

## صرع در کودکان مبتلا به فلج مغزی

### چکیده

در این مطالعه مقطعی، ۶۸ کودک (۱۲-۱ ساله) مبتلا به فلج مغزی و تشنج طی مدت ۲ سال (دی ماه ۱۳۸۰ تا دی ماه ۱۳۸۲) در بیمارستان حضرت رسول مورد بررسی قرار گرفتند. هم‌چنین ۶۰ کودک که در محدوده سنی مشابه قرار داشتند و تنها مبتلا به صرع بودند در گروه شاهد قرار گرفتند. هدف از این مطالعه یافتن ارتباط بین فلج مغزی و صرع و نیز بررسی فرم تشنج، عوامل مستعد کننده و پیش‌آگهی تشنج در کودکان مبتلا به فلج مغزی بوده است. سن متوسط شروع تشنج در کودکان مبتلا به فلج مغزی  $13 \pm 5/5$  ماه و در گروه شاهد بالاتر ( $22 \pm 7/2$  ماه) بود. در ۴۲ نفر (۶۱/۷٪) از کودکان مبتلا به فلج مغزی تشنج در سال اول زندگی شروع شده بود. در حالی که در ۱۸ نفر (۱۳/۳٪) از گروه شاهد شروع تشنج در طی سال اول زندگی بوده است. شیوع تشنج دوره نوزادی در کودکان مبتلا به فلج مغزی نسبت به گروه شاهد بسیار بالاتر مشاهده شد (۲۲/۵٪ در مقایسه با ۲/۳٪). در ۹۵٪ از کودکان مبتلا به فلج مغزی تاخیر معیارهای تکاملی وجود داشت در حالی که در گروه شاهد این میزان تنها ۲۰٪ بوده است. تشنج منتشر (جنرالیزه) شایع‌ترین نوع تشنج در هر دو گروه بود اما شیوع اسپاسم انفانتیل در کودکان مبتلا به فلج مغزی بالاتر مشاهده شد (۱۱/۷٪ در مقایسه با ۱/۶٪). صرع در کودکان مبتلا به اسپاستیک تتراپلژی بیش از سایر انواع فلج مغزی وجود داشت. کنترل صرع در کودکان مبتلا به فلج مغزی مشکل‌تر از گروه شاهد بود و این دسته اغلب به ۲ یا تعداد بیش‌تری داروی ضد صرع برای کنترل تشنج نیاز داشتند. درصد تشنج‌های مقاوم و استاتوس اپی‌لپتیکوس نیز در این گروه بیش از گروه شاهد بوده است.

کلیدواژه‌ها: ۱- فلج مغزی ۲- صرع ۳- استاتوس اپی‌لپتیکوس

### دکتر فریبا خداپناهنده I

### مقدمه

۲- این تعریف مشخص می‌کند که آسیب غیر پیش‌رونده است بنابراین بیماری‌های دژنراتیو مغز (گانگلیوزیدوزیس‌ها) یا بیماری‌های پیش‌رونده با درگیری اعضای متعدد (آتاکسی فردریش) را می‌توان کنار گذاشت. کودک مبتلا به فلج مغزی و آسیب به مکانیسم‌های حرکتی ممکن است مبتلا به آسیب سایر نقاط مغز نیز باشد که این مسئله به صورت صرع، اختلالات یادگیری و رفتاری و عقب‌ماندگی ذهنی خود را

فلج مغزی در اثر آسیب غیر پیش‌رونده مغز در حال تکامل در دوران جنینی، حین تولد یا ماه‌های اول بعد از تولد رخ می‌دهد. این تعریف بر چند نکته تاکید می‌کند که عبارتند از: ۱- در این کودکان آسیب مغزی، راه‌های حرکتی را درگیر می‌کند بنابراین با این تعریف فلج مغزی از سایر علل فلج، مانند علل عضلانی، ارتوپدی، نخاعی، تروماتیک و غیره افتراق داده می‌شود.

I) استادیار بیماری‌های کودکان، فلوشیپ بیماری‌های مغز و اعصاب کودکان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، نیاپش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

استفاده از داروهای ضد تشنج و کنترل تشنج (کاسته شدن یا قطع کامل تشنج) جمع‌آوری و ثبت گردید.

بیماران مبتلا به اسپاسم انفانتیل علاوه بر تشنج‌های تیپیک این بیماری، در الکتروآنسفالوگرافی نمای واضح هیپس آریتمی را که برای این گروه اختصاصی است، دارا بودند. نتایج مطالعات رادیولوژیک مغز (MRI و CT scan) نیز مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های ذکر شده برای ۲ گروه به طور جداگانه ثبت گردید و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. مقادیر کم‌تر از ۰/۰۵ برای P معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### نتایج

در این مطالعه، در گروه اول که کودکان مبتلا به فلج مغزی و صرع قرار داشتند ۳۲ پسر و ۳۶ دختر وجود داشت و گروه شاهد (گروه ۲) که تنها مبتلا به صرع بودند شامل ۲۶ دختر و ۳۴ پسر بود. میانگین سن شروع تشنج در کودکان مبتلا به فلج مغزی ۱۲/۵±۵/۵ ماه و گروه دوم ۲۲±۷/۲ ماه بود. در ۴۲ نفر (۶۱/۷٪) از کودکان مبتلا به فلج مغزی تشنج در سال اول زندگی شروع شده بود در حالی که این میزان در گروه شاهد تنها ۸ نفر (۱/۳۳٪) بوده است. سابقه تشنج دوره نوزادی در ۱۵ نفر (۲۲/۰۵٪) از کودکان گروه اول و ۲ نفر (۳/۳٪) از کودکان گروه دوم وجود داشت. طبق تاریخچه‌ای که در رابطه با فرم تشنج بیماران از والدین گرفته شد، در ۴۵ نفر (۶۶٪) از کودکان گروه اول و ۴۲ نفر (۷۱٪) از کودکان گروه دوم تشنج به صورت منتشر رخ داده بود. تعداد کودکان مبتلا به اسپاسم انفانتیل در گروه اول ۸ نفر (۱۱/۷٪) و در گروه شاهد ۱ نفر (۱/۶٪) بود. استاتوس اپی‌لپتیکوس در ۲۱ نفر (۳۰/۸٪) از کودکان مبتلا به فلج مغزی رخ داده بود در حالی که تنها ۵ نفر (۸/۳٪) از کودکان گروه شاهد دچار استاتوس اپی‌لپتیکوس شده بودند. تتراپلژی اسپاستیک شایع‌ترین نوع فلج مغزی در کودکان مورد مطالعه بود که در ۳۵ نفر (۵۱/۴٪) از آن‌ها دیده شد.

چهارده کودک (۲۰/۵٪) اسپاستیک همی‌پلژی و ۱۱ نفر (۱۶٪) اسپاستیک دی‌پلژی و ۸ نفر (۱۱/۷٪) تیپ آتاکسیک

نشان می‌دهد. در اغلب موارد یک عامل خطر مشخص مانند نارس بودن، آسفیکسی زمان تولد، عفونت داخل رحمی و غیره را نمی‌توان برای بیماری پیدا کرد.<sup>(۱)</sup>

همراه بودن صرع و فلج مغزی یک مسئله شناخته شده است و ۶۰-۱۵٪ این کودکان مبتلا به صرع می‌باشند. شروع صرع در طی سال اول زندگی در این گروه بالاتر بوده و شیوع استاتوس اپی‌لپتیکوس و تشنج نوزادی نیز در مبتلایان به فلج مغزی بیشتر می‌باشد.<sup>(۲ و ۳)</sup> کنترل صرع در این کودکان مشکل‌تر بوده و به طور معمول ۲ دارو یا بیشتر برای کنترل تشنج مورد نیاز است و احتمال عود تشنج نیز به دنبال قطع درمان بیشتر می‌باشد.<sup>(۴ و ۵)</sup>

### روش بررسی

در این مطالعه توصیفی مقطعی طی مدت ۲ سال (از دی‌ماه سال ۱۳۸۱ تا دی‌ماه ۱۳۸۲) کودکانی که با فلج مغزی و تشنج به بیمارستان حضرت رسول مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. هم‌چنین گروهی دیگر از کودکان که تنها دچار صرع بودند به عنوان گروه شاهد ارزیابی شدند. سن کودکان در هر دو گروه ۱۲-۱ سال بود و بیمارانی که فلج مغزی و صرع داشتند در گروه اول و کودکانی که تنها دچار صرع بودند در گروه دوم قرار گرفتند. فلج مغزی ناتوانی حرکتی و تعادلی در اثر آسیب غیر پیش‌رونده به مغز در حال تکامل و صرع، وقوع ۲ نوبت تشنج یا بیشتر در غیاب عوامل مستعد کننده مانند تب، مننژیت، توکسین‌ها و غیره در نظر گرفته شد.

برای تمام کودکان معاینه دقیق عصبی صورت گرفت سپس با گرفتن شرح حال دقیق از والدین، منتشر یا موضعی بودن تشنج‌ها از نظر بالینی مشخص گردید. سیر تکاملی کودکان با در نظر گرفتن سن شروع مهارت‌های خاص مانند لبخند اجتماعی، گردن گرفتن، نشستن و غیره تعیین شد. اطلاعات دیگری نیز مانند سن بیماران، جنس، سن شروع تشنج، نوع فلج مغزی، جزییات مربوط به زایمان و مشکلات دوره نوزادی (هیپوکسی، ایسکمی، زردی و تشنج دوره نوزادی)، سابقه تشنج‌های طولانی بیش‌تر از ۳۰ دقیقه،

ناهنجاری واضح مغز به صورت کاهش حجم مغز، گشاد شدن واضح بطن‌ها، لکومالاسی پری‌ونتری‌کولر و غیره گزارش گردید در حالی که در ۸۵٪ موارد یافته‌های رادیولوژیک مغز در گروه شاهد طبیعی بود. براساس آزمون آماری chi-square مقدار P کم‌تر از ۰/۰۰۱ بود که نشان‌دهنده ارتباط معنی‌دار بین فلج مغزی و یافته‌های غیرطبیعی رادیولوژیک می‌باشد (جدول شماره ۲).

### بحث

بروز صرع در انواع خاصی از فلج مغزی شایع‌تر بوده و در نوع تتراپلژی اسپاستیک، بیش از سایر انواع بروز می‌کند.

فلج مغزی داشتند. در رابطه با پاسخ به درمان با داروهای ضد صرع، در گروه اول (کودکان مبتلا به فلج مغزی) کنترل تشنج مشکل‌تر از گروه دوم بود به طوری که ۴۲ کودک (۶۱/۷٪) بیش از ۱ دارو برای کنترل تشنج مصرف می‌کردند در حالی که در گروه شاهد ۵۳ نفر (۸۸/۳٪) به درمان تک دارویی جهت کنترل تشنج پاسخ مناسب داده بودند و تنها ۷ کودک (۱۰/۶٪) نیاز به درمان چند دارویی داشتند (جدول شماره ۱).

برای هر دو گروه در مورد تمام معیارهای مورد بررسی در جدول شماره ۱ آزمون آماری chi-square انجام شد که مقادیر P کم‌تر از ۰/۰۰۱ بود و نشان‌دهنده ارتباط معنی‌دار بین معیارهای مورد بررسی و فلج مغزی می‌باشد.

جدول شماره ۱- معیارهایی که در هر دو گروه کودکان مورد بررسی قرار گرفتند.

| مقدار P | گروه دوم (تشنج) | گروه اول (فلج مغزی) | معیار مورد بررسی                                      |
|---------|-----------------|---------------------|---|
| P<۰/۰۰۱ | ۲(۳/۳٪)         | ۱۵(۲۲/۵٪)           | تشنج نوزادی   |
| P<۰/۰۰۱ | ۰               | ۱۲(۱۷/۶۴٪)          | سابقه هیپوکسی ایسکمی                                  |
| P<۰/۰۰۱ | ۱۲(۲۰٪)         | ۶۵(۹۵/۵٪)           | تاخیر معیارهای تکاملی                                 |
| P<۰/۰۰۱ | ۵(۸/۳٪)         | ۲۱(۳۰/۸٪)           | استاتوس اپی‌لپتیکوس                                   |
| P<۰/۰۰۱ | ۸(۱۵٪)          | ۵۳(۸۸/۴٪)           | یافته‌های غیرطبیعی در بررسی رادیولوژیک مغز            |
| P<۰/۰۰۱ | ۷(۱۱/۷٪)        | ۴۲(۶۱/۷٪)           | نیاز به استفاده از ۲ دارو یا بیش‌تر از داروهای ضد صرع |

جدول شماره ۲- یافته‌های CT-scan و MRI در کودکان فلج مغزی و گروه شاهد

| مقدار P | گروه دوم: صرع بدون فلج مغزی (n=۵۳) | گروه اول: فلج مغزی و صرع (n=۶۰) | یافته‌ها                 |
|---------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| P<۰/۰۰۱ | ۴۵(۸۴/۹٪)                          | ۷(۱۱/۶٪)                        | طبیعی                    |
| P<۰/۰۰۱ | ۲(۳/۷٪)                            | ۳۸(۶۳/۳٪)                       | آتروفی مغز               |
| P<۰/۰۰۱ | ۲(۳/۷٪)                            | ۴(۶/۶٪)                         | لکومالاسی پری‌ونتری‌کولر |
|         | -                                  | ۲(۳/۳٪)                         | اسکیزانسفالی             |
|         | -                                  | ۳(۵٪)                           | پورانسفالی               |
| NS      | ۴(۷/۵٪)                            | ۶(۱۰٪)                          | مسائل متفرقه             |

شیوع تشنج در این نوع فلج مغزی ۹۴-۵۰٪ گزارش شده است.<sup>(۷ و ۱۰)</sup> در مطالعه حاضر نیز صرع به عنوان یک عارضه در بیماران مبتلا به تتراپلژی اسپاستیک بیش از

در رابطه با یافته‌های رادیولوژیک مغز، CT-scan یا MRI برای ۶۰ نفر از کودکان گروه اول انجام شد که تنها در ۷ کودک (۱۱/۶٪) طبیعی بود و در سایر موارد

در کودکان مبتلا به فلج مغزی، شروع تشنج در سن پایین‌تری گزارش شده است و شیوع استاتوس اپی‌لپتیکوس و اسپاسم انفانتیل نیز در این بیماران بالاتر می‌باشد.<sup>(۷ و ۶)</sup> از سوی دیگر کنترل تشنج در این گروه مشکل‌تر بوده و اغلب بیش از یک دارو برای کنترل تشنج مورد نیاز است.<sup>(۶ و ۷)</sup>

در مطالعه حاضر نیز در مقایسه با گروه شاهد، صرع در سن پایین‌تری در کودکان مبتلا به فلج مغزی شروع شده بود و کنترل تشنج مشکل‌تر بوده است به طوری که ۱۱/۷٪ این کودکان در مقایسه با گروه شاهد (۱۱/۷٪) به بیش از یک دارو برای کنترل تشنج نیاز داشتند. این مشکل به خصوص در تتراپلژی اسپاستیک بارزتر بود.<sup>(۵)</sup> در مطالعه حاضر نیز ۲۲ کودک (۶۲/۸٪) از ۳۵ کودک مبتلا به تتراپلژی اسپاستیک، برای کنترل تشنج چند دارو دریافت می‌کردند. درگیری شدیدتر مغز در این نوع از فلج مغزی شاید توجیه‌کننده تشنج‌های مقاوم به درمان باشد.

به طور کلی خطر عود تشنج بعد از قطع داروهای ضد صرع ۴۰-۶٪ گزارش شده است و وجود عقب‌افتادگی ذهنی و نقص‌های عصبی احتمال عود را افزایش می‌دهند و از آن جا که در کودکان مبتلا به فلج مغزی عوامل ذکر شده در اغلب موارد وجود دارد بنابراین احتمال عود تشنج بعد از قطع درمان در آن‌ها بیش‌تر است.<sup>(۴ و ۷ و ۱۲)</sup>

به طور کلی در بیماران مبتلا به فلج مغزی، در مواردی که سابقه تشنج دوره نوزادی وجود نداشته و تشنج بعد از ۱ سالگی رخ داده است و ناهنجاری یا ضایعه وسیعی در بررسی رادیولوژیک مغز وجود ندارد، پیش‌آگهی تشنج بهتر می‌باشد.<sup>(۵)</sup>

گزارش‌هایی از نقش عوامل ژنتیک در بروز صرع در فلج مغزی وجود دارد و فرم‌های ژنتیک بیماری حدود ۲٪ از موارد فلج مغزی در کشورهای مختلف را تشکیل می‌دهد. باید به این نکته اشاره کرد که در کشورهایی که ازدواج هم‌خون آمار بالایی دارد این رقم بالاتر می‌باشد.<sup>(۱۳)</sup> امید است که مطالعات آینده با بررسی نقش عوامل پره‌ناتال و ژنتیک ارتباط صرع و فلج مغزی را روشن‌تر نمایند.

سایر انواع فلج مغزی بروز کرده بود به طوری که ۲۵ نفر (۵۱/۴٪) از کودکان گروه اول مبتلا به تتراپلژی اسپاستیک و صرع بودند.

تشنج منتشر شایع‌ترین نوع تشنج در این کودکان می‌باشد<sup>(۱)</sup> که در کودکان مورد مطالعه نیز تشنج منتشر شایع‌ترین نوع تشنج بود. به طور کلی تعیین نوع صرع در کودکان مبتلا به فلج مغزی به دلایل متعددی امر مشکلی است زیرا ممکن است شروع صرع موضعی (partial seizure) قبل از شکل منتشر تشنج توسط والدین تشخیص داده نشود یا علائم آن به صورت تیبیک نباشد. به عنوان مثال تعیین نقص یا کاهش در سطح هوشیاری در طی مرحله ایکتال در یک کودک مبتلا به عقب‌ماندگی ذهنی شدید بسیار دشوار بوده و نیاز به کنترل Ictal EEG یا video EEG دارند. به نظر می‌رسد که افزایش خطر بروز صرع در کودکان مبتلا به فلج مغزی با عوامل ژنتیکی و پری‌ناتال در ارتباط باشد.<sup>(۷)</sup> به طوری که در بستگان درجه یک کودکان مبتلا به فلج مغزی و تشنج، افزایش شیوع تشنج گزارش شده است.<sup>(۸)</sup>

در بین عوامل پری‌ناتال، نقص‌های تکاملی ساختمان مغز، نقص‌های کروموزومی، عفونت‌های داخل رحمی و آسیب‌های هیپوکسیک و ایسکمیک مغز مهم‌ترین عواملی هستند که موجب بروز تشنج می‌شوند. بررسی رادیولوژیک مغز ممکن است کلید تشخیصی خوبی در رابطه با زمان شروع و چگونگی این ضایعات باشد.<sup>(۹ و ۱۰)</sup> در این مطالعه انواعی از ناهنجاری‌های مغز در کودکان مبتلا به فلج مغزی و تشنج در بررسی‌های رادیولوژیک مغز گزارش شده بود. (جدول شماره ۲) که می‌تواند نشان‌دهنده اثر عوامل پره‌ناتال و پری‌ناتال به عنوان عاملی برای آسیب مغزی این گروه باشد. در ۸۸/۴٪ از کودکان مبتلا به فلج مغزی ناهنجاری‌های واضح رادیولوژیک وجود داشت که در ۶۳/۳٪ از موارد کاهش واضح حجم مغز گزارش شده بود در حالی که در گروه شاهد در ۸۵٪ موارد، یافته‌های رادیولوژیک مغز طبیعی بود و تنها در ۲/۷٪ موارد کاهش حجم مغزی وجود داشت که این یافته‌ها با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه مطابقت دارد.<sup>(۹ و ۱۱)</sup>

## منابع

11- Bringas A, Fernandez A, Garcia C, Barrera M, Toledo M, Domingues JM. Cerebral Palsy in childhood. *Rev Neurol* 2002 Nov; 9: 812-7.

12- Delgado MR, Riela AR, Mills J, Pitt A, Browner R. Discontinuation of antiepileptic drug treatment in children with cerebral palsy. *Pediatrics* 1996 Feb; 2: 192-7.

13- Machale DP, Jackson AP, Campell A, Leven M, Corry P, Woods CC, et al. A gene for ataxic cerebral palsy maps to chromosome 9 p12-q12. *Eur J Hum Genet* 2000 Apr; 4: 267-72.

1- Karin B, Nelson MD. Can we prevent cerebral palsy? *N Eng J Med* 2003 Oct 30; 349(18): 1765-9.

2- Kwong KL, Wong SN, So KT. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Pediatr Neurol* 1988 Jul; 19(1): 31-6.

3- Zafeririou DI, Kontopoulos EE, Tsikoulas L. Characteristics and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurology* 1999 May; 14(5): 289-94.

4- Kulak W, Sobanic W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy. *Brain Dev* 2003 Oct; 25(7): 499-506.

5- Gururaj AK, Sztraha L, Bener A, Dawodu A, Eapen V. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Seizure* 2003 Mar; 12(2): 110-4.

6- Singhi P, Jagirdar S, Khandelwal N, Malhi P. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Child Neurol* 2003 Mar; 18(3): 174-9.

7- Carlsson M, Hagberg G, Olsson I. Clinical and etiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2003 Jun; 45(6): 371-6.

8- Aksu F. Nature and prognosis of seizure in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 1990; 32: 661-8.

9- Gururaj AK, Sztraha L, Dawodu A. CT and MRI patterns of hypoxic Ischemic brain damage following perinatal asphyxia. *Journal of Tropical Paediatrics* 2002; 48: 5-9.

10- Gurses C, Gross DW, Andermann F. Periventricular leukomalacia and epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 341-5.

*Epilepsy in Children with Cerebral Palsy**F. Khodapanahandeh, MD*<sup>I</sup>*Abstract*

In a cross-sectional study over a period of two years (Dec.2001- Dec.2003), 68 children with cerebral palsy(CP) and seizure aged 1-12 years were evaluated prospectively in Hazrat Rasoul Hospital. A control group of 60 children with seizure but no cerebral palsy at the same age group was also studied. The objective of the study was to find out the relationship between cerebral palsy and epilepsy and to determine the occurrence, associated factors, nature and prognosis of seizure in children with cerebral palsy. The mean age of seizure onset was  $13\pm 5.5$  months in children with CP and  $32\pm 7.2$  months in control group. In 42(61.7%) children with CP, seizure onset was during their first year of life while in control group this was only in 18(13.3%) ones. The incidence of neonatal seizure in CP children was considerably higher than that of control group (22.5% and 3.3%, respectively). 95% of children with cerebral palsy and 20% of children in control group had developmental delay. Generalized seizure was the most common type of seizure in both groups but the incidence of infantile spasm was higher in children with CP (11.7% vs. 1.6%). The incidence of status epilepticus as well as refractory seizure was higher in CP group. Furthermore, seizure control in CP children especially those with spastic tetraplegia was difficult and usually required polytherapy.

**Key Words:** 1) Cerebral Palsy 2) Epilepsy 3) Status Epilepticus

**I)** Assistant Professor of Pediatrics. Fellowship of Pediatric Neurology. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.