

تعیین فراوانی و میزان پاسخ به درمان ضایعات چشمی در کودکان مبتلا به انواع عفونت‌های داخل رحمی (سایتومگالوویروس و توکسوپلاسموزیس): گزارش کوتاه

چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۴/۱۱ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۴/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۹/۲۰ آنلاین: ۱۳۹۷/۰۹/۳۰

زمینه و هدف: عفونت‌های داخل رحمی منجر به درگیری ارگان‌های مختلف بدن جنین از جمله چشم می‌شود. تعیین فراوانی و پاسخ بالینی ضایعات چشمی به داروهای اختصاصی در شیرخواران مبتلا به عفونت‌های مادرزادی توکسوپلاسمما و سایتومگالوویروس هدف این مطالعه بود.

روش بررسی: این مطالعه کوهورت تاریخی از مهر ۱۳۹۰ تا آبان ۱۳۹۶، در بخش کودکان و چشم، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) تهران انجام شد. بیماران شامل ۷۸ شیرخوار با عفونت داخل رحمی (اثبات شده) و درگیری چشمی (کاتاراکت، گلوکوم و رتینیت) بودند. شیرخوارانی که آزمایشات تکمیلی و تشخیصی، معاینات چشمی نداشتند، مراجعه و پیگیری نکردند و درمان موثر دریافت نداشتند، از مطالعه حذف شدند. سه نفر فوت کردند. در نهایت ۳۷ بیمار (۲۵ سایتومگالوویروس و ۱۲ توکسوپلاسمما) وارد مطالعه و تا یک سال پاسخ بالینی ضایعات چشمی ارزیابی شد.

یافته‌ها: از ۱۲ توکسوپلاسمما، پنج بیمار درمان کامل و چهار مورد پاسخ بالینی مناسب داشتند. از ۲۵ سایتومگالوویروس، ۱۸ بیمار درمان کامل و ۹ بیمار پاسخ بالینی مناسب داشتند.

نتیجه‌گیری: ضایعات چشمی در ۸۰٪ موارد توکسوپلاسمما و ۵۰٪ سایتومگالوویروس بهبود یافتند.

کلمات کلیدی: سایتومگالوویروس، شیرخواران، عفونت‌ها، ضایعات چشمی، توکسوپلاسموز، رحم.

ثمیله نوربخش^{۱*}

فهیمة احسانی پور^۱

نیوشا مسئله‌گویان^۲

۱- گروه بیماری‌های عفونی کودکان، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۲- گروه کودکان، بیمارستان رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، خیابان نایش، بیمارستان رسول اکرم (ص)، طبقه ۴، گروه بیماری‌های عفونی کودکان.

تلفن: ۶۶۵۲۵۳۲۸-۰۲۱

E-mail: samileh_noorbaksh@yahoo.com

مقدمه

شیوع آنتی‌بادی ضد توکسوپلاسمما در زنان باروری در هر کشور و حتی نواحی مختلف یک کشور متغیر است.^{۱-۴} تابلوی کلاسیک توکسوپلاسموز مادرزادی شامل تب، هیدروسفالی، میکروسفالی، هپاتواسپلنومگالی، یرقان، تشنج، کوریوریتیت، کلسیفیکاسیون مغزی و افزایش پروتیین و پلئوسیتوز منونوکلوثر در مایع مغزی-نخاعی است.^۵ به نظر می‌رسد احتمال ابتلا به توکسوپلاسموز مادرزادی در ایران در مقایسه با آمریکا بسیار بالاتر و در حدود ۶۰ تا ۸۰ برابر آن می‌باشد.^۶ براساس مطالعات انجام‌شده در ایران مانند سایر کشورها، از شایع‌ترین عفونت‌های داخل رحمی سایتومگالوویروس است. مطالعات پیشین ما در مجتمع رسول اکرم (ص) با هدف اسکرینینگ نوزادان در بدو تولد نشان داد که سایتومگالوویروس بسیار شایع اما علائم خفیف‌تری نسبت

عفونت‌های مادرزادی (داخل رحمی) که از آن تحت عنوان تورچ (TORCH) نام برده می‌شود در هر کشور اهمیت زیادی از نظر کنترل پیش و تشخیص پس از تولد دارد. باوجود مصرف وسیع واکسن‌های مفید جهت کنترل عفونت‌های شایع دوران کودکی حتی در کشورهای توسعه‌یافته هنوز عفونت‌هایی مانند سایتومگالوویروس، هرپس و سایر ویروس‌های تنفسی یا انگل‌هایی مانند توکسوپلاسموز قابل کنترل نیستند و قادر به ایجاد سندرم تورچ در نوزادان می‌باشند. شیوع سایتومگالوویروس در جهان بین ۴۰ تا ۱۰۰٪ است. توکسوپلاسمما از عوامل مهم عفونت داخل رحمی در نوزادان است.

ایجادکننده ضایعات چشمی و بررسی مشکلات سیستمیک دیگر در کودک، به درمانگاه کودکان ارجاع داده شدند و در نهایت در برخی از بیماران تشخیص عفونت داخل رحمی داده شد. ۷۸ مورد تورچ که ۳۷ نفر از آن‌ها تورچ با ضایعه چشمی داشتند انتخاب شدند. ۲۵ نفر تورچ با ضایعه چشمی سایتومگالوویروس و ۱۲ نفر تورچ با ضایعه به علت عدم رضایت والدین و یا شدت بیماری مغزی و نامیدی والدین از بهبود کامل، به جز اقدامات حمایتی مانند گذاشتن شانت مغزی و یا معالجه مشکلات قلبی و یا کاشت حلزون درمان ضد ویروسی نشدند. این مطالعه به اصول هلسینکی پایبند بوده و در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات عفونی کودکان وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران مطرح با کد ۹۳۲۱۱۶۵۰۰۱. ۱۳۹۶. مورد تایید قرار گرفته است. همچنین داده‌های مربوط به تمامی افراد نزد پژوهشگران محفوظ ماند. اقدامات انجام شده پس از دریافت رضایت آگاهانه از والدین بوده و برای تشخیص و درمان بیماران ارجاعی لازم و بسیار کمک‌کننده بود. در نهایت فراوانی برای متغیرها کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی طبقه‌ای به صورت درصد بیان شد. مقایسه بین متغیرهای کمی توسط Student's t-test انجام گرفت. مقایسه بین متغیرهای کیفی نیز با استفاده از Chi-square test و یا Fisher's exact test انجام گردید. برای تجزیه و تحلیل آمار داده‌ها از SPSS software, version 18 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) استفاده شد. سطح معنادار کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۳۷ کودک با ضایعات چشمی ناشی از تورچ درمان و مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۳ مورد پاسخ به درمان اختصاصی داشتند و ۲۴ کودک به درمان پاسخ ندادند. از ۱۲ کودک با توکسوپلاسمای چشمی، فقط پنج نفر درمان را ادامه دادند که در چهار (۸۰٪) پاسخ بالینی مناسب مشاهده شد، اما یک بیمار (۲۰٪) با وجود درمان، بهبودی آشکاری نداشت. از ۲۵ شیرخوار با درگیری چشمی ناشی از عفونت داخل رحمی سایتومگالوویروس فقط ۱۸ نفر درمان را ادامه دادند که ۹ نفر پاسخ بالینی مناسب داشتند و ۹ بیمار باقیمانده با وجود درمان ضد ویروسی، بهبودی آشکاری نداشتند. یک نفر پس از درمان

به سایر علل تورچ دارد.^۸ در ایران غربالگری توکسوپلاسمای هنوز انجام نشده است، در حالی که بروز توکسوپلاسموز برای توجیه غربالگری روتین بسیار زیاد است. غربالگری پیش از زایمان می‌تواند به شناسایی مادران حساس به عفونت کمک کند. غربالگری برای حضور آنتی‌بادی‌ها امکان پیشگیری اولیه از عفونت توکسوپلاسموز را فراهم می‌کند که در آن عادات غذایی و شیوه‌های بهداشتی به روشنی به عنوان عوامل خطر شناخته شده است.^۹ نتایج مطالعه اخیر نشان داد، فراوانی ایمونوگلوبولین G و M مثبت بر ضد توکسوپلاسمای به ترتیب ۴۴/۱ و ۱٪ بود که در مقایسه با مادران کمتر است. در تمام موارد، واکنش زنجیره‌ای پلیمرز مایع مغزی-نخاعی، منفی بود. شایع‌ترین علائم عفونت مادرزادی، علائم چشمی (۵۰٪) و مغزی (۵۰٪) بود.^{۱۰} هدف از این مطالعه، تعیین فراوانی و میزان پاسخ به درمان ضایعات چشمی در کودکان مبتلا به انواع عفونت‌های داخل رحمی بود.

روش بررسی

پژوهش کوهورت تاریخی کنونی بر روی تمامی کودکان کمتر از ۲ سال که به درمانگاه و یا بخش چشم مجتمع رسول اکرم (ص) در تهران برای تشخیص و درمان مشکلات چشمی مهم از مهر ۱۳۹۰ تا آبان ۱۳۹۶ مراجعه کرده بودند، انجام شد. کودکانی که دارای ضایعات چشمی ناشی از عفونت‌های داخل رحمی سایتومگالوویروس و توکسوپلاسموزیس اثبات شده بودند، وارد مطالعه شدند. بیمارانی که با وجود بررسی‌های در دسترس به تشخیص نهایی نرسیدند یا آزمایشات تکمیلی و تشخیصی را انجام نداده و برای پیگیری مراجعه نکردند یا برخلاف دستورکار تعیین شده متخصص چشم جهت درمان و یا پیگیری عمل کردند نیز از مطالعه حذف شدند. تمامی بیماران با ضایعات چشمی پیگیری شدند، پیگیری دست‌کم تا ۱ سال در پرونده ثبت شد و نتایج معاینات چشمی در پرونده ثبت و در نهایت مقایسه شد. پس از ارجاع بیماران به گروه کودکان، پر کردن پرسشنامه و معاینات تکمیلی توسط متخصص کودکان با توجه به شرح حال و معاینات بالینی و انجام آزمایشات تکمیلی (در صورت نیاز) و متغیرهای مطالعه، علل احتمالی ایجادکننده ضایعات چشمی مشخص شد. پس از تشخیص محل درگیری چشم در هر بیمار (رتین، گلوکوم، کاتاراکت) برای تشخیص نهایی و تعیین عامل

داشت.^{۱۲} اولین مطالعه سر و اپیدمیولوژی توکسوپلازما در زنان باردار تهرانی نشان داد ۳/۳۴٪ ایمنی پیشین و ۷٪ آنتی‌بادی اخیر (IgM) داشتند که تفاوتی با شیوع ایمنی بر ضد عفونت توکسوپلازما در دهندگان داوطلب خون در ایران نداشته است. در دهندگان خون حدود ۳۵٪ (آنتی‌بادی نوع IgG و IgM به ترتیب ۳۱/۴٪ و ۲/۷۴٪ مثبت بوده است.^{۱۳} در مطالعه متاآنالیز اخیر در ایران نشان داده شد که زنان حامله به‌طور تصادفی ۴۱٪ آنتی‌بادی بر ضد توکسوپلازما داشتند. آنتی‌بادی IgG ۳۴٪ و IgM ۴٪ بود. این مقدار در استان‌های مختلف متفاوت بود. بیشترین ایمنی در قسمت‌های جنوبی ۵۳٪ و کمترین ایمنی در نواحی شرقی ۲۳٪ بود. بیشترین رابطه با سابقه تماس با گربه و اقامت دائمی در آن محل دیده شد.^۹ عفونت توکسوپلازما سموز مادرزادی که ناشی از ابتلای مادر حین بارداری عامل شایع عفونت داخل رحمی معرفی شده است. مطالعه آینده‌نگر توکسوپلازما سموز مادرزادی در ۲۷۰ نوزاد به روی خون بند ناف در بدو تولد انجام شد که IgG در ۴۴٪ و IgM در ۱/۵٪ نوزادان مثبت بود. فقط ۵۰٪ از موارد مثبت IgM علائم چشمی و ۵۰٪ علائم مغزی داشتند.^{۱۰} ضایعات چشمی در ۸۰٪ موارد توکسوپلازما و ۵۰٪ سایتومگالوویروس بهبود یافتند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "تعیین فراوانی و میزان پاسخ به درمان ضایعات چشمی در کودکان مبتلا به انواع عفونت‌های داخل رحمی (سایتومگالوویروس و توکسوپلازما سموزیس)" ارجاع شده از درمانگاه چشم در بیمارستان رسول اکرم در مقطع دکترای تخصصی کودکان در سال تحصیلی ۹۶-۱۳۹۵ و کد ۳۰۸۱ با حمایت مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان دانشگاه علوم پزشکی ایران اجرا شده است.

مراجعه نکرد. عدم پاسخ به درمان سایتومگالوویروس به‌طور عمده در بیمارانی بود که ضایعات مغزی شدید از ابتدای تولد در آن‌ها مشاهده شد. بهترین پاسخ درمان در بیمارانی بود که کاهش شنوایی همراه با درگیری چشم داشتند و درگیری مغزی نداشتند. مقایسه پاسخ بالینی بیماران به داروی ضد ویروسی براساس جنس و سایر علائم به‌علت تعداد کم، قابل مقایسه نبود. درگیری چشمی بین دو گروه با و بدون پاسخ بالینی تفاوتی نداشت (P=۰/۳). میانگین سن بیمارانی که پاسخ بالینی خوب داشتند با گروه بدون پاسخ تفاوت آشکاری نداشت. (P=۰/۷) در مقایسه با ۴/۲±۳/۵ ماه (P=۰/۷).

بحث

عدم پاسخ عفونت سایتومگالوویروس به درمان ضدویروس به‌طور کلی در بیمارانی بود که ضایعات مغزی شدید از ابتدای تولد (که ناشی از شدت و درگیری در ماه‌های ابتدایی جنین است) داشتند. بهترین پاسخ درمان در بیمارانی بود که کاهش شنوایی همراه با ضایعات چشمی بدون درگیری مغزی داشتند. پاسخ بالینی سایتومگالوویروس به داروهای اختصاصی وابسته به درگیری چشمی و سن بیماران نبود. از سوی دیگر عفونت مادرزادی با سایتومگالوویروس یکی از علل شایع در شیرخواران مشکوک به تورچ (عفونت‌های داخل رحمی) بوده است.^{۱۱} در اصفهان مطالعه سایتومگالوویروس نشان داد، از ۱۶۱۷ نوزاد مورد مطالعه هشت نوزاد (۴۹٪) در بدو تولد Polymerase chain reaction (PCR) مثبت اداری داشتند که بیشتر نارس بودند. در سه نفر علائم بالینی موقتی بوده و رفع شد. یک مورد در پیگیری‌های آتی کاهش شنوایی خفیف

References

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17(4):253-76.
2. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17(5):355-63.
3. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac Mde L, Amaral FR, Carvalheiro CG, Aragon DC, et al. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(12):1043-6.
4. James SH, Kimberlin DW. Advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(1):81-5.
5. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):39-42.
6. Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, et al. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG* 2005;112(5):567-74.
7. Noorbakhsh S, Farhadi M, Tabatabaei A, Mohamadi S, Jomeh E. Infection in childhood sensory hearing loss. *Saudi Med J*

- 2008;29(10):1470-4.
8. Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016;56(1):9-18.
 9. Rossi P. Diagnostic kits in parasitology: which controls? *Parassitologia* 2004;46(1-2):145-9.
 10. Noorbakhsh S, Kalani M, Ali Akbari A. prevalence of congenital toxoplasmosis in newborns in two educational hospitals in Tehran Iran. *Arch Dis Childhood* 2014;99:A323
 11. Rhead WJ, Irons M. The call from the newborn screening laboratory: frustration in the afternoon. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(3):803-18, xii.
 12. Ghaemian M, Maraghi SH, Saki J, Pedram M. Determination of antibodies (IgG, IgM) against toxoplasma gondii in patients with cancer. *Iran J Parasitol* 2007;4(2):1-6.
 13. Foroutan-Rad M, Khademvatan S, Majidiani H, Aryamand S, Rahim F, Malehi AS. Seroprevalence of Toxoplasma gondii in the Iranian pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop* 2016;158:160-169.

Determination of the frequency and response to treatment of ocular lesions in children with various types of intrauterine infections (cytomegalovirus and toxoplasmosis): *brief report*

Samileh Noorbakhsh M.D.^{1*}
Fahimeh Ehsanipour M.D.¹
Niussha Masalegooyan M.D.²

1- Department of Pediatric Infectious Diseases, Rasoul Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Pediatrics, Rasoul Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Pediatric Infectious Diseases, 4th Floor, Rasoul Akram Hospital, Niayesh St., Satarkhan Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66525328
E-mail: samileh_noorbakhsh@yahoo.com

Abstract

Received: 02 Jul. 2019 Revised: 09 Jul. 2019 Accepted: 11 Dec. 2019 Available online: 21 Dec. 2019

Background: Intrauterine infections (TORCH) lead to the involvement of various organs of the body of the fetus, including the eye. The aim of this study was to determine the frequency and clinical response of eye lesions to specific drugs, in infants with confirmed TORCH induced ocular lesions.

Methods: This historical cohort study from 2011 to 2017, had done in Pediatrics and Ophthalmology Department of Rasoul Akram Hospital, Tehran, Iran. Cases included; 78 infants with confirmed intrauterine infection (TORCH) with ophthalmologic disorders (glaucoma, cataract, and retinitis), 3 cases died (without any treatment). The cases with incomplete diagnosis, no treatment or without follow-up excluded from study. Out of 74 children with confirmed TORCH induced ophthalmologic disorders, finally 37 children (25 cytomegalovirus, 12 toxoplasma) were treated with specific drugs, and clinical response to treatment was followed-up to 1 year by ophthalmologic examination.

Results: From 12 cases with ophthalmologic disorders due to congenital toxoplasmosis, 5 cases had full treatment, 4 cases had complete response. One case had not any improvement. From 25 cases with congenital cytomegalovirus (CMV), 18 patients continued treatment, 9 cases with complete clinical response, 9 cases had not response to antiviral treatment, indeed most non responder cases had central nervous system involvement from birth. The best response observed in CMV infected cases accompanied with sensory hearing loss (without CNS involvement).

Conclusion: Good clinical response of ophthalmic diseases in 80% of congenital toxoplasma; and 50% of congenital cytomegalovirus infected cases. Probably with initial diagnosis and rapid treatment of cases with TORCH induced ophthalmic disorders (especially cases without CNS involvement) it would lead to stopping ocular lesions.

Keywords: cytomegalovirus, infants, infections, ocular lesions, toxoplasmosis, uterus.