخر نطق أو اضطراب لغة أو ضمور شقي أو حركات شاذة مثل (chorea, myoclonia) أو إصابة عينية مستمرة .

كما سيتم تحديد علاقة تأخر النطق و الاضطراب اللغوي بجهة نصف الكرة المخية المصاب .

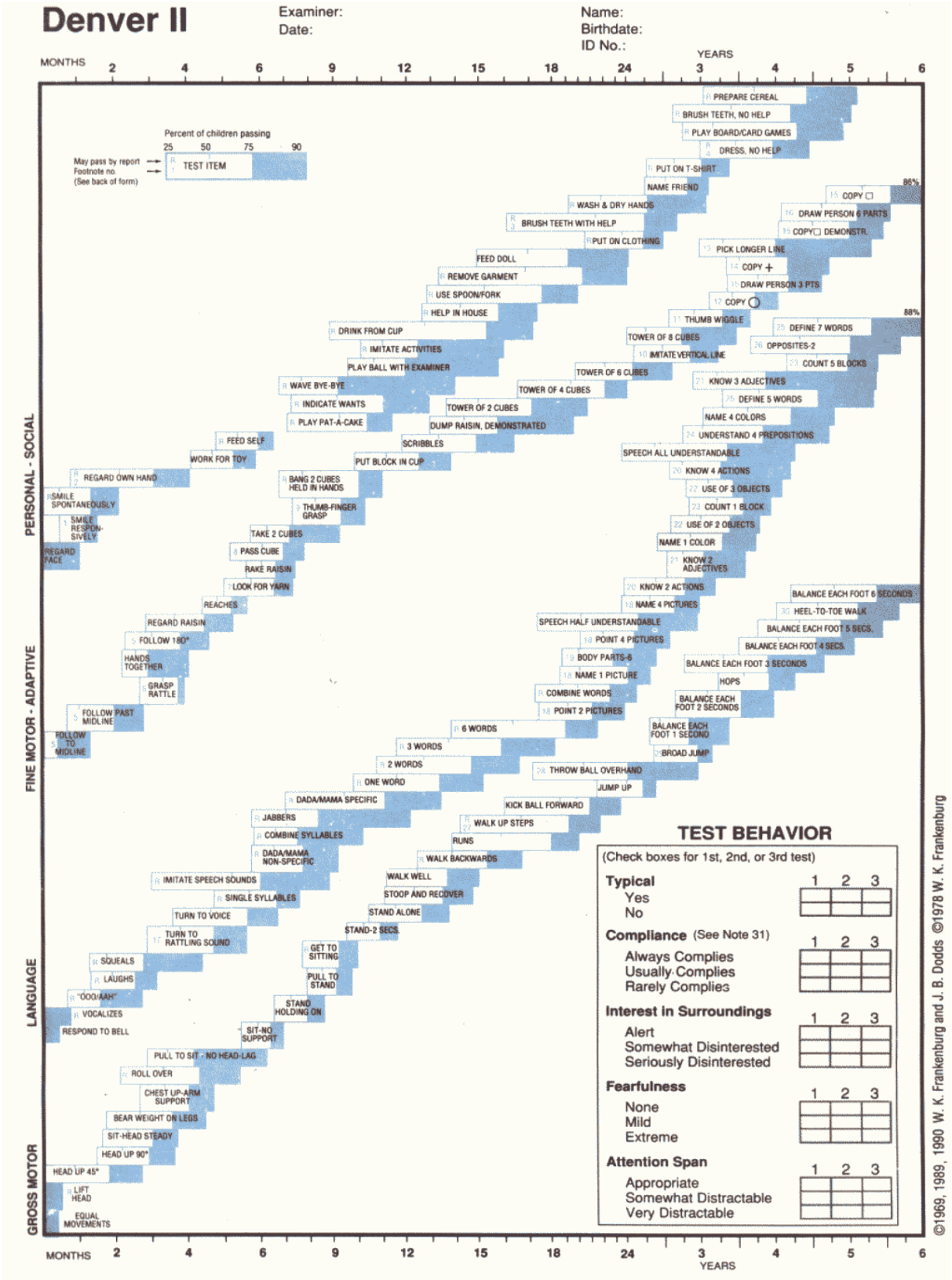
تم تحديد درجة الخزل الشقي حسب معايير Ingram : [58]

1- خفيف: اليد تساعد الطفل في حياته ,الخزل ملاحظ قليلاً إلا عند التوتر.

2- متوسط: اليد تساعد الطفل قليلاً ,مشية غريبة.

3- شديد: اليد ضعيفة جداً ,مشية غريبة جداً.

تم استخدام مقياس دينيفر لتقييم التطور الروحي الحركي للطفل.



الشكل رقم (9) مقياس دينيفر

استمارة المريض

اسم الطفل :

الجنس :

العمر :

القرابة بين الوالدين :

القصة العائلية :

شكل الاختلاج ومدته :

الخزل الشقي :

وجود ترفع حروري:

التطور الروحي الحركي قبل الإصابة :

نتيجة التصوير (الرنين المغناطيسي أو الطبقي المحوري) للدماغ

– في المرحلة الحادة :

- في المتابعة :

نصف الكرة المخية المصاب

متابعة : التطور الروحي

التطور الحركي

تطور النطق واللغة

صعوبات التعلم

الإصابة العينية

حركات شاذة

ضمور شقي

الصرع وضبط الاختلاجات

الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

دراسة الإنذار والأسباب في متلازمة الاختلاجات الشقية والخزل الشقي /متلازمة الصرع مع الاختلاجات الشقية والخزل الشقي

أنا الطبيبة نهى حسن في قسم الأطفال في كلية الطب البشري–جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث وهو يهدف الى تحديدالإنذار وعوامل الخطورة في متلازمة الاختلاجات الشقية والخزل الشقي /متلازمة الصرع مع الاختلاجات الشقية والخزل الشقي .

وأود أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها،كما سيتم ترميز المشاركين والمشاركات (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء) كذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة الطفل تجريبي أو أي تداخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤذي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشاركين من الأطفال لن يحصلوا على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات، وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة.

وعليه المشاركة ليست إلزامية ولكم كامل الحرية في إشراك طفلكم في الدراسة من عدمها، ويحق لكم الانسحاب متى شئتم، فمن يرغب بإشراك طفله في الدراسة فليسجل اسم طفله مع توقيع ولي الأمر أسفل هذه الاستثمارة مشكوراً.

المخاطر والفوائد:

الفوائد : تحديدالإنذار وعوامل الخطورة في متلازمة الاختلاجات الشقية والخزل الشقي /متلازمة الصرع مع الاختلاجات الشقية والخزل الشقي.

المخاطر على المرضى : لا يوجد .

الموافقة على المشاركة

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستنيرة وأوافق طوعاً على أن يكون طفلي مشاركاً في هذا البحث، وأدركك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة، كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء دون أن يعرض ذلك طفلي لأي ضرر وعليه أوقع:

الرقم المتسلل للطفل المشارك

توقيع ولي الأمر:

التاريخ: / /

ملاحظة: بالنسبة لأهالي الأطفال الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من أفراد عائلتهم.

الدراسة الإحصائية:

تشمل هذه الدراسة العملية إحصاءات وصفية (شرح وصفي) لكل المتغيرات التي دخلت في الدراسة (العمر, الجنس, القرابة, القصة العائلية, شكل الاختلاج, نصف الكرة المخية المصاب) كما تشمل إحصاءات تحليلية (عوامل الخطورة, الإنذار).

جمع النتائج وتحليلها:

تم ترتيب النتائج ضمن جداول ,ثم تحويلها إلى مخططات مناسبة حسب نوع العينة, ومن ثم تطبيق الاختبارات الإحصائية المناسبة لدراسة الفرضية الإحصائية مثل Chi-Square Test عند مستوى الدلالة الإحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

وهكذا فإن أي قيمة ل (Significance) P value أعلى من 0.05 يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض صدفة (أي لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة) ,والعكس بالعكس ,حيث أن أي قيمة ل P value (Significance) أقل من 0.05 يعتبر الفرق حقيقي (أي الفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية).

النتائج :

وصف العينة:

تضمنت الدراسة 28 مريضاً من المراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة الممتدة بين 1-1-2017 و 31-12-2018 مع متابعتهم على مدار ستة أشهر على الأقل.

27 مريضاً ترافقت القصة لديهم مع ترفع حروري.

مريض واحد تطورت الأعراض دون ترفع حروري.

تراوحت مدة الاختلاجات بين 2 ساعة و26 يوماً (جميع المرضى كانوا في مناطق محاصرة من قبل المجموعات الإرهابية ولم يتم تقديم الإسعافات اللازمة للطفل وخاصة بما يخص تدبير الحالة الصرعية ,وتمكن أهالي هؤلاء الأطفال بصعوبة بالغة من الهرب والوصول إلى مشفانا).

6 مرضى لم يمكن متابعتهم من حيث الإنذار توزعهم كالتالي :

3 مرضى لم يراجعوا للمتابعة وفقد التواصل معهم .

مريضتين كان لديهما تأخر روحي حركي شديد قبل الإصابة بالمتلازمة (قيلة قطنية مع استسقاء دماغي , عسر تصنع جسم ثفني مع ضمور مخيخ).

مريض واحد توفي للأسف في المرحلة الحادة بسبب انفتاق الدماغ خلال مرحلة الوذمة .

وكان توزع المرضى في عينة البحث كما يلي:

أولاً: الدراسة الإحصائية الوصفية للعينة:

1- توزع عينة الدراسة وفقاً لعمر الطفل:

تراوحت الأعمار بين عمر شهر و11 سنة .

Statistics

Age (months)

N	Valid	28
	Missing	0
Mean		37.9643
Std. Deviation		35.10037
Minimum		1.00
Maximum		132.00

الجدول رقم (2) متوسط أعمار مرضى البحث

أما بالنسبة للأعمار التفصيلية فقد تم ترتيبها في الجدول التالي:

Age (months)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1.00	1	3.6	3.6	3.6
	2.00	2	7.1	7.1	10.7
	5.00	1	3.6	3.6	14.3
	8.00	2	7.1	7.1	21.4
	9.00	1	3.6	3.6	25.0
	12.00	1	3.6	3.6	28.6
	13.00	1	3.6	3.6	32.1
	14.00	1	3.6	3.6	35.7
	18.00	1	3.6	3.6	39.3
	19.00	1	3.6	3.6	42.9
	24.00	2	7.1	7.1	50.0
	30.00	1	3.6	3.6	53.6
	36.00	1	3.6	3.6	57.1
	42.00	3	10.7	10.7	67.9
	48.00	1	3.6	3.6	71.4
	60.00	3	10.7	10.7	82.1
	70.00	1	3.6	3.6	85.7
	72.00	1	3.6	3.6	89.3
	84.00	1	3.6	3.6	92.9
	126.00	1	3.6	3.6	96.4
	132.00	1	3.6	3.6	100.0
	Total	28	100.0	100.0	

الجدول رقم (3) الأعمار التفصيلية لمرضى البحث

توزيع المرضى حسب الفئات العمرية:

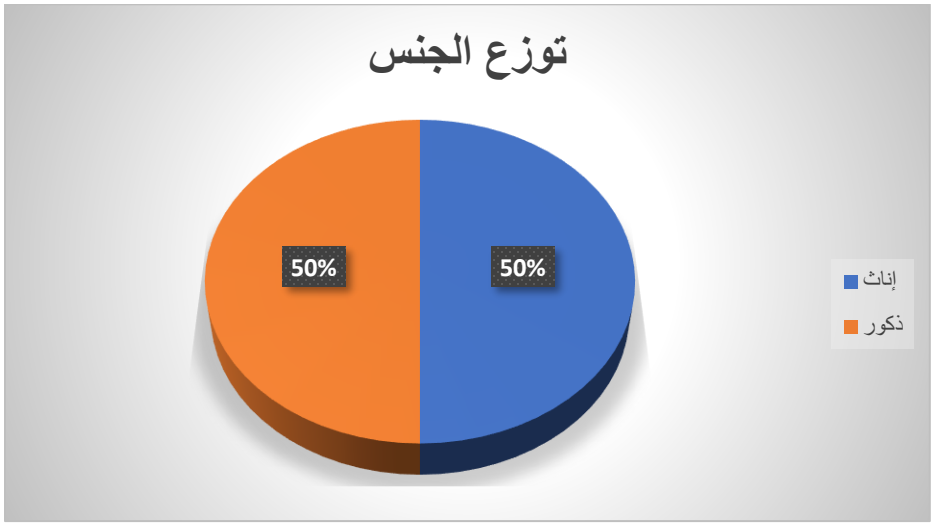
العمر	عدد المرضى	النسبة
من شهر حتى سنتين	14	%50
من سنتين حتى 4 سنة	6	%21.4
من 4 سنوات حتى 11 سنة	8	%28.6

الجدول رقم (4) توزيع المرضى حسب الفئات العمرية

2- توزع عينة الدراسة وفقاً لجنس الطفل:

الجنس	عدد المرضى	النسبة
الذكور	14	%50
الإناث	14	%50

الجدول رقم (5) توزع عينة الدراسة وفقاً لجنس الطفل

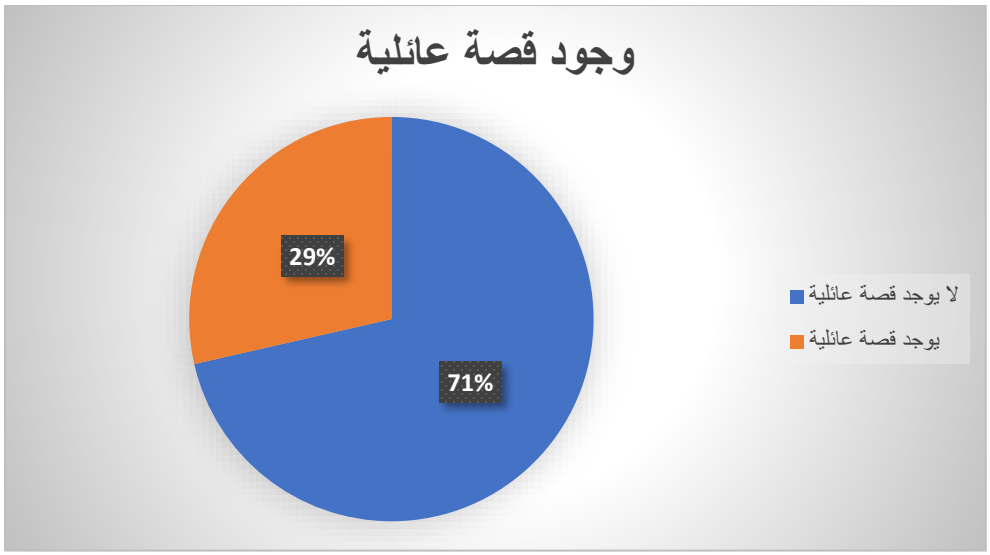


الشكل رقم (10) توزع عينة الدراسة وفقاً لجنس الطفل

3- توزع العينة من حيث وجود قصة عائلية لاختلاج حروري :

القصة العائلية	عدد المرضى	النسبة
إيجابية	8	%29
سلبية	20	%71

الجدول رقم (6) توزع العينة من حيث وجود قصة عائلية لاختلاج حروري

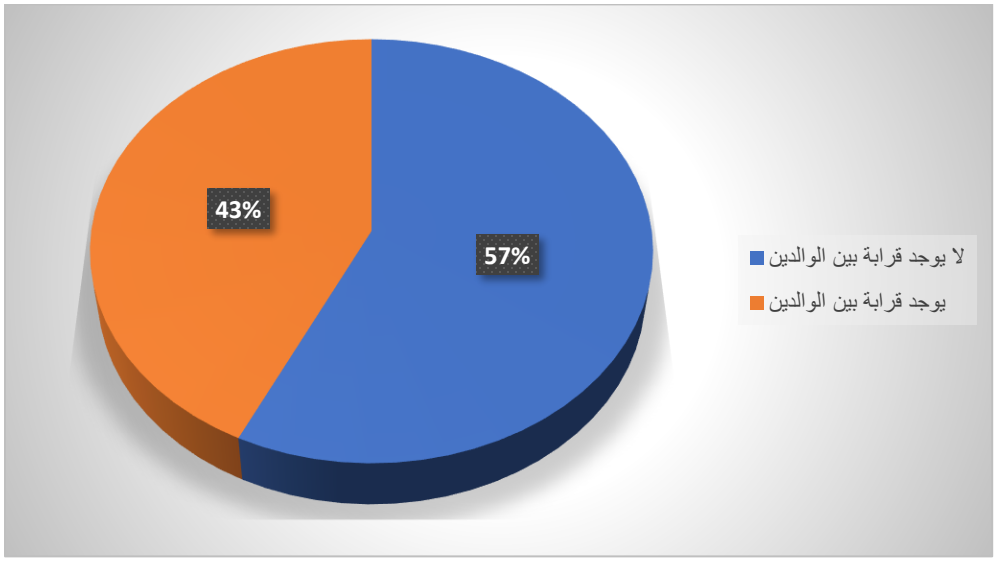


الشكل رقم (11) توزع العينة من حيث وجود قصة عائلية لاختلاج حروري

4-توزع عينة الدراسة من حيث وجود القرابة بين والدي الطفل:

القرابة بين الوالدين	عدد المرضى	النسبة
يوجد	12	%43
لايوجد	16	%57

الجدول رقم (7) توزع عينة الدراسة من حيث وجود القرابة بين والدي الطفل

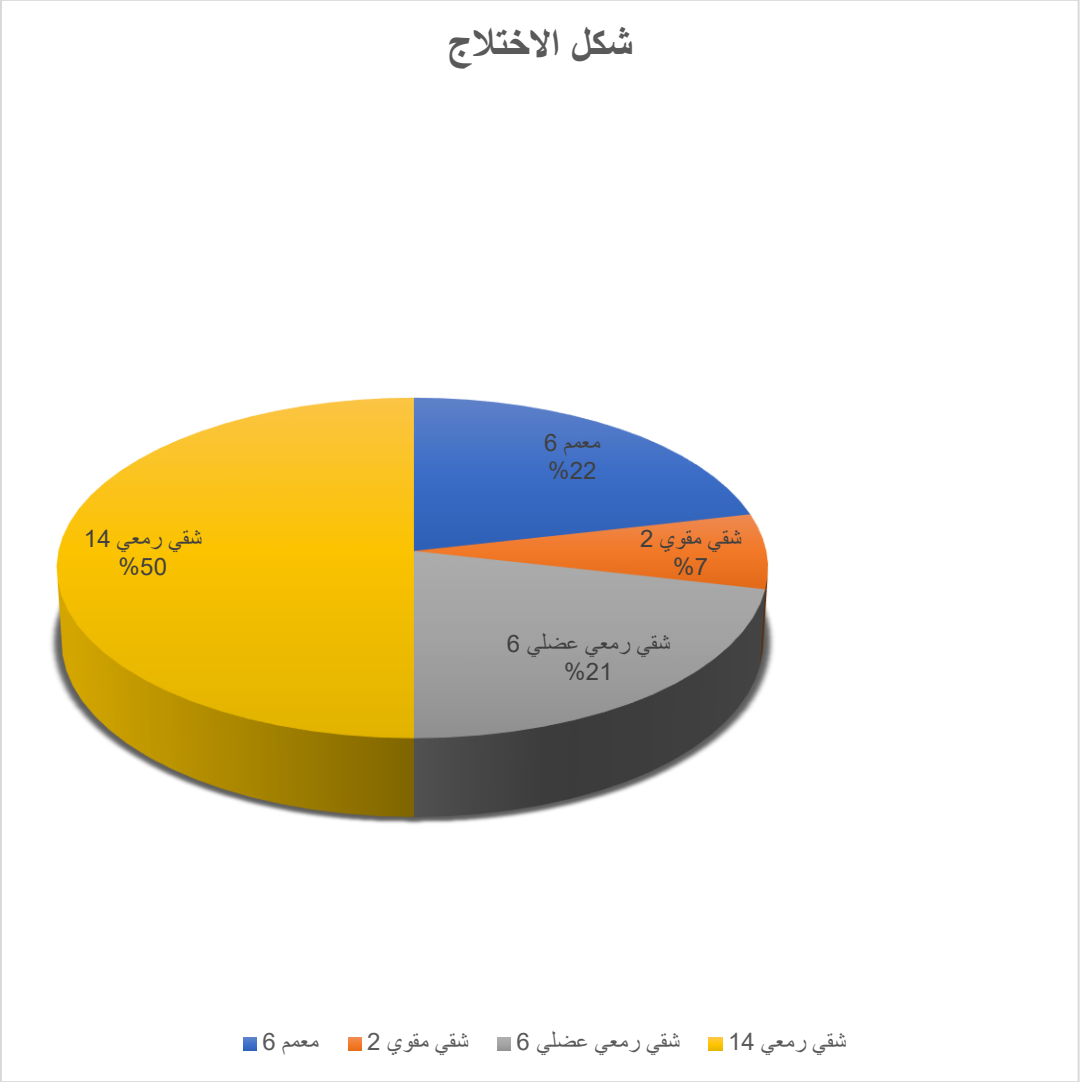


الشكل رقم (12) توزع عينة الدراسة من حيث وجود القرابة بين والدي الطفل

5- توزع العينة حسب شكل الاختلاج :

شكل النوب	عدد المرضى	النسبة	
شقي رمعي	14	%50	تعمم ثانوي
شقي رمعي عضلي	6	%21.43	12 مريض
شقية مقوية	2	%7.14	من بين 22
النوب المعممة منذ البداية	6	%21.43	

الجدول رقم (8) توزع العينة حسب شكل الاختلاج

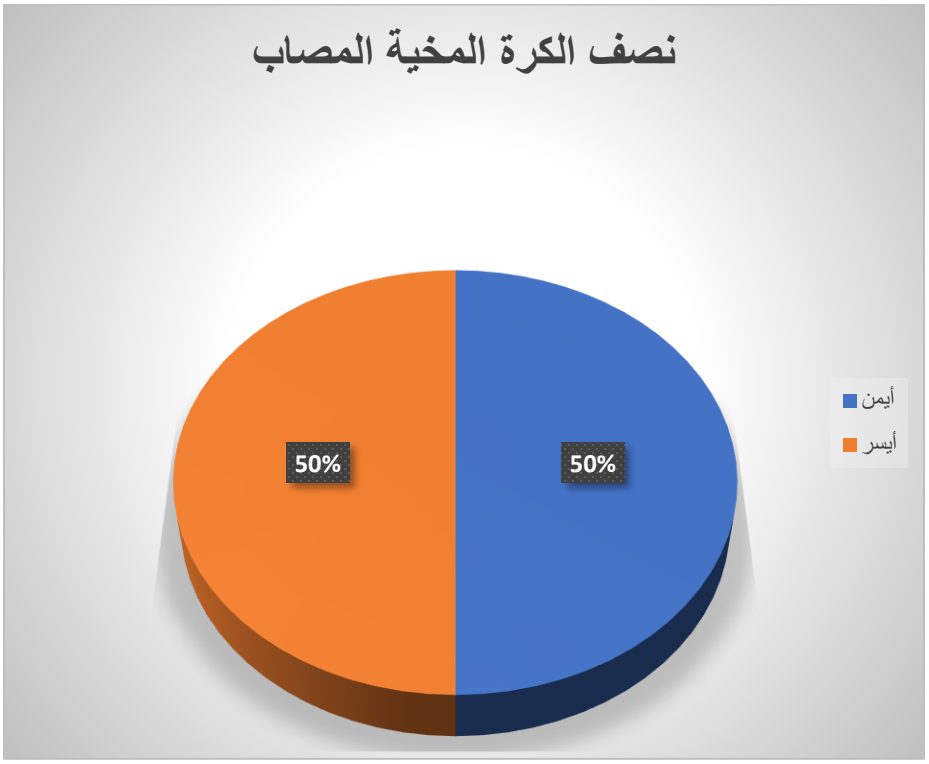


الشكل رقم (13) توزع العينة حسب شكل الاختلاج

6- نصف الكرة المخية المصاب:

نصف الكرة المخية المصاب	عدد المرضى	النسبة
الأيمن	14	%50
الأيسر	14	%50

الجدول رقم (9) توزع المرضى حسب نصف الكرة المخية المصاب



الشكل رقم (14) توزع المرضى حسب نصف الكرة المخية المصاب

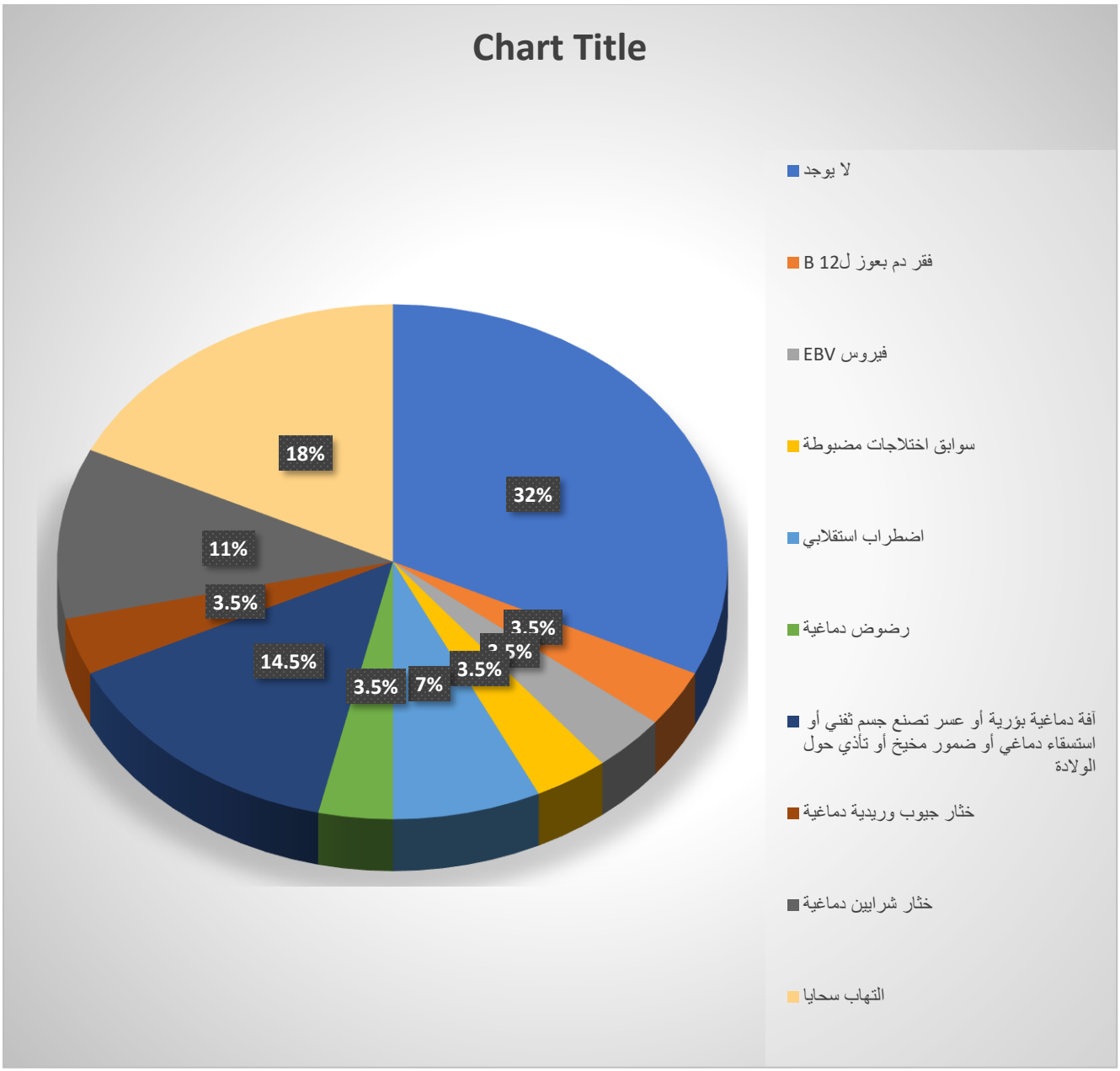
ثانياً: الدراسة الإحصائية التحليلية للعينة:

1- توزع عينة الدراسة وفقاً لعوامل الخطورة:

عامل الخطورة	عدد المرضى	النسبة
التهاب السحايا	5	%18
خثار شرايين دماغية	3	%11
خثار جيوب وريدية دماغية *	1	%3.5
عسر تصنع في القشر أو عسر تصنع جسم ثفني أو استسقاء دماغي أو ضمور مخيخ أو تأذي حول الولادة **	4	%14.5
رضوض دماغية ***	1	%3.5
اضطراب استقلابي ****	2	%7
سوابق اختلاجات مضبوطة (صرع بدئي)	1	%3.5
فيروس EBV	1	%3.5
فقر دم بعوز فيتامين B12	1	%3.5
لايوجد عوامل خطورة	9	%32

الجدول رقم (10) توزع عينة الدراسة وفقاً لعوامل الخطورة

"*" مريض واحد (لديه آفة قلبية مزرقة –TGA) ,"**" مريضة واحدة لديها عسر تصنع جسم ثفني مع ضمور مخيخ – مريضة لديها قيلة قطنية مع استسقاء دماغي – مريض واحد عسر تصنع بؤري في القشر الأيسر – مريضة واحدة لديها قصة نقص أكسجة (ريح صدرية مع تنبيب) حول الولادة ,"***" مريضة واحدة لديها قصة كسر جمجمة مع تكدم دماغي إثر حادث سير قبل 7 أشهر من ظهور الأعراض ,"****" عوز كارنتين بدئي : مريضة واحدة –نقص سكر دم مع إنتان دم : مريضة واحدة.

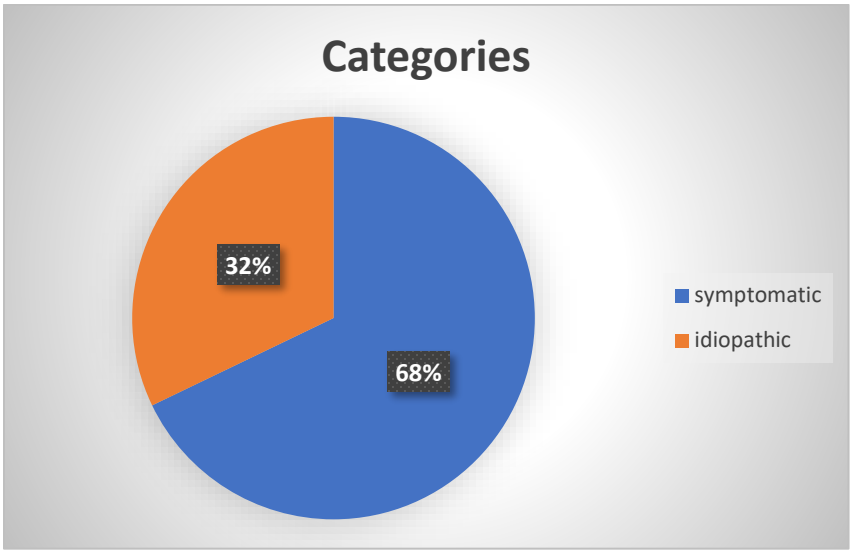


الشكل رقم (15) توزع عينة الدراسة وفقاً لعوامل الخطورة

تم تصنيف المرضى تبعاً لوجود عوامل الخطورة أو غيابها إلى :

	عدد المرضى	النسبة
Symptpmatic (يوجد عامل خطورة)	19	%68
Idiopathic (لايوجد عامل خطورة)	9	%32

الجدول رقم (11) تصنيف المرضى تبعاً لوجود عوامل الخطورة أو غيابها



الشكل رقم (16) تصنيف المرضى تبعاً لوجود عوامل الخطورة أو غيابها

2- توزع عينة الدراسة وفقاً للإنذار:

في مجموعة Idiopathic : تم استبعاد مريض واحد لم نستطع التواصل معه بعد التشخيص.

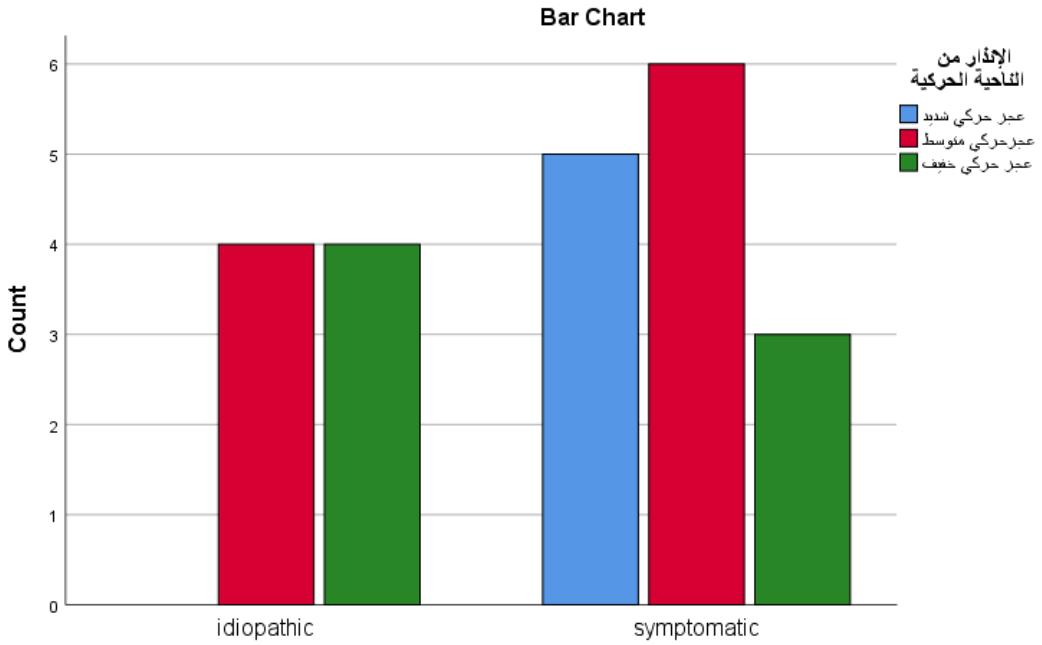
في مجموعة Symptomatic : تم استبعاد 5 مرضى في دراسة الإنذار.

أ- الإنذار من الناحية الحركية:

Category * motor deficit Crosstabulation

			motor deficit			
			severe	moderate	Mild	Total
Category	idiopathic	Count	0	4	4	8
		% within Category	0.0%	50.0%	50.0%	100.0%
		% within motor deficit	0.0%	40.0%	57.1%	36.4%
		% of Total	0.0%	18.2%	18.2%	36.4%
	symptomatic	Count	5	6	3	14
		% within Category	35.7%	42.9%	21.4%	100.0%
		% within motor deficit	100.0%	60.0%	42.9%	63.6%
		% of Total	22.7%	27.3%	13.6%	63.6%
	Total	Count	5	10	7	22
		% within Category	22.7%	45.5%	31.8%	100.0%
		% within motor deficit	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	22.7%	45.5%	31.8%	100.0%

الجدول رقم (12) الإنذار من الناحية الحركية



الشكل رقم (17) الإنذار من الناحية الحركية

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	4.220[a]	2	.121
Likelihood Ratio	5.820	2	.054
Linear-by-Linear Association	3.738	1	.053
N of Valid Cases	22		

a. 5 cells (83.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.82.

الجدول رقم (13) يبين الاختبار الإحصائي المطبق لدراسة الدلالة الإحصائية (الفرق) بين مجموعتي الدرسة من ناحية الإنذار الحركي

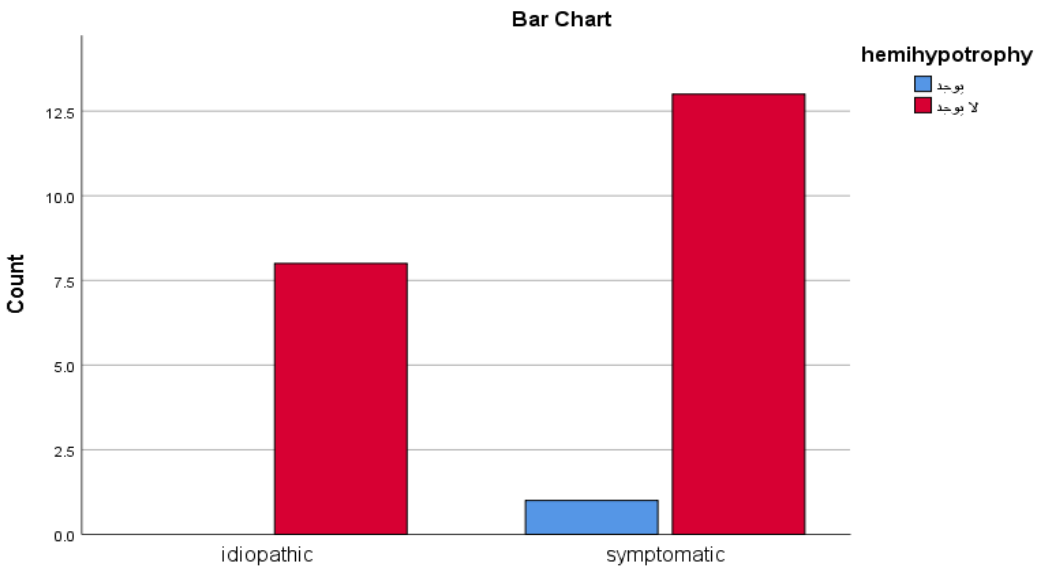
وبتطبيق الاختبار الإحصائي المناسب Chi-Square نجد أن P_value = 0.121 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد أي فارق إحصائي هام بين المجموعتين.

ب-الإنذار من حيث حدوث ضمور شقي:

Category * hemihypotrophy Crosstabulation

			hemihypotrophy		
			yes	no	Total
Category	idiopathic	Count	0	8	8
		% within Category	0.0%	100.0%	100.0%
		% within hemihypotrophy	0.0%	38.1%	36.4%
		% of Total	0.0%	36.4%	36.4%
	symptomatic	Count	1	13	14
		% within Category	7.1%	92.9%	100.0%
		% within hemihypotrophy	100.0%	61.9%	63.6%
		% of Total	4.5%	59.1%	63.6%
	Total	Count	1	21	22
		% within Category	4.5%	95.5%	100.0%
		% within hemihypotrophy	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	4.5%	95.5%	100.0%

الجدول رقم (14) الإنذار من حيث حدوث ضمور شقي



الشكل رقم (18) الإنذار من حيث حدوث ضمور شقي

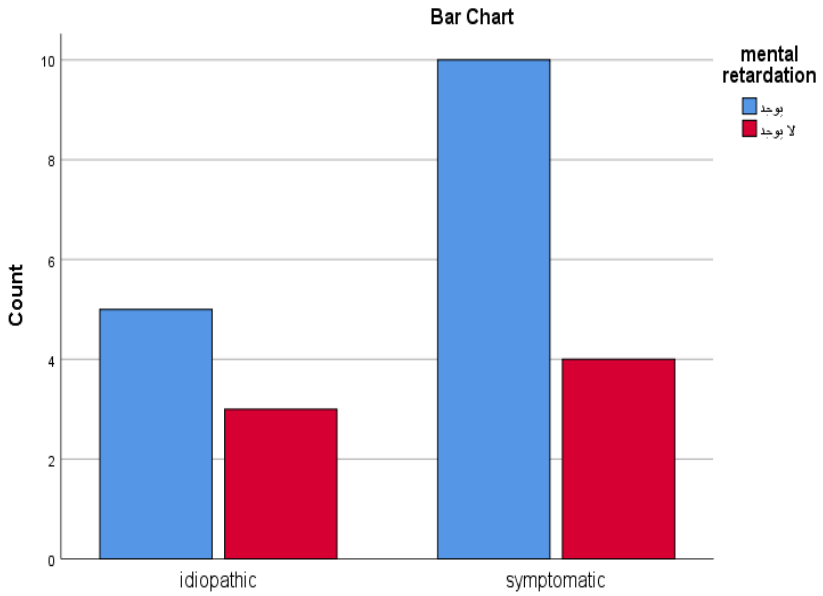
وبتطبيق الاختبار الإحصائي المناسب Chi–Square نجد أن P_value = 0.439 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد أي فارق إحصائي هام بين المجموعتين.

ج- الإنذار من ناحية التراجع الروحي والعقلي:

Category * mental retardation Crosstabulation

			mental retardation		
			yes	no	Total
Category	idiopathic	Count	5	3	8
		% within Category	62.5%	37.5%	100.0%
		% within mental retardation	33.3%	42.9%	36.4%
		% of Total	22.7%	13.6%	36.4%
	symptomatic	Count	10	4	14
		% within Category	71.4%	28.6%	100.0%
		% within mental retardation	66.7%	57.1%	63.6%
		% of Total	45.5%	18.2%	63.6%
	Total	Count	15	7	22
		% within Category	68.2%	31.8%	100.0%
		% within mental retardation	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	68.2%	31.8%	100.0%

الجدول رقم (15) الإنذار من ناحية التراجع الروحي والعقلي



الشكل رقم (19) الإنذار من ناحية التراجع الروحي والعقلي

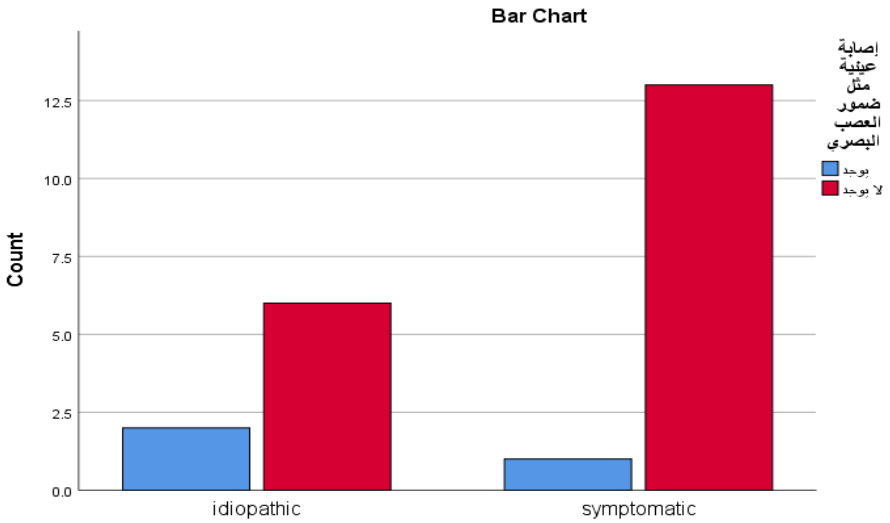
وبتطبيق الاختبار الإحصائي المناسب Chi-Square نجد أن P_value = 0. 665 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد أي فارق إحصائي هام بين المجموعتين.

د- الإنذار من ناحية الإصابة العينية:

Category * Optic atrophy Crosstabulation

			Optic atrophy		
			yes	no	Total
Category	idiopathic	Count	2	6	8
		% within Category	25.0%	75.0%	100.0%
		% within optic atrophy	66.7%	31.6%	36.4%
		% of Total	9.1%	27.3%	36.4%
	symptomatic	Count	1	13	14
		% within Category	7.1%	92.9%	100.0%
		% within optic atrophy	33.3%	68.4%	63.6%
		% of Total	4.5%	59.1%	63.6%
	Total	Count	3	19	22
		% within Category	13.6%	86.4%	100.0%
		% within optic atrophy	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	13.6%	86.4%	100.0%

الجدول رقم (16) الإنذار من ناحية الإصابة العينية



الشكل رقم (20) الإنذار من ناحية الإصابة العينية

وبتطبيق الاختبار الإحصائي المناسب Chi–Square نجد أن P_value = 0. 24 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد أي فارق إحصائي هام بين المجموعتين.

هـ- الإنذار من حيث وجود حركات شاذة (Chorea, myoclonia):

Category * Abnormal movements Crosstabulation

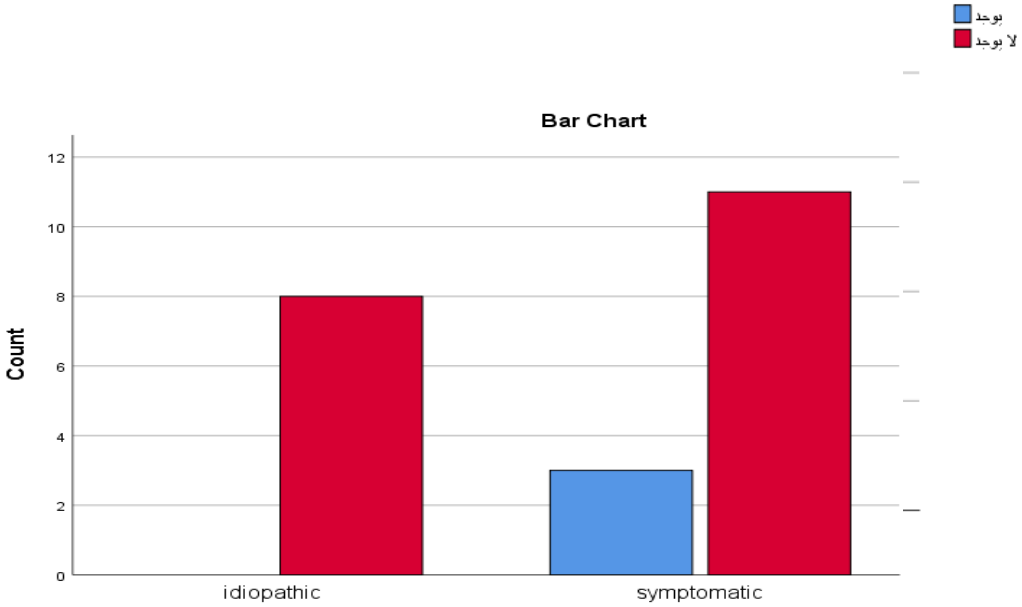
			abnormal movements		
			yes	no	Total
Category	idiopathic	Count	0	8	8
		% within Category	0.0%	100.0%	100.0%
		% within abnormal movements	0.0%	42.1%	36.4%
		% of Total	0.0%	36.4%	36.4%
	symptomatic	Count	3	11	14
		% within Category	21.4%	78.6%	100.0%
		% within abnormal movements	100.0%	57.9%	63.6%
		% of Total	13.6%	50.0%	63.6%
	Total	Count	3	19	22
		% within Category	13.6%	86.4%	100.0%
		% within abnormal movements	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	13.6%	86.4%	100.0%

الجدول رقم (17) الإنذار من حيث وجود حركات شاذة

في مجموعة Symptomatic: مريضة لديها حركات رقصية

مريضان لديهما رمع عضلي.

Abnormal movements



الشكل رقم (21) الإنذار من حيث وجود حركات شاذة

وبتطبيق الاختبار الإحصائي المناسب Chi-Square نجد أن P_value = 0. 159 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد أي فارق إحصائي هام بين المجموعتين.

و- الإنذار من ناحية اضطرابات التعلم:

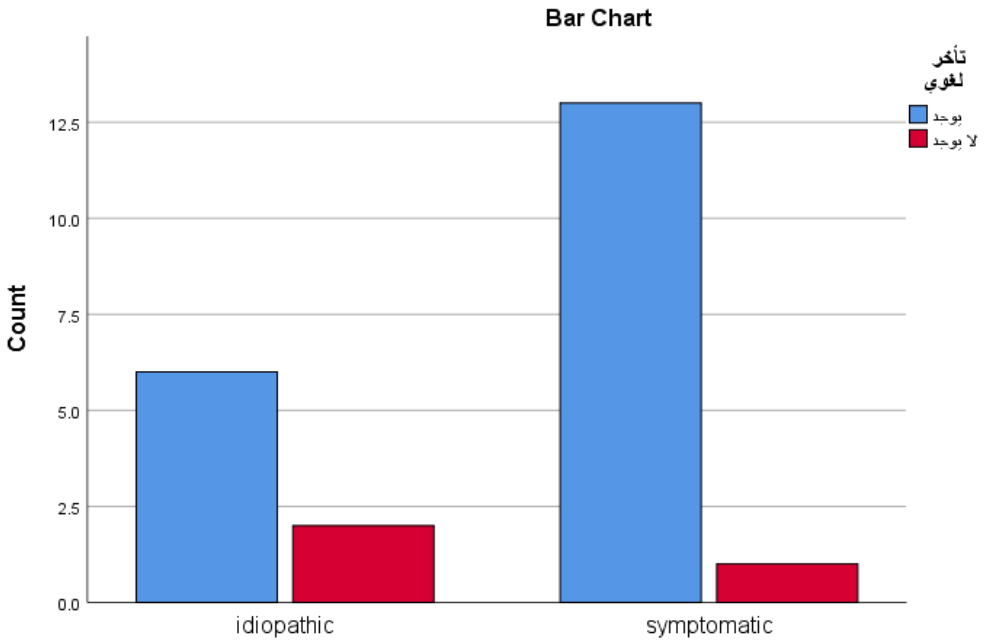
كان لدينا 12 مريضاً أعمارهم ضمن سن المدرسة وجميعهم كان يعاني من صعوبات في التعلم.

ز – الإنذار من حيث وجود اضطراب لغوي أو تأخر نطق:

Category * Language disorders Crosstabulation

			Language disorders		
			yes	no	Total
Category	idiopathic	Count	6	2	8
		% within category	75.0%	25.0%	100.0%
		% within languge disorder	31.6%	66.7%	36.4%
		% of Total	27.3%	9.1%	36.4%
	symptomatic	Count	13	1	14
		% within category	92.9%	7.1%	100.0%
		% within language disorder	68.4%	33.3%	63.6%
		% of Total	59.1%	4.5%	63.6%
	Total	Count	19	3	22
		% within category	86.4%	13.6%	100.0%
		% within language disorder	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	86.4%	13.6%	100.0%

الجدول رقم (18) الإنذار من حيث وجود اضطراب لغوي أو تأخر نطق



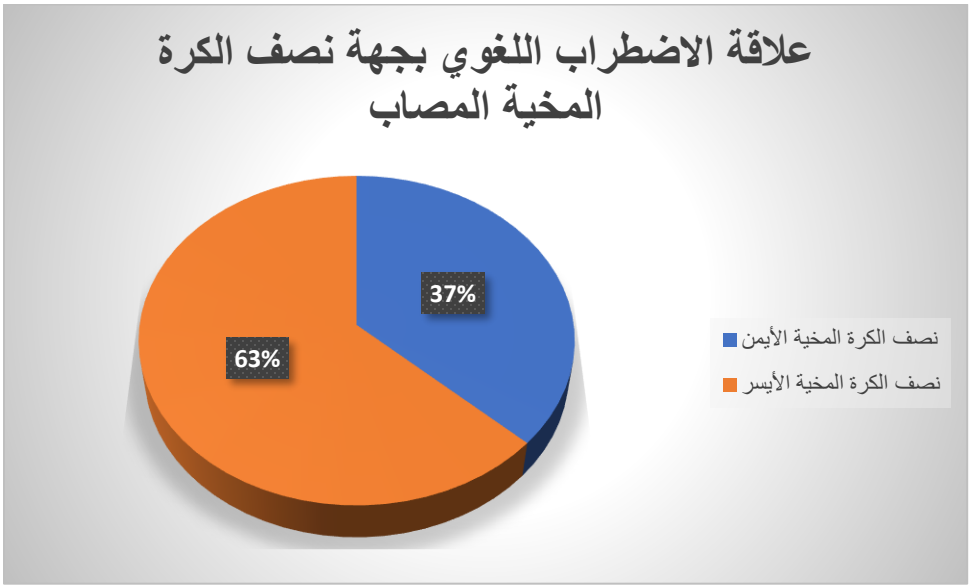
الشكل رقم (22) الإنذار من حيث وجود اضطراب لغوي أو تأخر نطق

وبتطبيق الاختبار الإحصائي المناسب Chi-Square نجد أن P_value = 0. 24 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد أي فارق إحصائي هام بين المجموعتين.

علاقة الاضطراب اللغوي بجهة نصف الكرة المخية المصاب:

نصف الكرة المخية المصاب	عدد المرضى	النسبة
الأيسر	12	%63
الأيمن	7	%37

الجدول رقم (19) علاقة الاضطراب اللغوي بجهة نصف الكرة المخية المصاب



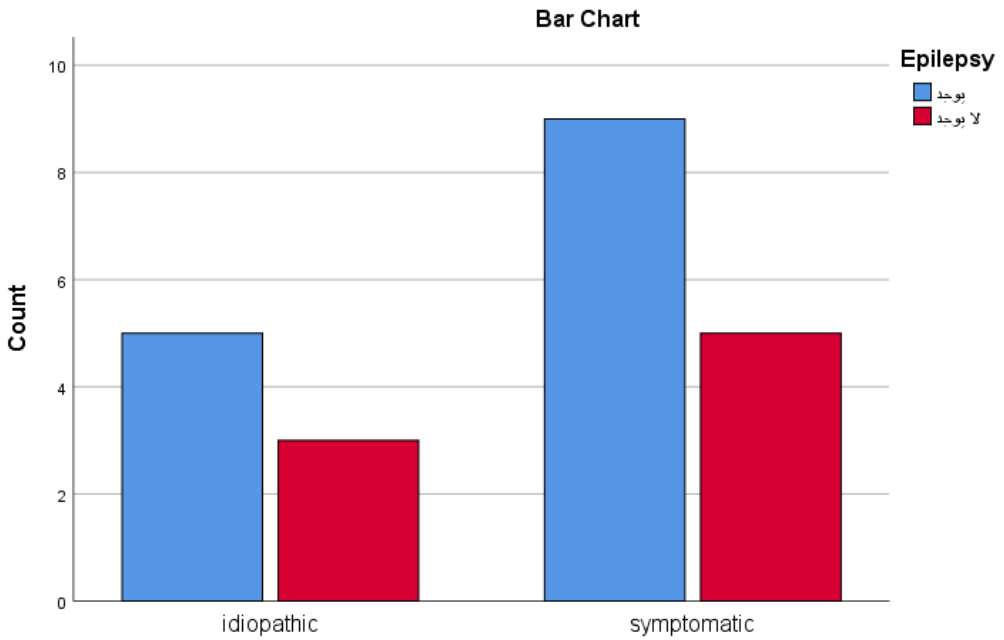
الشكل رقم (23) علاقة الاضطراب اللغوي بجهة نصف الكرة المخية المصاب

ح- الإنذار من حيث تطور الصرع:

Category * Epilepsy Crosstabulation

			Epilepsy		
			yes	no	Total
Category	Idiopathic	Count	5	3	8
		% within Category	62.5%	37.5%	100.0%
		% within Epilepsy	35.7%	37.5%	36.4%
		% of Total	22.7%	13.6%	36.4%
	Symptomatic	Count	9	5	14
		% within Category	64.3%	35.7%	100.0%
		% within Epilepsy	64.3%	62.5%	63.6%
		% of Total	40.9%	22.7%	63.6%
	Total	Count	14	8	22
		% within Category	63.6%	36.4%	100.0%
		% within Epilepsy	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	63.6%	36.4%	100.0%

الجدول رقم (20) الإنذار من حيث تطور الصرع



الشكل رقم (24) الإنذار من حيث تطور الصرع

وبتطبيق الاختبار الإحصائي المناسب Chi-Square نجد أن P_value = 0. 933 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد أي فارق إحصائي هام بين المجموعتين.

بمتابعة المرضى عادت الاختلاجات عند 14 مريضاً بعد فترة تتراوح بين 6 أشهر إلى سنتين كانت خالية من النوب . وبذلك أصبح لدينا 14 مريضاً من بين 22 مريضاً لديهم متلازمة HHE (بنسبة 63.6%).

باقي المرضى (8 مرضى ,36.4) لم تتكرر النوب لديهم خلال فترة الدراسة ,مريضين منهم تم إيقاف الأدوية المضادة للاختلاج لديهما دون حدوث أي نوب جديدة خلال متابعتهم.

شكل الاختلاجات عند هؤلاء المرضى:

شكل الاختلاج	عدد المرضى		النسبة	
جزئية	شقي رمعي	5	شقي رمعي	%36
	شقي رمعي عضلي	1	شقي رمعي عضلي	%7
معممة	8		%57	

الجدول رقم (21) توزع المرضى الذين تطور لديهم الصرع حسب شكل الاختلاج

مناقشة النتائج:

- بلغ حجم العينة البدئية 28 مريضاً ,ويعتبر هذا العدد كبيراً نسبياً بالمقارنة مع عدد الحالات عالمياً ويفسر ذلك بغياب العناية الإسعافية لمرضى الحالة الصرعية أو عدم كفاءتها وهذا له الدور الأكبر في حدوث مثل هذه الإصابة.
- 50% من المرضى كانوا بعمر أقل من سنتين والمفاجئ أن 8 مرضى (29% تقريباً) كانوا بعمر فوق 4 سنوات من بينهم ثلاث مرضى فوق عمر 6 سنوات.
- لم نجد سيطرة لأحد الجنسين في الإصابة بهذه المتلازمة.
- القصة العائلية سلبية في معظم المرضى عكس الدراسات القديمة.
- أشيع أشكال الاختلاجات كان الشقي الرمعي كما في الدراسات العالمية.
- تم تصنيف المرضى اعتماداً على وجود عوامل الخطورة إلى مجموعتين Idiopathic, Symptomatic.
- وجدنا من بين عوامل الخطورة المكتشفة أن التهاب السحايا كان الأشيع ثم تلاها الآفات الخثارية.
- وجدنا في دراستنا أن وجود عوامل الخطورة (التي قسمنا اعتماداً عليها المرضى إلى مجموعتين)لا يؤثر بشكل هام على الإنذار.
- كان لدى جميع المرضى الذين تمت متابعتهم عقابيل حركية ,كان أشدها في مجموعة Symptomatic .
- الاضطراب اللغوي ومشاكل النطق كانت أشيع في إصابة نصف الكرة المخية الأيسر.
- وجدنا التأخر العقلي عند معظم المرضى.
- عانى جميع المرضى ممن كانوا في سن المدرسة من صعوبات في التعلم.
- تطورت متلازمة HHE عند ثلثي المرضى تقريباً خلال فترة الدراسة.

الاستنتاجات:

- ✓ دور الترفع الحروري كعامل هام في حدوث المتلازمة.
- ✓ أقصر مدة للاختلاجات في مرضى دراستنا كانت 2 ساعة مما يدل على الدور الكبير لطول مدة الاختلاج في حدوث المتلازمة.
- ✓ يوجد الكثير من الحالات التي يحدث فيها حالة صرعية حرورية دون تطور هذه الإصابة مما يدل على وجود عوامل أخرى نرجح أن تكون جينية.
- ✓ عوامل الخطورة التي تمت دراستها لدينا لم يثبت دورها كسبب مباشر للإصابة مما يقترح أن دورها فقط هو تخفيض عتبة الاختلاجات عند الأطفال المؤهبين.
- ✓ ذكرت دراسات سابقة وجود علاقة لنضج البنى الدماغية مع هذه المتلازمة لكن أغلب المرضى كانوا بأعمار أقل من 4 سنوات. لكن في دراستنا 29% تقريباً من المرضى كانوا بعمر فوق 4 سنوات من بينهم ثلاث مرضى فوق عمر 6 سنوات.

دراسات المقارنة:

1-دراسة سلسلة حالات تراجعية في جنوب أفريقيا نشرت عام 2011 [15]

Ronald van Toorn , Pieter Janse van Rensburg , Regan Solomons , Alvin P. Ndondo , Johan F. Schoeman

ودراسة Gastaut عام 1957 ودراسة Aicardi و Chevrie 1970 : [2]

من حيث	دراسة Ronald van Toorn 2011	دراسة Gastaut 1957	دراسة Aicardi و Chevrie 1970	دراستنا
نوع الدراسة	سلسلة حالات	حشدية	سلسلة حالات	حشدية
شكل الدراسة	تراجعية			تراجعية مستقبلية
العام	2009-2007	1957	1970	2019-2017
مدة الدراسة	سنتان			سنتان
عدد الحالات	8	150	239	28
الأعمار	9-36 شهر		حتى 15 سنة	1 شهر-11 سنة
متوسط العمر	16 شهر			3 سنة
عدد المرضى بعمر أقل من سنتين	6 - %75 مرضى			%50
توزع الجنسين	متساو			متساو
قصة تأخر تطور قبل الإصابة	0			2 مريض
قصة عائلية	0			%29
قصة ترفع حروري مرافق	1 - %12.5	47%	%75	27 (%96.4)
ضمور المخيخ	2			3
Idiopathic	7 (%87.5)			9 (%32)

Symptomatic	1؟ (12.5%) (التهاب دماغ حصبوي أوtuberculoma)؟			19 (68%)
التأخر العقلي	7 (87.5%)	%80		%63.6
الخزل الشقي مستمر	%100	%80		%100
تطور الصرع	%100			%63.6

الجدول رقم (22) مقارنة بين دراستنا ودراسة Ronald van Toorn ودراسة Gastaut ودراسة Aicardi و Chevrie

2-دراسة P.Chauvel و C. Dravet لمرضى مشخص لهم HHE يعانون من اختلاجات معندة راجعوا مشفى Sainte Anne's قسم الجراحة العصبية بغرض العلاج الجراحي عام 2005: [2]

من حيث	الدراسة P.Chauvel و C. Dravet				دراستنا		
العمر	6-33 سنة				1 شهر-11 سنة		
عمر المرضى عند بدء المتلازمة	1 شهر - 9 سنة				1 شهر - 11 سنة		
نسبة المرضى حسب العمر	أصغر من 6 شهر	6 شهر - 3 سنة	أكبر من 3 سنوات		أصغر من عمر 2 سنة	2-4 سنة	4-11 سنة
	%24	%57	%19		%50	%21.6	%28.6
عدد المرضى	37				28		
الذكور	20 (%54)				14 (%50)		
الإناث	17 (%46)				14 (%50)		
Idiopathic	32%				%32		
Symptomatic	27%				%68		
Cryptogenic	41%						
قصة عائلية	%22				%29		
قصة أذية بعمر الوليد أو حول الولادة	%22				%5		
رض على الرأس	%2.7 - مريض واحد				%3.5 - مريض واحد		
ضمور شقي في الجسم	%50				%3.5 - مريض واحد		
التأخر العقلي	%33				%63.6		
الصرع	مرضى الدراسة				%63.6		

الجدول رقم (23) مقارنة بين دراستنا ودراسة P.Chauvel و C. Dravet

الإنذار	الدراسة P.Chauvel و C. Dravet			دراستنا	
من حيث	Cryptogenic	Idiopathic	Symptomatic	Idiopathic	Symptomatic
شلل شقي شديد	%20	%25	%30	0	%35.7
شلل شقي متوسط	%60	%58	%50	%50	%42.9
شلل شقي خفيف	%20	%16	%20	%50	%21.4
ضمور جسم شقي	%53	%66	%40	0	%7.1
التأخر العقلي	%13	%41	%60	%62.5	%71.4
ضمور العصب البصري	%6	%8	%10	%25	%7.1
حركات شاذة	%6	%8	–	0	%21.4

الجدول رقم (24) مقارنة بين دراستنا ودراسة P.Chauvel و C. Dravet من حيث الإنذار

3-المعطيات المتوفرة من الحالات المشخصة خلال العشرين سنة الأخيرة: [8][14][59][60]

Table 1 – Summary of the data of published HH/HHE patients (the last 20-years).

	CSF	Coagulation	Metabolic investigations	MRI angiography at diagnosis	Etiology
Franzoni, 2010	N	N	N	N	Idiopathic
Sakakibara, 2009	NA	NA	N	NA	SCN1A
Sankhyan, 2008	N	N	NA	NA	Idiopathic
Auvin, 2007	N	N	N	N	Idiopathic
Berhouma, 2007	N	NA	NA	N	Idiopathic
Toldo, 2007	N	NA	N	N	Idiopathic
Mondal, 2006	NA	Protein S deficiency	NA	NA	
Kawada, 2004	N	NA	NA	N	
Freeman, 2002 (3 patients)	1: N	1: NA	1: N	1: NA	Idiopathic
	2: N	2: NA	2: N	2: NA	Idiopathic
	3: N	3: NA	3: N	3: NA	Idiopathic
Kimura, 2002	N	NA	N	NA	Idiopathic
Scantlebury, 2002 (2 patients)	1: NA	1: V	1: NA	1:N	
	2: N	2: V and MTHFR	2: NA	2:N	
Wakamoto, 2002	N	NA	NA	N	

V: Factor V Leiden Mutation; CSF: cerebrospinal fluid; MTHFR: methyl tetra hydro folate reductase mutation; N: Normal; NA: not available; SCN1A: de novo mutation of SCN1A gene.

الجدول رقم (25) المعطيات المتوفرة من الحالات المشخصة خلال العشرين سنة الأخيرة

دراسة CSF طبيعية عند 12 مريض , غير متوفرة عند 3 مرضى.

الدراسة الخثارية طبيعية عند 4 مرضى ,غير متوفرة 9 مرضى ,عوز البروتين S عند مريض, طفرة العامل الخامس وطفرة MTHFR عند مريض.

الاستقصاءات الاستقلابية طبيعية عند 8 مرضى ,غير متوفرة عند 7 مرضى

تصوير المرنان الوعائي طبيعي عند 8 مرضى ,غير متوفر عند 7 مرضى.

14 مريضاً من أصل 15 لديهم idiopathic HH/HHE النموذجية. مريض واحد كانت متلازمة HH هي التظاهر البدئي ل L2-hydroxy-glutaric aciduria ,مع زوال الشلل الشقي الأيسر بالكامل خلال أول 24 ساعة ولم يظهر تصوير الرنين أي وذمة محصورة في نصف الكرة ,لذلك فإن تشخيص متلازمة HH مستبعد عند هذا المريض.

وجد عامل مؤهب في ثلث الحالات (مثل: عسر تصنع قشري مقابل (مريض واحد) ,اضطرابات خثارية دون وجود خثار مثبت (مريضان) ,إنتان فيروسي (مريض واحد) ,طفرة في جين SCN1A (مريض واحد). كانت أشيع الموجودات في السنوات الأخيرة هي اضطرابات التخثر (15/3): عوز البروتين S (مريض

واحد) ,طفرة عامل لايدن (مريض واحد) ,طفرة جين MTHFR C677T (مريض واحد). تزيد هذه الموجودات من احتمالية الخثار كسبب مع إمكانية استخدام مضادات التخثر لمنع النكس أو الترقي. ومع ذلك فإن موجودات تصوير الرنين الوعائي كانت مرضية عند مريض واحد فقط حيث أظهر انقطاعاً في التفرعات النهائية للشريان المخي المتوسط الأيسر في تصوير الرنين اللاحق بمرحلة ضمور نصف الكرة المخية. لذلك يجب دائماً مناقشة وجود خثار وريدي بشكل مناسب.

التوصيات:

- ماتزال الأسباب الكامنة وراء هذه المتلازمة غير معروفة تماماً ولابد من أبحاث أوسع تركز على الناحية الجينية وخاصة المورثات التي لها علاقة بالعملية الالتهابية والترفع الحروري بالإضافة إلى دراسة الناحية النسيجية ومعايرة النواقل العصبية والبحث عن عوامل ممرضة فيروسية قد يكون لها دور في الآلية المرضية خلال المرحلة الحادة.
- العامل الأهم في منع حدوث هذه المتلازمة هو التداخل السريع والفعال لإيقاف الاختلاج وبذلك نحمي الطفل من العقابيل المحتملة.
- التركيز على استخدام مضادات الغلوتامات نمط NMDA كخط أول في علاج الاختلاجات في المرحلة الحادة من هذه المتلازمة وعند مرضى الحالة الصرعية بشكل عام.

المراجع References :

1-Elaine C. Wirrell and Katherine C. Nickels. Electroclinical Syndromes: Infantile Onset, Swaiman's Pediatric Neurology (6th ed, chapter 71). Swaiman K. F., Ashwal S., Ferriero D. M., Schor N. F., Finkel R.S., Gropman A. L., Pearl P. L. and Shevell M. I., Ltd (2018): 565-566.

2- Chauvel P, Dravet C. The HHE syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005. p. 277-93.

3-Arzimanoglou A. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy Syndrome,Atlas of epilepsies (chapter 138). C.P.Panayiotopoulos, Ltd (2010): 949-952.

4- Gastaut H, Poirier F, Payan H, Salamon G, Toga M, Vigouroux M. H.H.E. syndrome; hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy. Eksp Khirurgiia 1960 Jun;1:418-47.

5-Aicardi J, Baraton J. A pneumoencephalographic demonstration of brain atrophy following status epilepticus. Dev Med Child Neurol 1971;13:600-57.

6-Kataoka K, Okuno T, Mikawa H, Hojo H. Cranial computed tomographic and electroencephalographic abnormalities in children with post-hemiconvulsive hemiplegia. Eur Neurol 1988;28:279-84.

7-Roger J, Dravet C, Bureau M. Unilateral seizures: hemiconvulsions-hemiplegia syndrome (HH) and hemiconvulsions-hemiplegia-epilepsy syndrome (HHE). Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1982:211-21.

8- Auvin S, Devisme L, Maurage CA, et al. Neuropathological and MRI findings in an acute presentation of hemiconvulsioneuropean journal of paediatric neurology 16 (2012) 413 -421 419 hemiplegia: a report with pathophysiological implications. Seizure 2007 Mar 9;16:371-6.

9-Salih M, Kabiraj M, Al-Jarallah A, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: a clinical, electroencephalographic and neuroradiological study. Childs Nerv Syst 1997;13:257–263.

10-Ashrafi MR, Tafarroji J. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. Iran J Child Neurology2008;3:55–8

11-Mirsattari SM, Wilde NJ, Pigott SE. Long-term cognitive outcome of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome affecting the left cerebral hemisphere. Epilepsy Behav 2008 Nov;13:678-80.

12-Kim DW, Kim KK, Chu K, Chung CK, Lee SK. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. Neurology 2008 May 27;70:2116-22.

13-Aicardi J, Amsili J, Chevrie JJ. Acute hemiplegia in infancy and childhood. Dev Med Child Neurol 1969;11:162-73.

14-Scantlebury MH, David M, Carmant L. Association between factor V Leiden mutation and the hemiconvulsion, hemiplegia, and epilepsy syndrome: report of two cases. J Child Neurol 2002 Sep;17:713-7.

15-VanToorn R, Janse van RP, Solomons R, Ndondo AP, Schoeman JF. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in South African children: insights from a retrospective case series. Eur J Paediatr Neurol 2011 Jul 23.

16-Berhouma M, Chekili R, Brini I, et al. Decompressive hemicraniectomy in a space-occupying presentation of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. Clin Neurol Neurosurg 2007 Dec;109:914-7.

17-Bahi-Buisson N, Kossorotoff M, Barnerias C, et al. Atypical case of hemiconvulsions-hemiplegia-epilepsy syndrome revealing contralateral focal cortical dysplasia. Dev Med Child Neurol 2005 Dec;47:830-4.

18-Sakakibara T, Nakagawa E, Saito Y, et al. Hemiconvulsion hemiplegia syndrome in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. Epilepsia 2009;50:2158–62.

19-Yamazaki S, Ikeno K, Abe T, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation. Pediatr Neurol 2011;45:193–6.

20-Aicardi J, Chevrie JJ. Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. Epilepsia 1970 Jun;11:187-97.

21-Cendes F, Cook MJ, Watson C, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. Neurology 1995 Nov;45:2058-64.

22-Wehner T, Luders H. Role of neuroimaging in the presurgical evaluation of epilepsy. J Clin Neurol 2008 Mar;4:1-16.

23-Mori Y. Anatomopathology and pathogeny of the hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. Part I. J Neurosurg Sci 1978;22:17-28.

24-Mori Y. Anatomopathology and pathogeny of the hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. Part II. J Neurosurg Sci 1979;23:1-22.

25-Theodore WH, Epstein L, Gaillard WD, Shinnar S, Wainwright MS, Jacobson S. Human herpes virus 6B: a possible role in epilepsy? Epilepsia 2008 Nov;49:1828-37.

26-Auvin S, Vallee L. Febrile seizures: current understanding of pathophysiological mechanisms. Arch Pediatr 2009 May;16:450-6.

27-Kawada J, Kimura H, Yoshikawa T, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and primary human herpesvirus 7 infection. Brain Dev 2004 Sep;26:412-4.

28-Studahl M, Hagberg L, Rekabdar E, Bergstrom T. Herpesvirus DNA detection in cerebral spinal fluid: differences in clinical presentation between alpha-, beta-, and gamma herpes viruses. Scand J Infect Dis 2000;32:237-48.

29-Haas KZ, Sperber EF, Opanashuk LA, Stanton PK, Moshe SL. Resistance of immature hippocampus to morphologic and physiologic alterations following status epilepticus or kindling. Hippocampus 2001;11:615-25.

30-Sankar R, Shin DH, Liu H, Mazarati A, Pereira de Vasconcelos A, Wasterlain CG. Patterns of status epilepticus induced neuronal injury during development and long-term consequences. J Neurosci 1998 Oct 15;18:8382-93.

31-Auvin S, Shin D, Mazarati A, Nakagawa J, Miyamoto J, Sankar R. Inflammation exacerbates seizure-induced injury in the immature brain. Epilepsia 2007;48(Suppl. 5):27-34.

32-White MG, Luca LE, Nonner D, et al. Cellular mechanisms of neuronal damage from hyperthermia. Prog Brain Res 2007;162:347-71.

33-Marcon J, Gagliardi B, Balosso S, et al. Age-dependent vascular changes induced by status epilepticus in rat forebrain: implications for epileptogenesis. Neurobiol Dis 2009 Apr;34:121-32.

34-Ndode-Ekane XE, Hayward N, Grohn O, Pitkanen A. Vascular changes in epilepsy: functional consequences and association with network plasticity in pilocarpine-induced experimental epilepsy. Neuroscience 2010 Mar 10;166:312-32.

35-Suga S, Suzuki K, Ihira M, et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. Arch Dis Child 2000 Jan;82:62-6.

36-Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, Miller E, Ross EM. Human herpes viruses 6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. Arch Dis Child 2005 Jun;90:619-23.

37-Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2þ channel gene CACNL1A4. Cell 1996 Nov 1;87:543-52.

38-Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A, et al. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. Lancet 2001 Sep 8;358:801-7.

39-Chioza B, Wilkie H, Nashef L, et al. Association between the alpha(1a) calcium channel gene CACNA1A and idiopathic generalized epilepsy. Neurology 2001 May 8;56:1245-6.

40-Chabriat H, Vahedi K, Clark CA, et al. Decreased hemispheric water mobility in hemiplegic migraine related to mutation of CACNA1A gene. Neurology 2000 Jan 25;54:510-2. 420 european journal of paedi atric neurology 16 (2012) 413 -421

41-Hossmann KA, Hoehn-Berlage M. Diffusion and perfusion MR imaging of cerebral ischemia. Cerebrovasc Brain Metab Rev 1995;7:187-217.

42-Stam AH, Luijckx GJ, Poll-The BT, et al. Early seizures and cerebral oedema after trivial head trauma associated with the CACNA1A S218L mutation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009 Oct;80:1125-9.

43-Malpas TJ, Riant F, Tournier-Lasserve E, Vahedi K, Neville BG. Sporadic hemiplegic migraine and delayed cerebral oedema after minor head trauma: a novel de novo CACNA1A gene mutation. Dev Med Child Neurol 2010 Jan;52:103-4.

44-Perosa SR, Arganaraz GA, Goto EM, et al. Kinin B1 and B2 receptors are overexpressed in the hippocampus of humans with temporal lobe epilepsy. Hippocampus 2007;17:26-33.

45-Raslan F, Schwarz T, Meuth SG, et al. Inhibition of bradykinin receptor B1 protects mice from focal brain injury by reducing blood-brain barrier leakage and inflammation. J Cereb Blood Flow Metab 2010 Aug;30:1477-86.

46-Freeman J, Coleman L, Smith L, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: characteristic early magnetic resonance imaging findings. J Child Neurol 2002; 17:10 –16.

47-Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, et al. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. Lancet Neurol 2011;10:99 –108.

48-Blennow G, Brierley JB, Meldrum BS, et al. Epileptic brain damage: the role of systemic factors that modify cerebral energy metabolism. Brain 1978;101:687-700

49-Teixeira RA, Li LM, Santos SL, Zanardi VA, et al. Crossed cerebellar atrophy with precocious destructive brain insults. Arch Neurol 2002;59(5):843-7.

50-Kimura M, Tasaka M, Sejima H, Takusa Y, Ichiyama T, Yamaguchi S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and elevated interleukin-6: case report. J Child Neurol 2002;17:705-7.

51-Franzoni E, Garone C, Marchiani V, et al. A new case of idiopathic hemiplegia hemiconvulsion syndrome. Neurol Sci 2010 May 13.

52-Holland KD, Buchhalter J. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: another case for epilepsy surgery. Neurology 2008;70:2097–8.

53-Toldo I, Calderone M, Boniver C, Dravet CH, Gueririni R, Laverda AM. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: early magnetic resonance imaging findings and neuroradiological follow-up. Brain Dev 2007;29:109-11.

54-Cole AJ. Status epilepticus and periictal imaging. Epilepsia 2004;45:72-7.

55-Chauvel P, Dravet C. The HHE syndrome. In: Roger J, et al editors. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3rd ed: John Libbey. p. 247-60.

56-Sankhyan N, Sharma S, Kamate M, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: sequential MRI follow-up. Neurology 2008;9:-28.

57-Devlin AM, Cross JH, Harkness W, et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. Brain 2003;126:556 66.

58-Ingram TTS. The neurology of cerebral palsy. Arch Dis Child 1966;41:337-57.

59-Mondal RK, Chakravorty D, Das S. Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency. Indian J Pediatr 2006 Feb;73:157-9.

60-Lee C, Born M, Salomons GS, Jakobs C, Woelfle J. Hemiconvulsion hemiplegia-epilepsy syndrome as a presenting feature of L-2-hydroxyglutaric aciduria. J Child Neurol 2006 Jun;21:538-40.