

# بررسی فراوانی عفونت هرپس ویروس در کودکان مبتلا به منگوانسفالیت آسپتیک که در بخش کودکان بیمارستان‌های رسول اکرم(ص) و مفید بستری بودند

## چکیده

با وجود پیشرفت‌های انجام شده در زمینه درمان ضدویروسی که در ۲ دهه اخیر رخ داده است، HSE هنوز یک بیماری جدی است که خطر مرگ و میر و عوارض قابل توجهی دارد. مرگ و میر این بیماری در افراد درمان نشده حدود ۷۰٪ و در بیماران درمان شده ۱۹٪ است. بیش از ۵۰٪ از بازماندگان نقص‌های نورولوژیک متوسط تا شدید دارند. با پیشرفت روش‌های حساس غیرتهاجمی، گروهی از بیماران مبتلا به عفونت که علائم خفیف‌تر و غیرتیپیک بیماری را داشتند مشخص شدند. در این مطالعه مقطعی، میزان فراوانی HSE با استفاده از روش PCR در مایع نخاع ۷۱ بیمار با علائم منگوانسفالیت که در بخش کودکان بیمارستان رسول اکرم(ص) و مفید بستری شده و با روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شده بودند، تعیین گردید. در معاینات بالینی بیماران این مطالعه شایع‌ترین یافته مانند سایر مطالعات تب و اختلالات حواس (Mental Status) بود. مننژیسموس در این بیماری یک یافته غیرشایع می‌باشد. میانگین بیماران مبتلا به منگوانسفالیت  $4/83 \pm 3/5$  (محدوده ۱-۱۵ سال)، نسبت پسر به دختر ۴۲/۲۹ و HSVI-PCR در ۵/۶٪ بیماران مثبت و در ۹۳٪ بیماران منفی بود. PCR روش اینویتریوی سریع و راحتی است که تعداد بسیار کم ویروس را در نمونه‌های بالینی با استفاده از یک روند بیوشیمیایی که موجب تکثیر مقادیر ناچیز DNA ویروس می‌گردد تا زمانی که قابل اندازه‌گیری شود، شناسایی می‌کند. هیچ یافته بالینی اختصاصی در رابطه با HSE وجود ندارد. درمان تجربی بیماران مشکوک به HSE تا زمانی که تشخیص به اثبات برسد، توصیه می‌گردد زیرا آسیکلوویر یک داروی انتخابی و غیرتوکسیک است و از سوی دیگر پیش‌آگهی HSE درمان نشده بد می‌باشد.

\*دکتر ثمینه نوربخش I

دکتر حسن تنکابنی II

مریم اسقایی III

فاطمه حسینی IV

دکتر لیلی واحد V

آذر دخت طباطبایی VI

کلیدواژه‌ها: ۱- PCR - ۲- ویروس هرپس سیمپلکس تیپ ۱ - ۳- HSE

۴- منگوانسفالیت

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر لیلی واحد جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیماری‌های کودکان به راهنمایی دکتر ثمینه نوربخش و مشاوره خانم آذر دخت طباطبایی، سال ۱۳۸۲.

(I) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های عفونی کودکان، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران\* (مؤلف مسئول).

(II) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های اعصاب کودکان، بیمارستان کودکان مفید، خیابان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، تهران.

(III) کارشناس ارشد ویروس‌شناسی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(IV) کارشناس ارشد آمار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(V) دستیار بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

(VI) کارشناس ارشد علوم آزمایشگاهی، مربی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران.

## مقدمه

هرپس و ویروس‌ها از عوامل عفونی تقریباً شایع در کودکان بوده و بیماری‌های سیستمیک ایجاد می‌کنند که گرفتاری سیستم عصبی مهم‌ترین تظاهر آن است. در افراد مبتلا به نقص ایمنی، این عفونت می‌تواند کشنده باشد.<sup>(۱-۶)</sup> علاوه بر عفونت اولیه با این ویروس، فعال شدن عفونت قبلی نیز می‌تواند موجب بروز علائم بیماری گردد.<sup>(۱-۴)</sup>

HSV1 یکی از عوامل غیرشایع مننژیت آسپتیک اما مهم‌ترین و شایع‌ترین عامل آنسفالیت کشنده انفرادی می‌باشد که در ۱۰/۵٪ موارد مطالعه شده مثبت بوده است.<sup>(۱-۸)</sup>

HSV یکی از عوامل مننژیت آسپتیک عود کننده (Mollaret meningitis) است که با روش PCR در مایع نخاع قابل تشخیص می‌باشد.<sup>(۴-۱۰)</sup>

براساس گزارش CDD، شیوع آنسفالیت هرپس ۱ در ۲۰۰/۰۰۰ نفر است که در صورت عدم درمان تا ۷۰٪ مرگ و میر به دنبال دارد یا موجب بروز عوارض فراوانی در بیمار می‌گردد.<sup>(۸-۱۰، ۲، ۱)</sup> مرگ و میر در این بیماری با استفاده از داروی مناسب ضد ویروسی (آسیکلوویر) به ۲۰٪ کاهش می‌یابد.<sup>(۱-۸)</sup> سرولوژی HSV1 ارزش زیادی نداشته<sup>(۱۲، ۱۱، ۳، ۲، ۱)</sup> و عفونت اولیه با هرپس ویروس انسانی نوع ۶ و ۷، مسئول اغلب موارد بیماری روزئولا می‌باشد. بیش از ۹۹٪ موارد توسط نوع B ویروس ایجاد می‌شود. علامت مشخصه بالینی آنسفالیت هرپسی شروع ناگهانی تب، علائم نورولوژیک کانونی به خصوص علائم مربوط به درگیری لوب تمپورال است.<sup>(۱۴-۲۴)</sup> حساس‌ترین روش غیرتهاجمی جهت تشخیص آنسفالیت هرپسی اثبات وجود DNA ویروس در مایع مغزی نخاعی (CSF) با استفاده از روش PCR است.<sup>(۱۵-۱۲ و ۲۸-۲۱)</sup> تیتراژ آنتی‌بادی ضد ویروس HSV در سرم و مایع مغزی نخاعی (CSF) اغلب بیماران مبتلا به آنسفالیت هرپسی افزایش می‌یابد اما این افزایش حدود ۱۰ روز پس از آغاز بیماری رخ می‌دهد بنابراین تعیین تیتراژ آنتی‌بادی در مطالعات گذشته‌نگر با ارزش می‌باشد<sup>(۱۵-۱۲ و ۲۸-۲۱)</sup> و در تشخیص بالینی اولیه

آنسفالیت هرپس مفید و کمک کننده نیست.<sup>(۲۴-۱۴)</sup> در تهران بجز مطالعه‌ای که روی افراد بالغ انجام شده است<sup>(۲۹)</sup>، از میزان فراوانی عفونت‌های هرپسی در آنسفالیت‌های ایجاد شده در کودکان اطلاعی در دست نیست. با توجه به مرگ و میر بالای منگوانسفالیت هرپسی در بیماران و از سوی دیگر قابل درمان بودن این بیماری و قابل دسترس بودن روش تشخیص DNA-PCR در آزمایشگاه تحقیقاتی رسول اکرم (ص) بر آن شدیم تا میزان ابتلا به این ویروس را در بیماران مبتلا به منگوانسفالیت مشخص نموده و با یافته‌های مطالعات دیگر مقایسه کنیم تا بدین ترتیب برای تشخیص و درمان سریع بیماران راه حل مناسبی را ارائه نماییم.

## روش بررسی

این مطالعه مقطعی (Cross-sectional) از ابتدای سال ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۱ روی تمام کودکان زیر ۱۴ سال که در بخش کودکان بیمارستان‌های رسول اکرم (ص) و مفید بستری شده و با نظر پزشک معالج دارای معیارهای تشخیصی به نفع منگوانسفالیت آسپتیک بودند، انجام شد.

معیارهای تشخیص منگوانسفالیت آسپتیک عبارت بود از: تب، یکی از علائم تهوع استفراغ، سردرد، تشنج، خواب‌آلودگی، وجود علائم گرفتاری سیستم عصبی مرکزی در زمان مراجعه مانند علائم مننژه مثبت (سفتی گردن، کرنیک و برودت‌نسکی)، افزایش فشار داخل جمجمه، یافته‌های عصبی غیر طبیعی و غیره.

معیارهای خروج بیماران از مطالعه عبارت بود از: مثبت بودن کشت باکتریایی (خون، مایع نخاع یا سایر نواحی استریل بدن)، تغییرات مایع نخاع به نفع مننژیت باکتریال، وجود سایر بیماری‌ها بجز منگوانسفالیت آسپتیک مانند خون‌ریزی مغزی، تومور یا بیماری‌های متابولیک و ...

در ابتدا برای هر بیمار مشکوک به منگوانسفالیت پرسش‌نامه‌ای مربوط به نتایج معاینات بالینی به ویژه مربوط به سیستم عصبی توسط پزشک معالج تکمیل می‌شد. در بیمارانی که انجام شدن پونکسیون مایع نخاع

اپی‌لپتیکوس (۴ مورد)، میوپاتی (۱ مورد)، مننژیت چرکی ناقص درمان شده (۱ مورد)، نقص ایمنی (۲ مورد) و آنسفالوپاتی میتوکوندریال (۱ مورد) و آتروفی مغز (۱ مورد) بود.

در ۲ بیمار نیز مایع نخاع جهت آزمایش‌ها کافی نبود. در ۷۱ بیمار باقی‌مانده بعد از انجام شدن آزمایش‌های باکتریولوژیک و سرولوژیک، برای ۱۰ بیمار سایر علل عفونی غیرهرپس مطرح گردید که شامل سپتی سمی و باکتری می بدون درگیری سیستم عصبی (۲ مورد) شیگلوز (۱ مورد)، هیاتیت فولمینانت (۱ مورد)، آنسفالیت سرخکی (۱ مورد)، آنسفالیت اریونی (۳ مورد) و آبله مرغان (۱ مورد) بود. در این مطالعه ۷۱ کودک با تشخیص منگوآنسفالیت آسپتیک مورد بررسی قرار گرفتند که محدوده سنی آن‌ها ۱-۱۵ سال با دامنه ۱۴ و میانگین سنی آن‌ها  $4/83 \pm 3/93$  سال بود. ۵۹/۲٪ از آن‌ها پسر و ۴۰/۸٪ دختر بودند و ۷۸/۲٪ در شهر و ۲۱/۸٪ در حومه شهر زندگی می‌کردند. وجود علائم بالینی مننژه (کرنیک، برودنسکی، سفتی گردن و...) در ۱۶/۹٪ از بیماران مثبت و در ۸۳/۱٪ منفی، سطح هوشیاری در ۳۸٪ موارد به صورت کاهش سطح هوشیاری و در سایر موارد (۶۲٪) طبیعی بود. تصویربرداری‌های تشخیصی شامل سی‌تی‌اسکن و MRI در ۶۸/۶٪ بیماران طبیعی و در ۳۱/۴٪ غیرطبیعی گزارش گردید.

وجود ضایعات عصبی مانند فلج اعصاب محیطی، افزایش فشار داخل مغزی، کاهش بینایی و شنوایی و سایر عوارض عصبی در ۵۵/۲٪ بیماران مثبت و در ۴۴/۸٪ از بیماران منفی بود. در ۹۴/۴٪ از بیماران تغییرات مایع نخاع به نفع مننژیت نبود اما در ۵/۶٪ مثبت مشاهده شد.

HSV1-PCR در ۷٪ بیماران مثبت و در ۹۳٪ منفی بود. بین مثبت شدن HSV1-PCR و جنس بیماران تفاوت معنی‌داری ( $Pvalue=0/002$ ) مشاهده گردید اما بین مثبت شدن HSV1-PCR و محل زندگی بیماران، علائم بالینی مننژیت، کاهش سطح هوشیاری، باقی ماندن علائم عصبی، تغییرات مایع نخاع به نفع مننژیت، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

ضروری بود، باقی‌مانده مایع نخاع به دست آمده در یک لوله استریل به آزمایشگاه تحقیقاتی بیمارستان رسول اکرم (ص) منتقل می‌گردید و تا زمان انجام دادن آزمایش در فریزر ۲۰- درجه نگهداری می‌شد سپس با روش اختصاصی HSV-PCR مورد بررسی قرار می‌گرفت. تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات توسط نرم‌افزار SPSS ۹ صورت گرفت. برای متغیر سن از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار)، برای متغیرهای کیفی و PCR مثبت از شاخص درصد، جهت تعیین رابطه بین مثبت شدن تست HSV-PCR با سایر متغیرهای کیفی از آمار تحلیلی کای دو (Chi square) با  $CI=95\%$  استفاده شد.

روش PCR به عنوان یکی از روش‌های پیش‌رفته در بیولوژی مولکولی و تکنولوژی DNA نو ترکیب مطرح می‌باشد. این روش برای یافتن مقادیر بسیار کم عامل عفونت در نمونه‌های بالینی به کار می‌رود. به این ترتیب که تنها یک کپی از یک سکانس نوکلئوتید معین در ژنوم ارگانیزم مورد مطالعه، طی چند ساعت در آزمایشگاه حداقل میلیون‌ها برابر تقویت می‌شود و نیازی به تکثیر کل ژنوم نمی‌باشد. برای این آزمایش ۲ پرایمر نوکلئوتیدی مورد نیاز است که به انتهای ۳ هر یک از ۲ زنجیره DNA، در فاصله انتخاب شده ژنوم به منظور تقویت کردن (Amplification) آن ناحیه، متصل می‌شوند. (۱۲، ۱۳ و ۲۸-۲۹ و ۳۰-۳۲)

## نتایج

در این مطالعه ۱۰۱ بیمار به علت وجود علائم عصبی همراه با تب در زمان پذیرش مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد ۳۰ نفر از بیماران با تشخیص نهایی بیماری‌های عصبی دیگر (همراه با تب بدون منشأ عصبی) از مطالعه حذف شدند، این بیماری‌ها شامل لکودیستروفی (۴ مورد)، اسپاسم شیرخواران (۳ مورد)، حوادث عروق مغز (۱ مورد)، فلج بولبر (۱ مورد)، نیمین پیک (۱ مورد)، تشنج میوکلونیک پیش‌رونده (۲ مورد)، گلوتاریک اسیدوری (۱ مورد)، بیماری دژنراتیو مغزی (۴ مورد)، سندرم تورچ (۱ مورد)، استاتوس

همین علت شیوع به دست آمده (۷٪) کمتر از سایر منابع است که شامل افراد بالغ نیز می‌شود. از سوی دیگر در گروه کودکان ایرانی هنوز سایر علل مننگوآنسفالیت مانند اریون، سرخجه، آبله مرغان و سرخک هنوز از بیماری‌های شایع هستند اما در کشورهای توسعه یافته با انجام دادن واکسیناسیون از شیوع بیماری‌های ذکر شده کاسته شده است به همین علت احتمال فراوانی هرپس در کل مننگوآنسفالیت‌های این کشورها بیش‌تر است.

نتایج مطالعه دیگری که ۲ سال قبل از مطالعه اخیر در بیمارستان رسول اکرم (ص) صورت گرفت (در دست چاپ) نشان دهنده مثبت بودن سرولوژی فاز حاد اریون (IgM) در ۶۰٪ از کودکان زیر ۱۴ سال مبتلا به مننگوآنسفالیت آسپتیک و شیوع بالای عفونت اریون در گروه سنی زیر ۱۴ سال بوده است. به علت مسایل مالی، در مطالعه حاضر سرولوژی بر علیه اریون در سایر بیماران این مطالعه انجام نشد اما سرم این بیماران موجود بوده و در صورت وجود امکانات نه تنها بر علیه اریون بلکه بر علیه سایر عوامل ویروسی نیز می‌توان مطالعات لازم را به عمل آورد.

در بیمارانی که با تشخیص مننگوآنسفالیت بستری شده بودند، تب، سردرد، تغییرات رفتاری، کانفیوژن، یافته‌های نورولوژیک کانونی و CSF غیرطبیعی شایع بود که احتمال HSE را از نظر بالینی مطرح می‌کرد اما یافته بالینی پاتوگونومیکی وجود نداشت که HSE را از سایر بیماری‌های نورولوژیک که تظاهر بالینی مشابهی دارند (انسفالیت غیرهرپسی، آبه مغز، تومور مغزی) افتراق دهد. به همین دلیل تعداد زیادی از بیماران (۳۰ نفر) در ۲ تا ۳ روز اول بیماری با انجام شدن آزمایش‌های تکمیلی و پاراکلینیکی و ... از مطالعه حذف گردیدند. هم چنین تعداد دیگری از بیماران (۱۰ مورد) با تشخیص عوامل باکتریال و ویروسی دیگر کنار گذاشته شدند.

شروع بیماری در مبتلایان به مننگوآنسفالیت در این مطالعه، به صورت یک بیماری حاد تبار همراه با علائم اختلال مغزی به صورت منطقه‌ای یا منتشر بوده است. تعیین شیوع فصلی و سنی بیماری به علت کم بودن نمونه

از ۵ مورد ثابت شده مننگو آنسفالیت HSV-1، ۳ مورد پسر و ۲ مورد دختر (نسبت جنسی = ۳/۲) بودند. سن ابتلا بین ۱-۱۲ سال و میانگین سنی ۴/۵ سال بود.

تظاهرات اولیه بیماری عبارت بود از: ۱- تب که در تمام بیماران وجود داشت و پایه تشخیص را تشکیل می‌داد (۱۰۰٪) ۲- کاهش سطح هوشیاری که بجز در ۱ بیمار ۱۲ ساله در سایر بیماران یافته ثابتی بود (۸۰٪) ۳- تشنج‌های مکرر (استاتوس اپی‌لپتیکوس) که بجز در یک پسر ۱۲ ساله در سایر موارد وجود داشت (۸۰٪) ۴- علائم مثبت مننژ که در ۲ بیمار ۱۲ ساله و ۴/۵ ساله مثبت و در سایر بیماران منفی بود (۴۰٪) ۵- مایع نخاع غیرطبیعی که در ۲ مورد دیده شد (۴۰٪) ۶- یافته نوروایمجینگ بجز در ۱ بیمار که در ابتدای بیماری برای وی بررسی انجام نشده بود در سایر موارد ادم مغزی را نشان داد (۸۰٪) و تمام بیماران امواج غیرطبیعی مغزی داشتند (۱۰۰٪) ۷- در ۳ مورد از بیماران با عارضه افتادگی پا و اختلال تعادل و ۲ نفر دیگر بجز تشنج تکرار شونده که نیاز به داروی ضد تشنج داشت عارضه دیگری وجود نداشت (۶۰٪).

## بحث

محدودیت‌های طرح عبارت بودند از: ۱) به علت وجود مشکل در انجام دادن مایع نخاع تعداد کل نمونه‌ها کم و تکرار آن نیز امکان‌پذیر نبود در نتیجه تعداد موارد اثبات شده آنسفالیت هرپس (HSE) در این مطالعه محدود شد (۲) برای رد سایر علل مننگوآنسفالیت مانند اریون، سرخجه، آبله مرغان و سرخک که از علل شایع مننگوآنسفالیت کودکان هستند، امکانات کافی وجود نداشت (۳) به علت مسایل مالی در تمام بیماران سی‌تی‌اسکن، MRI و EEG انجام نشد. تنها در ۵ کودک (۷٪ از کل بیماران با تشخیص مننگوآنسفالیت) با آزمایش قطعی، تشخیص HSE داده شد که با حداقل آمار مراجع (۲۰-۱۰٪ از کل مننگوآنسفالیت‌های ویروسی) هماهنگی دارد.

در مراجع موجود تقسیم‌بندی برحسب سن انجام نشده است. مطالعه حاضر در گروه سنی کودکان بوده و شاید به

تایید تشخیص بستگی به جدا کردن HSV با روش PCR بیوپسی مغز دارد.<sup>(۱-۳)</sup> از آن جا که استفاده از سرولوژی برای تشخیص سریع HSE کمک کننده نیست و کشت نیز مشکل بوده و در دسترس نمی‌باشد، انجام دادن PCR روی CSF که یک روش حساس و اختصاصی جهت تشخیص HSE بوده و سریع و تقریباً آسان نیز می‌باشد و قادر است ویروس را هر چند با تعداد خیلی کم مشخص کند، توصیه می‌گردد.<sup>(۱-۳)</sup>

مطالعات جدید ثابت کرده‌اند که صحت آزمایش PCR روی CSF معادل بیوپسی مغز در تشخیص HSE است. تایید تشخیص HSE با مشخص کردن HSV در CSF توسط PCR یا در نسج مغزی توسط بیوپسی مغزی می‌باشد.<sup>(۱-۳)</sup> حتی در بیمارانی که درمان ضد ویروس قبلاً گرفته باشند، نتایج معمولاً در عرض ۲۴ ساعت از گرفتن نمونه CSF در دسترس خواهد بود.

زمان مورد نیاز با روش جدید تا حد ۴ ساعت نیز کاهش یافته است. این تست به صورت معمول روی CSF نباید انجام شود بلکه در مواردی که شک تشخیصی وجود دارد انجام دادن آن ضروری می‌باشد. DNA ویروس HSV در شرایط فریز در یخچال و حرارت اتاق بسیار پایدار است بنابراین آزمایش حتی چند روز یا چند هفته بعد از گرفتن نمونه نیز امکان پذیر است.<sup>(۱-۳)</sup>

استفاده از روش‌های پیش‌رفته‌تر مانند سی‌تی‌اسکن و MRI با رد کردن و کنار گذاشتن سایر بیماری‌ها کمک‌کننده است. بدین ترتیب تعداد مواردی که نیاز به تشخیص قطعی هرپس با روش‌های گران‌قیمت دارند و نیز نیاز به استفاده از داروی آسیکلوویر کاهش خواهد یافت.

در مطالعه حاضر نیز مانند سایر مطالعات، تشخیص افتراقی با آنسفالیت‌های غیر هرپسی، عفونت‌های باکتریال، نئوپلاسم مغزی (FC)، تب و تشنج، انسفالیت و مننژیت در کودکان مطرح بوده و یافته مشخصه بالینی (کاهش سطح هوشیاری ۸۰٪، استاتوس اپی‌لپتیکوس ۸۰٪، علائم مننژه ۴۰٪) در رابطه با HSE وجود نداشت. وجود نوار مغزی غیرطبیعی (امواج پاروکسیسمال) برای تشخیص بیمارانی این

صورت نگرفت. در معاینات بالینی بیماران در مطالعه حاضر نیز شایع‌ترین یافته تب و اختلالات حواس Mental status بود اما علائم مننژیسموس یافته شایعی نبود. سایر علائم مشخصه بیماری بجز تب که پایه تشخیص و معیار ورود بیماران منگوانسفالیت به مطالعه بود (۱۰۰٪) عبارت بودند از: تغییر سطح هوشیاری (۳۸٪) علائم عصبی کانونی (۵۲/۱٪). علائم بالینی مننژیت تنها در ۱۶/۹٪ از بیماران دیده شد. تغییرات مایع نخاع به صورت پلیوسیتوزمونونوکلئر با افزایش خفیف پروتئین و قند طبیعی یا مختصر کاهش یافته در ۵/۲٪ از کل بیماران منگوانسفالیت، در ابتدای ورود وجود داشت که قابل تکرار نبود. در میان موارد ثابت شده هرپس کاهش سطح هوشیاری در ۸۰٪ موارد، تشنج‌های مکرر (استاتوس اپی‌لپتیکوس) در ۸۰٪، علائم مثبت مننژه در ۴۰٪، مایع نخاع غیرطبیعی در ۴۰٪، ادم مغزی در ۸۰٪، نوار مغزی غیرطبیعی (امواج پاروکسیسمال) در ۱۰۰٪ موارد دیده شد. عوارض عصبی در زمان مرخص شدن در ۶۰٪ بیماران وجود داشت.<sup>(۱۶-۱۹)</sup> در ۴۰٪ بیماران مبتلا به هرپس ثابت شده، تغییرات مایع نخاع به نفع مننژیت بود.

اغلب بیماران با علائم مننژیت در سنین زیر ۴ سال بودند بنابراین به علت کم بودن نمونه‌های مثبت، نمی‌توان به طور قطعی نتیجه‌گیری کرد. در مطالعه حاضر اولین تغییرات ادم مغزی در سی‌تی‌اسکن یا MRI در ۸۰٪ بیماران مشاهده شد. این مسئله می‌تواند ناشی از تشخیص سریع و انجام دادن به موقع MRI باشد. در ۱۰۰٪ بیماران این مطالعه اختلالات EEG وجود داشت که با آمار منابع مطابقت دارد.<sup>(۱۵-۲۳)</sup> EEG یک روش کاملاً حساس و قابل دسترس و تقریباً ارزان برای تعیین طرح غیرطبیعی HSE است که اختصاصی نمی‌باشد. تغییرات EEG ممکن است قبل از تغییرات MRI ایجاد شود.

MRI تغییرات پاتولوژیکی را نشان می‌دهد که اغلب دو طرفه بوده و در لوب تمپورال داخلی یا لوب فرونتال تحتانی می‌باشد. یافتن تغییرات منطبقه‌ای در لوب تمپورال به احتمال قوی مطرح کننده HSE است (Highly Suggestive).

practice of Infect. Disea. 11th ed, NewYork: Chirchill livingstone; 2000. P. 1616-17.

5- Leach Charles T. Roseolla(Human herpes virus type 6 and 7) in: Behrman, Kligman, Jenson "Textbook of Pediatrics", 16 th ed, Philadelphia: WBSaunders; 2000. P. 985-6.

6- Whitely RJ., Arvin A., Proper C., Soong SJ., Linneman C Jr. Predictors of mortality and morbidity in neonates with herpes simplex virus infections. N Eng J Med 1991; 324: 450-4 jour 2000 feb 20(2): 226-8.

7- Bennet RE., Barret DW. Perinatal Herpes simplex infection presenting with pneumonia and plural effusions herpes zoester in a child immunized with varicella vaccine. Ped inf dis jou 2000 feb; 20(2): 228-30.

8- Mascula L., Douglas CC., Walsh P., Guinan ME. Neonatal herpes simplex virus death manifested as rapidly progressive pneumonia. Clin Pedia 1984; 153: 395-9.

9- Whitely RJ., Nahishimas AJ., Vinstine AM., Fleming CL., Alford CA. The natural history of herpes simplex infection of mother and newborn. Pediatrics 1980; 664: 489-94.

10- Dupuis O., Audibert F., Fernandez H. Herpes simplex virus encephalitis in pregnancy. Obstet Gynecol 1999 Nov; 94(5Pt2): 810-2.

11- Reiff-Eldridge R., Heffner CR., Ephross SA. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment, Am J Obstet Gynecol 2000 Jan, 182(1 Pt 1): 159-63.

12- Fodor PA., Levin MJ., Weinberg A. Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF. Neurology 1998 Aug, 51(2): 554-9.

13- Domingues RB., Tsanaclis AM., Pannuti CS., Soong SJ., Linneman C Jr. Evaluation of the range of clinical presentations of herpes simplex encephalitis by using polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid samples. Clin infect Dis 1997 Jul, 25(1): 86-91.

مطالعه (۱۰۰٪) بسیار کمک کننده بود. MRI و سی تی اسکن از مغز نیز ادم مغزی را نشان داد (۸۰٪) بنابراین برای تشخیص HSE باید در تمام بیمارانی که با تغییر پیش رونده سطح هوشیاری، تب، CSF غیرطبیعی، اختلالات نورولوژیک منطقه ای مراجعه می کنند در غیاب علت های دیگر، خیلی سریع به ارزیابی تشخیصی HSE پرداخت.

به عنوان نتیجه گیری کلی توصیه می شود که سی تی اسکن، MRI و نوار مغزی در مراحل ابتدایی در صورت وجود شک بالای تشخیصی، در مرحله بعد آنالیز PCR روی CSF (روش حساس و اختصاصی و سریع و آسان) انجام گردد. از آن جا که پیش آگهی HSE درمان نشده بد بوده و آسیکلوویر نیز داروی انتخابی و نسبتاً غیرتوکسیک است، تا زمانی که تشخیص ثابت شود، شروع سریع آسیکلوویر جهت کاهش مرگ و میر و عوارض توصیه می گردد. با درمان سریع و به موقع، سیر بالینی کوتاه شده و از شدت عوارض بیماری و نیز میزان مرگ و میر کاسته خواهد شد. در صورت رد عفونت هرپس در بیماران مشکوک (با روش PCR روی CSF) می توان از مصرف بی رویه آسیکلوویر و نیز ایجاد مقاومت نسبت به دارو پیش گیری کرد.

#### منابع

1- Whitely RJ., Arvin AM. Herpes simplex virus infections in: Remington JS., Klein JQ. Editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infants, 5th ed. Philadelphia: WBSaund; 2000. P. 354-76.

2- Kohl Steve. Herpes simplex virus in Behrman, Kligman, Jenson. Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WBSaunders; 2000. P. 968-72.

3- Overall JC. Viral infection of the fetus and neonates/Sheldon L. Caplan JR. Human herpes vius In: Feigin RD&Cherry JD. Textbook of ped Inf Dis. 4th ed. Philadelphia: WBSaunders; 1998. P. 856-92/1711-13.

4- Martin S., Hirsch. Herpes simplex virus in: Mandel GI Bennet and Doblin R. Principles and

- 24- Todd Pritz MD., Robin R Hemphill, Fransisco Talavera-Herpes simplex encephalitis. *Medicine* 2002 September; 10: 1-11.
- 25- Aurslius E., Ehrhart K., Storch-Hagenlocher B. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by PCR of CSF. *lancet* 1991; 337: 189-92.
- 26- Whitley RJ., Lakeman F. Herpes simplex virus infection of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 1995 Feb; 20(2): 414-20.
- 27- Puchhammer SE., Ehrhart K., Storch-Hagenlocher B. Establishment of PCR for the early diagnosis of herpes simplex encephalitis. *J Med Vir* 1990; 32: 77-8.
- 28- Troendle AJ., Ehrhart K., Storch-Hagenlocher B. Rapid diagnosis of herpes simplex encephalitis by using the PCR. *J Pediatr* 1993; 123: 376.
- ۲۹- مختاری - آزاد، طباطبای - اسقایی. بررسی مقدماتی شیوه هرپس سیمپلکس از طریق پی سی آر در مایع نخاع بیماران مبتلا به آنسفالیت در تهران، مجله بیماری‌های عفونی و گرمسیری ایران ۱۳۷۸، شماره ۱۰، سال چهارم، صفحه: ۱۹-۲۶.
- 30- Atkins JT. HSV PCR for CNS infections: pearls and pitfalls, *Pediatr infect dis J* 1999 sep; 18(9): 823-4.
- 31- Baringer JR., Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann Neural* 1994 Dec; 36(6): 823-9.
- 32- Cinque P., Cleator GM., Weber T. The role of laboratory investigation in the diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis a consensus report. The EU Concerted Action on virus Meningitis and encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 Oct; 61(4): 339-45.
- 14- Mc Grath N., Anderson NE., Croxson MC., Soong SJ., Linneman C Jr. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Sep; 63(3): 321-615.
- 15- De Tiede X., Heron B., Lebon P, Ponsot G, Rozenberg F. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases. *Clin Infect Dis* 2003 May 15; 36(10): 1335-9.
- 16- Schlesinger Y., Buller RS., Alford CA Jr., Brunstrom JE., Soong SJ., Linneman C Jr. Expanded spectrum of herpes simplex encephalitis in childhood. *J Pediatr* 1995 Feb; 126(2): 234-41.
- 17- Skoldenberg B. Herpes simplex encephalitis. *Scan J Infect Dis Suppl* 1996; 100: 8-13.
- 18- Whitley RJ., Cobbs CG., Soong SJ., Linneman C Jr., Alford CA Jr. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation and outcome NIAD Collaborative Antiviral Study Group. *JAMA* 1989 Jul 14; 262(2): 234-9.
- 19- Whitley RJ. Viral encephalitis. *N Engl J Med* 1990 Jul 26; 323(4): 242-50.
- 20- Harrison NA., MacDonald BK., Scott G., Kapoor R. Atypical herpes type 2 encephalitis associated with normal MRI imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Jul; 74(7): 974-6.
- 21- Whitley RJ., Soong SJ., Linneman C Jr., Alford CA Jr. Herpes simplex encephalitis. *Clinical Assess, JAMA* 1982 Jan 15; 247(3): 317-20.
- 22- Lopez-Gomez M., Lopez-Ruz MA, Jimenez-Alonso J. High level of adenosine deaminase in a patient with herpetic encephalitis and initial negative PCR results, *Clin Infect Dis* 2003 Jul 1, 37(1): 147-8.
- 23- Wildemann B., Ehrhart K., Storch-Hagenlocher B., Aurslius E., Linneman C Jr. Quantitation of herpes simplex virus type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology* 1997 May, 48(5): 1341-6.

## Detection of Herpes Virus Infection Frequency in Aseptic Meningitis in Children Admitted to Rasoul-e-Akram & Mofid Hospitals

<sup>I</sup>  
\*S. Nourbakhsh, MD  
<sup>IV</sup>  
F. Hosseini, MSc

<sup>II</sup>  
H. Tonkaboni, MD  
<sup>V</sup>  
L. Vahed, MD

<sup>III</sup>  
M. Asghae, MSc  
<sup>VI</sup>  
A. Tabatabaee, MSc

### Abstract

Despite advances in antiviral therapy over the past two decades, herpes simplex encephalitis (HSE) is still a serious illness with significant risks of morbidity and mortality. Mortality rate in untreated and treated patients is 70% and 19% respectively and more than 50% of survivors are left with moderate or severe neurologic deficits. However, with the advent of very sensitive noninvasive diagnostic methodologies, a subset of patients with a milder atypical presentation has been recognized. In this cross-sectional study, the frequency of HSE was described by PCR method in CSF of 71 children with meningoencephalitis who were admitted to pediatric ward of Rasoul-e-Akram and Mofid hospitals. The patients were selected by simple sampling. The most frequent findings on physical examination were fever and mental status abnormalities and meningismus was uncommon. The age of the studied patients with ME was  $4.83 \pm 3.5$  (Range 1-15y) and male to female ratio was 42/29. HSV-PCR were positive in 5.6% and negative in 93% of patients. PCR is a fast and relatively simple in vitro method used to detect very few numbers of viruses in clinical specimens by means of a biochemical process that replicates minute quantities of viral DNA until detection is possible. No pathognomonic clinical findings were associated with HSE. Empiric treatment of patients with suspected HSE is recommended until a firm diagnosis is confirmed, since acyclovir is a relatively nontoxic drug and the prognosis for untreated HSE is so poor.

**Key Words:** 1) PCR 2) Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV1)  
3) HSE (Herpes Simplex Encephalitis)  
4) Meningoencephalitis (ME)

*This article is a summary of the thesis by L. Vahed, MD for the degree of specialty in Pediatrics under supervision of S. Nourbakhsh, MD and consultation with A. Tabatabaee, MSc, 2003.*

**I)** Assistant Professor of Pediatric Infectious Diseases. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)

**II)** Assistant Professor of Pediatric Neurology. Mofid Children Hospital. Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**III)** MSc in Virology. Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**IV)** MSc in Statistics. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**V)** Resident of Pediatrics. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

**VI)** MSc in Laboratory Sciences. Faculty Member of Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.