



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

فعالية جرعة عالية من البريدنيزولون (4 ملغ/كغ/يوم) في علاج صرع التشنج
الطفلي

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض العصبية عند الأطفال

إعداد الطالب :

د. مجد غليون

رئاسة الأستاذ :

د. سمير سرور

بإشراف الأستاذ :

د. سمير بقلّة

الملخص

تهدف الدراسة لتقييم فعالية تطبيق جرعة عالية من البريدنيزولون (4ملغ/كغ/يوم) في السيطرة على نوب التشنج الطفلي، و مقارنتها مع فعالية الجرعة الاعتيادية (2ملغ/كغ/يوم). أجريت هذه الدراسة على 62 مريضاً في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ، تم تطبيق البريدنيزولون بجرعة عالية على 31 مريضاً منهم ، و بالجرعة الاعتيادية على 31 مريضاً كذلك. لوحظ حدوث تحسن تام دون نكس بنسبة أعلى في مجموعة 4 ملغ كغ ايوم (24 مريضاً بنسبة 77,4%) مقابل (18 مريض بنسبة 58,1 %) في المجموعة الأخرى(جرعة 2 ملغ كغ يوم). لكن لم يوجد فرق جوهري في الاستجابة للعلاج بين المجموعتين ($P>0.05$) . في حين وجد تفاوت في الاستجابة حسب العامل المسبب حيث وصلت نسبة التحسن التام إلى 100% عند العلاج بالجرعة العالية من البريدنيزولون في التشنج الطفلي البدئي، خفي المنشأ،التهاب الدماغ، التهاب السحايا ، و حالات الاختناق ما حول الولادة، و في حالة اختناق تال لاختلاطات تخديرية بعد عمل جراحي. في حين لم تستجب حالات التشنج الطفلي التالية للتصلب الحدبي و التشوهات الدماغية و المتلازمات (Aicardi) للعلاج بأي جرعة من البريدنيزولون.كانت الآثار الجانبية خفيفة و لا تستدعي إيقاف العلاج حتى عند استخدام جرعة عالية من البريدنيزولون.وجدنا أنه كلما صغر سن الطفل عند التشخيص كان الإنذار أسوأ من حيث التحسن ، كما أن نسبة التحسن تكون أعلى عند البدء بالعلاج بوقت أبكر . لوحظ أن نسبة عدم حدوث نوب لاحقة أعلى عند العلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون (4ملغ/كغ/يوم).لم يلاحظ فرق واضح بالاستجابة التخطيطية عند العلاج بالبريدنيزولون بالجرعة العادية أو المرتفعة.لم يكن هناك يوجد فرق واضح بالاستجابة التخطيطية عند العلاج بالبريدنيزولون بالجرعة العادية أو المرتفعة. كان التطور الروحي الحركي أفضل عند العلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون (4 ملغ كغ ايوم) مقارنة بالعلاج بجرعة 2 ملغ كغ ايوم دون وجود فرق جوهري بينهما.لكن وجد فرق جوهري في التطور الروحي الحركي بين حالات التشنج الطفلي الثانوي (Symptomatic) ، و الحالات غير الثانوية (الخفية و الأساسية) فكان التطور الروحي الحركي أفضل في الحالات غير الثانوية عند العلاج بجرعة 4 ملغ كغ ايوم من الجرعة الاعتيادية و أفضل بين مرضى نفس المجموعة. أي أن السبب يمكن أن يكون مشعراً إنذارياً. كما تظهر الجرعة العالية من البريدنيزولون أفضل من حيث الانذار .

Abstract

The study aimed to assess the efficacy of high dose of prednisolone (4mg/kg/day) in treating the infantile spasms and compare it with the usual dose of prednisolone (2mg/kg/day). The study has been applied to 62 children with infantile spasms in Children Hospital in Damascus. 31 patients of them have been treated with high dose of prednisolone, and 31 patients with usual dose.

There was a complete cessation of spasms in a higher rate when the patients were treated with 4 mg/kg/day (24 patients or 77.4%) comparing with patients who have taken the usual dose (18 patients or 58.1%) but this difference was not significant ($p > 0.05$). The underlying cause has a role: the rate of complete cessation of the spasms reached 100% in idiopathic, cryptogenic, secondary to encephalitis or meningitis, perinatal asphyxia and in a case of asphyxia secondary to an anaesthetization error. Whereas, the infantile spasm cases secondary to tuberous sclerosis, cerebral malformations, and Aicardi syndrome didn't respond to any dose of prednisolone. The adverse effects in both doses were mild and we did not have to stop the treatment when they are founded.

We also found that the younger the child is when diagnosed, the worse the improvement was. And the improvement was better when the period between diagnosis and start of treatment was shorter. The high dose was better in preventing further seizures (79% vs 61%). There was no clear difference between the two doses in electroencephalographic response. We found that there

was a better cognitive outcome when we treated the patients with high dose of prednisolone (4mg/kg/day) but this difference was not significant ($p > 0,05$). This difference became significant when the infantile spasms were not symptomatic (cryptogenic and idiopathic) between the two groups and within the same group. That means : The cause of infantile spasms is a prognostic index . And the high dose of prednisolone has better cognitive prognosis than the usual dose.

الصفحة	العنوان
1	مقدمة
4	لمحة تاريخية
4	الوبائيات
5	الوراثة
5	السبب
14	الإمراضية
14	الملاح السريرية للتشنج الطفلي
17	السير السريري
17	التشخيص التفريقي
18	التشخيص
24	علاج التشنج الطفلي
24	مراقبة الاستجابة للعلاج
25	العلاج الهرموني
27	الستيرويدات القشرية
28	البرينديزولون
30	مضادات الاختلاج
34	العلاجات الأخرى للتشنج الطفلي
36	الإنذار
39	التوجهات المستقبلية
40	الدراسة العملية
42	أهمية الدراسة
42	أهداف الدراسة
42	مكان وزمان الدراسة
42	تصميم الدراسة
43	مجموعة الدراسة
43	طريقة الدراسة
46	النتائج
46	توزيع المرضى حسب العمر والجنس
48	الأسباب
49	نمط الاختلاج
51	الاستجابة للمعالجة
53	متوسط العمر عند بدء العلاج والمدة بين بدء النوب وبدء العلاج
55	تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنجات الطفلية
57	التأثيرات الجانبية
58	تخطيط الدماغ الكهربائي
61	التطور الروحي الحركي
65	المناقشة
73	الاستنتاجات
74	التوصيات
75	المراجع

مقدمة :

تتصف الاضطرابات الانتيابية العصبية بالبدء الحاد. و هي عادة تكون واضحة عند الأطفال و تعود في أغلب الحالات إلى اضطرابات في القنوات الشاردية. و من أمثلة اضطرابات القنوات الشاردية : (1)

- الصَّروعات جينية المنشأ.

- الشقيقة.

- الشلول الدَّورية.

- اضطرابات الحركة الانتيابية.

تعد الاختلاجات أشيع الاضطرابات الانتيابية عند حديثي الولادة ، إذ تحدث عند 1.8 الى 3.5 % من الولادات الحية ، و هي صفة هامة تدل على وجود اضطراب عصبي.

الاختلاج هو التعبير السريري لانفراغات متزامنة مفرطة شاذة تحدث بشكل أساسي بالقشر الدماغي و هذا النشاط الانتيابي عادة متقطع و محدد لذاته، يستمر لثوان إلى دقائق.

يتميز تخطيط الدماغ الكهربائي أثناء النوبة بوجود نشاط كهربائي شاذ يمكن تمييز بدايته و نهايته يتصف باضطراب الشكل و السعة للتخطيط الطبيعي . تكون النوب الجزئية محددة بمنطقة معينة من القشر الدماغي، قد تنتشر للجوار أو تتعمم لتشمل كل القشر الدماغي.

قد تنتشر هذه الانفراغات إلى المناطق تحت القشرية العميقة مسببة اختلاجاً مقوياً رمعياً معمماً وهذا ما يسمى اختلاجاً معمماً بشكل ثانوي لتمييزه من النوب التي تكون معممة منذ البدء (اختلاج بدئي معمم). بحال استمرار النوب أو تكرارها بدون عودة الوعي يحدث ما يسمى الحالة الصرعية.

الصرع هو تكرار الاختلاجات عند الشخص خلال فترة من الزمن بدون وجود عوامل مسببة للنوب وهو ليس مرضاً بالخاصة، بل حالة مرضية نتيجة لمعرضات شاذة تصيب القشر الدماغي كالأورام الدماغية واضطرابات القنوات الشاردية الوراثية (2).

يمكن أن تحدث اختلاجات بشكل متكرر نتيجة لكل مما يلي:

- نقص صوديوم الدم.
- نقص كلس الدم.
- الحمى.
- التعرض للسموم.
- النزف ضمن القحف.
- التهاب السحايا الجرثومي.

و لكن لا تسمى الحالة بالصرع في هذه الحالات إلا بحال أصبحت عملية متكررة تالية للمرض الأصلي.

قد تكون نوبة الاختلاج حدثاً معزولاً بدون عامل مسبب واضح ولا تتكرر بعدها. كما يمكن أن تتعرض باضطراب عابر بوظيفة العصبونات القشرية كوجود اضطراب استقلابي مثلاً (حمى ، نقص الكلّس، نقص الصوديوم) أو اضطراب قشري عابر بعد رض خفيف على الرأس (ارتجاج دماغي) ، أو نقص بتروية القشر الدماغي ، أو تحريض كيميائي التهابي تالي لانتان (التهاب سحايا، التهاب دماغ، انتان دم) ، أو نزف دماغي (ضمن المادة القشرية أو تحت العنكبوت).

كما أنها قد تكون التظاهر السريري لاضطراب مزمن بالوظيفة الدماغية تالي لأسباب كنقص الأكسجة حول الولادة أو لنشبة خلال الحياة الرحمية ،أو تعبيراً لاضطراب جيني أو مرض عصبي مترق كالأورام أو الأمراض العصبية التنكسية و الأمراض العصبية الاستقلابية.

كذلك قد تتكرر هذه النوب خلال أيام أو أسابيع ثم تختفي و لا تظهر بعدها (كما في التهاب السحايا الفيروسي)، وقد تختفي لأسابيع أو أشهر ثم تعود لتظهر (كما في نقص الأكسجة حول الولادة) ،أو تستمر بدون انقطاع (كما في التشوهات الدماغية).

قد تكون الاختلاجات سريرية (تعبير سريري كامل)، أو مخاتلة (تعبير سريري خفيف)، أو تحت سريرية (لا يوجد تعبیر واضح للتبدلات التخطيطية).

يستخدم معظم أطباء الأمراض العصبية التصنيف العالمي للنوب الاختلاجية الذي يقسم النوب الاختلاجية إلى قسمين : جزئية ، و معممة . تم اعتماد هذا التصنيف منذ عام 1981 وهو لا يزال الأكثر استخداماً . كانت هناك الكثير من المحاولات لتعديل هذا التصنيف دون وجود قبول كامل لهذه المحاولات ، وقد تم اعتماد بعض التوصيات بعد مراجعة هذا التصنيف عام 2010.

الاختلاجات الجزئية:

هي الاختلاجات التي تدل فيها التبدلات السريرية و التخطيطية البدئية على تفعيل نظام من العصبونات في جزء من نصف الكرة المخية . تسمى الاختلاجات الجزئية "بسيطة" في حال الحفاظ على الوعي خلال النوبة و معقدة في حال وجود اضطراب بالوعي.

الاختلاجات المعممة:

هي الاختلاجات التي تدل التبدلات السريرية البدئية فيها على اشتغال كل من نصفي الكرتين المخيتين ، قد يضطرب الوعي و قد يكون ذلك أول التظاهرات، و تكون التظاهرات الحركية ثنائية الجانب و كذلك التبدلات التخطيطية معممة منذ البدء.(3)

التشنج الطفلي هو اضطراب اختلاجي متعلق بالعمر (معظم الحالات تبدأ بين 3-8 أشهر) يحدث خلال مرحلة الرضاعة و الطفولة الباكرة. يتميز ببدء مفاجئ مع تطور تدريجي بالأعراض . نسبة قليلة من المصابين لديهم تطور روعي حركي سوي عند بدء الاختلاجات - نادراً ما يبقون كذلك - تتراجع المهارات المكتسبة بعدها عند غالبية المرضى.

وهو أكثر تناذر صرعي قد يثير الرهبة عند طبيب الأمراض العصبية .تظهر عند الأطفال المصابين عادة تبدلات في تخطيط الدماغ الكهربائي تسمى النظم الفوضوي (Hypsarrythmia) . بحال ترافق التشنج

الطفلي مع النظم الفوضوي و تراجع التطور الروحي الحركي تسمى الحالة تنادر ويست West Syndrome.

يشير مصطلح التشنج الطفلي لنموذج مميز من الاختلاجات أو إلى متلازمة صرعية . قد تحدث لدى مرضى التشنج الطفلي أنماط أخرى من الاختلاجات و كذلك قد تحدث نوب مشابهة لنوب التشنج الطفلي عند مرضى المتلازمات الصرعية الأخرى.

و برغم ندرته ، فإن التشنج الطفلي واضح عادة بسبب ترافقه بنسبة كبيرة مع تأخر التطور الروحي الحركي (75-93%) ، و نسبة الوفيات المرتفعة،التعنيد على العلاج،و استجابته للعلاجات الهرمونية.(1,4)

لمحة تاريخية :

وصف التشنج الطفلي لأول مرة من قبل William James West عام 1841 في رسالة أرسلها لمجلة The Lancet (و هي مجلة طبية أسبوعية دورية مشهورة بدأ إصدارها عام 1823).

و منذ ذلك الحين تم تجربة أكثر من 30 صنف دوائي في الأدب الطبي حيث بقي العلاج مختلفاً عليه بسبب عدم توفر الأدوية أحياناً ، و الآثار الجانبية لهذه الأدوية ، اختلاف معدلات الاستجابة للعلاج، و الإنذار طويل الأمد (الذي بقي سيئاً بشكل عام من حيث التطور الروحي الحركي أو حدوث أنماط أخرى من الاختلاجات).

تم اعتماد مصطلح " متلازمة ويست" من قبل كل من : Poirier ، Gastaut و Pampiglione في بداية ستينيات القرن الماضي (4).

الوبائيات:

هو اضطراب نادر مع نسبة حدوث 1.6- 4.5 لكل 10000 مولود حي. (5)

وجدت بعض الدراسات أن نسبة الحدوث متساوية عند الذكور و الاناث في حين أشارت دراسات أخرى لوجود نسبة إصابة أعلى قليلاً عند الذكور.

الوراثيات:

معظم الاصابات فرادية، في حين أن بعض مرضى التشنج الطفلي لديهم اضطراب وراثي كالتصلب الحدبي.

توجد قصة عائلية للتشنج الطفلي عند 1-7% من المرضى. تطرح بعض الدراسات فكرة وجود اضطراب جيني متعدد العوامل. هذا وإن وجود عوامل بيئية كنقص الأكسجة حول الولادة أو الرضوض الولادية قد تساهم بترسيب وإظهار النوب الاختلاجية.

مؤخراً تم اكتشاف بعض الجينات التي قد تتشارك مع وجود التشنج الطفلي مثل تلك الجينات التي ترمز البروتين (FoxG1)، و البروتين الرابط للسينتاكسين 1 (STXBP1). (6)

تبين كذلك وجود وراثة مرتبطة بالجنس على الصبغي X للتشنج الطفلي عند بعض العائلات : تكون الطفرة هنا في الجين ARX الذي يوجد على الذراع القصير للصبغي X و هذه الطفرات تترافق مع كل مما يلي: تأخر تطور شديد ، يتلوه تطور صرع. وقد توجد عند الأفراد المصابين من العائلة متلازمات مختلفة تشمل العديد من التظاهرات كتأخر التطور، و عسر الحركية ، و الاختلاجات الرمعية العضلية، الدماغ الأملس، اضطرابات بالمناسل.

السيببات:

يصنف التشنج الطفلي بشكل تقليدي إلى :

عرضي (Symptomatic) : يوجد سبب واضح للمرض مع أو بدون وجود تأخر تطور عند بدء التشنجات.

مجهول السبب (Cryptogenic): لا يوجد سبب واضح مع تطور روجي حركي طبيعي عند بدء التشنجات.

تقترح بعض الدراسات إضافة مجموعة أخرى هي المجموعة البدئية (Idiopathic): تضم الأطفال المرضى ذوي التطور الروحي الحركي الطبيعي عند بدء الأعراض، مع فحص سريري سوي و تقييم شعاعي طبيعي ، و نموذج فوضوي وصفي بتخطيط الدماغ الكهربائي بدون تبدلات صرعية بؤرية.(7).

التشنج الطفلي العرضي:

ينتج عن اضطراب عصبي مركزي معروف أو محتمل. ويمكن تحديد عامل أو أكثر في غالبية الحالات (60-70%) و قد تصل هذه النسبة إلى 90% بحال استخدام التقنيات الحديثة مثل PET scan .

عادة ما تكون هذه الاضطرابات بفترة الحمل و الولادة،و أشيع الأسباب هي بفترة ما قبل الولادة وتشكل التشوهات الدماغية النسبة الأعلى بين هذه الأسباب.من الأسباب الأخرى هي الاضطرابات الصبغية و الجينية، الاضطرابات العصبية الجلدية، اضطرابات الاستقلاب ، و الانتان ضمن باطن الرحم.

التشوهات الدماغية:

أشيعها عسر التصنع القشري (يشكل حوالي 30% من الأسباب بفترة ما قبل الولادة). و الأسباب الأخرى أقل شيوعاً مثل: (8).

- عسر التصنع الدماغى: مثل متلازمة Aicardi.

- الدماغ الأملس : كما في متلازمة ميلر ديكر Miller– Dieker.

- اندماج مقدم الدماغ Holoprosencephaly.

- ضخامة نصف كرة مخية Hemimegalencephaly.

تترافق معظم حالات متلازمتي Aicardi و Miller–Dieker مع التشنج الطفلي.

متلازمة Miller– Dieker :

تتجم عن اضطراب في هجرة الأرومات العصبية خلال تطور الجهاز العصبي المركزي مسببة الدماغ الأملس الذي يترافق بأعراض تشمل :

- تأخر النمو .
 - صغر الرأس .
 - تشوهات قحفية وجهية .
 - تشوهات قلبية و كلوية .
 - اضطرابات عصبية (نقص مقوية، تشنج طفلي، تأخر تطور) .
- معظم مرضى هذه المتلازمة لديهم حذف في الذراع القصير للصبغي 17 (17p13).

متلازمة Aicardi :

تنتقل بصفة قاهرة مرتبطة بالجنس ، تصيب الإناث إذ يتوفى الذكور المصابين خلال الحياة الرحمية. تتميز هذه المتلازمة بالموجودات التالية :

- تشنج طفلي (عادة هي أول التظاهرات).
 - عدم تصنع الجسم الثفني .
 - اعتلال شبكية و مشيمية .
 - تشوهات فقرية .
 - تأخر تطور روعي حركي شديد.
- بشكل نموذجي يطور المصابون اختلاجات جزئية قبل عمر 3 أشهر، يتلوها اختلاجات من نمط التشنج الطفلي بعد أسابيع لأشهر. يظهر تخطيط الدماغ الكهربائي نظم فوضوي غير متزامن بين نصفي الكرتين المخيتين.(8)

التصلب الحدبي:

يعد مركب التصلب الحدبي Tuberous Sclerosis Complex (TSC) اضطراباً عصبياً جدياً يترافق بشكل شائع مع التشنج الطفلي و يشكل 10-30% من الأسباب خلال الحياة الرحمية له.

يحدث التشنج الطفلي عند حوالي 68% من مرضى التصلب الحدبي و بالمقابل 7-25% من مرضى التشنج الطفلي لديهم تصلب حدبي.(9).

قد تكون نسبة حدوث التصلب الحدبي عند الأطفال ممن لديهم تشنج طفلي أعلى من هذه النسبة لأن التظاهرات السريرية الأخرى للتصلب الحدبي قد لا تكون واضحة عند بدء الاختلاجات. يسيء ترافق التصلب الحدبي مع التشنج الطفلي للانداز حيث تكون الاختلاجات معقدة و تترافق مع اضطرابات استعرافية واضحة.

يظهر الجدول التالي معايير تشخيص التصلب الحدبي:

الجدول رقم (1): معايير التصلب الحدبي

المصدر (1)

المعايير الكبرى	المعايير الصغرى
1 خيبرومات وعائية بالوجه أو لويحات على الجبين.	1- تتخرات منتشرة بشكل عشوائي على ميناء الأسنان.
2 خيبرومات ظفرية أو حول ظفرية.	2- بوليبيات عابية مستقيمة.(ج).
3 بقع ناقصة الصباغ (أكثر من 3).	3- كيسات عظمية.(د).
4 بقعة شاغرين (وحة نسيج ضام).	4- خطوط هجرة للمادة البيضاء الدماغية .(أ،د،ه).
5 أورام عابية (هامارتومات) عقدية في شبكية العين.	5- فيبرومات لثوية.
6 الحذبات القشرية الدماغية.(أ).	6- أورام عابية غير كلوية.(ج).
7 عقيدة تحت البطانة العصبية	7. بقع شبكية فاقدة الصباغ.
(subependymal nodule)	8- آفات جلدية بشكل "Confetti" .
8 ورم نجمي عرطل الخلايا تحت البطانة العصبية.	9- كيسات كلوية عديدة.(ج).

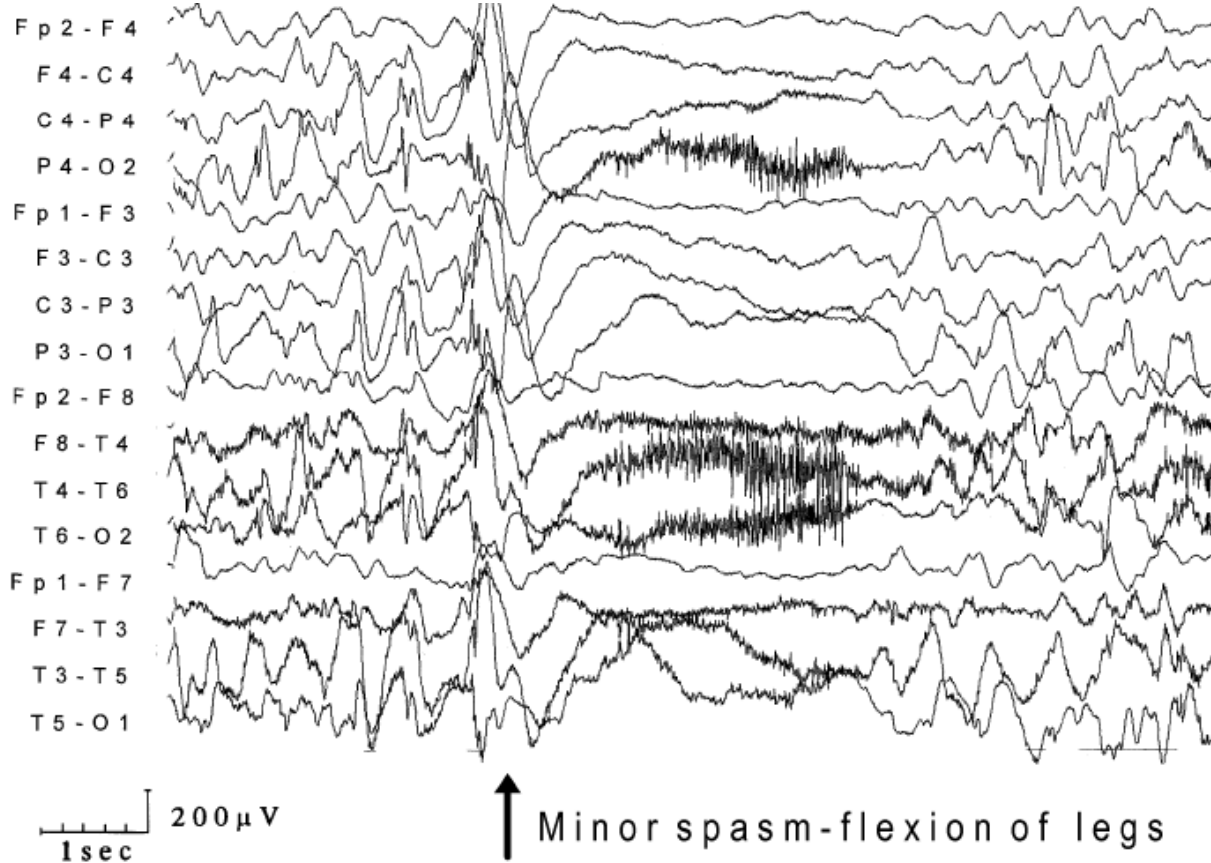
	9 ورم عضلي مخطط قلبي (وحيد أو متعدد). 10- ورم عضلي لمفي وعائي.(ب). 11- ليبومات وعائية كلوية.(ب).
التشخيص: مؤكد: بوجود معيارين كبيرين ، أو معيار كبير و معيارين صغيرين. مرجح: معيار كبير و معيار صغير. ممكن: معيار كبير، أو معيارين صغيرين أو أكثر.	
- (أ) بحال وجود عسر تنسج بالنسيج الدماغى مع مشاهدة سبل هجرة المادة البيضاء ، يعتبران كمعيار واحد. - (ب) بحال وجود كل من الورام العضلي اللمفي الوعائي و الليبومات الوعائية الكلوية : يجب أن تظهر معايير أخرى للتصلب الحدبي قبل تأكيد التشخيص. - (ج) يقترح التأكيد نسيجياً. - (د) من الضروري تشخيصه شعاعياً. - (هـ) بحال وجود 3 خطوط هجرة بشكل شعاعي للمادة البيضاء أو أكثر: تشكل معياراً كبيراً واحداً.	

الاضطرابات العصبية الجلدية الأخرى التي قد تترافق مع التشنج الطفلي:

- متلازمة الوحمة الخطية.
- سلس الصباغ.
- متلازمة ايتو.
- الورام الليفي العصبي النمط 1 (NF1) : يترافق عادة مع تشنجات متناظرة ، نمط وصفي للنظم الفوضوي في تخطيط الدماغ الكهربائي دون وجود علامات بؤرية، و يكون الإنذار أفضل مما هو عليه عند ترافق التصلب الحدبي مع التشنج الطفلي إذ تصل نسبة الاستجابة للعلاج إلى 87 %.

الاضطرابات الصبغية :

تشكل نحو 15% من أسباب التشنج الطفلي بمرحلة الحياة الرحمية ، أشيع هذه الاضطرابات هي تثالث الصبغي 21 (متلازمة داون).



الشكل رقم(1): تخطيط دماغ لطفل لديه متلازمة داون مع تشنج طفلي: في البداية نظم فوضوي متناظر، تصادف حدوث موجة بطيئة عالية السعة بعدها تلتها استجابة تخطيطية متناقصة تدريجياً.

المصدر: (4)

- من الاضطرابات الصبغية الأخرى :

تضاعف الذراع الطويل للصبغي 18 و للصبغي 17 و حذف الجين MAGI2 على الصبغي 7 و التثالث الجزئي للذراع القصير للصبغي الثاني .(10)

أخطاء الاستقلاب الخلقية:

قد تترافق مع التشنج الطفلي. يعد التشنج الطفلي تظاهراً شائعاً لبيلة الفينيل كيتون في البلدان التي لا يجرى فيها المسح الاستقلابي لل PKU .

هناك اضطرابات أخرى تترافق مع التشنج الطفلي أشهرها:

- عوز مركب البيروفات ديهيدروجيناز.
- عوز السيتوكروم C أوكسيداز (تتاذر Leigh).
- فرط هيتسديدن الدم.
- عوز البيريديوكسين.
- اضطرابات حلقة البولة.

الانتانات الخلقية:

قد يحدث التشنج الطفلي عند الأطفال ممن لديهم إنتان ضمن باطن الرحم يصيب الجهاز العصبي المركزي. تشمل هذه الانتانات: داء المقوسات، السفلس، و ال CMV.

الأسباب ما حول الولادة:

من هذه الأسباب: اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة، نقص سكر الدم.

لا توجد علاقة واضحة بين التشنج الطفلي و الخداج. تصل نسبة نقص وزن الولادة عند مرضى التشنج الطفلي 3-4 أضعاف ما هي عليه عند التعداد العام للسكان على الرغم من أن نسبة الخداج متساوية.

قد يكون ذلك بسبب ميل التشنج الطفلي للحدوث عند الأطفال منخفضي وزن الولادة بالنسبة للعمر الحلي مقارنة بالخدج مع وزن سوي بالنسبة للعمر الحلي. (11).

الأسباب ما بعد الولادة:

قد تصل إلى حوالي 67% من أسباب التشنج الطفلي. و تشمل :

- الأذيات الرضية.
- الغرق.
- الأورام.
- إنتانات الجهاز العصبي المركزي (الجرثومية و الفيروسية).

حدثت هذه الحالات في الأدب الطبي خلال السنة الأولى لكن بعضها قد تأخر حتى 31 شهراً . و تراوحت نسبة الكمون بين حدوث الاضطراب و بدء التشنج الطفلي من 1.5 إلى 11 شهراً.(12)

التشنج الطفلي مجهول السبب (cryptogenic) :

تطور التصنيف السببي لهذا النمط . ففي دراسة عام 2001 تم اقتراح مصطلح " probably symptomatic" بدلاً من "cryptogenic" و يشير ذلك إلى مرضى التشنج الطفلي الذين افترض وجود سبب لديهم دون القدرة على معرفته . وبشكل تقليدي فإن معايير التشنج الطفلي مجهول السبب هي : (13)

- تطور روحي حركي طبيعي قبل بدء الأعراض.
- لا وجود لنمط آخر من الاختلاجات.
- فحص سريري سوي.
- الاستقصاءات الشعاعية CT-MRI سوية.
- نظم فوضوي متقطع بين نوب التشنج الطفلي المتعاقبة بشكل عنائيد.
- غياب أي اضطراب تخطيطي بؤري خلال أو بين نوب الاختلاج.

تتراوح نسبة هذا النمط بين 4-42% من العدد الكلي لمرضى التشنج الطفلي. وينتج هذا المجال الواسع عن استخدام تعاريف مختلفة ، السن الباكر للتشخيص مع صعوبة تقييم التطور الروحي الحركي للطفل، و تطور استخدام التقنيات الشعاعية التي قد تكشف الأسباب الخفية. كما أن التشنج الطفلي مجهول السبب عند التشخيص قد يتحول إلى النمط العرضي بعد استخدام الطرق الشعاعية التي قد تحدد السبب في كثير من الحالات. (14).

إنذار هذا النمط أفضل من النمط العرضي .

التشنج الطفلي البدئي (idiopathic infantile spasms) :

اقترحت ورشة عمل للهيئة الدولية الخاصة بمحاربة الصرع (ILEA: International League Against Epilepsy) إضافة هذا النمط . وهو يشمل المرضى ممن لديهم ما يلي: (13,14)

- تطور روجي حركي سوي عند بدء الأعراض .
 - فحص سريري و تقييم شعاعي سوي.
 - ونموذج فوضوي وصفي في تخطيط الدماغ الكهربائي بدون وجود أي اضطرابات نظم بؤرية.
- في الدراسات التي تصنف التشنج الطفلي ضمن مجموعتين : " عرضي و مجهول السبب " ينتمي هذا النمط إلى المجموعة مجهولة السبب.

يظهر الجدول التالي أهم الأسباب المقترحة للتشنج الطفلي: (التسلسل ليس حسب الأهمية).

الجدول رقم (2): أهم الأسباب المقترحة للتشنج الطفلي

المصدر (4)

متلازمة Aicardi
الانتان بال CMV
تناذر داون (تثلاث الصبغي 21)
تضخم الدماغ الشقي (Hemimegalencephaly)
اعتلال الدماغ بنقص الأكسجة
سلس الصباغ
النزف ضمن القحف
الدماغ الأملس
بيلة الفنيل كيتون

متلازمة ستورج ويبر Sturge – Weber Syndrome التصلب الحدبي

الإمراضية:

لا يوجد فيزيولوجيا مرضية واضحة للتشنج الطفلي.

هو اضطراب متعلق بالعمر، يُعتقد بأنه ينشأ في وقت حساس من تطور الدماغ. و يبدو أن سن بدء التشنجات يتطابق مع موقع الآفات الدماغية و يتبع النضج الطبيعي للدماغ.

تقترح الاستجابة للعلاج بال كورتيكوتر وبين (ACTH) وجود دور للمحور الوطائي النخامي الكظري في إمراضية التشنج الطفلي دون وجود دليل مؤكّد. تشمل الافتراضات الأخرى وجود دور لاضطراب مناعي. (15)

الملامح السريرية للتشنج الطفلي:

يتميز التشنج الطفلي بالتشنجات المميزة، ترافقها مع اضطراب تخطيطي مميز، و تراجع تطور روحي حركي.

سن البدء:

تبدأ الأعراض في 90 % من الحالات بعمر أقل من سنة ، ذروة الحدوث (55-77%) بين الشهرين الثالث و السابع. ينذر أن تبدأ الأعراض بعد سن 18 شهراً.

التشنجات:

قد تشمل عضلات العنق، الجذع و الأطراف. عادة تكون متناظرة و متزامنة، لكن يوجد العديد من النماذج السريرية. تنقسم الفعالية العضلية إلى طورين. يتكون الأول من تقلصات مفاجئة قصيرة لمجموعة عضلية أو

أكثر. يتلوه الطور الثاني المقوي وهو أطول زمنياً. تستمر التقلصات عادة لفترة أقل من ثانيتين في حين يستمر الطور المقوي حوالي 2-10 ثوان.

تكون التشنجات أبطأ من النفضات الرمعية العضلية و أسرع من الاختلاجات المقوية.

وصف West عام 1841 هذه النوب - و كان هو أول من وصفها- كما يلي :

" هذه النفضات..تأتي أثناء الجلوس أو الاستلقاء ... يكون الطفل قبلها تماماً بكامل حيويته و حركته... و بشكل مفاجئ يخفض رأسه و يرفع ركبتيه ... ثم يبدو خائفاً و يصرخ" (16)

هناك 3 أنماط للتشنجات :

1 التشنجات العاطفة:

عطف مفاجئ للعنق، الجذع ، و الأطراف مع تقلص عضلات البطن الذي قد يكون شديداً .تختلف شدة التقلصات و عدد المجموعات العصبية من نوبة لأخرى و من طفل لآخر.يطلق مصطلح "صرع السلام" على هذا النمط بحال ترافقه مع تقريب الطرفين العلويين مع أو بدون عطف العنق. و هي أفضل إنذاراً من النوعين التاليين .

2 التشنجات الباسطة:

بسط مفاجئ للعنق و الجذع. مع تباعد أو تقريب الأطراف. تشبه الاستجابة لمنعكس مورو .

3 التشنجات المختلطة:

عطف العنق و الجذع و الطرفين العلويين مع بسط الطرفين السفليين.
و بشكل أقل شيوعاً عطف الطرفين السفليين و بسط الطرفين العلويين.

تختلف شدة النوب و مجموعة العضلات التي تشملها . تتراوح شدة التشنجات من تقلصات شديدة عاطفة أو باسطة بعضلات العنق و الجذع و الأطراف على تقلصات خفيفة سريعة الزوال بعضلات البطن أو إيماءات قصيرة بالرأس. قد تؤثر وضعية الجسم على نوع التشنجات.

قد يحدث حصار حركي أو فترات من غياب الاستجابة الإدراكية بعد النوبة (تستمر حتى 90 ثانية). يمكن لهذه الأحداث أن تكون تظاهرات للنوبة بدون وجود التشنج الحركي. يشاهد تغريب العينين أو الرأرأة في حوالي 55% من النوب. لا تشاهد النوب غير المتناظرة إلا عند المرضى الذين لديهم آفات دماغية بؤرية أو بوجود اعتلال دماغي معمم مع إصابة أشد في إحدى الجهتين.

يحدث اضطراب تنفسي بشكل متكرر خلال النوب. نادراً ما تترافق النوب بتغيرات بمعدل النبض. كثيراً ما يحدث بكاء أو صراخ بعد النوبة، لكنها لا تعتبر جزءاً من النوبة.

تحدث معظم التشنجات (80%) بشكل عناقيد (2-125) تشنج بمتوسط حوالي 13 مرة بالدقيقة. تزداد شدة و تواتر هذه التشنجات خلال النوبة لتصل إلى ذروة ثم تتخامد تدريجياً حتى تتوقف (نموذج crescendo-decrescendo). و بما أن مدة التشنج المعزول 4-10 ثوانٍ فإن عناقيد التشنج قد تستمر لعدة دقائق.

قد تحدث أنماط أخرى من الاختلاجات كذلك. يمكن أحياناً أن يلاحظ الأهل اضطرابات سلوكية عند بدء النوب.

تشيع النوب خلال فترة اليقظة و خلال النهار. خلال فترة الاستيقاظ و ليس خلال فترة النوم. وجدت إحدى الدراسات أن النوب عند الأطفال دون عمر الـ 3 سنوات أكثر تواتراً بين الساعة 9 صباحاً حتى 12 ظهراً و من الـ 3 حتى 6 مساءً، في حين كانت عند الأطفال الأكبر سناً بين الساعة 6-9 صباحاً. (17)

لوحظ عند الأطفال المصابين وجود اضطراب في النوم بشكل استيقاظ متكرر خلال الليل. لا يعد كل من : التحريض الضوئي، لمس الطفل و حمله، إطعام الطفل، أو الأصوات المرتفعة مسببات للنوب على الرغم من أنها قد تنبؤ كذلك.

يصعب تعريف ووصف التشنجات بدقة من قبل الأهل و الطاقم الطبي عادة. فعلى الرغم من سهولة تمييز التقلصات العضلية الكبيرة، لا يمكن ملاحظة التقلصات الخفيفة في عضلات البطن إلا من خلال إجراء تخطيط دماغي مراقب بالفيديو. (4)

التظاهرات السريرية الأخرى:

- تأخر التطور الروحي الحركي أو تراجع.
- اضطرابات استعرافية.
- أنماط أخرى من الاختلاجات: تحدث عند ثلث إلى نصف المرضى. قد تكون بؤرية ، رمعية عضلية ، مقوية ، أو مقوية رمعية.

السير السريري:

بشكل نموذجي يمر بعدة مراحل:

ففي المرحلة البدئية تكون التشنجات معزولة ، ذات تواتر قليل و خفيفة نسبياً. قد يلاحظ تراجع متسارع بالمهارات المكتسبة عند أطفال كانوا طبيعيين سابقاً.

خلال المرحلة التالية - الأسوأ سيراً عادةً - تزداد شدة النوب وتواترها و تحدث بشكل عناقيد تدريجياً لتصل للذروة ، فقد يصل تواتر التشنجات إلى المئات خلال 24 ساعة . يكون توقف و تراجع التطور الروحي الحركي بارزاً خلال هذه المرحلة.

تتميز المرحلة الثالثة بتناقص ثابت و مستمر سريع أو تدريجي بشدة وتواتر النوب . قد يترافق ذلك بظهور أنواع أخرى من الاختلاجات.

التشخيص التفريقي:

1. القلس المعدي المريئي.
2. الاستجابة المفرطة لمنعكس مورو.
3. التشنج المعمم.
4. الرمع العضلي السليم في الطفولة الباكرة.
5. الرمع السليم خلال النوم عند حديثي الولادة.
6. الصرعات الرمعية العضلية (السليمة و الشديدة).

7. اضطرابات الحركة : مثل النوب الانعكاسية المقوية خلال الطفولة الباكرة.

الرمع العضلي السليم خلال الطفولة الباكرة:

هو اضطراب نادر يتظاهر بتشنجات قصيرة غير صرعية تحدث خلال الاستيقاظ بشكل نشاط رمعي عضلي و/أو مقوي لعضلات الأطراف أو الجذع. قد يكون بشكل عطف أو بسط أو تباعد الذراعين و نادراً ما يشمل الطرفين السفليين. يترافق بحركات عطف أو بسط بالعنق مع حركات نفضية بالرأس. و على العكس من التشنج الطفلي لا يوجد أي اضطراب بالفحص العصبي وتخطيط الدماغ و التطور الروحي الحركي . تتوقف هذه النوب عادة قبل عمر السنتين دون أن يتطور أي اختلاجات بعد ذلك.

الرمع السليم أثناء النوم :

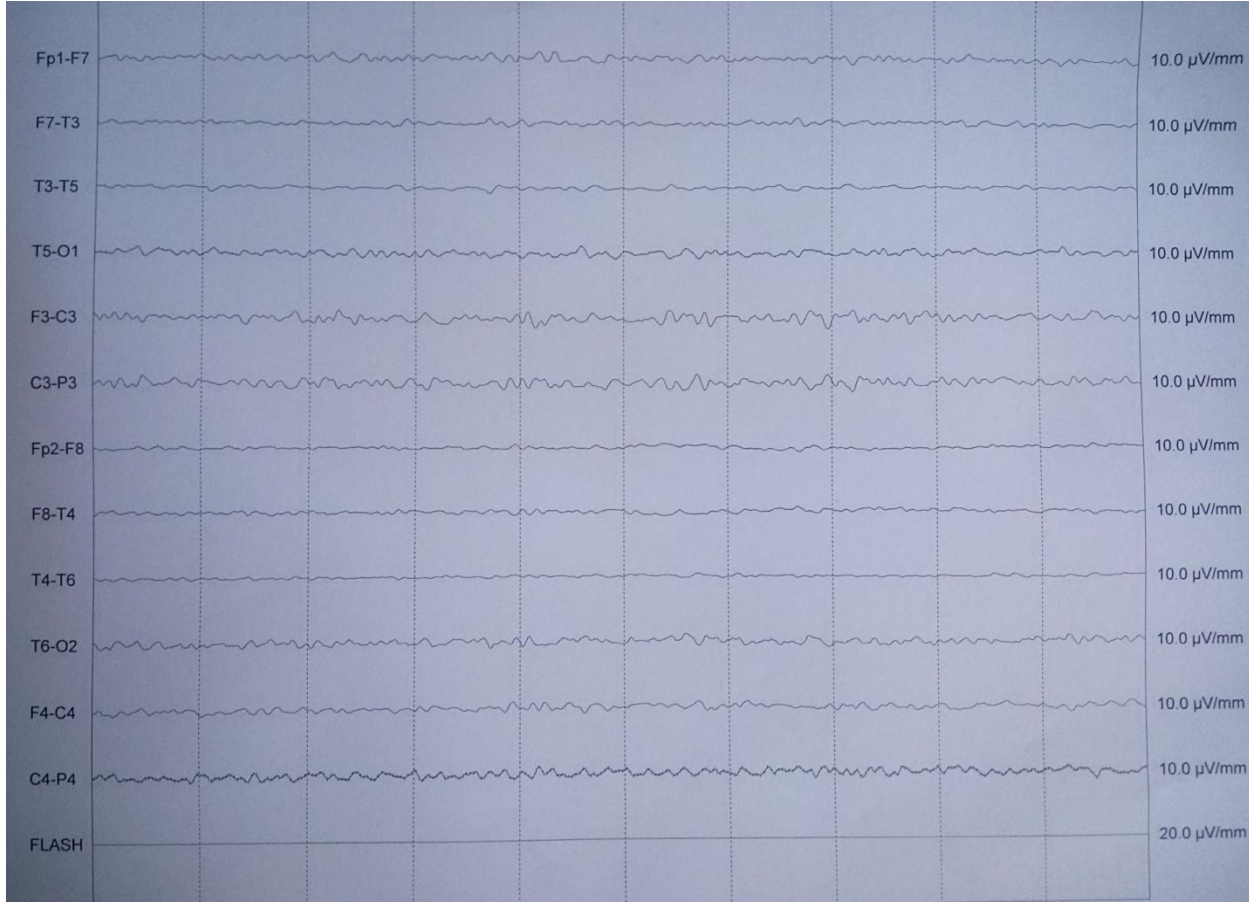
يتظاهر بحركات نفضية تحدث فقط خلال النوم. يكون الرمع العضلي ثنائي الجانب ، متزامن، و متكرر و يصيب الأقسام القاصية من الطرفين العلويين مسبباً عطف الأصابع و المعصم و المرفق يترافق أحياناً بعطف ظهري للكاثلين. تظهر هذه الحركات خلال الأسبوع الأول للحياة و تتوقف عفويّاً خلال السنة الأولى (عادة خلال 3 أشهر) دون أي عواقب.

النوب الانعكاسية المقوية خلال الطفولة الباكرة:

هو اضطراب حركة غير اختلاجي يظهر بين عمر 1-3 أشهر . يتكرر عند الأطفال المصابين به نوب من التقلص المقوي مع بسط الأطراف ، يترافق ذلك مع الزرقة وتوقف التنفس لمدة 3 - 10 ثوانٍ. تحدث هذه النوب فقط عندما يكون الطفل مستيقظاً و محمولاً بوضعية شاقولية . تتعرض بهز الطفل أو بالتنبه اللمسي. يكون تخطيط الدماغ طبيعياً . الإنذار سليم مع تراجع عفوي خلال شهر إلى شهرين.

التشخيص :

يتم تأكيد التشخيص السريري بتخطيط الدماغ الكهربائي . يجب أن يشمل التقييم الكامل لل EEG نوبة اختلاج و حلقة كاملة من النوم- اليقظة. يوصى بإجراء تخطيط دماغ كهربائي مع تصوير بالفيديو لمدة 24 ساعة . و قد يكون إجراء EEG لمدة 2-4 ساعات ضرورياً في بعض الحالات.



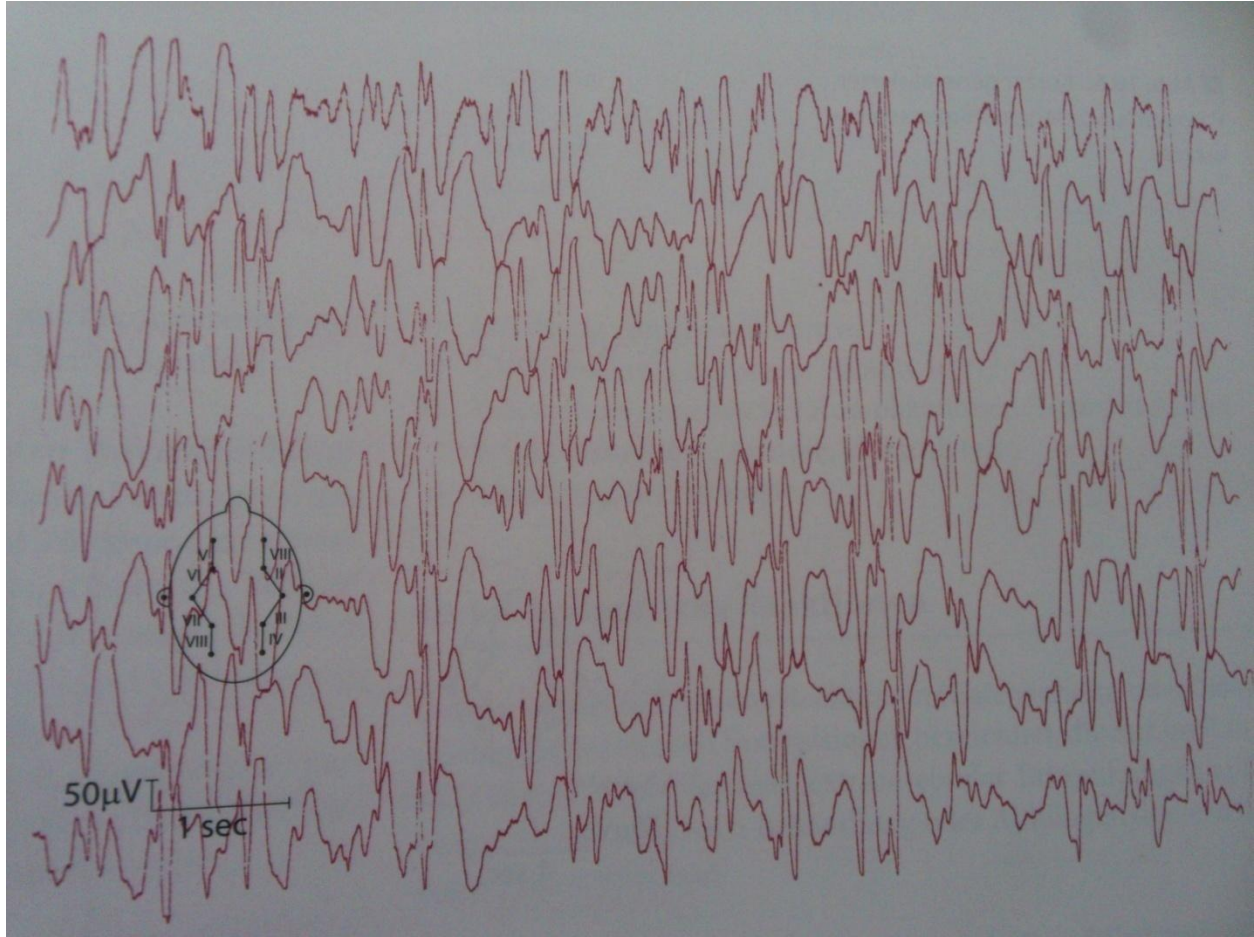
الشكل رقم (2): تخطيط دماغي سوي

المصدر : (16)

النظم الفوضوي Hypsarrythmia :

معظم المصابين لديهم نموذج نظم فوضوي بين النوب . في عام 2010 اعتبر مشخصاً للتشنج الطفلي. يتكون الشكل الكلاسيكي لهذا النظم من ذرى و موجات بطيئة عالية الفولتاج و عشوائية. تختلف مدة و مكان الذرى . تظهر كأنها تنشأ من بؤرة دماغية في لحظة ما ، و من بؤر أخرى بعد ثوان . تكون الانفراغات معممة لكنها ليست متكررة بشكل دوري وغير منظمة (كما في انفراغات صرع الغياب مثلاً). يقترح المظهر الفوضوي وجود اضطراب قشري واضح.

تشاهد هذه الانفراغات قبل بدء الأعراض عادةً. و نادراً ما تتأخر إلى ما بعد بدء الاختلاجات.



الشكل رقم (3): النظم الفوضوي (Hypsarrhythmia)

المصدر: (18)

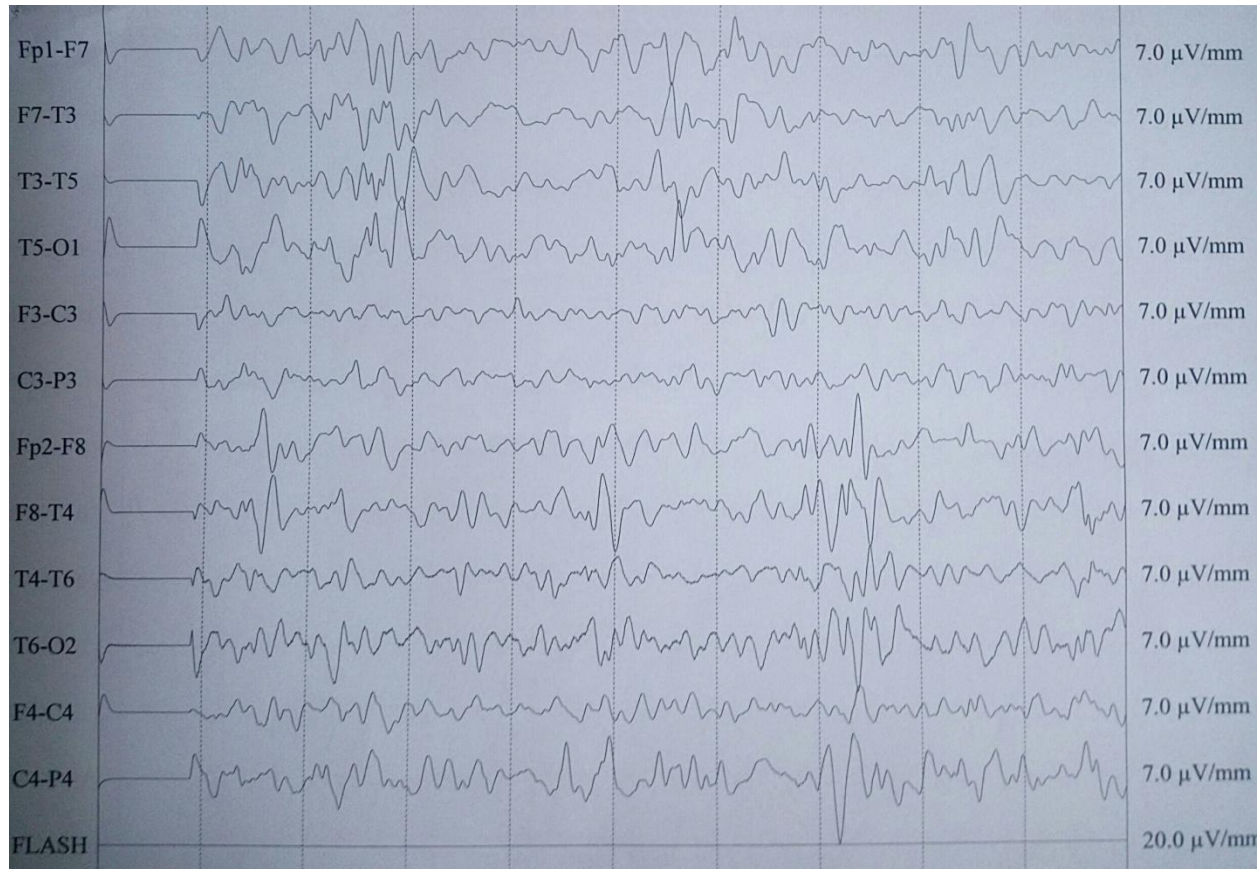
يميل النموذج الفوضوي ليختفي لاحقاً خلال الطفولة ، و قد يتحول لأشكال أخرى من الانفراغات . وهو يتغير بتغير حالة الطفل المريض فهو يختلف إذا كان الطفل مستيقظاً أو بحالة مرحلة نوم ال REM او non- REM . فالنموذج الوصفي يكون صريحاً خلال فترة النوم الهادئ (non-REM) . وعادة ما يعاني المصابون بالتشنج الطفلي من نقص في مدة هذا النمط من النوم . نتيجة لذلك لا بد أحياناً من المراقبة المديدة تخطيطياً حتى نستطيع مشاهدة ال Hypsarrhythmia .

من الأشكال الأخرى للانفراغات بين النوب يمكن حدوث كل مما يلي:

- موجات حادة أو ذرى وحيدة أو متعددة البؤر .
- نظم بطيء منتشر أو بؤري .
- فترات تسارع أو تباطؤ مفاجئة انتيائية للنظم .
- موجات و ذرى بطيئة .

تقترح الصفات المتغيرة للتخطيط إمكانية حدوث متلازمة Lennox-Gastaut .

من النادر جداً أن يبدو EEG سوياً بين النوب. (4)



الشكل رقم (4): نظم فوضوي متقطع غير متزامن (عند طفل لديه غياب جسم ثفني)

تخطيط الدماغ الكهربائي خلال النوب:

يظهر بشكل نموذجي موجات بطيئة عالية الفولتاج عابرة، متبوعة بتخامد تدريجي.

لا يمكن التنبؤ بنمط الاختلاجات (عاطفة، باسطة، مختلطة) مع تغيرات النظم .

يظهر التخطيط أحياناً نقصاً واضحاً في النشاط الكهربائي الدماغى المضطرب بعد نوبة سريرية أو

تخطيطية وقد يبدو التخطيط - لفترة قصيرة - طبيعياً بالنسبة للعمر . (19)

الدراسة الشعاعية العصبية:

يجب إجرائها عند كل مرضى التشنج الطفلي لمعرفة الآفات التي قد تكون سبباً لهذا الاضطراب ، وهذا قد يؤثر على التدبير.

يمكن إيجاد مسبب في 70% من الحالات بعد الفحص السريري و الاستقصاءات التخطيطية و الشعاعية .

يظهر التصوير الطبقي المحوري ما يلي:

- الضمور الدماغى.
- توسع البطينات الدماغية.
- ترسبات الكلس في المادة الدماغية.
- الحديبات.
- تلين الدماغ.

لكن دوره محدود بالتشخيص لأن حساسية الرنين المغناطيسي أعلى.

يوصى بإجراء MRI لكل مرضى التشنج الطفلي . يجب استخدام تقنيات خاصة عند الأطفال دون عمر

السنة بسبب عدم اكتمال التغمد النخاعيني.

يفضل إجراء الرنين المغناطيسي قبل بدء العلاج الذي قد يؤدي لتغير في الموجودات الشعاعية.

و في حال كان طبيعياً و لم يتم تحديد سبب واضح يفضل إعادته بفواصل 6 أشهر خاصة بحال التعنيد على العلاج أو التراجع السريري.

يستطيع الرنين المغناطيسي تمييز التشوهات الدماغية، الضمور الدماغى ، تأخر التغمد النخاعيني، و الآفات البؤرية الأخرى التي لا يمكن مشاهدتها بالتصوير الطبقي المحوري.

كما أن MRI يزود الطبيب بمعلومات حول الإنذار خاصة حول التطور الحركي. فالمرضى مع موجودات شعاعية سوية أفضل إنذاراً مقارنة بمن لديهم آفات واضحة.

يفيد للتصوير البوزيتروني للدماغ (PET scan) في تشخيص بعض الآفات البنيوية الدماغية ، وهو لا يستخدم كإجراء روتيني في تشخيص التشنج الطفلي لكن قد يكون له دور هام جداً في الحالات التي يكون فيها الرنين المغناطيسي سويّاً مع الشك بوجود بؤرة مسببة في النسيج الدماغى (تشنجات غير متناظرة أو اضطراب بؤري في تخطيط الدماغ الكهربائي). (21,20)

الاستقصاءات الأخرى:

في الحالات التي تعذر وجود سبب واضح بعد التقييم السريري و التخطيطي و الشعاعي يمكن في أقل من نصف هذه الحالات إيجاد أسباب استقلابية لذلك لا بد من إجراء تقييم استقلابي عند هؤلاء المرضى ، تشمل الدراسات الاستقلابية ما يلي: (5)

- اختبار البيريديوكسين.
- رحلان حموض عضوية بالبول.
- رحلان حموض أمينية بالدم.
- اختبار تحديد البيوتينيداز.
- أخذ عينات من السائل الدماغى الشوكي لعيار : النواقل العصبية ، حمض اللبن، مستقلبات الفولات، السكر، الغليسين.
- الدراسة الصبغية.

علاج التشنج الطفلي

بقي علاج التشنج الطفلي يشكل تحدياً منذ الوصف الأول له عام 1841 من قبل West . و ما تزال آلية حدوث التشنجات و آلية تأثير الأدوية عليها لغزاً إلى يومنا هذا.

لذلك فإن العلاجات الحالية لهذا المرض "اختبارية " برأي الباحثين.

تم إثبات فعالية العلاجات عبر أدلة متغايرة القوة. و اعتماداً على الأدلة المتوفرة حالياً يستعمل ال فيغاباترين Vigabatrin كخط أول لعلاج التشنج الطفلي الثانوي للتصلب الحدبي . و الكورتيكوتروبين ACTH أو الستيروئيدات لكل الأنماط الأخرى من التشنج الطفلي.

ال ACTH ذو تكلفة مرتفعة جداً و يصعب تأمينه في الكثير من البلدان ، كما أنه مؤلم للطفل (يعطى حقناً فقط).

الفيغاباترين كذلك مرتفع التكلفة و قد يترافق بإصابة بصرية غير قابلة للتراجع و بتبدلات عابرة في المادة البيضاء .

بدأ استعمال الستيروئيدات الفموية (خاصة البريدلون و البريدنيزولون) منذ حوالي 40 سنة ، ما يميز هذه المجموعة من الأدوية هو انتشارها الواسع و توافرها في معظم البلدان و سهولة استخدامها (لتوافر مستحضرات فموية منها).

تشمل الخيارات العلاجية الرئيسة للتشنج الطفلي العلاجات الهرمونية ، و مضادات الاختلاج ، و البيريدوكسين .

مراقبة الاستجابة للعلاج:

تكون المعالجة فعالة بحال التوقف التام للنوب الاختلاجية المميزة للتشنج الطفلي مع تراجع النظم الفوضوي وعدم ظهوره في تخطيط الدماغ الكهربائي.(22)

تكون النوب مخاتلة أحياناً في حال عودتها بعد استجابة للعلاج مما يصعب على الأهل مشاهدتها. كما أن النظم الفوضوي قد لا يشاهد في تخطيط الدماغ الكهربائي مما يجعل المراقبة بالفيديو هو الوسيلة الأمثل لتقييم الاستجابة للعلاج.

العلاج الهرموني:

1. ACTH:

أثبت كل من Sorel و Dusaucy-Bauloye فعالية ACTH في إيقاف التشنجات و تحسن EEG عند بعض مرضى التشنج الطفلي لأول مرة عام 1958 .

قد يكون للكورتيكوتروبين تأثيرات مباشرة مضادة للاختلاج، ربما عبر الهرمون المحرر للكورتيكوتروبين (CRH : وهو ببتيدي عصبي داخلي الافراز قد يحرض الاختلاجات في الدماغ غير الناضج).

حدثت استجابة جيدة للعلاج بال ACTH في العديد من الدراسات حيث تراوحت نسبة الاستجابة بين 42-87% وخلال فترة 7-12 يوماً من بدء العلاج. و في معظم هذه الدراسات كانت الاستجابة أفضل عند مرضى التشنج الطفلي مجهول السبب مما هي عليه عند المرضى العرضيين .

تراوحت نسبة النكس بين 15-33%.

التركيب الكيماوي للدواء: يحضر بشكل مركب طبيعي في الولايات المتحدة و كندا ، و بشكل صناعي في أوروبا و آسيا . وتعادل جرعة 0,025 مغ من الكورتيكوتروبين الصناعي (Synthacten) 1 وحدة من المركب الطبيعي (ACTHar gel). لا توجد دراسات تقارن الفعالية بين المركب الطبيعي و الصناعي لكن المشاهدات تقترح أن الفعالية متساوية. (23)

تختلف الجرعة الفعالة للدواء من مريض لآخر، لكن الجرعة المفضلة للاستخدام عادة تعادل 0.025 مغ /كغ حقناً عضلية مرة كل 48 ساعة لمدة أسبوعين (7 جرعات). في حال عدم الاستجابة يمكن رفع جرعة الدواء لاحقاً و يمكن الوصول حتى جرعة قصوى تعادل 3 ملغ/كغ .

تقترح بعض الدراسات كذلك إعطاء 20-30 وحدة /يوم (0.5-0.75 مغ) بغض النظر عن الوزن و يعاد التقييم بعد أسبوعين و بحال عدم الاستجابة السريرية أو التخطيطية الكافية يعطى بجرعة 40 وحدة (1 مغ) /يوم.

أشيع الآثار الجانبية المحتملة للكورتيكوتروبين : (24)

- فرط التوتر الشرياني.
 - التثبيط المناعي و الانتان.
 - الاضطرابات الشاردية.
 - كثافات عينية قرنية.
 - اعتلال عضلة قلبية ضخامي.
 - ضمور دماغي.
 - اضطرابات النمو.
 - نزف هضمي.
 - التحسس أو الانتان مكان الحقن العضلي.
 - سحنة كوشينغ (عابرة و لفترة محددة).
 - شعرانية.
 - هياج.
 - اضطرابات النوم.
- عادة ما تكون هذه الآثار عكوسة عند إيقاف الدواء .

لذلك يجب مراقبة كل مما يلي عند الطفل قيد العلاج :

- الضغط الشرياني (القاعدي ، و خلال العلاج).
- التراكيز المصلية لكل من : الصوديوم، البوتاسيوم ، السكر.

كما يجب مراقبة الطفل بشكل لصيق و التدخل الفوري بحال حدوث أي انتان :

- نسبة حدوث إنتان ثانوي خلال العلاج ب ACTH 6% تقريباً و هذا الانتان قد يكون شديداً .
- أشيع الأعراض الجانبية حدوثاً هو فرط التوتر الشرياني : تصل نسبة حدوثه إلى ربع الحالات . قد يترافق بالنزف الدماغي . يترافق العلاج بجرعات عالية من ACTH مع نسبة أعلى لحدوث ارتفاع التوتر الشرياني، الذي قد لا ينخفض أحياناً بتخفيض جرعة الـ ACTH .
- يعتمد حدوث الاضطرابات الشاردية على جرعة ACTH أو الستيروئيدات . قد يحدث قلاء ناقص البوتاسيوم (في 12% من المرضى المعالجين بجرعة عالية من ACTH) . وعلى العكس، لم تشاهد اضطرابات شاردية هامة عند المرضى ممن عولجوا بجرعة منخفضة و شوط علاجي قصير المدة.
- يحدث هياج أحياناً خلال العلاج و قد يترافق باضطرابات بالنوم (لكن قد تكون هذه الاضطرابات بسبب المرض نفسه حيث تنقص مدة النوم الكلية و تنقص مدة نوم ال REM عند مرضى التشنج الطفلي).
- يمكن لصغر حجم الدماغ أن يتلو العلاج بال ACTH أو الستيروئيدات القشرية . إذ يزيد حجم المسافة تحت العنكبوتية مع ضخامة بالبطينات الدماغية، و ضمور قشري . تلاحظ هذه التبدلات بتقنيات التصوير الدماغي . قد تستمر هذه التبدلات بعد انتهاء العلاج . لوحظت هذه التبدلات في إحدى الدراسات عند 62% من المرضى خلال العلاج و استمرت عند 42% من هذه الحالات لسته أسابيع بعد إيقاف العلاج. لا توجد دراسات كافية توضح العلاقة بين هذه التبدلات و حدوث آثار عصبية بعيدة المدى .
- قد يحدث عند بعض المرضى ممن عولجوا بجرعة عالية من ACTH أو الستيروئيدات القشرية لفترات طويلة نقص بكثافة العظام بمراحل لاحقة من الحياة.(25)

الستيروئيدات القشرية:

من أول العلاجات المستخدمة لعلاج التشنج الطفلي ،وهي بديل فعال منخفض التكلفة و أسهل استخداماً من الكورتيكوتروبين . حالياً أصبح بإجماع أغلب الدراسات الخط الأول الفعال لعلاج التشنج الطفلي .(22)

و هي عملياً الخيار الأفضل مقارنة بباقي الأدوية (باستثناء الفيجاباترين في علاج التشنج الطفلي الثانوي للتصلب الحدبي) .

أثبتت بعض الستيروئيدات فعالية جيدة بالسيطرة على الاختلاجات (مثل البريدنيزون ، البريدنيزولون ، المتيل بريدنيزولون، و الديكساميثازون) ، و كانت الاستجابة افضل في التشنج الطفلي مجهول السبب مقارنة بالتشنج الطفلي العرضي.

أشيع البروتوكولات قيد التطبيق حالياً هي البريدنيزولون بجرعة 2 ملغ /كغ يوميا لمدة أسبوعين مع تخفيض تدريجي لمدة أسبوعين يعاد بعدها تخطيط الدماغ الكهربائي و التقييم السريري مع مراقبة الضغط الشرياني و شوارد الدم و السكر.

تقارب فعالية البريدنيزولون بنفس الجرعة فعالية ال ACTH (كما في دراسة أجراها أ.د. سمير بقلة في مشفى الأطفال للمقارنة بين فعالية الدوائين في مشفى الأطفال) .

البريدنيزولون:

هو كورتيكوئيد سكري مشتق من الكورتيزول مع تأثير قشري معدني منخفض يستخدم لعلاج طيف واسع من الاضطرابات الالتهابية والتحسسية و المناعية الذاتية و بعض أنواع الخباثات ، و هو المستقلب الفعال للبريدنيزون و يستخدم بشكل خاص عند مرضى الفشل الكبدي لعدم قدرة هؤلاء المرضى على تحويل البريدنيزون إلى البريدنيزولون الفعال (عبر أنزيم 11-بيتاهيدروكسيلاز الكبدي) ، يستخدم كذلك لإحداث تثبيط مناعي عند اجراء زرع الأعضاء .

يخفف أو يمنع البريدنيزولون الالتهاب عبر تخفيض معدل إنتاج البروتين ، و تثبيط هجرة عديدات النوى و الأرومات الليفية ، و زيادة نفوذية الشعيرات الدموية و حفظ استقرار الجسيمات الحالة ضمن الخلية .

وهو مركب أليف للشحوم يعبر الغشاء الخلوي بسهولة ليرتبط بمستقبل خاص موجود في سيتوبلازما الخلية و يستطيع معقد (الكورتيكوئيد السكري- المستقبل الخاص) العبور إلى داخل النواة و الارتباط بمواقع في ال DNA محدثاً التعبير الجيني للدواء و بالتالي تركيب البروتينات المضادة للالتهاب.

التوفر الحيوي Bioavailability للبريدنيزولون حوالي 92% . يصل للتركيز الأعظمي بالبلازما خلال 120 دقيقة (بحال كان النمط الدوائي يتحرر مباشرة) و مدة تأثيره بين 8-36 ساعة.

يرتبط بنسبة 65-91% مع البروتينات البلازمية (الغلوبولين الرابط للستيروئي دات القشرية Corticosteroid-binding Globulin - الألبومين) .

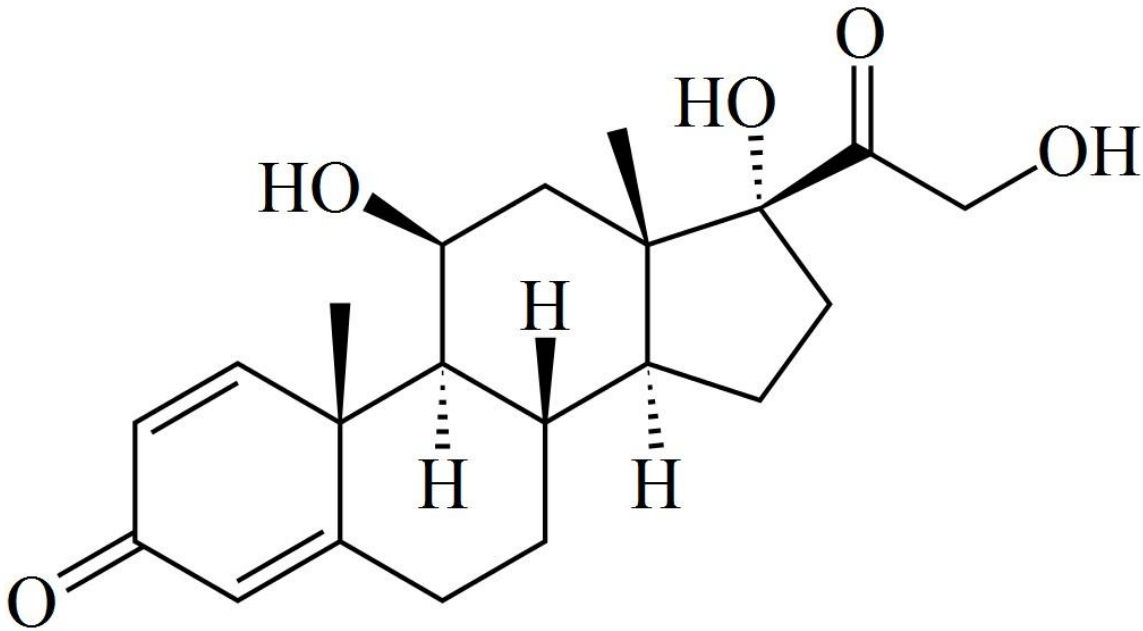
نصف العمر 2.6-3 ساعات .

يطرح البريدنيزولون عن طريق البول.

يتوفر بأنماط دوائية في سورية :

- شراب فموي بتركيز 5 ملغ / 5 مل من الدواء .

- أقراص فموية بتركيز 5 و 20 ملغ .



الشكل رقم (5): التركيب الكيميائي للبريدنيزولون

المصدر: www.drugs.com

تتشابه الأعراض الجانبية للستيروئيدات القشرية مع الأعراض الجانبية المشاهدة عند إعطاء ال ACTH .

في دراسة حديثة لـ Kossoff EH تم إجراء مقارنة بين ال ACTH و البرينديزولون الفموي بجرعة 4 ملغ /كغ/يوم . أظهرت هذه الدراسة فعالية متقاربة بين الدوائين و أفضل من فعالية الفيغاباترين :

حيث استجاب 19 طفلاً من أصل 25 للعلاج بالبرينديزولون الفموي (76%) خلال أسبوعين من بدء العلاج و 21 من 30 طفلاً لـ ACTH (70%) كما كانت الآثار الجانبية للبرينديزولون أقل مما هي عليه عند العلاج بال ACTH . و نتيجة لذلك و للتكلفة المنخفضة بشكل واضح للبرينديزولون لا تتصح هذه الدراسة باستخدام ال ACTH بعد الآن كعلاج بدئي للتشنج الطفلي.(26)

مضادات الاختلاج:

باستثناء الفيغاباترين (Vigabatrin) ، لا يوجد مضاد اختلاج فعال مستخدم كخط أول في علاج التشنج الطفلي .

الفيغاباترين Vigabatrin :

آلية التأثير: هو مثبط غير عكوس للغابا ترانس أميناز (GABA-transaminase) فيؤدي لارتفاع ال GABA في الجهاز العصبي المركزي.(27)

بدأ استخدامه في أوروبا منذ ثمانينيات القرن الماضي ، و في كندا عام 1994 و في عام 2009 تم الموافقة عليه من قبل ال FDA (Food and Drug Administration) لعلاج التشنج الطفلي.

تتراوح مدة توقف الاختلاجات بين 12-35 يوماً بعد البدء بتطبيق الدواء ، في حين يتحسن تخطيط الدماغ الكهربائي EEG عادة خلال فترة 7-45 يوماً في الحالات التي تستجيب للعلاج.

هو الدواء المفضل في حال كان التشنج الطفلي ثانوياً للتصلب الحدبي.

الجرعة:

الجرعة البدئية للدواء هي 50 ملغ / كغ / يوم ، يمكن زيادتها تدريجياً حتى 150 ملغ/كغ/يوم. و هو متوافر بشكل كبسول عيار 500 ملغ أو مسحوق للحل يحوي الظرف منه 500 ملغ ، تقسم الجرعة إلى نصفين صباحي و مسائي.

الآثار الجانبية:

للفيغاباترين تأثير سمي على الشبكية (يحدث عند 15 إلى 31% من المرضى المعالجين) ، إذ يؤدي لأذية في الساحة البصرية. و يبدو أن الآثار الجانبية أقل حدوثاً و أقل شدة في حال تطبيق شوط علاجي قصير بالفيغاباترين .

يزيد خطر السمية الشبكية بشكل واضح عند الأطفال المصابين بالتشنج الطفلي و المعالجين بالفيغاباترين بعد أكثر من 6 أشهر على البدء بالعلاج مما يستدعي المراقبة بإجراء فحص للساحة البصرية أو تخطيط كهربائي للشبكية Electroretinography قبل البدء بالعلاج و بشكل منتظم خلاله. و يبدو أنه من المنطقي البدء بالفيغاباترين لفترة 2-4 أسابيع و المراقبة بعدها بتخطيط الشبكية الكهربائي و التقييم بشكل شهري للفائدة من العلاج و الآثار الجانبية للدواء .

لوحظ عند بعض المرضى المعالجين بالفيغاباترين وجود تبدلات شعاعية تلاحظ بالرنين المغناطيسي (في الزمن الثاني T2 بشكل ارتفاع إشارة في المهادين و النوى القاعدية و الجسم الثفني و الدماغ المتوسط)، يبدو أن هذه التبدلات لا عرضية و عكوسة بدون سبب أو تظاهرات سريرية مميزة .

كما وصف حدوث اضطرابات سلوكية و اضطرابات بالشخصية في بعض الحالات .

نسبة حدوث آثار جانبية خفيفة مثل (الدوار ، الهياج ، نقص المقوية ، اضطرابات النوم ، و كسب الوزن) منخفضة و هي لا تستدعي إيقاف العلاج بالدواء عادة .

يظهر الجدول التالي نتيجة دراسة أجريت في جامعة ملبورن في أستراليا تم العلاج بجرعة عالية من البريندينزولون فيها على 23 طفلاً و بالفيغاباترين على 5 أطفال شخص لديهم تصلب حدي و كانت المقارنة كالتالي: (28)

الجدول رقم (3): دراسة أجريت في جامعة ملبورن في أستراليا للمقارنة بين البريندينزولون و الفيغاباترين

نمط خفي/بريندينزولون	نسبة توقف التشنجات	متوسط فترة الاستجابة	نسبة النكس
نمط خفي/بريندينزولون	100%	4 أيام	0%
نمط ثانوي/بريندينزولون	64%	27 يوماً	62%
نمط ثانوي/فيغاباترين	20%	83 يوماً	
تصلب حدي/فيغاباترين	17%	24 يوماً	100%

من مضادات الاختلاج الأخرى التي قد تستخدم بعلاج التشنج الطفلي :

الفالبروات Valproic Acid :

نتائج العلاج بالفالبروات متضاربة ، قد يستجيب 40-70% من مرضى التشنج الطفلي غير المستجيبين للعلاج بال ACTH . قد تظهر الاستجابة عند هؤلاء خلال أسبوعين ، لا توجد دراسات رسمية له كعلاج وحيد للتشنج الطفلي ، قد يكون ذلك بسبب النسبة المرتفعة لحدوث الاعتلال الكبدي عند الأطفال بعمر أقل من سنتين و المصابين بأمراض استقلابية عند علاجهم بالفالبروات. إضافة لارتفاع نسبة حدوث نقص الصفيحات التي تصل إلى حوالي ثلث المرضى . (29)

الزونيزاميد Zonisamide:

دواء مشتق من السلفوناميدات يعمل عبر تثبيط قنوات الصوديوم الشاردية و قنوات الكالسيوم من النمط T . يستخدم عادة كخط ثانٍ في العلاج و أظهر فعالية عند العديد من المرضى (بعضهم لم يستجيب لعلاجات مثل البيريدوكسين و الفالبروات): (30)

- أعطى الـ Zonisamide في إحدى الدراسات كعلاج وحيد أو إضافي (قبل الستيروئيدات القشرية و بعد البيريدوكسين و الفالبروات) لأطفال شخص لهم تشنج طفلي حديثاً و بجرعة بدئية 4-2 مغ/كغ/يوم مع زيادتها بشكل تدريجي كل 2-4 أيام حتى توقفت النوب.

اختفت النوب عند 9 من 27 مريضاً خلال أول 5 أيام لبدء العلاج و اختفى النظم الفوضوي في معظم الحالات . حدث نكس عند 4 أطفال ولم تشاهد آثار جانبية .

التوبيرامات Topiramate:

يستخدم بشكل متزايد خاصة في الولايات المتحدة . آلية التأثير مشابهة للفيغاباترين . بدأت بعض المراكز باستخدامه لتجنب الآثار الجانبية للعلاج الهرموني ، و هو خيار منطقي و مناسب لأسباب عديدة كتوفره الواسع و تركيبته (يمكن أن يعطى مع طعام الطفل أو مع عصير التفاح مثلاً) و هو جيد التحمل (آثاره الجانبية : حمض استقلابي، نقص الوزن ، و التهذئة) ، يمكن إعطاؤه لفترة طويلة دون القلق من آثار جانبية شديدة أو غير عكوسة (كما في الفيغاباترين و العلاج الهرموني) . (31)

يعطى بجرعة أعلى من باقي أنماط الصرع : 10-30 ملغ / كغ / يوم.

تقارب نسبة الاستجابة للعلاج نصف النسبة عند العلاج بالستيروئيدات القشرية و الفيغاباترين ، و يبدو أن فعاليته أعلى في الحالات المعقدة على العلاج . و أظهر فعالية عند 18-45 % من الحالات عند إعطائه كدواء إضافي .

التياغابين Tiagabine:

يثبط هذا الدواء عود النقاط الـ GABA في العصبونات و الخلايا الدبقية. و بسبب هذه الآلية قد يكون مفيداً بعلاج التشنج الطفلي. لكن لا توجد دراسات كافية تدعم هذا الاقتراح. (32)

- لوحظ استجابة بعض الاطفال المصابين بالتشنج الطفلي لأشواط علاجية بكل من الـ لاموتريجين Lamotrigine و الـ فيلبامات Felbamate .

- استخدمت البنزوديازيبينات (كالنيترازيبام ، الكلونازيبام ، و الديازيبام) بالعلاج كذلك في بعض الحالات لكن الاستجابة كانت أقل بكثير مما هي عليه عند استخدام الستيروئيدات أو الكورتيكوستيروئيد. (33)
- قد يكون ال Leviteracetam فعالاً في بعض الحالات كذلك لكنه يحتاج لتأكيد فعاليته بالدراسات. (34)

العلاجات الأخرى للتشنج الطفلي:

- البيريدوكسين Pyridoxine (فيتامين B6):

لا يوجد معلومات كافية تطرح البيريدوكسين كعلاج فعال للتشنج الطفلي . استجاب بعض الأطفال للعلاج بجرعة عالية على الرغم من وجود استجابة في بعض الحالات للعلاج بفوسفات البيريدوكسين (فيتامين B6 بجرعة 30-400 ملغ باليوم). تتراوح نسبة هذه الاستجابة بين 13-29% . و يبدو أن الانذار بعيد المدى جيد بحال الاستجابة للعلاج ب B6 .

وهو يستخدم بشكل واسع كخط أول لعلاج التشنج الطفلي في اليابان.

- الحمية المولدة للكتون:

هي حمية عالية الدسم، سوية البروتين، منخفضة السكريات . استعملت لعلاج الصرعات المعقدة خلال الطفولة منذ عام 1921 .

يمكن استعمالها بشكل سهل نسبياً حيث تستبدل بالمصادر الغذائية المعطاة للطفل (حليب الثدي أو الحليب الصناعي) مما يحقق ارتفاعاً بالكيتون . تم وصفها كخيار فعال في 70% من حالات التشنج الطفلي من قبل Nordli et al عام 2001. (35)

عادة ما تكون هذه الحمية خياراً علاجياً بعد فشل العلاجات الدوائية و تتميز بالآثار الجانبية القليلة التي قد تشمل ما يلي:

- الامساك.
- حصيات كلوية.
- نقص الوزن.
- القلس المعدي المريئي.

أظهرت بعض الحالات المعالجة تحسناً بالقدرات المعرفية عند الأطفال المصابين بالتشنج الطفلي (العرضي و غير العرضي) ، خاصة بحال الاستجابة السريرية و توقف نوب التشنج الطفلي.

لكن هل يمكن استخدام هذه الحمية كعلاج بدئي للتشنج الطفلي؟؟

تم اجراء دراسة عام 2008 على 13 طفلاً بأعمار تتراوح بين 2-10 أشهر بالحمية المولدة للكتون عند بدء التشنجات مع إخبار الأهل أنه سيتم تطبيق ACTH بحال عدم نجاح الحمية لمدة 2-3 أسابيع، توقفت الاختلاجات في 8 حالات (62%) مع عودة تخطيط الدماغ الكهربائي طبيعياً خلال شهرين . و حدث نكس في حالة واحدة من هذه الحالات ، و استجاب الطفل عندها مع تعديلات بالحمية . (4)

كما استجاب 4 من ال 5 أطفال المعندين على هذه الحمية عند تطبيق ACTH .

يستحق هذا الخيار إجراء المزيد من الدراسات.

- حديثاً تم تجربة علاجات مثل سلفات المغنيزيوم ففي دراسة أجريت في الصين تم تطبيق ال ACTH مع سلفات المغنيزيوم على عدد من المرضى و مقارنة الفعالية مع العلاج ب ACTH لوحده فتوقفت نوب التشنج الطفلي خلال فترة 4-24 أسبوعاً بنسبة أفضل بكثير (91.7 % مقابل 26.3 %) مما يطرح سلفات المغنيزيوم كخيار واعد في علاج التشنج الطفلي مستقبلاً. (36)

العلاج الجراحي:

وصف العلاج الجراحي كخيار مفيد للأطفال الذين لديهم صرع معند ذو بدء باكر (خلال الطفولة الباكرة)، يقترح البعض تطبيق هذا العلاج باكراً لتحسين فرص التطور الروحي الحركي الطبيعي.

هناك القليل من المعلومات حول فائدة هذا الخيار .

وعلى الرغم من اعتباره كـ "ملجأ أخير" في علاج التشنج الطفلي ، من المنطقي التفكير بالجراحة بسرعة بحال وجود آفة بؤرية ، ربما بعد فشل الستيرويديات و الفيغاباترين في ضبط الاختلاجات .

يعود القرار بالتأكيد لوالدي الطفل بالدرجة الأولى مع التأكيد على شرح عواقب الجراحة كفقدان المهارات الحركية مثلاً بعد استئصال نصف كرة مخية ، و مقارنتها بصعوبة التنبؤ بالتطور الروحي الحركي بحال تعنيد التشنج الطفلي على العلاج الدوائي . (37)

و كما في الحمية المولدة للكيثون ، يجب أن يتم العلاج الجراحي بمراكز متخصصة لتحقيق أعلى نسبة ممكنة من النجاح.

الانذار:

بشكل عام سيء، مع حدوث تأخر تطور روحي حركي في 80-90 % من الحالات (يكون شديداً عادة).

- ما العوامل التي تؤثر على الانذار؟

لفترة طويلة ، اعتُقد أنّ العامل الوحيد المؤثر على المهارات المعرفية للطفل لاحقاً هو السبب المستبطن - للأطفال ممن لديهم تشنج طفلي ثانوي (عرضي).

تغير هذا المفهوم في الوقت الحالي ، فاقترحت مجموعة من العوامل التي قد تنبئ بإنذار جيد : (38)

- التشنج الطفلي المجهول السبب.
- سن بدء بعمر أكبر من 4 أشهر.
- غياب التشنجات اللانموزجية أو البؤرية .
- عدم وجود نوب اختلاج قبل حدوث التشنجات المميزة .
- غياب الاضطرابات غير المتناظرة في تخطيط الدماغ الكهربائي .
- العلاج الباكر.

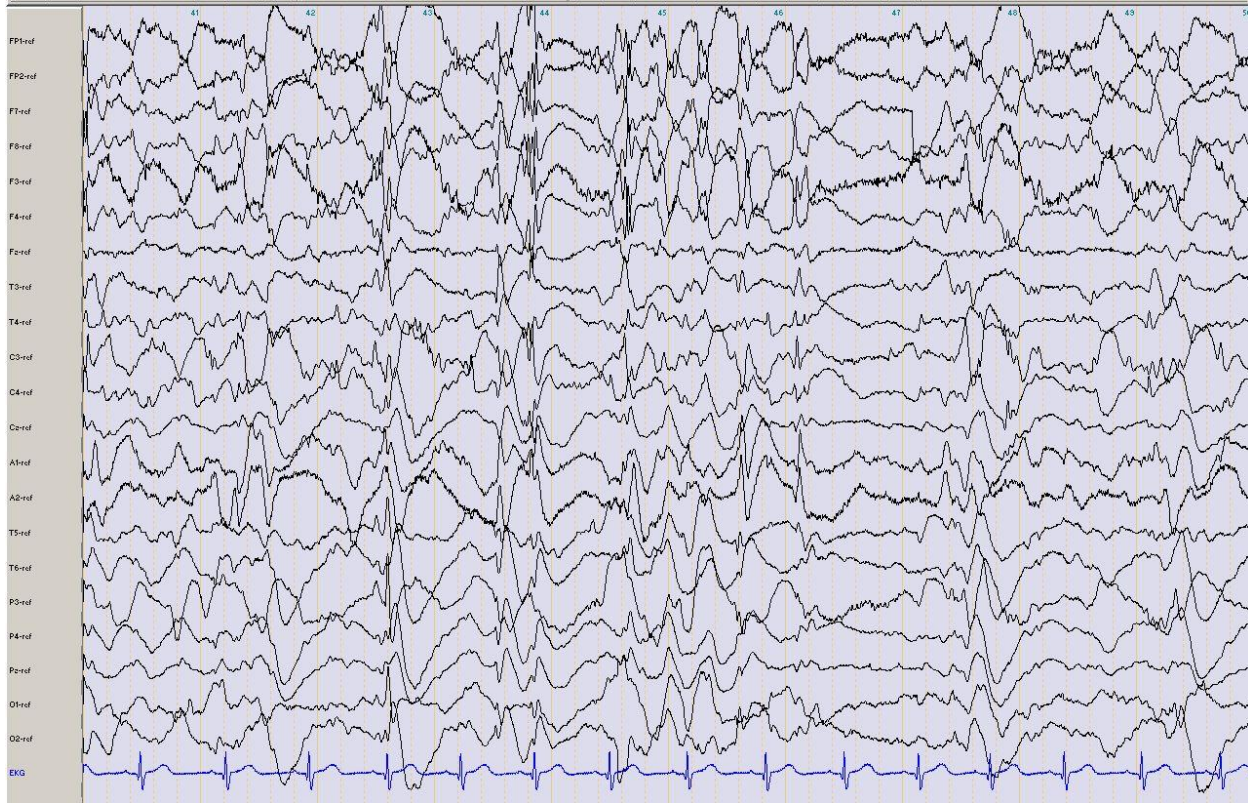
- و الاستجابة السريعة للعلاج بدون النكس.

(التشنج الطفلي الثانوي لمتلازمة داون ، الورام الليفي العصبي ، تلين المادة البيضاء حول البطينات الدماغية ذو إنذار أفضل من كثير من الحالات الأخرى المسببة للتشنج الطفلي.)

يجب تقييم الأطفال المشخص لديهم حديثاً تشنج طفلي و البحث عن التشخيص السببي و البدء بالعلاج في أبكر وقت ممكن..

يطور حوالي 27 - 50% من المصابين لاحقاً نمطاً شديداً من الصرع يسمى متلازمة Lennox-Gastaut وهي تتميز ب: (39)

- أنماط مختلفة من الاختلاجات ، بشكل خاص مقوية أو فقدان مقوية (نوب وانية)، لكن قد تحدث أنماط أخرى مثل نوب الغياب أو الاختلاجات الرمعية العضلية .
- نموذج تخطيطي مميز من نمط Spike-Wave بتردد أقل من 2.5 هرتز معمم مع سعة أ على الناحية الجبهية . (يسمى نموذج Spike-Wave لانموذجي).
- تأخر تطور روعي حركي ، يترافق بشكل شائع مع أعراض نفسية .



الشكل رقم (6): تخطيط الدماغ الكهربائي في متلازمة Lennox– Gastaut

المصدر : www.lennox-gastaut.de

يصعب تقييم النتائج على المدى الطويل ، يبدو أن العلاج الباكر و الناجح يحسن الإنذار بعيد الأمد.

تم مراقبة مرضى بالغين (214 مريضاً) ولدوا بين عامي 1960 و 1976 لمدة 20-35 عاماً :

توفي 31% منهم بين عمر 3 أشهر و 30 عاماً.

حافظ 24% من المرضى الأحياء على نسبة ذكاء طبيعية أو قريبة من الطبيعي.

33% من المرضى لم تحدث لديهم أي نوبة اختلاج بعد البلوغ.

تبين أن كل المرضى مع نتائج مستقبلية جيدة قد عولجوا باكراً بعد بدء الأعراض لديهم. (40)

الجدول رقم (4): الاستجابة للعلاج بالأدوية

المصدر : (4)

نسبة الاستجابة للعلاج (غياب الاختلاجات تماماً) بعد أسبوعين من بدء العلاج للتشنج الطفلي للأدوية	
ACTH	54-87%
الستيروئيدات بجرعة عالية	67-76%
الستيروئيدات بجرعة منخفضة	29-39%
الفالبروات	72-73%
الحمية المولدة للكيتون	62%
Nitrazepam	30-54%
Sulthiamide	40%
Zonisamide	33-36%
Topiramate	20-30%
البيريدوكسين Pyridoxine	0-29%

التوجهات المستقبلية:

يبدو حالياً - وبعد حوالي 170 عاماً من الصعوبات في علاج التشنج الطفلي - أن هناك علاجات جيدة الفعالية للتشنج الطفلي . مع اهتمام أوسع من قبل الأهل و الخبراء الطبيين لهذا الاضطراب .

ستستمر تقنيات التصوير الشعاعي (الرنين المغناطيسي 3 و 7 تسلا) بتشخيص سببيات هذا المرض بفعالية أكبر مما سيساهم بإنقاص عدد حالات التشنج الطفلي البدئية Idiopathic تدريجياً .

و يتم تجربة العديد من المستحضرات الدوائية في المختبرات ، بما فيها تلك التي قد تعالج التشنج الطفلي التالي لسبب معين . (4)

الدراسة العملية

استمارة البحث

اسم الطفل : رقم الاضبارة:

العمر: الجنس:

رقم الهاتف: العنوان:

القصة المرضية(سبب الاختلاج) و السوابق المرضية:

الفحص السريري:

التطور الروحي الحركي:

نمط الاختلاج و عدد المرات يومياً:

التشخيص:

- تشنج طفلي أساسي.

- تشنج طفلي خفي المنشأ.

- تشنج طفلي ثانوي : تال ل :

*قبل البدء بالعلاج:

تخطيط الدماغ الكهربائي:

سكر الدم:

الشوارد:

الضغط الشرياني:

الوزن:

*بعد أسبوعين من تطبيق البرينديزولون:

وجود الاختلاج (و عدد المرات بحال استمرار وجوده):

تخطيط الدماغ الكهربائي:

سكر الدم:

الشوارد:

الضغط الشرياني:

الوزن:

الآثار الجانبية المشاهدة:

*لاحقاً بعد 3 أشهر:

التطور الروحي الحركي للطفل (نكس الاختلاجات؟) :

أهمية الدراسة:

يعد استخدام البريندينزولون أحد البروتوكولات المستخدمة في علاج التشنج الطفلي عند الاطفال ، و قد أثبت استخدام شوط علاجي منه (2 ملغ اكغ/ايوم) لمدة أسبوعين مع امكانية تكراره فعالية جيدة بالسيطرة على النوب مع تحسن بتخطيط الدماغ الكهربائي . هناك دراسات عديدة حديثة أثبتت أن استخدام جرعة أعلى من البريندينزولون يؤدي لسيطرة أفضل على النوب سريريا و تخطيطياً .

و لأن البريندينزولون دواء متوفر مع فعالية جيدة و سعر أقل بشكل واضح من بقية الأدوية المستخدمة بعلاج التشنج الطفلي (كال ACTH و فالبروات الصوديوم ..) فإنه يعتبر خياراً مناسباً و فعالاً .

أهداف الدراسة:

تهدف الدراسة إلى معرفة فعالية جرعة أعلى من البريندينزولون (4ملغ/اكغ/ايوم) في علاج التشنج الطفلي و تحديد مدى الاستجابة سريريا و تخطيطياً و مقارنتها بفعالية الجرعة العادية (2ملغ/اكغ/ايوم)

مكان وزمان الدراسة:

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق في الفترة الممتدة بين 1-11-2013 و 1-4-2016 .

تصميم الدراسة:

دراسة راجعة و مستقبلية ل 62 مريضاً لديهم تشنج طفلي .تم تطبيق البريندينزولون بجرعة 4 ملغ/اكغ/ايوم على 31 مريضاً و مقارنة فعاليته السريرية و التخطيطية (بدءاً من 1-1-2015) مع مجموعة أخرى مؤلفة من 31 طفلاً تم تطبيق نفس الدواء عليهم (البريندينزولون) بجرعة 2ملغ/اكغ/ايوم خلال الفترة السابقة(بين 1-11-2013 و 31-12-2014) بالرجوع إلى الأرشيف و سجلات المشفى . مع مقارنة الآثار الجانبية و التطور الروحي الحركي للمرضى في المجموعتين .

مجموعة الدراسة:

مجموعة الاشتمال: مجموعة الأطفال المشخص لهم تشنج طفلي وذلك بناء على الموجودات السريرية وموجودات تخطيط الدماغ الكهربائي والرنين المغناطيسي بين عمر شهر و36 شهراً.

مجموعة الاستبعاد: تم استبعاد الحالات التالية:

- عدم تأكيد التشخيص .
- الأطفال فوق عمر 3 سنوات عند التشخيص.
- الحالات التي تعذرت متابعتها لاحقاً.
- الحالات قيد العلاج بمضاد اختلاج قبل بدء العلاج بالبريدنيزولون.

طريقة الدراسة:

تحديد الأطفال المصابين بالتشنج الطفلي. حيث تم تطبيق البريدنيزولون بجرعة 4 ملغ/كغ/يوم لمدة أسبوعين ثم تخفيضه تدريجياً خلال أسبوعين (مع إمكانية تكرار البروتوكول بحال نكس الاختلاجات أثناء العلاج).

يعاد بعدها التقييم السريري مع إجراء EEG بعد أسبوعين من بدء العلاج و يحدد مدى الاستجابة السريرية و التخطيطية ، كما تتم المراقبة السريرية و التخطيطية بشكل دوري خلال المراجعات المتكررة للمريض إلى المشفى .ثم المقارنة مع المجموعة الثانية (جرعة 2ملغ/كغ/يوم) و ذلك بالرجوع للمعلومات في أرشيف المشفى (نفس البروتوكول السابق) .

تم توثيق ما يلي:

1- اسم المريض.

2-الجنس.

3- عمر المريض.

4- تاريخ التشخيص.

5- تخطيط الدماغ الكهربائي للمريض عند التشخيص و بعد 14 يوماً من بدء العلاج (أو بعد 28 يوماً في حال عدم مراجعته بعد أسبوعين).

6- نمط الاختلاج (انعطافي، انبساطي، مختلط).

7- التطور الروحي الحركي للطفل قبل و أثناء و بعد العلاج.

8- موجودات الفحص السريري (في المراجعات المتكررة).

9- الإجراءات التشخيصية المخبرية و الشعاعية.

10- الآثار الجانبية.

11- وجود آفات قد تكون مسببة للتشنج الطفلي.

12- تاريخ آخر متابعة.

تم تصنيف وجود التحسن السريري لنوب الاختلاج كما يلي:

تحسن تام: إذا حدث زوال تام للنوب .

تحسن جزئي: إذا حدث زوال أكثر من 50 % من النوب دون زوالها نهائياً.

عدم تحسن : إذا حدث زوال أقل من 50 % من النوب.

تمت الدراسة العملية كما يلي (خطوات الدراسة):

- تطبيق جرعة 4 ملغ/كغ/يوم على المرضى ممن لديهم تشنج طفلي ، و تسجيل المعلومات السابقة.

- تسجيل معلومات مماثلة من سجلات المشفى للأطفال الذين تم تشخيص تشنج طفلي لهم و تطبيق الجرعة الاعتيادية من البريدنيزولون لهم (2ملغ/كغ/يوم)

- تسجيل نتائج تخطيط الدماغ الكهربائي عند التشخيص و أثناء العلاج.
- تسجيل حدوث آثار جانبية.
- متابعة الاستجابة السريرية و التخطيطية عند المرضى.
- متابعة التطور الروحي الحركي في كل مراجعة للمريض.
- متابعة تطورات الفحص السريري و استجواب الأهل بشكل مفصل حول الاختلاجات في كل زيارة متابعة و عبر الهاتف بشكل دوري.
- تسجيل البيانات و المراقبات.
- تحليل البيانات.

تحليل البيانات حسب نتائج الدراسة:

تم تنظيم البيانات ضمن جداول وتحليلها بعد ذلك بواسطة برنامج SPSS (النسخة 20) و برنامج Microsoft Excel 2007 ، وعرض النتائج على شكل نصوص وجداول ورسوم بيانية توضيحية للحصول على رؤية واضحة حول فعالية جرعة البريدنيزولون 4ملغ/كغ/يوم بعلاج التشنج الطفلي. و مقارنة ذلك مع فعالية الجرعة الاعتيادية للبريدنيزولون (2ملغ/كغ/يوم) و مع الدراسات العالمية .

مضامين البحث:

تقييم الاستجابة السريرية و التخطيطية للعلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون (4ملغ/كغ/يوم) و مقارنة النتائج مع العلاج بالجرعة الاعتيادية (2ملغ/كغ/يوم)، تحديد الأسباب، متابعة حدوث آثار جانبية، مراقبة التطور الروحي الحركي للمرضى.

الاعتبارات الأخلاقية :

- لم يتم إجراء أي تدخل أو تحليل غير ضروري للمريض.
- سرية جمع المعلومات .

النتائج

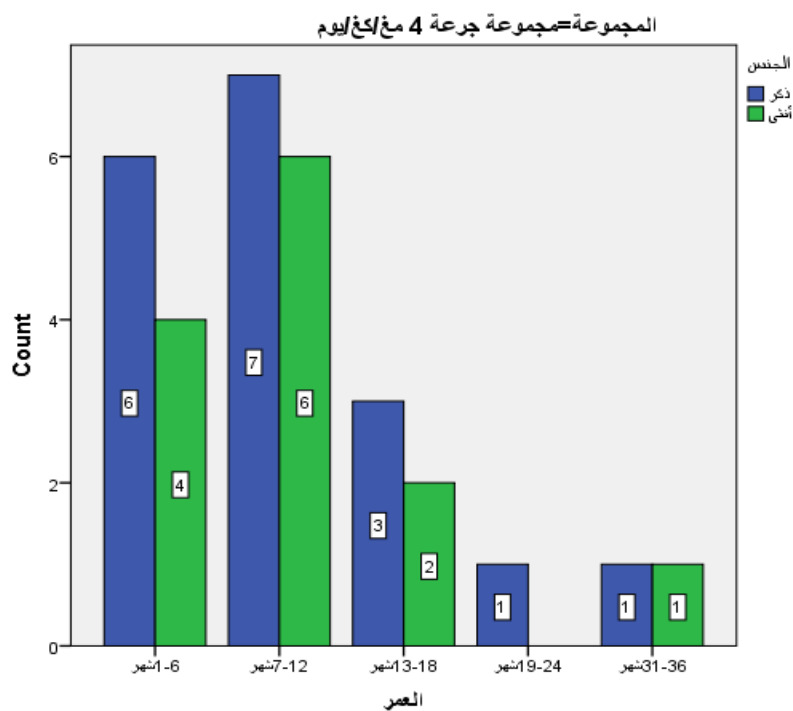
شملت الدراسة 62 مريضاً في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ، تم تطبيق البريدنيزولون بجرعة 2 ملغ/كغ/يوم لمدة أسبوعين مع تخفيضه تدريجياً خلال أسبوعين ل 31 مريضاً ، و تطبيق جرعة 4 ملغ/كغ/يوم لعدد مماثل بنفس البروتوكول ، و كانت النتائج كالتالي:

1- توزيع المرضى حسب العمر والجنس:

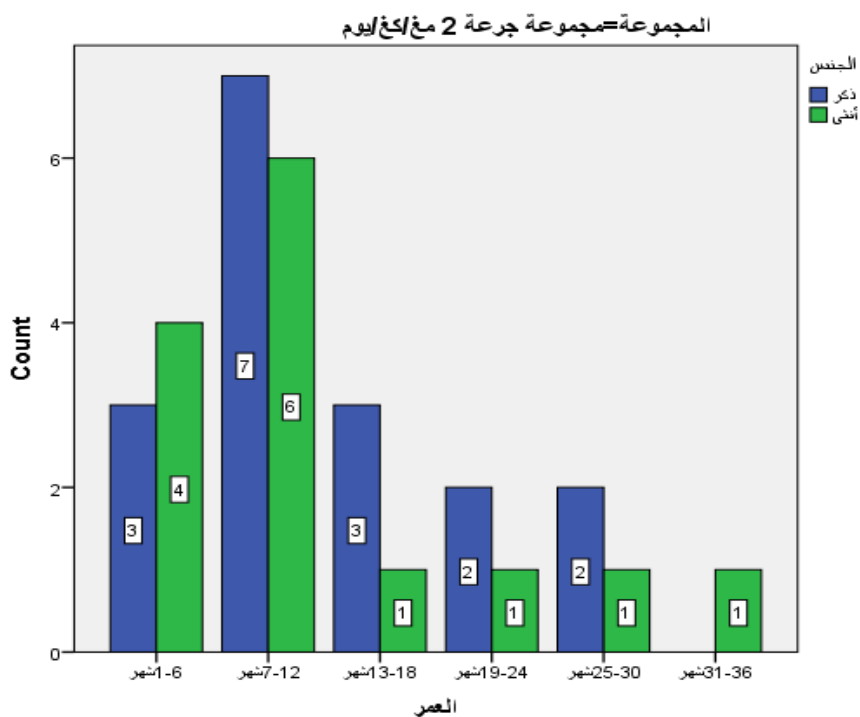
الجدول رقم (5): توزيع المرضى حسب العمر

المجموعة			الجنس		المجموع	النسبة المئوية %
			ذكر	أنثى		
مجموعة جرعة 2 ملغ/كغ/يوم	العمر	شهر 1-6	3	4	7	22.6
		شهر 7-12	7	6	13	41.9
		شهر 13-18	3	1	4	12.9
		شهر 19-24	2	1	3	9.7
		شهر 25-30	2	1	3	9.7
		شهر 31-36	0	1	1	3.2
	Total		17	14	31	
مجموعة جرعة 4 ملغ/كغ/يوم	العمر	شهر 1-6	6	4	10	32.3
		شهر 7-12	7	6	13	41.9
		شهر 13-18	3	2	5	16.1
		شهر 19-24	1	0	1	3.2
		شهر 31-36	1	1	2	6.5
	Total		18	13	31	
المجموع	العمر	شهر 1-6	9	8	17	27.5
		شهر 7-12	14	12	26	42
		شهر 13-18	6	3	9	14.6
		شهر 19-24	3	1	4	6.5
		شهر 25-30	2	1	3	4.9
		شهر 31-36	1	2	3	4.9
	المجموع		35(56.4%)	27(43.6%)	62	

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss



الشكل رقم (7) : توزيع المرضى حسب العمر و الجنس في مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/يوم



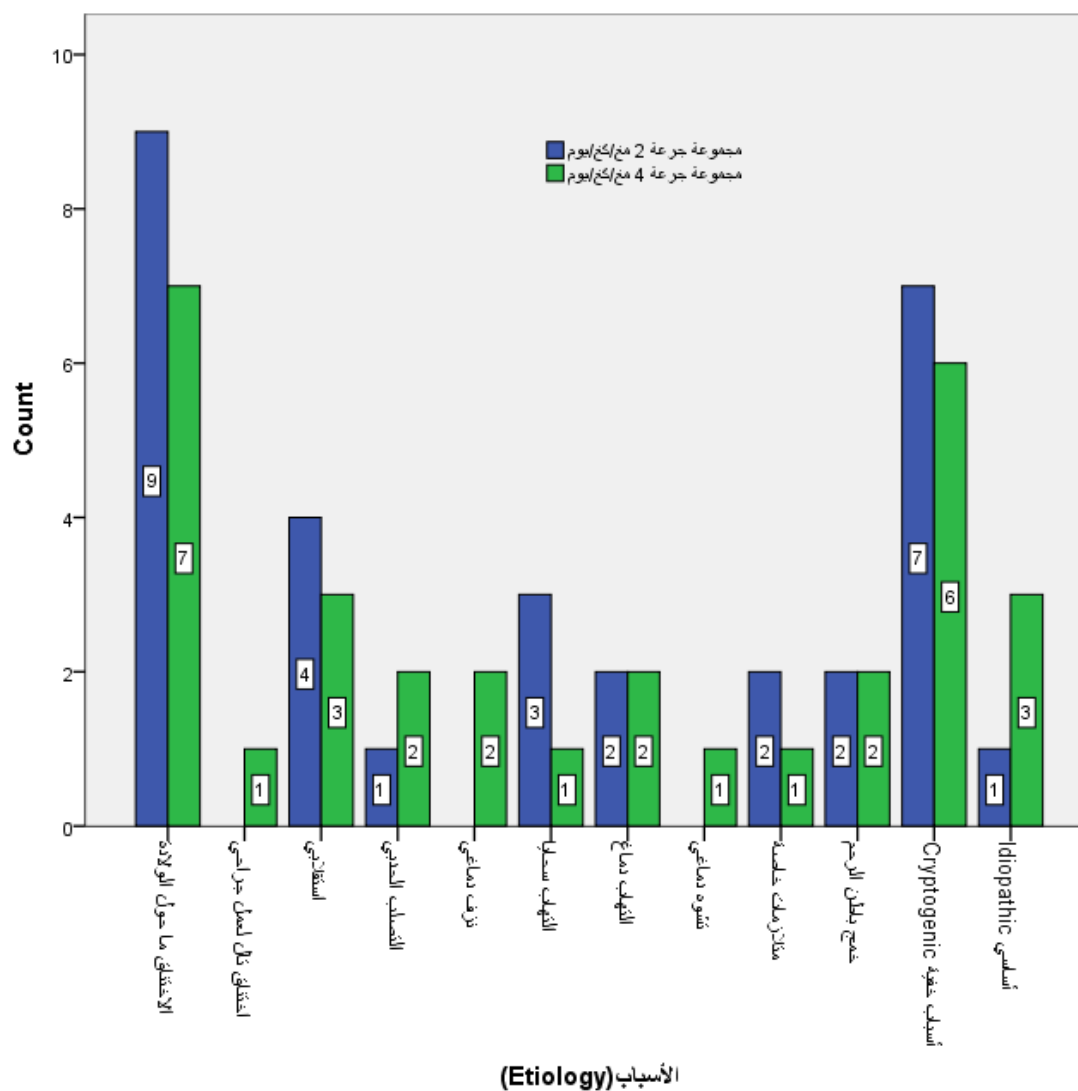
الشكل رقم (8) : توزيع المرضى حسب العمر و الجنس في مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/يوم

2- الأسباب (Etiology) :

تم تلخيصها كما يلي:

الجدول رقم (6): أسباب التشنج الطفلي

			مجموعة جرعة 2	مجموعة جرعة 4	المجموع
			مع/كغ/يوم	مع/كغ/يوم	
الأسباب (Etiology)	الاختناق ما حول الولادة	العدد	9	7	16
		%	29.0%	22.6%	25.8%
	استقلابي	العدد	4	3	7
		%	12.9%	9.7%	11.3%
	التهاب سحايا	العدد	3	1	4
		%	9.7%	3.2%	6.5%
	التهاب دماغ	العدد	2	2	4
		%	6.5%	6.5%	6.5%
	خمج باطن الرحم	العدد	2	2	4
		%	6.5%	6.5%	6.5%
	التصلب الحدبي	العدد	1	2	3
		%	3.2%	6.5%	4.8%
	متلازمات خاصة (Aicardi)	العدد	2	1	3
		%	6.5%	3.2%	4.8%
	نزف دماغي	العدد	0	2	2
		%	0.0%	6.5%	3.2%
	اختناق تال لعمل جراحي	العدد	0	1	1
		%	0%	3.2%	1.6%
	تشوه دماغي	العدد	0	1	1
		%	0%	3.2 %	1.6%
	أسباب خفيةCryptogenic	العدد	7	6	13
		%	22.6%	19.4%	21.0%
	أساسيIdiopathic	العدد	1	3	4
		%	3.2%	9.7%	6.5%
المجموع		العدد الكلي	31	31	62
		%	100.0%	100.0%	100.0%



الشكل رقم (9): أسباب التشنج الطفلي في دراستنا

3 - نمط الاختلاج:

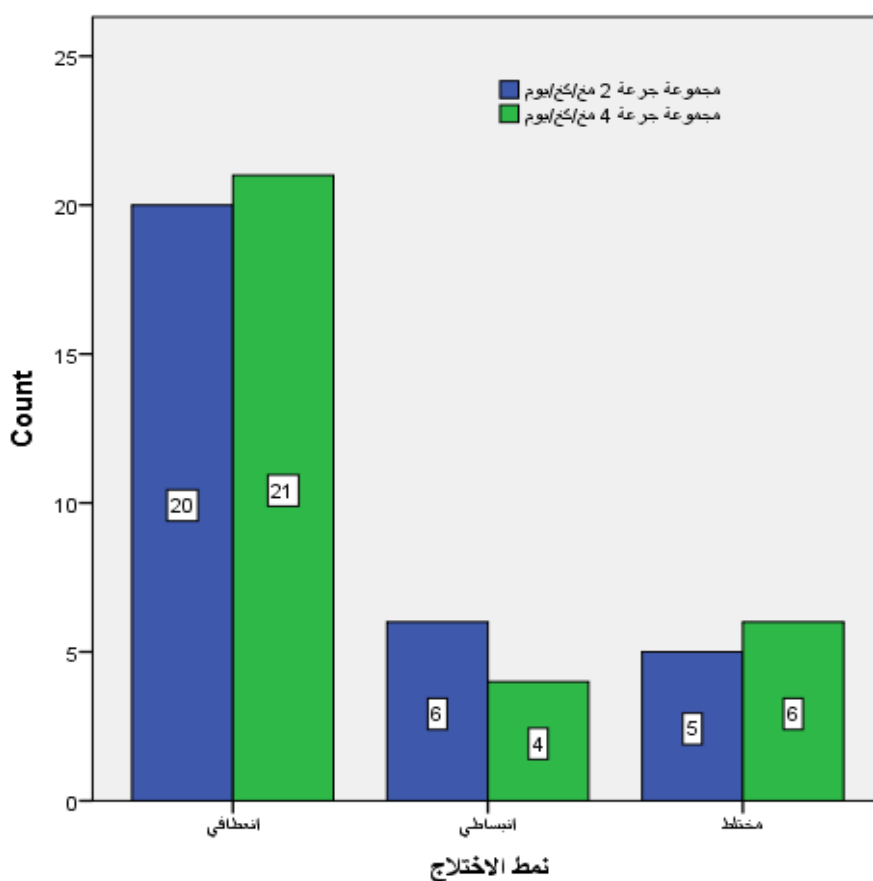
تم توصيف نمط الاختلاج عند المرضى في المجموعتين إلى : انعطافي ، انبساطي ، و مختلط .

و كانت النتائج كالتالي:

الجدول رقم (7): توصيف نمط الاختلاج

		المجموعة		Total
		مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/يوم	مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/يوم	
نمط الاختلاج	انعطافي	العدد	20	41
		النسبة المئوية %	64.5%	66.1%
	انبساطي	العدد	6	10
		النسبة المئوية %	19.4%	16.1%
	مختلط	العدد	5	11
		النسبة المئوية %	16.1%	17.7%
العدد الكلي	العدد	31	31	62
	النسبة المئوية %	100.0%	100.0%	100.0%

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss



الشكل رقم (10): نمط الاختلاج في كلا المجموعتين

4- الاستجابة للمعالجة:

كانت النسب كما يلي:

الجدول رقم (8): الاستجابة للمعالجة

			المجموعة		العدد الاجمالي
			مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/يوم	مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/يوم	
الاستجابة للمعالجة	تحسن تام دون نكس	العدد	18	24	42
		النسبة المئوية %	58.1%	77.4%	67.7%
	تحسن جزئي	العدد	3	2	5
		النسبة المئوية %	9.7%	6.5%	8.1%
	نكس بعد التحسن	العدد	5	2	7
		النسبة المئوية %	16.1%	6.5%	11.3%
	عدم تحسن	العدد	5	3	8
		النسبة المئوية %	16.1%	9.7%	12.9%
العدد الاجمالي		العدد	31	31	62
		النسبة المئوية %	100.0%	100.0%	100.0%

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss

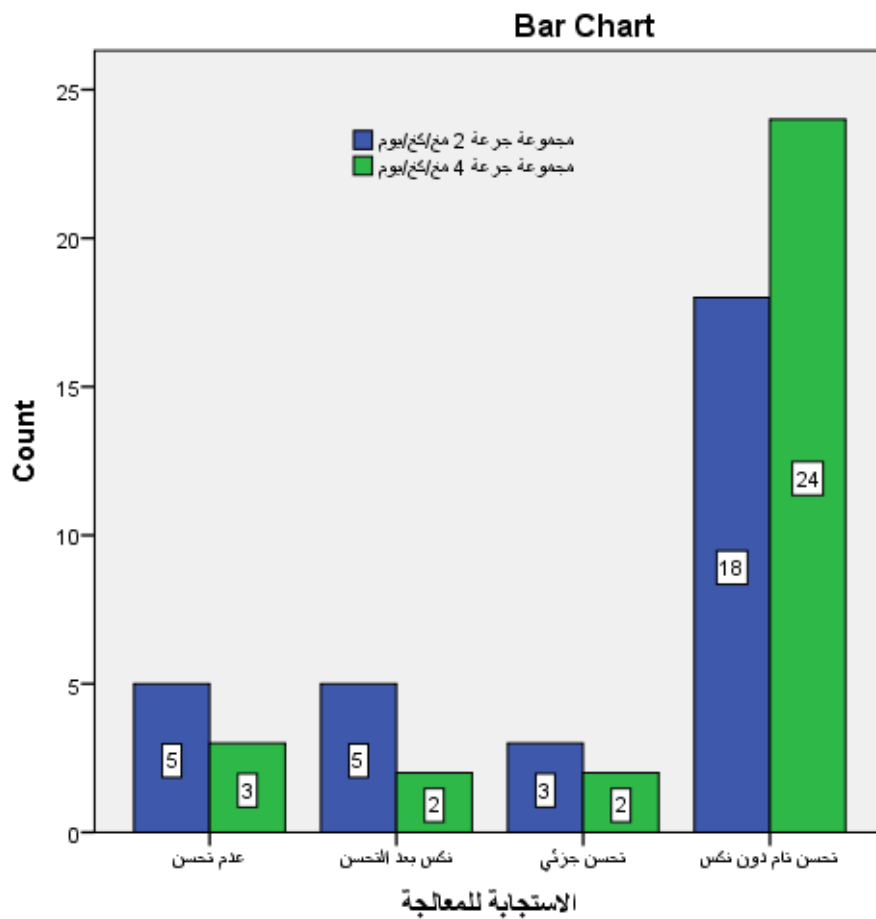
قيمت النتائج السريرية للمعالجة كما يلي:

تحسن تام: إذا حدث زوال تام للنوب .

تحسن جزئي: إذا حدث زوال أكثر من 50 % من النوب دون زوالها نهائياً.

عدم تحسن : إذا حدث زوال أقل من 50 % من النوب.

و يبين الشكل التالي نسب التحسن بشكل أبسط :



الشكل رقم (11) : نسب التحسن السريري للمرضى في مجموعتي العلاج

و كانت نسب التحسن حسب السبب كما يلي :

الجدول رقم (9): نسب التحسن حسب السبب

مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/يوم			مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/يوم			الأسباب (Etiology)
نسبة التحسن	عدد حالات التحسن	عدد الحالات العينة	نسبة التحسن	عدد حالات التحسن	عدد الحالات العينة	
100%	7	7	78%	7	9	الاختناق ما حول الولادة
100%	1	1				اختناق تال لعمل جراحي
67%	2	3	25%	1	4	استقلابي
50%	1	2				نزف دماغي
100%	1	1	67%	2	3	التهاب سحايا
100%	2	2	50%	1	2	التهاب دماغ
0%	0	2	0%	0	1	تصلب حديبي
0%	0	1	0%	0	2	متلازمات خاصة
0%	0	1				تشوه دماغي
50%	1	2	50%	1	2	خمج باطن الرحم
100%	6	6	71%	5	7	أسباب خفية Cryptogenic
100%	3	3	100%	1	1	أساسي Idiopathic

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss

5-متوسط العمر عند بدء العلاج و المدة بين بدء النوب و بدء العلاج:

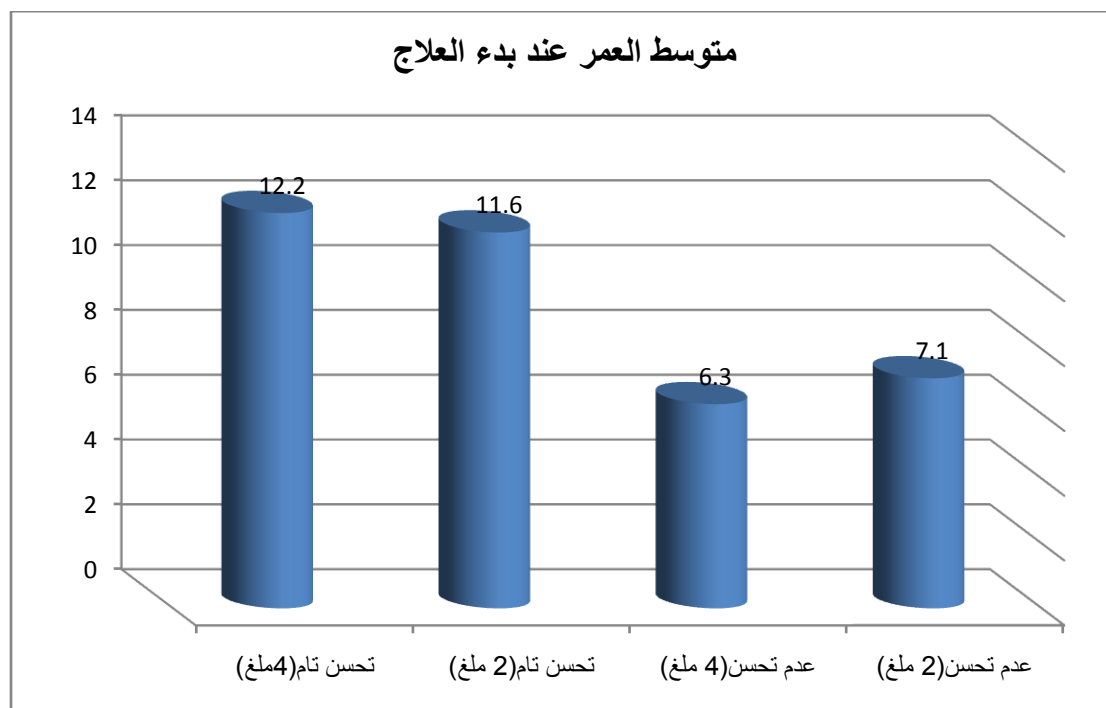
تم حساب متوسط العمر للأطفال المشخص لديهم تشنج طفلي عند بدء العلاج مع حساب المدة بين بدء النوب و بدء العلاج بالبريدنيزولون ، و كانت النتائج كالآتي:

الجدول رقم (10):متوسط العمر عند بدء العلاج و المدة بين بدء النوب و بدء العلاج

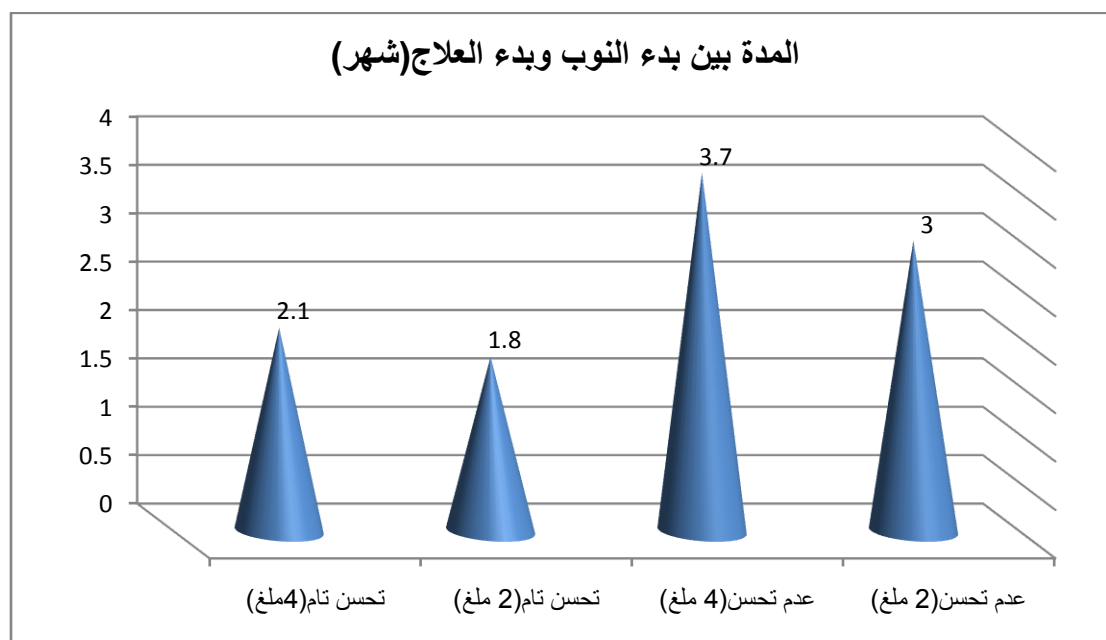
المرضى الذين خضعوا لجرعة 2 ملغ		المرضى الذين خضعوا لجرعة 4 ملغ		
عدم تحسن	تحسن تام	عدم تحسن	تحسن تام	
7.1 شهر	11.6 شهر	6.3 شهر	12.2 شهر	متوسط العمر عندبدء العلاج (شهر)
3 شهر	1.8 شهر	3.7 شهر	2.1 شهر	المدة بين بدء النوب وبدء العلاج(شهر)

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss

و بشكل أوضح يمكن إظهار هذه البيانات كما في الشكلين الآتيين:



الشكل رقم (12): العلاقة بين متوسط العمر عند بدء العلاج و الاستجابة السريرية



الشكل رقم (13): المدة بين بدء النوب و بدء العلاج و علاقتها بالاستجابة السريرية

6- تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنجات الطفلية:

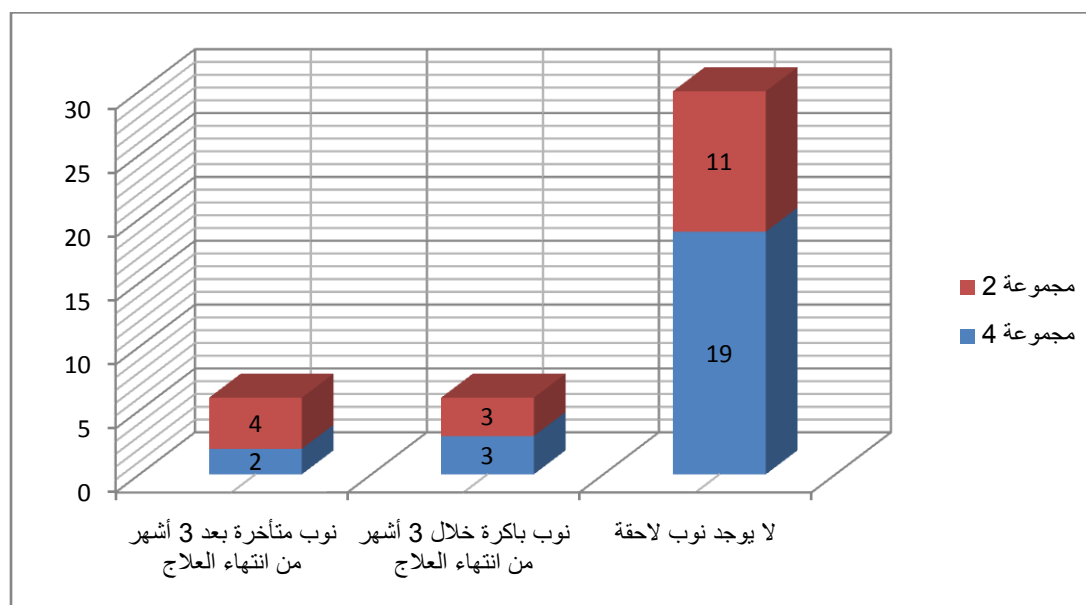
تم متابعة المرضى الذين حدث لديهم تحسن تام على العلاج ، ومراقبة إمكانية حدوث نوب اختلاجية لاحقاً لديهم ، فظهرت النتائج التالية:

الجدول رقم (11): تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنجات الطفلية

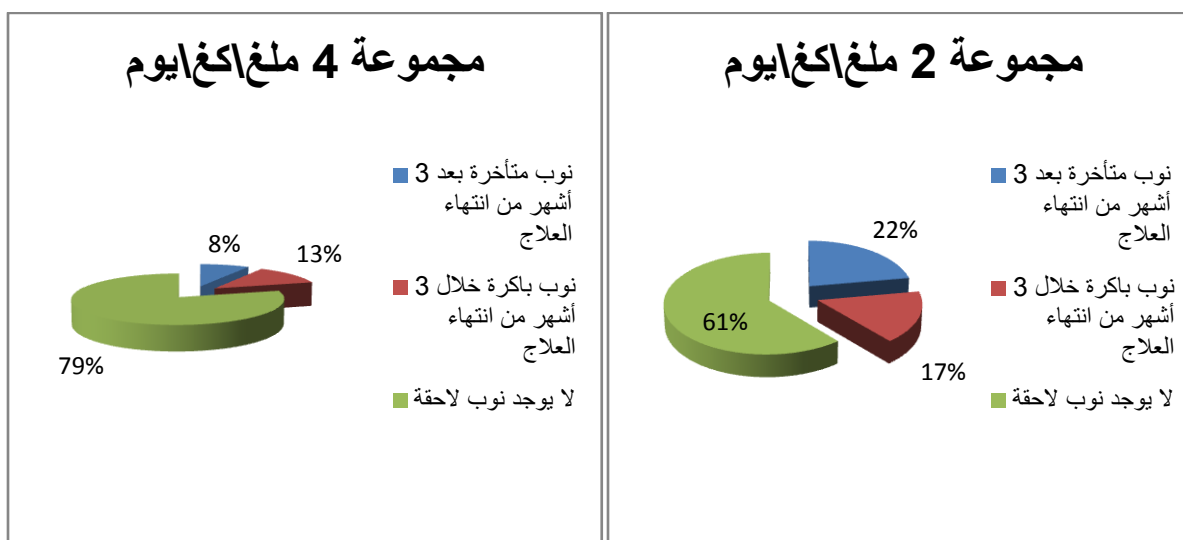
			المجموعة	
			مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/يوم	مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/يوم
تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنج الطفلي	نوب متأخرة بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج	العدد	4	2
		النسبة %	22.2%	8.3%
	نوب باكراً خلال 3 أشهر من انتهاء العلاج	العدد	3	3
		النسبة %	16.7%	12.5%
	لا يوجد نوب لاحقة	العدد	11	19
		النسبة %	61.1%	79.2%

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss

يمكن توضيح ذلك كما يلي:



الشكل رقم (14): تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنجات الطفلية



الشكل رقم (15): تطور نوب لاحقة من الاختلاجات بعد التحسن السريري حسب المجموعة

7- التأثيرات الجانبية:

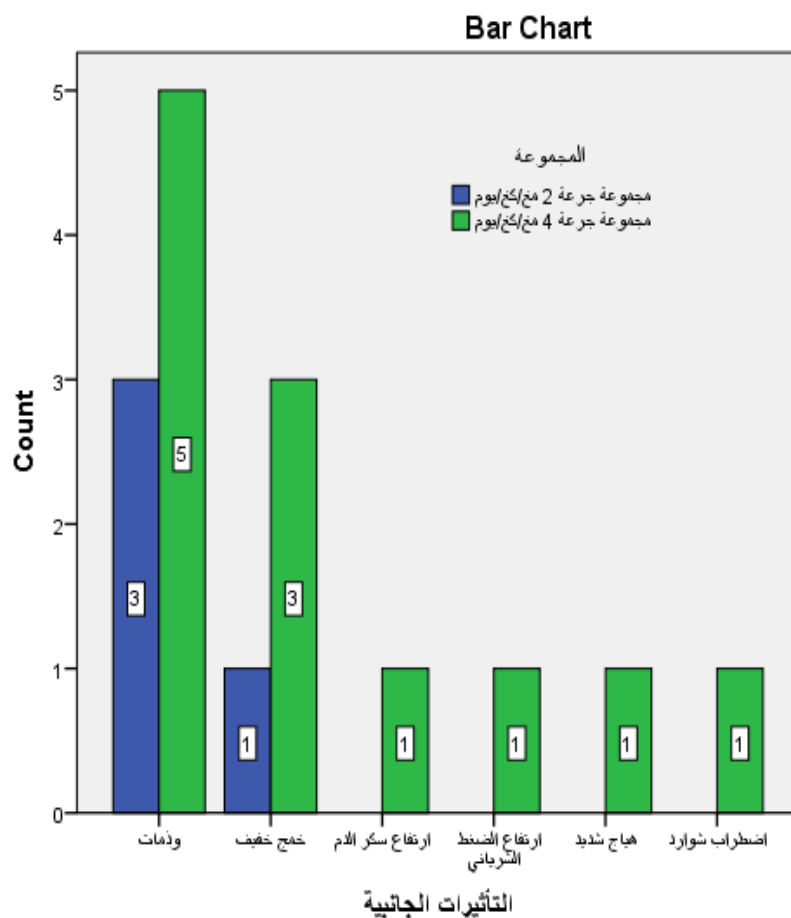
كانت معظم التأثيرات الجانبية خفيفة ، يوضح الجدول هذه التأثيرات:

الجدول رقم (12): التأثيرات الجانبية

			المجموعة	
			مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/يوم	مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/يوم
التأثيرات الجانبية	وذمات	العدد	5	3
		النسبة المئوية	16.1%	9.7%
	خمج خفيف	العدد	3	1
		النسبة المئوية	9.7%	3.2%
	ارتفاع سكر الدم	العدد	1	0
		النسبة المئوية	3.2%	0.0%
	ارتفاع الضغط الشرياني	العدد	1	0
		النسبة المئوية	3.2%	0.0%
	هياج شديد	العدد	1	0
		النسبة المئوية	3.2%	0.0%
	اضطراب شوارد	العدد	1	0
		النسبة المئوية	3.2%	0.0%

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss

يظهر الشكل التالي بشكل مبسط الآثار الجانبية في مجموعتي الجرعتين.



الشكل رقم (16): التأثيرات الجانبية المشاهدة

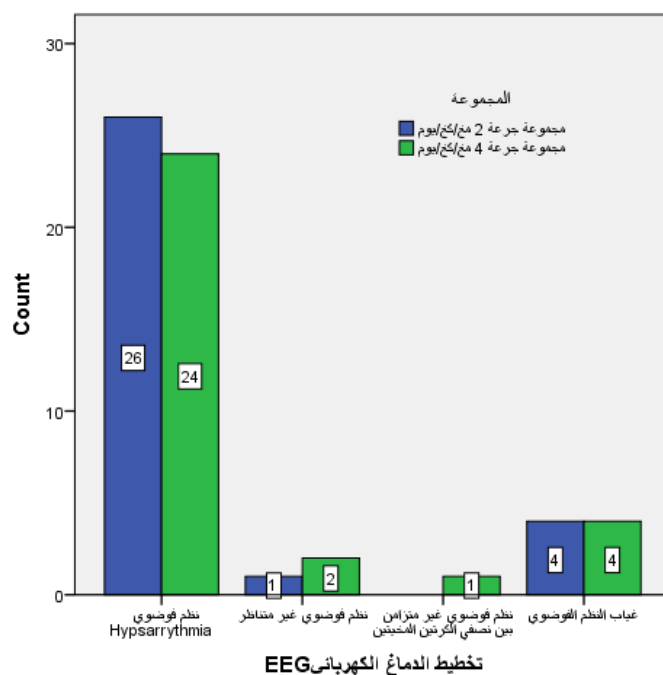
8- تخطيط الدماغ الكهربائي:

تم توثيق تخطيط الدماغ الكهربائي عند المرضى قبل بدء العلاج و بعده فكانت النسب كما يلي :

الجدول رقم (13): تخطيط الدماغ الكهربائي عند المرضى قبل بدء العلاج

			المجموعة		Total
			مجموعة جرعة 2مغ/كغ/يوم	مجموعة جرعة 4مغ/كغ/يوم	
تخطيط الدماغ الكهربائي EEG	نظم فوضوي Hypsarrhythmia	العدد	26	24	50
		النسبة المئوية	83.9%	77.4%	80.6%
	نظم فوضوي غير متناظر	العدد	1	2	3
		النسبة المئوية	3.2%	6.5%	4.8%
	نظم فوضوي غير متزامن بين نصفي الكرتين المخيتين	العدد	0	1	1
		النسبة المئوية	0.0%	3.2%	1.6%
	غياب النظم الفوضوي	العدد	4	4	8
		النسبة المئوية	12.9%	12.9%	12.9%
	Total	العدد	31	31	62
		النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss



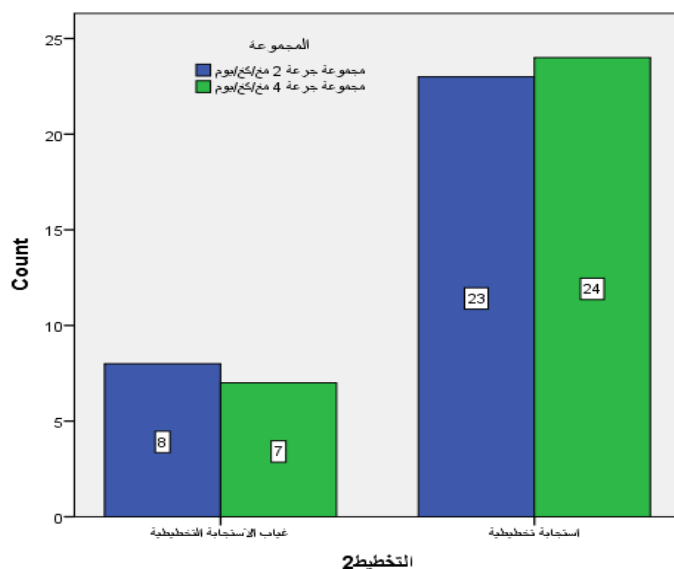
الشكل رقم (17): تخطيط الدماغ الكهربائي للمرضى عند التشخيص

و كانت الاستجابة التخطيطية (غياب الموجودات : النظم الفوضوي ، أو الانفراغات اللانموذجية) كما في الجدول الآتي:

الجدول رقم (14): الاستجابة التخطيطية (بعد العلاج)

			المجموعة		Total
			مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/يوم	مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/يوم	
التخطيط بعد العلاج	غياب الاستجابة التخطيطية	العدد	8	7	15
		النسبة المئوية في المجموعة	25.8%	22.6%	24.2%
	استجابة تخطيطية	العدد	23	24	47
		النسبة المئوية في المجموعة	74.2%	77.4%	75.8%
	Total	العدد	31	31	62
		النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%

المصدر : من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss



الشكل رقم (18): الاستجابة التخطيطية (بعد العلاج)

9-التطور الروحي الحركي:

تم مراقبة التطور الروحي الحركي عند المرضى منذ التشخيص و أثناء العلاج و ما بعده خلال المراجعات الدورية للعيادة العصبية في مشفى الأطفال أو قبول الطفل لاحقاً بالاعتماد على استجواب الأهل مع فحص الطفل (مع ملاحظة تعذر مراقبة عدد قليل من الحالات لفترة أطول من 6 أشهر). يظهر الجدول أدناه التطور الروحي الحركي في المجموعتين :

الجدول رقم (15):التطور الروحي الحركي عند المرضى منذ التشخيص و أثناء العلاج و ما بعده

			المجموعة		Total
			مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/يوم	مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/يوم	
التطور الروحي الحركي	تأخر شديد	العدد	23	18	41
		النسبة المئوية	74.2%	58.1%	66.1%
	تأخر خفيف	العدد	3	3	6
		النسبة المئوية	9.7%	9.7%	9.7%
	تقهقر	العدد	2	1	3
		النسبة المئوية	6.5%	3.2%	4.8%
	تحسن نسبي بعد العلاج	العدد	1	2	3
		النسبة المئوية	3.2%	6.5%	4.8%
	تطور طبيعي	العدد	2	7	9
		النسبة المئوية	6.5%	22.6%	14.5%
Total		العدد	31	31	62
		النسبة المئوية	100.0%	100.0%	100.0%

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss

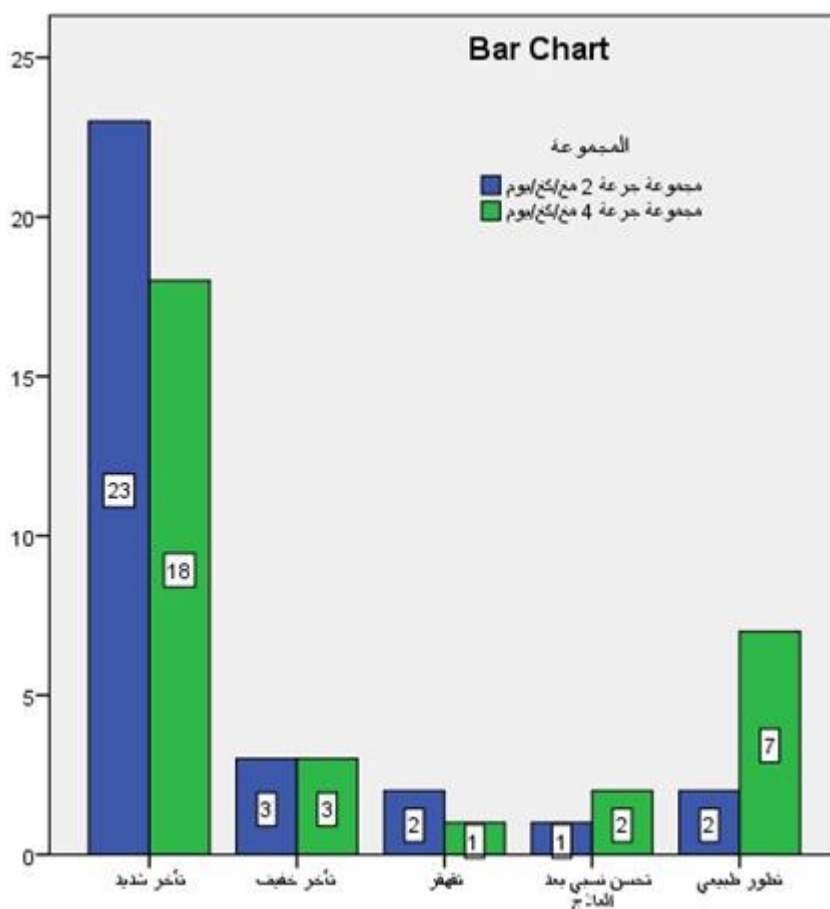
تم إجراء اختبار ستودنت لتحري وجود فرق جوهري في التطور الروحي الحركي بين المجموعتين :

الجدول رقم (16): نتائج اختبار ستودنت

	المجموعة	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
التطور الروحي الحركي في الحالات التي تحسنت	مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/يوم	18	1.8889	1.40958	.33224
	مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/يوم	24	2.6250	1.78916	.36521

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss

من خلال اختبار ستودنت لعينتين مستقلتين (مجموعتي 4 و 2 ملغ) نجد أن احتمال الدلالة sig أكبر من مستوى الدلالة 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق جوهري في التطور الروحي الحركي بين المرضى الذين أخذوا جرعة 2 ملغ و المرضى الذين أخذوا جرعة 4 ملغ.



الشكل رقم (19): التطور الروحي الحركي للأطفال في المجموعتين بعد العلاج

لكن خلال الدراسة لوحظ أن التطور الروحي الحركي و نسبة الاستجابة للعلاج أقل في حالات التشنج الطفلي الثانوي ، لذلك تم إجراء دراسة أعيد فيها تقسيم المرضى في كل من مجموعتي الجرعتين إلى قسمين منفصلين حسب السبب :

1- تشنج طفلي ثانوي. 2- تشنج طفلي غير ثانوي (خفي المنشأ و أساسي).

و تم اختبار وجود فروق جوهرية كما يلي : التطور الروحي الحركي في المجموعة نفسها بين القسمين، و التطور الروحي الحركي لكل قسم من كل مجموعة مع القسم المقابل .

و كانت النتائج كما يلي : (باستخدام اختبار فاي).

الجدول رقم (17): اختبار وجود فروق جوهرية في التطور الروحي الحركي بين مجموعتي (التشنج الطفلي الثانوي و غير الثانوي)

المجموعة			Value	Approx. Sig.
مجموعة جرعة 2 مغ/كغ/بين (مجموعة ثانوي و مجموعة خفي+أساسي)	Nominal by Nominal	Phi	.778	.028
	N of Valid Cases		18	
مجموعة جرعة 4 مغ/كغ/بين (مجموعة ثانوي ومجموعة خفي+أساسي)	Nominal by Nominal	Phi	.854	.002
	N of Valid Cases		24	
ما بين مجموعتي 4 ملغ و 2 ملغ	Nominal by Nominal	Phi	.808	.000
	N of Valid Cases		42	

المصدر: من إعداد الباحث باستخدام برنامج spss

المناقشة

يعد التشنج الطفلي من أسوأ المتلازمات الصرعية إنذاراً عند الأطفال.

لأول مرة في مشفى الأطفال تتم دراسة تطبيق جرعة عالية من البريدنيزولون في علاج التشنج الطفلي (4ملغ/كغ/يوم).

تم تطبيق هذا البروتوكول لـ 31 طفلاً شخص لديهم تشنج طفلي بين 2015\1 و 2016\1، و مقارنة نتائجه مع 31 مريضاً تم تطبيق جرعة 2ملغ/كغ/يوم في الفترة بين 2013\1 و 2015\1.

تم مقارنة النتائج بين المجموعتين ، مع العلم أنه لم يتم تطبيق مضاد اختلاج أو أدوية أخرى لعلاج التشنج الطفلي قبل البدء بالبريدنيزولون.

في مجموعة 2 ملغ/كغ/يوم كان عدد الذكور 17 و عدد الاناث 14 ، أما في مجموعة 4 ملغ/كغ/يوم فكان العدد 18 ذكراً مقابل 13 أنثى. أي كان عدد الذكور أعلى من عدد الاناث و هذا ما يتطابق مع دراسة أجريت في جامعة Colombo في سريلانكا أجريت للمقارنة بين فعالية ACTH و البريدنيزولون في العلاج فكانت نسبة الذكور أعلى في الشريحتين كذلك (63.3 % و 52.1 % على الترتيب). (41)

و الشريحة العمرية الأعلى عند التشخيص كانت بين 7-13 شهراً حيث بلغ العدد 13 مريضاً في الدراستين، تتلوهما الشريحة بين 1-6 أشهر حيث بلغ العدد 7 مرضى في مجموعة 2ملغ/كغ/يوم، و 10 مرضى في مجموعة 4ملغ/كغ/يوم. و هذا يتطابق عمرياً مع شريحة المرضى (غالباً ما يحدث بعمر 3-8 أشهر).

و لوحظ كذلك أن 43 طفلاً من العدد الكلي للمرضى (62) كان عمرهم أقل من سنة عند التشخيص (69.4 % من العدد الكلي).

- في الدراسة السببية لوحظ أن أشيع الأسباب هي الثانوية حيث يصل العدد إلى 23 مريضاً في مجموعة 2ملغ/كغ/يوم و 22 مريضاً في مجموعة 4 ملغ/كغ/يوم (أي 45 طفلاً من أصل 62 في المجموعتين و هذا يشكل حوالي 72.6% من الأسباب) ، و أشيع سبب ثانوي هو الاختناق ما حول

الولادة (7 في مجموعة 2 ملغ/كغ/يوم بنسبة 22.6% مقابل 9 في المجموعة الثانية بنسبة 29.2%) ، يتلوه الأسباب الخفية : 7 مقابل 6 .

وهذا يتطابق مع دراسة أ.د. سمير بقله كانت النسبة للاختناق الوليدي 21.6% لمجموع عدد المرضى .

كذلك في دراسة أجريت في جامعة نيودلهي في الهند : في هذه الدراسة تم تطبيق البريندينزولون بجرعة 2 ملغ/كغ/يوم لمدة 14 يوماً على 32 طفلاً، و بجرعة 4 ملغ/كغ/يوم على 31 طفلاً في الفترة بين شباط 2012 و آذار 2013 ، و تبين فيها وجود فروق جوهرية في التحسن التام بين الجرعتين.

كان السبب الأشيع هو الاختناق ما حول الولادة بنسبة أعلى وصلت إلى (56.2% لمرضى جرعة 2ملغ و 54.8% لمرضى جرعة 4 ملغ). (42)

- تم كذلك دراسة نمط الاختلاج للمرضى عند التشخيص فكان النمط الأشيع هو النمط الانعطافي بنسبة 64,5% في مجموعة جرعة 2ملغ/كغ/يوم و 67,7% في مجموعة 4 ملغ/كغ/يوم. و كان النمطان الباقيان متقاربين حيث كان النمط الانبساطي أشيع في المجموعة الأولى (6 حالات مقابل 4 أو 19,4% مقابل 12,9%) و النمط المختلط أشيع بشكل طفيف في المجموعة الثانية (6 مقابل 5 أو 19.4% مقابل 17,7%).

في دراسة جامعة نيودلهي كانت النسبة للنمط الانعطافي تقارب 93%. و هذا ما يتطابق مع دراستنا من حيث النوع لكن يختلف عنها من حيث النسبة، قد يلعب توصيف الأهل لنمط الاختلاجات دوراً في هذا الفرق.

- لوحظ حدوث تحسن تام دون نكس بنسبة أعلى في مجموعة 4 ملغ/كغ/يوم (24 مريضاً بنسبة 77,4%) مقابل (18 مريض بنسبة 58,1%) في المجموعة الأخرى ، مع نسبة أعلى للنكس بعد التحسن في مجموعة 2ملغ/كغ/يوم (5 أي بنسبة 16,1% مقابل 2 بنسبة 6,5%) و نسبة متقاربة للتحسن الجزئي (3 في مجموعة 2 ملغ بنسبة 9,7% مقابل 2 في مجموعة 4 ملغ بنسبة 6,5%)

و لم يحدث أي تحسن في 5 حالات بجرعة 2ملغ بنسبة 16,1% مقابل 3 حالات في مجموعة 4 ملغ بنسبة 9,7%.

تم إجراء اختبار ستودنت للبحث عن وجود فرق جوهري في الاستجابة للعلاج (التحسن التام) عند العلاج بالبريدنيزولون بجرعة 4 ملغ/كغ/يوم ، و بجرعة 2 ملغ/كغ/يوم:

و كانت نتيجة الاختبار: 0.13896 وبالتالي نلاحظ عدم وجود فرق جوهري في الاستجابة للعلاج (التحسن التام) بين المجموعتين.

في دراسة أ.د. سمير بقله : حدث التحسن التام عند العلاج بجرعة 2 ملغ/كغ/يوم في 46.6 % من الحالات . وكانت هذه النسبة 53.3% عند العلاج بال ACTH. و 36.7% عند العلاج بال ACTH في الدراسة التي أجريت في سريلانكا.

كما كانت النتائج في دراسة جامعة نيودلهي 51.6 % بجرعة 4 ملغ/كغ/يوم و 25 % عند المعالجة بجرعة 2ملغ/كغ/يوم.

بالمقارنة مع نتائج دراستنا كانت نسبة التحسن أعلى في دراستنا لكن لا توجد فروق جوهريية بين المجموعتين كما ذكرنا.

في دراسة أجريت في الولايات المتحدة كانت الاستجابة بنسبة 67% خلال أسبوعين من بدء العلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون (تختلف هذه الدراسة عن دراستنا أن جرعة البريدنيزولون تراوحت بين 40-60 ملغ يوميا ، و ليست منسوبة للوزن بشكل أدق) . (26)

- لوحظ في دراستنا غياب وجود استجابة للعلاج بالبريدنيزولون بأي جرعة في حالات التصلب الحدبي ، كذلك لم تحدث استجابة في بعض المتلازمات الخاصة (حالتان تم تطبيق جرعة 4 ملغ/كغ/يوم لهما) و في حالة تشوه دماغي (دماغ أملس) ، في حين وصلت الاستجابة إلى 100% في الحالات البدئية (Idiopathic) في كلا الجرعتين ، بالمقارنة مع الدراسة التي أجريت في الولايات

المتحدة كانت نسبة الاستجابة في دراستنا أعلى (كانت هذه النسبة 88% في حالات التشنج الطفلي البدئي).

كما وصلت النسبة إلى 100% في حال العلاج بجرعة 4 ملغ/كغ/يوم في كل من الاختناق ما حول الولادة، التهاب السحايا، التهاب الدماغ ، و الأسباب الخفية (Cryptogenic) ، و استجابت حالة اختناق تالٍ لعمل جراحي للعلاج بجرعة 4ملغ اكغ ايوم .

في دراسة أ.د سمير بقله لم يحدث أي تحسن كذلك عند العلاج بالبريدنيزولون للتشنج الطفلي التالي للتصلب الحدبي. كما كانت نسبة الاستجابة للعلاج (التحسن التام) تصل ل 100 % من حالات التشنج الطفلي الخفي و الأساسي عند العلاج بالبريدنيزولون بجرعة 2ملغ/كغ/يوم. و هذا ما يتطابق بشكل واضح مع دراستنا .

في دراسة أجريت في جامعة ملبورن في أستراليا عام 2009 كانت نسبة الاستجابة 100% للعلاج في حالات التشنج الطفلي خفي المنشأ عند العلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون، و هذا ما يتطابق مع نتائج العلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون في دراستنا (4ملغ/كغ/يوم). (28)

- أما بالنسبة لمتوسط العمر عند بدء العلاج : وجد أن متوسط العمر عند بدء العلاج 11.6 شهر عند الحالات التي تحسنت بشكل تام في مجموعة جرعة 2 ملغ/كغ/يوم ، و كان المتوسط في المجموعة الثانية 12.2 شهراً، و في الحالات التي لم تتحسن على العلاج بشكل تام كان المتوسط 7.1 شهر في مجموعة 2 ملغ و 6.3 شهر في مجموعة 4 ملغ.

كما كانت المدة الفاصلة بين بدء النوب و بدء العلاج بالبريدنيزولون 2.1 شهر في الحالات التي تحسنت في مجموعة 4 ملغ مقابل 1.8 شهر في مجموعة 2 ملغ. أما الحالات التي لم تتحسن فكانت فيها هذه المدة 3.7 شهراً في مجموعة 4 ملغ مقابل 3 أشهر في مجموعة 2 ملغ.

و هذا يظهر بشكل واضح أنه كلما صغر سن الطفل عند التشخيص كان الإنذار أسوأ من حيث التحسن ، كما أن نسبة التحسن تكون أعلى عند البدء بالعلاج بوقت أبكر .

و هذا ما يتطابق مع التوصيات العالمية ومع دراسة أ.د سمير بقله .

- تم متابعة المرضى الذين حدث لديهم تحسن تام على العلاج ، ومراقبة إمكانية حدوث نوب
اختلاجية لاحقاً : لم تشاهد نوب لاحقة عند 61.1% من المرضى عند العلاج بجرعة 2
ملغ/كغ/يوم، و وصلت هذه النسبة إلى 79.2% عند العلاج بجرعة 4ملغ/كغ/يوم، كما حدثت
نوب باكرة (خلال 3 أشهر من انتهاء العلاج) عند 16.7% من الحالات في مجموعة 2ملغ و
بنسبة 12.5% في مجموعة 4 ملغ، و حدثت نوب متأخرة (بعد 3 أشهر من انتهاء العلاج) عند
22.2% من الحالات التي تحسنت على العلاج بجرعة 2ملغ و عند 8.3% عند العلاج بجرعة 4
ملغ.

في دراسة أ.د . سمير بقله كانت نسبة عدم حدوث نكس بعد التحسن أعلى عند المرضى المعالجين
بالبريدنيزولون بالجرعة الاعتيادية (2ملغ/كغ/يوم) حيث بلغت 85.7%.
و تطابقت النسبة في دراستنا معها في الدراسة التي أجريت في سريلانكا (ذكرت سابقاً) حيث بلغت نسبة
عدم حدوث نكس بعد التحسن التام في هذه الدراسة 64.6%.

- بالنسبة للتأثيرات الجانبية للعلاج بالبريدنيزولون :

شوهدت وذمات عند 5 مرضى من مجموعة 4 ملغ و عند 3 مرضى من مجموعة 2ملغ، تراجعت هذه
الوذمات بشكل سريع بعد انتهاء فترة العلاج. كما حدث خمج خفيف عند 3 مرضى ممن تعرضوا لجرعة 4
ملغ/كغ/يوم و عند مريض واحد من مجموعة 2 ملغ.
و لوحظ حدوث ارتفاع ضغط شرياني أثناء العلاج بجرعة عالية (4ملغ/كغ/يوم) عند مريض واحد تراجع بعد
حوالي شهر من انتهاء العلاج. كذلك حدث ارتفاع بسكر الدم في حالة وحيدة ، عاد السكر للقيم الطبيعية

4 فيها خلال فترة قصيرة من انتهاء العلاج. كما حدث اضطراب شوارد في حالة واحدة أثناء العلاج بجرعة 4 ملغ اكغايوم. تحسن بالعلاج المحافظ بشكل سريع.

لم تكن الآثار الجانبية شديدة و كانت قابلة للتراجع في معظم الحالات بشكل عفوي و لم تستدع إيقاف العلاج عند أي مريض.

في دراسة أ.د. سمير بقله كانت نسبة الآثار الجانبية أقل عند العلاج بالبريدنيزولون بالجرعة الاعتيادية مقارنة مع العلاج بال ACTH ، و كانت النتائج مماثلة في دراسة Kossoff EH التي أجريت في الولايات المتحدة.

- بالنسبة لتخطيط الدماغ الكهربائي: تم توثيق تخطيط الدماغ الكهربائي عند المرضى قبل بدء العلاج و بعده.

عند التشخيص لوحظ نظم فوضوي نموذجي في 83.9% من الحالات في مجموعة 2ملغ اكغايوم و في 77.4% من الحالات في مجموعة 4 ملغ، و غاب النظم الفوضوي في المجموعتين بنسبة 12,9%، و كان النظم الفوضوي غير متناظر بين نصفي الكرتين المخيتين في حالة وحيدة في مجموعة 2 ملغ ، و في حالتين في مجموعة 4 ملغ.

في حالة وحيدة كان النظم الفوضوي غير متزامن بين نصفي الكرتين المخيتين (بسبب غياب الجسم الثفني). كانت نسبة ملاحظة نظم فوضوي نموذجي في الدراسة التي أجريت في الهند 71.9 % في مجموعة العلاج ب 2ملغ اكغايوم و 54.8% عند مجموعة الجرعة الاعتيادية. و هذا يتطابق مع نتائج دراستنا، مع فروق في النسبة .

و عند إعادة التخطيط بعد 14 يوماً أو بعد 28 يوماً (عند إمكانية مراجعة الطفل) لوحظ أن الاستجابة التخطيطية متقاربة في المجموعتين (74.2 % في مجموعة 2ملغ اكغايوم مقابل 77.4% في مجموعة

4ملغ/كغ/يوم) في حين غابت الاستجابة بنسبة 25.8% في مجموعة 2 ملغ و بنسبة 22.6% في مجموعة 4 ملغ. أي لا يوجد فروق جوهرية في الاستجابة التخطيطية بين المجموعتين.

- تعد النتائج البعيدة للعلاج مؤشراً هاماً جداً في الانذار، و أهم هذه النتائج البعيدة : التطور الروحي الحركي.

لذلك كان من المهم مراقبة التطور الروحي الحركي عند المرضى منذ التشخيص و أثناء العلاج و ما بعده .
لوحظ أن غالبية المرضى كان لديهم تأخر تطور روحي حركي شديد. لكن النسبة كانت أقل في مجموعة 4 ملغ /كغ /يوم (58.1%) بالمقارنة مع مجموعة 2ملغ /كغ/يوم (74.2%).

و كان التطور الروحي الحركي طبيعياً في 22.6% (7 أطفال من 31) من الحالات التي عولجت بجرعة برينديزولون مرتفعة مقارنة ب 6.5% (طفلان من 31) من الحالات التي عولجت بالجرعة الاعتيادية.

في دراسة أ. د سميير بقله كانت هذه النسبة 18.75% عند العلاج بال ACTH و 14.2% عند العلاج بالبرينديزولون بجرعة اعتيادية. أي أن التطور الروحي الحركي كان أفضل عند العلاج بجرعة برينديزولون مرتفعة مقارنة بالجرعة الاعتيادية .

لمتابعة دراسة الفروق بين المجموعتين في البداية تم إجراء اختبار ستودينت لمقارنة التطور الروحي الحركي في الحالات التي تحسنت تحسناً تاماً في المجموعتين .

من خلال اختبار ستودينت لعينتين مستقلتين (مجموعتي 4 و 2 ملغ) لوحظ عدم وجود فرق جوهري بين التطور الحركي للمرضى الذين عولجوا بجرعة 2 ملغ والتطور الحركي للمرضى الذين عولجوا بجرعة 4 ملغ ($P > 0.05$).

لكن خلال الدراسة لوحظ أن التطور الروحي الحركي و نسبة الاستجابة للعلاج أقل في حالات التشنج الطفلي الثانوي ، لذلك تم إجراء دراسة أعيد فيها تقسيم المرضى فيها في كل من مجموعتي الجرعتين إلى قسمين منفصلين حسب السبب : 1- تشنج طفلي ثانوي ، 2- تشنج طفلي غير ثانوي (خفي المنشأ و أساسي).

و تم اختبار وجود فروق جوهرية كما يلي : التطور الروحي الحركي في المجموعة نفسها بين القسمين، و التطور الروحي الحركي لكل قسم من كل مجموعة مع القسم المقابل .

بإجراء اختبار فاي للمقارنة بين المجموعتين كما ذكرنا:

تبين وجود فرق جوهري في التطور الروحي الحركي عند العلاج بالبريدنيزولون بجرعة 4 ملغ/كغ/يوم مقارنة بالعلاج بجرعة 2 ملغ/كغ/يوم. مما يجعل الجرعة العالية من البريدنيزولون أفضل من حيث الانذار .

و كذلك وجود فرق جوهري في التطور الروحي الحركي بين حالات التشنج الطفلي الثانوي (Symptomatic) ، و الحالات غير الثانوية (الخفية و الأساسية) فكان التطور الروحي الحركي أفضل في الحالات غير الثانوية .

الاستنتاجات

- تم تشخيص معظم حالات التشنج الطفلي في دراستنا خلال السنة الأولى من الحياة .
- تتقارب نسبة الاصابة بين الذكور و الاناث مع نسبة أعلى للاصابة قليلاً عند الذكور .
- أشيع أسباب التشنج الطفلي هي الثانوية، و أشيع هذه الأسباب الثانوية هو الاختناق ما حول الولادة.
- نسبة التحسن التام دون نكس أعلى عند العلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون مقارنة بالجرعة الاعتيادية، لكن لا يوجد فرق جوهري بين المجموعتين.
- تصل نسبة الاستجابة للعلاج (تحسن تام دون نكس) إلى 100 % عند العلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون في حالات التشنج الطفلي خفية المنشأ أو الأساسية .
- كلما صغر سن الطفل عند التشخيص كان الإنذار أسوأ من حيث التحسن ، كما أن نسبة التحسن تكون أعلى عند البدء بالعلاج بوقت أبكر .
- نسبة عدم حدوث نوب لاحقة أعلى عند العلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون (4ملغ/كغ/يوم).
- لم تحدث آثار جانبية شديدة استدعت إيقاف العلاج بجرعة عالية من البريدنيزولون .
- لا يوجد فرق واضح بالاستجابة التخطيطية عند العلاج بالبريدنيزولون بالجرعة العادية أو المرتفعة.
- لا يوجد فرق جوهري في التطور الروحي الحركي عند العلاج بالبريدنيزولون بجرعة 4 ملغ/كغ/يوم مقارنة بالعلاج بجرعة 2 ملغ/كغ/يوم.
- يوجد فرق جوهري في التطور الروحي الحركي بين حالات التشنج الطفلي الثانوي (Symptomatic) ، و الحالات غير الثانوية (الخفية و الأساسية) فكان التطور الروحي الحركي أفضل في الحالات غير الثانوية . أي أن السبب يمكن أن يكون مشعراً إنذارياً. كما تظهر الجرعة العالية من البريدنيزولون أفضل من حيث الانذار.

التوصيات

- يمكن علاج التشنج الطفلي بالبريندينزولون بجرعة عالية (4 ملغ كغ ايوم) كخيار مناسب و ذو نتائج أفضل مقارنة بالجرعة الاعتيادية ، و يعد البريندينزولون دواءً رخيصاً و متوفراً بشكل دائم. بالتالي ينصح بالعلاج بجرعة عالية من البريدلون فور التشخيص كخط أول بشكل عام.
- لا يعد البريندينزولون خياراً علاجياً مناسباً في حال كان التشنج الطفلي ثانوياً للتصلب الحدبي (يفضل استعمال أدوية أخرى).
- يمكن تطبيق الجرعة العالية من البريندينزولون دون القلق من الآثار الجانبية ، إذ أنها تحدث في حالات قليلة نسبياً و قابلة للتراجع بشكل سريع بعد إيقاف العلاج.
- ضرورة توعية الأهل بشكل جيد حول التشنج الطفلي لزيادة احتمال تشخيصه أبكر ما يمكن.
- ضرورة البدء بالعلاج مباشرة بعد تشخيص المرض.
- إنذار العلاج بجرعة عالية من البريندينزولون أفضل من حيث التطور الروحي الحركي مقارنة بالجرعة الاعتيادية ، لا سيما في الحالات غير الثانوية للتشنج الطفلي ، مما يجعل الجرعة العالية خياراً مناسباً للنتائج طويلة الأمد.
- تطوير الأساليب التشخيصية المخبرية و الشعاعية للمساعدة في كشف وجود أسباب كامنة للتشنج الطفلي.

المراجع الأجنبية:

- 1- Fenichel, Gerald M. Clinical pediatric neurology 6th ed. 2009 P:1-3, 110-112.
- 2- Bate L, Gardiner M. Genetics of inherited epilepsies. Epileptic Disorders 1999- P:1-7.
- 3- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010; 51:676.
- 4 - Kossoff, Eric H. MD. Infantile Spasms : The Neurologist 2010 : Vol 16 – Issue2- P: 69-75.
- 5- Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. Epilepsia 2010; 51:2175.
- 6- Striano P, Paravidino R, Sicca F, et al. West syndrome associated with 14q12 duplications harboring FOXP1. Neurology 2011; 76:1600.
- 7- Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group. Epilepsia 2004; 45:1416.
- 8- Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. Epilepsia 2002; 43:127.

- 9- Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, Bombardieri R. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. Brain Dev 2001; 23:502.
- 10- Marshall CR, Young EJ, Pani AM, et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. Am J Hum Genet 2008; 83:106.
- 11- Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. Brain Dev 1998; 20:1.
- 12- Guggenheim MA, Frost JD Jr, Hrachovy RA. Time interval from a brain insult to the onset of infantile spasms. Pediatr Neurol 2008; 38:34.
- 13- Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Workshop on infantile spasms. Epilepsia 1992; 33:195.
- 14- Chugani HT, Conti JR. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. J Child Neurol 1996; 11:44.
- 15- Frost JD Jr, Hrachovy RA. Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization. J Clin Neurophysiol 2005; 22:25.
- 16- C.P. Panayitopulos: A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment .Baldon Medical Publishing 1st Edition 2002 .P : 57
- 17- Ramgopal S, Shah A, Zarowski M, et al. Diurnal and sleep/wake patterns of epileptic spasms in different age groups. Epilepsia 2012; 53:1170.
- 18- Speer. Gahr .PADIATRIE . Springer Medizin Verlag .2009 :p 233.

19. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20:408.
- 20– Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50:2147.
- 21– Saltik S, Kocer N, Derwent A. Informative value of magnetic resonance imaging and EEG in the prognosis of infantile spasms. *Epilepsia* 2002; 43:246.
- 22– Go CY, Mackay MT, Weiss SK, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012; 78:1974
- 23– Liu ZL, He B, Fang F, et al. Analysis of single nucleotide polymorphisms in the melanocortin-4 receptor promoter in infantile spasms. *Neuropediatrics* 2007; 38:304.
- 24– Partikian A, Mitchell WG. Major adverse events associated with treatment of infantile spasms. *J Child Neurol* 2007; 22:1360.
- 25– Eidlitz-Markus T, Kivity S, Goldberg-Stern H, et al. Effect of high-dose glucocorticosteroid treatment for infantile spasms on quantitative bone parameters later in life. *J Child Neurol* 2012; 27:74.
- 26– Kossoff EH, Hartman AL, Rubenstein JE, et al. High-dose oral prednisolone for infantile spasms: an effective and less expensive alternative to ACTH.

Epilepsy Behav. 2009;14:674–676.

27– Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, et al. Human brain GABA levels rise rapidly after initiation of vigabatrin therapy. *Neurology* 1996; 47:1567.

28– Ware TL, Mackay MT, Harvey AS, Freeman JL: Epileptic spasms: experience with a high-dose oral corticosteroid protocol. *Journal of Paediatrics and Child Health*–Volume 48, Issue 11, pages 985–989, November 2012.

29– Fisher E, Siemes H, Pund R, et al. Valproate metabolites in serum and urine during antiepileptic therapy in children with infantile spasms: abnormal metabolite pattern associated with reversible hepatotoxicity. *Epilepsia*. 1992;33:165–171.

30– Lotze TE, Wilfong AA. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology* 2004; 62:296.

31–Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1:S91.

32– Pellock JM. Managing pediatric epilepsy syndromes with new antiepileptic drugs. *Pediatrics* 1999; 104:1106.

33–Chamberlain MC. Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox–Gastaut syndrome. *J Child Neurol*. 1996;11:31–34.

34– Mikati MA, El Banna D, Sinno D, et al. Response of infantile spasms to levetiracetam. *Neurology*. 2008;70:574 –575.

35–Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, et al. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002; 109:780

36-Li-Ping Zou, Xu Wang, MD, MS, Chang-Hong Dong, MD, MS, Chun-Hong Chen, MD, MS, Wei Zhao, Ruo-Yan Zhao, MB, MD, PhD. Three-week combination treatment with ACTH + magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: A 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China. Clin Ther, 2010.

37-Cross JH, Jayakar P, Nordli D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. Epilepsia. 2006;47:952-959.

38-Riikonen RS. Favourable prognosis factors with infantile spasms. Eur J Paediatr Neurol. 2010;14:13-18.

39-Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol 2009; 8:82.

40-Riikonen R. Long-term outcome of West syndrome: a study of adults with a history of infantile spasms. Epilepsia 1996; 37:367.

41-Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Attanapola G. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin on Immediate and Continued Spasm Control in West Syndrome. Pediatric Neurology 53 (2015) 193-199

42-Chellamuthu P1, Sharma S2, Jain P3, Kaushik JS4, Seth A5, Aneja S2: High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. European Journal of Paediatric Neurology 17:S4-S5 . September 2013.

المراجع العربية:

- أ.د.سمير بقلّة : مقارنة بين فعالية البريدنيزولون و ال ACTH في علاج صرع التشنجات الطفلية ، مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية ، المجلد الرابع و العشرون-العدد الثاني- 2008.

قائمة الجداول

الصفحة	عنوان الجدول
8	الجدول رقم (1) معايير التصلب الحدبي
13	الجدول رقم (2) أهم الأسباب المقترحة للتشنج الطفلي
32	الجدول رقم (3) دراسة أجريت في جامعة ملبورن في استراليا للمقارنة بين البريدنيزولون والفيغاباترينين
39	الجدول رقم (4) الاستجابة للعلاج بالأدوية
46	الجدول رقم (5) توزع المرضى حسب العمر والجنس
48	الجدول رقم (6) أسباب التشنج الطفلي
50	الجدول رقم (7) توصيف نمط الاختلاج
51	الجدول رقم (8) الاستجابة للمعالجة
53	الجدول رقم (9) نسب التحسن حسب السبب
53	الجدول رقم (10) متوسط العمر عند بدء العلاج والمدة بين بدء النوب وبدء العلاج
55	الجدول رقم (11) تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنجات الطفلية
57	الجدول رقم (12) التأثيرات الجانبية
59	الجدول رقم (13) تخطيط الدماغ الكهربائي عند المرضى قبل بدء العلاج
60	الجدول رقم (14) الاستجابة التخطيطية بعد العلاج
61	الجدول رقم (15) التطور الروحي الحركي عند المرضى منذ التشخيص وأثناء العلاج وما بعده
62	الجدول رقم (16) نتائج اختبار ستيودنت
64	الجدول رقم (17) اختبار وجود فروق جوهرية في التطور الروحي الحركي بين مجموعة التشنج الطفلي الثانوي وغير الثانوي

قائمة الأشكال

الصفحة	اسم الشكل
10	الشكل رقم (1) تخطيط دماغ طفل لديه متلازمة داون مع تشنج طفلي
19	الشكل رقم (2) تخطيط دماغ سوي
20	الشكل رقم (3) النظم الفوضوي
21	الشكل رقم (4) نظم فوضوي متقطع غير متزامن (عند طفل لديه غياب جسم ثنائي)
29	الشكل رقم (5) التركيب الكيميائي للبريدنيزولون
38	الشكل رقم (6) تخطيط الدماغ الكهربائي في متلازمة lennox- gastaut
47	الشكل رقم (7) توزع المرضى حسب الجنس والعمر في مجموعة جرعة 4/ ملغ/كغ/يوم
47	الشكل رقم (8) توزع المرضى حسب الجنس والعمر في مجموعة جرعة 2/ ملغ/كغ/يوم
49	الشكل رقم (9) أسباب التشنج الطفلي في دراستنا
50	الشكل رقم (10) نمط الاختلاج في دراستنا
52	الشكل رقم (11) نسب التحسن السريري للمرضى في مجموعتي العلاج
54	الشكل رقم (12) العلاقة بين متوسط العمر عند بدء العلاج والاستجابة السريرية
54	الشكل رقم (13) المدة بين بدء النوب وبدء العلاج وعلاقتها بالاستجابة السريرية
56	الشكل رقم (14) تطور نوب صرعية لاحقة بعد تحسن نوب التشنجات الطفلية
56	الشكل رقم (15) تطور نوب لاحقة من الاختلاجات بعد التحسن السريري حسب المجموعة
58	الشكل رقم (16) التأثيرات الجانبية المشاهدة
59	الشكل رقم (17) تخطيط الدماغ الكهربائي للمرضى عند التشخيص
60	الشكل رقم (18) الاستجابة التخطيطية بعد العلاج
63	الشكل رقم (19) التطور الروحي الحركي للأطفال في مجموعتي العلاج

