

تظاهرات عصبی - روانی لوپوس اریتماتوی سیستمیک در یک کودک

چکیده

مقدمه: تظاهرات عصبی بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک از سالها پیش مورد نظر و توجه بوده است. با پیشرفت‌های روزافزون در زمینه تصویربرداری از مغز و استفاده از MRI و سایر روشهای حساس، نکات جدیدتری از درگیری مغز در این بیماری سیستمیک بدست می‌آید.

معرفی بیمار: بیمار دختر بچه ۹ ساله‌ای بود که با تشنج موضعی طول کشیده و بدون تب در بخش کودکان بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) بستری شد. ظاهراً کودک افسرده به نظر می‌رسید. در معاینه بالینی تنها یافته مثبت، راش‌های صورتی رنگ دیسکویید متقارن بر روی گونه‌ها بود و بیمار معاینه عصبی طبیعی داشت. در سی‌تی‌اسکنی که به صورت اورژانس انجام شده بود، یافته خاصی وجود نداشت. جهت بررسی بیش‌تر علت تشنج موضعی بدون تب، برای بیمار MRI بعمل آمد که نواحی وسیعی از مناطق با افزایش سیگنال در نمای T1-weighted و کاهش سیگنال در نمای T2-weighted در قسمت پاریتوتمپورال و فرونتال وجود داشت. در بررسی‌های آزمایشگاهی تستهای اختصاصی مربوط به لوپوس اریتماتوی سیستمیک مثبت بود.

نتیجه‌گیری: در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک که دچار سردرد و احیاناً تشنج می‌شوند؛ باید هر چه سریع‌تر MRI مغز بعمل آید تا بتوان در مراحل اولیه درگیری مغز با درمان‌های به موقع از پیشرفت بیماری جلوگیری نمود.

کلیدواژه‌ها: ۱- لوپوس اریتماتوی سیستمیک ۲- تشنج موضعی ۳- راش دیسکویید

تاریخ دریافت: ۸۴/۵/۲۶، تاریخ پذیرش: ۸۴/۱۱/۳

مقدمه

رادیولوژیک سیستم عصبی (Neuroimaging) مورد تحقیق قرار گرفته است. نتایج این تحقیقات روی هم رفته پیشنهاد کننده کاهش خون‌رسانی و نقص عملکرد سد مغزی - خونی (Blood brain barrier) و ورود آنتی‌بادی‌های آنتی نوکلر به داخل مغز می‌باشد که منجر به تغییر ترکیب مغز و از دست رفتن میلین می‌شود.^(۱) لازم به ذکر است که برای تشخیص گرفتاری مغزی لوپوس، باید تمام تشخیص افتراقی‌های دیگر را کنار گذاشت و نهایتاً با در نظر گرفتن سایر معیارهای بیماری، تشخیص نهایی را مطرح نمود.^(۲)

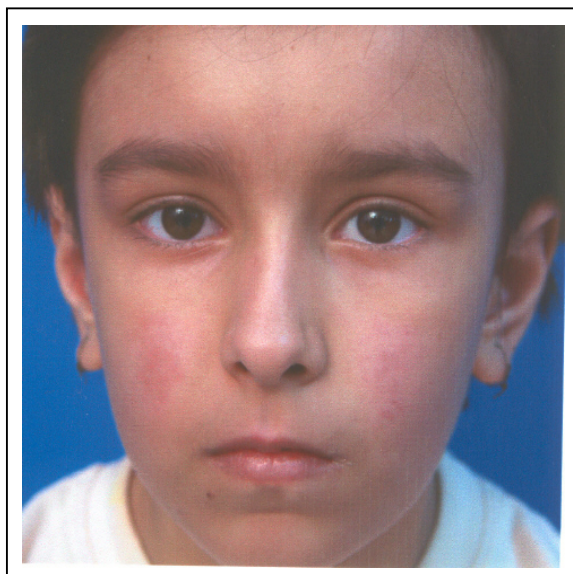
مطالعات آسیب‌شناسی این ضایعات، محدود به گزارش‌های موردی (case report) بیماران است، بنابراین تعریف واضحی در دست نمی‌باشد. واسکولیت ناشی از کمپلکس‌های ایمنی ممکن است منجر به ایجاد مناطقی از

لوپوس اریتماتوی سیستمیک یک بیماری روماتیسمال با اتیولوژی ناشناخته است که در جریان آن اتو آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های خودی بدن، ایجاد شده و منجر به آسیب‌های التهابی در ارگان‌های مختلف از جمله کلیه‌ها، سلولهای تشکیل دهنده خون، سیستم عصبی مرکزی و غیره می‌شود. تظاهرات شایع کلینیکی در کودکی شامل تب، خستگی، آرترالژی، آرتریت، راش و التهاب پرده‌های جنب و پریکارد می‌باشد. سیر کلینیکی بیماری، غیر قابل پیش‌بینی بوده و طیف بیماری می‌تواند از علائم خفیف و طول کشیده تا یک حالت حاد که حالت بیمار را به خطر می‌اندازد، متفاوت باشد.

اخیراً پاتوژنز گرفتاری سیستم عصبی مرکزی در بیماران مبتلا به لوپوس توسط مدل‌های حیوانی و تکنیک‌های

(I) استادیار و فلوشیپ بیماری‌های اعصاب کودکان، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

(II) استادیار و متخصص رادیولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.



شکل شماره ۱- راش‌های حساس به نور روی گونه‌ها

کودک که همکاری خوبی داشت، اظهار می‌نمود که در عرض چند ماه اخیر در طی اپیزودهایی از زمان، اشیا را کوچک‌تر از معمول می‌دیده و همچنین موجوداتی شبیه به حیوانات کاراکترهای کارتون‌ها را مشاهده می‌کرده است که به اطراف حرکت می‌کرده‌اند. سابقه تشنج در بیمار و خانواده‌اش وجود نداشت. در معاینات سیستمیک و معاینه سیستم عصبی، نکته پاتولوژیکی یافت نشد. فرمول شمارش خون بیمار در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱- فرمول شمارش خون بیمار و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز

Hematocrit(%)	٪۲۷/۵
Hemoglobin(g/dl)	۱۲/۵
White cell count(%)	۸۰۰۰
Differential count(%)	
Neutrophils	۷۰
Band form	۱
Lymphocyte	۲۴
Monocyte	۲
Eosinophils	۳
Platlet count	۲۲۰/۰۰۰
Erythrocyte Sedimentation rate	۶۴

سکته مغزی شود. آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدی می‌توانند سبب ایجاد التهاب در عروق با سایز متوسط گردند و نهایتاً تحقیقات متعدد مبنی بر این می‌باشند که اتو آنتی‌بادی‌هایی که علیه پروتئین ریبوزومال P (Ribosomal P protein) و نورون‌ها تشکیل می‌شوند، در پاتوژنز علایم عصبی - روانی لوپوس نقش بسزایی دارند.^(۴ و ۳)

استفاده از (Magnetic resonance imaging) MRI، روش مناسبی برای تعیین مناطق فوکال درگیری مغز در بیماران دچار لوپوس مغزی می‌باشد.^(۶ و ۵) مطالعات اخیر نشان داده‌اند که استفاده از روش‌های رادیولوژیک عملکردی (Functional imaging) مثل single photon emission computed tomography روش حساسی برای بررسی این بیماران است.^(۸ و ۷)

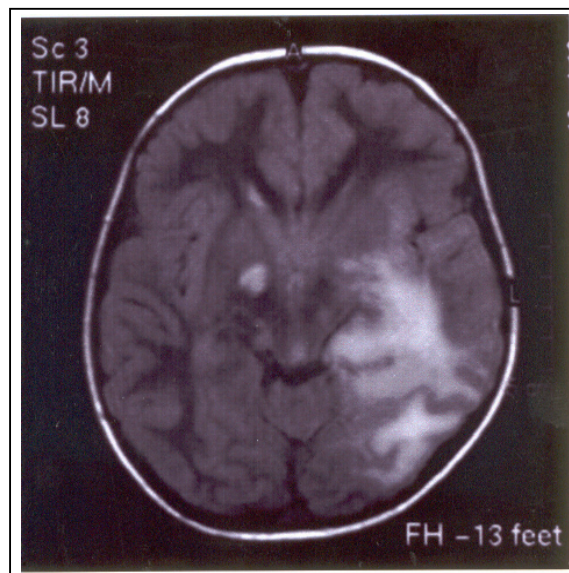
سیر کلینیکی درگیری مغز در لوپوس و برگشت‌پذیری ضایعات مغزی، بسیار متغیر و تا حد زیادی ناشناخته است که این امر به طور واضحی بر روی تصمیم‌گیری در مورد نحوه درمان بیمار تاثیر می‌گذارد.

معرفی بیمار

بیمار، دختر ۹ ساله‌ای بود که به علت دو نوبت تشنج موضعی بدون تب که به فاصله چند ساعت در طی یک روز رخ داده بود (هر حمله تشنج حدود ۱۵ دقیقه طول کشیده بود و با کاهش سطح هوشیاری متعاقب تشنج‌ها همراه بود)، در بخش کودکان بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بستری شده بود. برای بیمار CT-Scan اورژانس بعمل آمده بود که نکته خاصی نداشت. در معاینه فیزیکی بر روی گونه‌ها، راش‌های صورتی کم‌رنگ وجود داشت که به گفته مادر بیمار، از ۲ ماه پیش شروع شده بود و در مقابل نور آفتاب پررنگ‌تر می‌شد (شکل شماره ۱) که بیمار بر طبق توصیه پزشک متخصص پوست از کرم ضد آفتاب استفاده می‌نمود. کودک سابقه سردردهای گهگاه را از همین زمان ذکر می‌کرد. مادر بیمار اظهار کرد که وی از شاگردان ممتاز کلاس بوده ولی در چند ماه اخیر، افت تحصیلی داشته و بدون دلیل خاصی گوشه‌گیر و تا حدی افسرده شده است.

نتیجه آزمایش کامل ادرار بیمار، تستهای عملکرد کلیه و کبد و الکتروکاردیوگرام (ECG=Electro cardiogram) طبیعی بود. برای بررسی دقیق‌تر علت تشنج موضعی کودک، برای وی MRI مغز انجام شد که منطقه وسیعی از افزایش سیگنال در نواحی تمپوروپاریتال و فرونتال وجود داشت (شکل شماره ۲).

نتیجه آزمایش کامل ادرار بیمار، تستهای عملکرد کلیه و کبد و الکتروکاردیوگرام (ECG=Electro cardiogram) طبیعی بود. برای بررسی دقیق‌تر علت تشنج موضعی کودک، برای وی MRI مغز انجام شد که منطقه وسیعی از افزایش سیگنال در نواحی تمپوروپاریتال و فرونتال وجود داشت (شکل شماره ۲).



شکل شماره ۲- یافته‌های MRI: افزایش شدت سیگنال در نواحی تمپوروپاریتال و فرونتال

با توجه به راش حساس به نور روی گونه‌ها، تشنج موضعی و یافته‌های MRI مغز، برای بیمار تستهای اختصاصی لوپوس درخواست شد که Anti ds DNA (Anti ds DNA)، (Anti nuclear Antibody) ANA، (double stranded DNA)، (Anti smith Antibody) Anti smith Ab و (Anti smith Antibody) Anti smith Ab (Anti smith Antibody) و (Anti smith Antibody) Anti smith Ab (Anti smith Antibody) مثبت گزارش گردید (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- نتیجه تستهای اختصاص لوپوس

Anti-ds-DNA	۱۷IU/ml
(ELISA) ANA	Positive with 1 lit ۱/۳۲۰ (normal < ۱/۸۰)
AntiSmith Ab	۲۵۰ (positive > ۱۵)
LEcell	positive

سطح کمپلمان‌های سرم به ترتیب CH50=۹۶، C4=۱۳ و

بحث

تظاهرات عصبی - روانی بیماری لوپوس تاثیر بسزایی بر روی مورتالیتی و موربیدیتی این بیماران دارد. درگیری سیستم عصبی مرکزی در حدود ۶۱-۱۸٪ موارد گزارش شده است. علامت‌های مربوط به درگیری سیستم عصبی ممکن است چندین ماه تا سال قبل از بروز سایر علائم بیماری وجود داشته باشند.^(۹ و ۱۰)

سر درد، در این بیماران شایع است و در حدود ۷۵٪ آنهایی که گرفتاری سیستم عصبی دارند، دچار سردرد می‌شوند. این سردردها عموماً راجعه بوده و با مسکن‌های معمول بر طرف نمی‌شوند. در بیمار مورد بحث هم، از چند ماه قبل سر درد وجود داشت. تشنج از دیگر تظاهرات نورولوژیک است که می‌تواند در آغاز بیماری بروز کند. این تشنج‌ها می‌توانند به صورت موضعی (focal) باشند ولی در اکثر موارد به صورت عمومی (generalized) بروز می‌کنند.^(۱۱) از دیگر تظاهرات ناشایع عصبی لوپوس، بروز کره (chorea) می‌باشد، که توصیه می‌شود در کودکانی که دچار کره سیدنهیم هستند و امکان اثبات وجود عفونت استرپتوکوکی وجود ندارد، باید حتماً با انجام تستهای اختصاصی لوپوس، این بیماری جدی رد شود. همی‌پارزی، آتاکسی، نوروپاتی‌های اعصاب جمجمه‌ای، لتارژی، پسودوتومور سربری (سردرد، ادم پایی و افزایش مایع مغزی نخاعی در حضور CT-Scan طبیعی مغز و آنالیز طبیعی مایع نخاع) و

ضایعات مغزی لوپوس انجام شده است، نشان داده است که SPECT، یک روش حساس برای تشخیص موارد گرفتاری تحت کلینیکی مغز در این بیماران می‌باشد و کاهش خونگیری نسج مغز که با روش SPECT قابل تعیین است، ارتباط خوبی با فعال بودن بیماری و آسیب نسج مغز دارد.^(۸)

فهرست منابع

1- Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005 May; 31(2): 273-98.

2- Rood MJ, Breedveld FC, Huzing TW. The accuracy of diagnosing neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a series of 49 hospitalized patients. *Clin Exp Rheumatology* 1999; 17: 55-61.

3- Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbodini MG, Danieli MG, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P auto antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large of patients. *Rheumatology(Oxford)* 2002 Dec; 41(12): 1357-66.

4- Yoshio T, Hirata H, Minota S. Antiribosomal P protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005 Jan; 32(1): 34-9.

5- Graham JW, Jan W. MRI and the brain in systemic lupus erythromatosus. *Lupus* 2003; 12(12): 891-6.

6- Jennings JE, Sundgren PC, Attwood J, Maly P. Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* 2004 Jan; 46(1): 15-21.

7- Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Horita T, Sakai Y, Jodo S, et al. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology(Oxford)* 2003 Jun; 42(6): 773-7.

8- Lopez-Longo FJ, Caol N, Almoguera ML, Olazaran J, Alonso-Farto JC, Ortega A, et al. Cerebral hypoperfusion detected by SPECT in patients with systemic lupus erythmatosus is related to clinical activity and cumulative tissue damage. *Lupus* 2003; 12(11): 813-9.

9- Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundarma MB. The incidence and prognosis of central nervous disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology* 1992; 19: 47-52.

می‌باشد.^(۱۰-۱۲) میلیت عرضی از سایر تظاهرات عصبی بیماری لوپوس

در بیماران مبتلا به لوپوس که دچار سکته مغزی (stroke) شده‌اند، آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپیدی عموماً مثبت می‌باشند.^(۱۳)

در بیمارانی که دچار تظاهرات عصبی بیماری لوپوس می‌باشند اختلالات روانی می‌تواند بروز کند که این اختلالات می‌توانند خیلی خفیف باشند، مثل افت تحصیلی یا سطحی شدن عواطف هیجانی (Emotional lability). گاهی اختلالات روانی، شدت یافته و به صورت نواقص شدید شناختی (cognitive)، از دست رفتن حافظه، قدرت قضاوت و آگاهی به زمان و مکان، افسردگی یا پسیکوز کامل بروز می‌کنند.^(۱۴ و ۱۵) بیمار مورد بحث نیز از چند ماه پیش از بروز تشنج، دچار افت تحصیلی و افسردگی شده بود. سر درد و توهم‌های بینایی نیز که از سایر علایم عصبی - روانی لوپوس هستند، در بیمار مورد بحث وجود داشتند.

برای درمان علایم عصبی بیماری لوپوس، بسته به شدت ضایعات، از کورتیکواستروئید و هیدروکسی کلروکین استفاده می‌شود و در صورت عدم پاسخدهی ضایعات مغزی در MRI کنترل یا بروز ضایعات جدیدتر، افزایش مقدار پردنیزولون به ۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و بطور همزمان پالس‌های ماهیانه سیکلوفسفامید (۷۵۰ میلی‌گرم بر متر مربع) نیز توصیه می‌گردد.^(۱۶ و ۱۷)

در مورد بیماران دچار التهاب مغزی ناشی از لوپوس (Lupus cerebritis)، درمان با دوزهای بالای وریدی متیل پردنیزولون توام با سیکلوفسفامید و در صورت لزوم پلاسما فرزیس پیشنهاد شده است.^(۱۸)

امروزه به پیشرفت در زمینه تکنیک‌های جدید رادیولوژی و استفاده از MRI، درگیری سیستم عصبی در بیماری لوپوس که قبلاً در پرده ابهام قرار داشت، بهتر شناخته و تجزیه و تحلیل می‌شود. برای بیمارانی که دچار تظاهرات عصبی - روانی بیماری لوپوس هستند، MRI روش انتخابی بررسی است.^(۱۹) بررسی‌هایی که با استفاده از روشهای SPECT (Single-photon emission tomography) در

10- Quintero AI, Miller V. Neurologic symptoms in children with systemic lupus erythematosus. *J Child Neurol* 2000 Dec; 15(12): 803-7.

11- Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2004 Nov 23; 63(10): 1808-12.

12- Steinlin MI, Blaser SI, Gilday DL, Eddy AA, Logan WJ, Laxer RM, et al. Neurological manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. *Ped Neurol* 1995 Oct; 13(3): 191-7.

13- Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martiowitz U, Rosenberg N, Gilet S, et al. Factor V leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors ischemic stroke in children. *Stroke* 2000; 31: 1283-8.

14- Sibbitt WL, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 1536-42.

15- Turkel SB, Miller JH, Reiff A. Case series: neuropsychiatric symptoms with pediatric systemic lupus erythematosus. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 Apr; (4): 482-5.

16- Bloom BJ. New drug therapies for the pediatric rheumatic disease. *Cur Opin Rheumatol* 2001; 13: 410-14.

Neuropsychiatric Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus in a Child: A Case Report

**F. Khodapanahandeh, M.D.*^I *H. Hadizadeh Kharrazi, M.D.*^{II}

Abstract

The patient was a nine-year-old girl with prolonged focal seizure admitted to the pediatric ward of Rasoul-e-Akram Hospital. The child seemed to be depressed, and in physical examination the only abnormal finding was pink discoid rashes on the cheeks. Brain Ct-Scan performed at the emergency department yielded no specific findings. In order to investigate the precise cause of focal seizure, brain MRI was performed showing widespread areas of increased signal intensity in T1-weighted and decreased signal intensity in T2-weighted images in paritotemporal and frontal area. Specific laboratory tests for lupus erythematosus was positive.

Key Words: 1) Systemic Lupus Erythematosus 2) Focal Seizure 3) Discoid Rash

*I) Assistant Professor of Pediatrics. Neuropediatric Fellowship. Hazrat Rasoul Hospital, Niayesh St. Sattarkhan Ave. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)*

II) Assistant Professor of Radiology Department. Radiologist. Hazrat Rasoul Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.