

فراوانی عفونت سایتومگالو ویروس در مایع نخاع کودکان مبتلا به مننگوآنسفالیت: روش PCR

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۱/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۴/۰۵

چکیده

زمینه و هدف: در سال‌های اخیر مواردی از فعال شدن مجدد سایتومگالو ویروس در بیماران بدهال بدون سابقه نقص ایمنی گزارش شده است. هدف اصلی تعیین فراوانی عفونت CMV (به روش PCR) در مایع نخاع مبتلا به مننگوآنسفالیت بستری در بخش‌های کودکان بود. **روش بررسی:** مطالعه مقطعی، روش نمونه‌گیری آسان در طی دو سال بود. ۱۳۲ بیمار مننگوآنسفالیت بستری در بخش‌های کودکان رسول اکرم و مفید انتخاب شدند. جستجوی دی‌ان‌ای سایتومگالو ویروس با روش PCR کیفی در مایع نخاع انجام شد. **یافته‌ها:** سن بیماران: پنج ماه تا ۱۳ سال، میانه سنی دو سال انحراف معیار $\pm 3/7$ سال بود. (۶۵٪/۶۵٪)۱۷ پسر، (۳۴٪/۴۵٪)۴۵ دختر. تشنج ۴٪/۹۴٪ (۷۷ نفر)، میزبانی ۸٪/۱۸٪ (۲۵ نفر)، کاهش سطح هوشیاری ۷٪/۳۷٪ (۴۷ نفر)، ضایعات عصی ۹٪/۱۵٪ (۱۳۲ نفر) و DNA-HSV در ۳٪/۵٪ (۷ نفر) کودکان مثبت بود. مایکو پلاسمما، از ۹ مورد DNA-CMV در ۱٪/۱۵ (۲ نفر) و DNA-HSV در ۳٪/۵٪ (۷ نفر) کودکان مثبت بود. شیرخوار پنج ماهه با اختلال تکاملی، میکروسفالی، تشنج‌های مکرر، دختر یک ساله با آتروفی مغزی، هیدروسفالی پیشرونده و شانت مغزی نتیجه‌گیری: افتراق مننگوآنسفالیت ناشی از هرپس ویروس‌ها از سایر آنسفالیاتی‌ها بر اساس علایم بالینی مشکل است. سایتومگالو ویروس با ۱٪/۵ از هرپس سیمپلکس تیپ یک با ۵٪/۳ شیوع کمتری دارد. چون سایر هرپس ویروس‌ها (مانند واریسلا و هرپس انسانی تیپ دو، هرپس زوسترا، ابشتین ویروس، هرپس ۶ و ۷ و ۸) در مننگوآنسفالیت‌های کودکان نقش دارند استفاده از روش جدید سریع، حساس و مطمئن PCR مولتی پلکس تکالوله‌ای توصیه می‌شود. تشخیص سریع و درمان زودرس برای کاهش مرگ و میر در مننگوآنسفالیت لازم است.

کلمات کلیدی: PCR، سایتومگالو ویروس، مننگوآنسفالیت

*شمیله نوربخش^۱

^۲آذردخت طباطبایی^۲

^۳مصطفور پرورش^۳

^۴حسن تنکابنی^۴

۱- گروه عفونی کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان

۲- گروه میکروب‌شناسی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان

۳- گروه جراحی مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان

دانشگاه علوم پزشکی ایران

۴- گروه اعصاب کودکان، بیمارستان مهدی، دانشگاه شهید بهشتی

*نویسنده مسئول، تهران، ستارخان، نیایش، ستارخان نیایش مجتمع رسول اکرم (ص) طبقه هشتم / مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان تلفن: ۶۶۵۱۶۰۴۹ email: samileh_noorbakhsh@yahoo.com

مقدمه

عفونت‌های بدون علامت، عفونت حاد در افراد سالم عفونت‌های چنینی و نوزادان (ستدرم Torch)، عفونت در افراد مبتلا به نقص ایمنی و عفونت منتقله از طریق پیوند عضو می‌شود. عفونت اولیه CMV معمولترین عفونت در خلال حاملگی است که ممکن است شکلهای طولانی‌تر در رشد عصبی حدوداً ۱۰٪ تا ۲۰٪ موارد ایجاد کند. یافته‌های بالینی این بچه‌ها IUGR و میکروسفالی و از دست دادن شناوری و بینایی و تاخیر رشد و عقب افتادگی مادرزادی و مشکلات مختلف دیگری می‌باشد. بیشتر شیرخوارانی که به طور مادرزادی با ۱۰٪ نوزادان متولد شده در ایالات متحده دچار CMV دچار عفونت می‌شوند فاقد علامتند. تا ۱۷٪ این شیرخواران ممکن است بعداً کری یک طرفه یا دوطرفه و شکل تکامل عصبی داشته باشند.^{۱-۷} حدود ۱٪ نوزادان متولد شده در ایالات متحده دچار

هرپس ویروس‌ها (Herpes viruses) از عوامل نسبتاً شایع عفونت در کودکان بوده و بیماری‌های سیستمیک ایجاد می‌کنند. اما گرفتاری سیستم عصبی با انواع هرپس ویروس‌ها مهمترین تظاهر آن است. هرپس ویروس تیپ I (HSV1) یکی از عوامل غیرشایع منزليست آسپتیک اما از مهمترین و شایع‌ترین عوامل آنسفالیت کشنده اسپورادیک با شیوع هفت تا ۱۰٪/۵ موارد مطالعه شده است.^۱ از انواع هرپس ویروس‌های شایع، عفونت CMV است. در افراد مبتلا به نقص ایمنی این عفونت می‌تواند کشنده باشد.^۱ علاوه بر عفونت اولیه با این ویروس، فعل این عفونت قبلی هم می‌تواند علایم بیماری را به وجود آورد.^{۲-۶} CMV نوعی هرپس ویروس است که موجب

ویروس‌ها در ایجاد مننگوآنسفالیت‌های کودکان اطلاع دقیقی در دست نیست. هدف مطالعه فعلی تعیین فراوانی عفونت CMV با دقیق‌ترین روش ممکن (PCR) در مایع نخاع کودکان کمتر از ۱۴ سال مبتلا به مننگوآنسفالیت بستری در بخش‌های کودکان است.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی بروی مایع نخاع به دست آمده از ۱۳۲ کودک کمتر از ۱۴ سال مبتلا به مننگوآنسفالیت، بستری در بخش‌های کودکان بیمارستان رسول اکرم و مفید (۱۳۸۶-۱۳۸۴) با روش نمونه‌گیری آسان انجام شد. با نظر پزشک معالج در ابتدا، از کودکانی که معیارهای تشخیصی به نفع مننگوآنسفالیت آسپتیک داشتند پرسشنامه (فرم ضمیمه) پر شده و نتایج معاینات بالینی به ویژه مربوط به سیستم عصبی ذکر می‌گردید. معیارهای تشخیص مننگوآنسفالیت آسپتیک شامل: تب توام⁺ یکی از علایم (تهوع استفراغ، سردرد، تشنج، خواب آلودگی، کاهش سطح هشیاری)، وجود علایم گرفتاری سیستم عصبی مرکزی در هنگام ورود شامل علایم منژه مثبت (سفتی گردن، کرنیگ و بروذنسکی)، افزایش فشار داخل جمجمه، یافته‌های عصبی غیرطبیعی و مانند آن بود. معیارهای خروج بیماران شامل مثبت بودن کشت باکتریایی (از خون، مایع نخاع یا سایر نواحی استریل بدن)، تغییرات مایع نخاع به نفع منژه مثبت باکتریال، وجود سایر بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی به جز مننگوآنسفالیت آسپتیک مانند خونریزی مغزی، تومور یا بیماری‌های دیگر سیستم عصبی مرکزی، موارد نقص ایمنی شناخته شده بود. با نظر پزشک معالج بیمارانی که نیاز به انجام پونکسیون مایع نخاع داشتند مشخص شده و سپس با قیمانده مایع نخاع به دست آمده از بیمار در لوله استریل به آزمایشگاه تحقیقاتی بیمارستان رسول اکرم منتقل و تا زمان انجام آزمایش در فریزر رمن‌های ۸۰ درجه نگهداری شد. در نهایت برای تعیین ژنوم CMV با روش کیفی PCR بر روی مایع نخاع بیماران انجام گرفت. ابتدا با استفاده از کیت جداسازی DNA به روش کیفی NucleoSorb; PCR template qualitative PCR تعیین ژنوم سایتومنگالو ویروس با استفاده از پرایمر طراحی شده شرکت انگلیسی بود. United PrimerDesign; Kingdom میانگین و انحراف‌معیار برای متغیر سن و برای متغیرهای کیفی مانند جنس و کاهش سطح هشیاری PCR مثبت از شاخص در

CMV هستند این میزان در کشورهای در حال توسعه بیشتر است: عفونت کسب شده پری ناتال CMV، می‌تواند باعث پنومونی تاخیری و شدید شود و با پیشرفت دیسپلазی برونکوپولمونری در شیرخواران پرهماچور همراه باشد. این عفونت‌ها، به نظر نمی‌رسد باعث شکل تکامل یا کری شود^{۱۰} در بعضی مقالات اخیر نتیجه‌گیری شده که احتمالاً در کودکان بدون نقص ایمنی شناخته شده، متعاقب عفونت نهفته داخل رحمی، CMV در سیستم عصبی مرکزی مجدد افعال شده و منجر به علایم بالینی متعدد مانند تشنج‌های مقاوم، همی مکالنسفالی وغیره گردد.^{۳-۵} سالانه ۳۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ بچه با عفونت مادرزادی CMV متولد می‌شود از این بچه‌ها، تا ۱۰٪ بیماری انکلوزیون سیتومنگالیک کلاسیک، شدید دارند ۵٪ دیگر درگیری آسپتیکی مانند بزرگی وانتریکول، لوکومالاشیای پری ونتریکولار، مالفورماسیون‌های کیستیک پری ونتریکولربا یا بدون کلسیفیکاسیون، استرایسم، آتروپسی اپتیک، استئیت استخوان‌های بلند که به وسیله استریاهای ظریف افقی متافیزیال مشخص شده است، ترومبوسیتوپنی گذران و منفرد و پتشی، واکولیت پوستی، آنمی همولیتیک، آسیت و هپاتیت مزمن خواهند داشت.^{۴-۸} در سال‌های اخیر مواردی از فعل شدن مجدد این ویروس در سیستم عصبی مرکزی بیماران بد حال غیر مبتلا به نقص ایمنی حتی در بالغین گزارش شده است.^۷ مرتالیتی بالای مننگو-آنسفالیت‌های ایجاد شده توسط انواع هرپس ویروس‌ها و عوارض احتمالی آن اهمیت تشخیص سریع ویروس را مطرح می‌کند. درمان موارد فعل عفونت سایتومنگالو ویروس در کودکان با داروهای آنتی‌ایرال مناسب (گان‌سیکلولویر) می‌تواند از پیشرفت بیماری جلوگیری نموده و سیر پیشرونده آن را متوقف کند.^{۹-۱۱} در حال حاضر روش تشخیص DNA-PCR نسبتاً سریع و در دسترس می‌باشد.^{۱۲-۱۵} در کشورهای در حال توسعه مانند ایران احتمالاً سن ابتلا به CMV کمتر از کشورهای توسعه یافته است. طبق مطالعات قبلی در مادران حامله تهران، میزان ایمنی اولیه به ویروس حدود ۹۰٪ تا ۱۰۰٪ می‌باشد.^{۱۶} شیوع عفونت CMV در کودکان ایرانی بالا و یکی از عوامل مهم تورچ و کاهش شنوایی در کودکان می‌باشد.^{۱۷-۱۸} این ویروس به صورت نهفته در بدن باقی می‌ماند و می‌تواند در هر سنی فعال شود. به جز دو مطالعه‌ای که از نظر هرپس سیمپلکس در تهران انجام شده است^{۱۹-۲۰} و یک مطالعه نقش اریون در مننگوآنسفالیت‌های کودکان^{۲۱} از میزان فراوانی سایر ویروس‌ها و انواع دیگر هرپس

تکاملی و میکروسفالی و تشنج‌های مکرر از بدو تولد که مجدداً به علت تشنج و تب بستری شد. کودک دختر یک ساله با آتروفی مغزی واضح، به علت هیدروسفالی پیشرونده شانت مغزی گذاشته شد.

بحث

بیماران ما به علت وجود علایم اولیه تب، کانفیوژن-یافته‌های نورولوژیک غیرطبیعی و CSF غیرطبیعی با تشخیص اولیه مننگوآنسفالیت بستری شدند. در تمام این بیماران به علت ظن بالینی، مننگوآنسفالیت گروه هرپس ویروس‌ها مطرح می‌شد. یافته‌های کلینیکی پاتوگنومونیکی وجود نداشت که سایر بیماری‌های نورولوژیک با تظاهرات بالینی مشابه مثل آبسه مغز، تومور مغزی را در ابتدا افتراق دهیم مگر معاینات و انجام تصویربرداری دقیق و استفاده از تست‌های تشخیصی کاملاً اختصاصی بسیاری از بیماری‌های سیستم عصبی تظاهرات گمراهنده مشابه مننگوآنسفالیت ناشی از این ویروس را تقلید می‌کرد. تعداد زیادی از بیماران در ۳-۲ روز اول بیماری با انجام آزمایشات تکمیلی و آزمایشات پاراکلینیکی تعداد دیگری از بیماران هم در نهایت به علل مثبت شدن کشت خون و کشف سایر علل مانند عوامل باکتریال و یا ویروسی‌های دیگر کنار گذاشته شدند. تعداد موارد مثبت با PCR معمولی برای سایتومگالو ویروس فقط در ۱/۵٪ (۲ نفر) بیماران ما دیده شد. تعیین شیوع فصلی و سنی موارد مبتلا به سایتومگالو ویروس به علت کم بودن نمونه امکان‌پذیر نبود. سایتومگالو ویروس در مقایسه با هرپس ویروس تیپ یک که در ۰/۵٪ (۷ نفر) موارد دیده شد شیوع کمتری داشت. متاسفانه سایر خانواده هرپس ویروس‌ها به خصوص واریسلا، هرپس نوع ۶ و ۷ و اپشتاین بار ویروس (EBV) در مطالعه فعلی ارزیابی نشد که در آینده لازم به پی‌گیری است. چون با روش معمولی PCR (کیفی) فقط دو مورد مورد CMV-DNA مثبت شد استفاده از روش دقیق‌تر و کیفی PCR - Real time نتایج مثبت ما را افزایش خواهد دهد.^{۱۱-۱۳} در مقایسه با مطالعات خارجی، نتایج مطالعه ما با مطالعه یونان^{۱۲} که موارد سایتو-مگالوویروس حدود ۱/۵٪ بود، مشابهت دارد. در آن برسی علایم بالینی بیماران آنسفالیت، منزئت و مننگوآنسفالیت بود نمونه مایع نخاع ۸۶ بیمار با روش مولتیلکس PCR تک لوله‌ای انجام شد. ۵۰٪ نمونه‌های نسجی آلوده به هرپس ویروس‌ها بود. در مجموع ۹ مورد (۱۰/۵٪) مثبت بود که سه مورد آنسفالیت‌ها (۳/۵٪) هرپس

صد استفاده شد. این طرح بعد از تایید در کمیته اخلاق مرکز تحقیقات عفونی کودکان انجام گرفت از یک سو بیماران انتخاب شده بستری بوده و به علت بدی حال عمومی و نظر پزشک مسئول جهت تشخیص قطعی و تصمیم‌گیری در نوع درمان نیاز به LP داشتند. در تمامی بیماران بعد از گرفتن رضایت کتبی از والدین پونکسیون مایع نخاع انجام شد. انجام CMV PCR بدون هزینه‌ای برای بیماران انجام می‌شد. این تست به تشخیص بیماری کمک نموده و چه بسا باعث درمان آنها نیز می‌گردید. جهت رد سایر علل مننگوآنسفالیت مانند اریون، سرخجه، آبله‌مرغان و سرخک که از علل شایع مننگوآنسفالیت کودکان هستند، امکانات کافی وجود نداشت. عدم انجام مطالعات تکمیلی شامل MRI، EEG و CT در تمام بیماران (ناشی از مسائل مالی) از محدودیت‌های طرح بود.

یافته‌ها

۱۶۹ بیمار به علت توام بودن تب و علایم عصبی به نفع مننگوآنسفالیت پذیرش شدند. بعد از معاینات و اقدامات تشخیصی دقیق حذف بیماران صورت گرفت و در نهایت ۱۳۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. در ۱۲۲ کودک با تشخیص "مننگوآنسفالیت آسپتیک با اتیولوژی نامشخص" که مورد بررسی نهایی قرار گرفتند: سن بیماران بین ۱۲ ماه تا ۱۳ سال، دامنه ۱۲ سال با میانه سنی دو سال و انحراف میانگین ۳/۷±۰/۶۵٪ (۹/۶۵٪ از بیماران پسر و ۱/۳۴٪ دختر بودند). ۱۷٪ (۱۷٪ نفر) در فصل بهار و ۲۵٪ (۲۵٪ نفر) در فصل تابستان، ۴۸٪ (۴۸٪ نفر) در فصل پاییز و ۱۰٪ (۳۳٪ نفر) در فصل زمستان بستری شدند. علایم بالینی: تشنج ۷۷٪ (۷۷٪ نفر)، در ۷۶٪ (۷۰٪ نفر) بیماران، تغییرات مایع نخاع به نفع منزئت در ۳۷٪ (۴۷٪ نفر)، کاهش سطح هوشیاری در ۱۸٪ (۱۸٪ نفر)، اضافات شامل فلیچ اعصاب محیطی، افزایش فشار داخل مغزی و یا کاهش بینایی و شنوایی و هر گونه مشکل عصبی دیگر در ۹٪ (۹٪ نفر) کودکان مشاهده شد. از مایع نخاع ۱۱ بیمار DNA استخراج گردید. دو مورد مایکو پلاسمما حذف شد. در ۹ مورد باکیت اختصاصی DNA-CMV بررسی شد. با روش CMVDNA-PCR در مایع نخاع فراوانی نسبی ۱/۵٪ (۲/۱۳٪ نفر) و برای DNA-HSV: در مایع نخاع فراوانی نسبی ۰/۵٪ (۰/۵٪ نفر) بود. ۹ مورد مثبت DNA-CMV در مایع نخاع یک شیرخوار پنج ماهه پسر با علایم اختلال

ویروسی می باشد.^{۹-۱۱} حساس ترین روش غیرتهاجمی جهت تشخیص انواع آنسفالیت های هرپسی اثبات وجود DNA ویروس در مایع مغزی نخاعی (CSF) با استفاده از روش PCR است.^{۱۲-۱۵} Noriis و همکارانش نشان دادند که پیش آگهی آنسفالیت های گروه هرپس ویروس های درمان نشده بد است.^۸ گان سیکلوفیر برای سایتو مگالو ویروس^۹ و اسیکلوفیر برای هرپس انسانی و واریسلا مفید است.^{۱۰,۱۱} هر دوی این داروها انتخابی و نسبتاً غیر توکسیک هستند. زمانی که تشخیص اثبات گردید^{۱۲,۱۳} شروع سریع داروها منجر به کاهش مورتالیتی و موربیدیتی می گردد. با درمان سریع و به موقع سیر بالینی کوتاه شده و از شدت عوارض بیماری جلوگیری و میزان مرگ و میر نیز کاهش خواهد یافت.^{۱۰} در صورت رد عفونت هرپس در بیماران مشکوک (با روش PCR بروی CSF) می توان از مصرف بسیاره آسیکلو ویر ممانعت به عمل آورده و از ایجاد مقاومت به دارو نیز پیشگیری کرد.^{۱۰} اخیراً استفاده از روش "مولتی پلکس PCR" تک لوله‌ای^{۱۰} متداول شده که بسیار حساس بوده و می تواند به طور همزمان تمامی هرپس ویروس ها را در نمونه مایع نخاع بیماران مشخص نماید. این روش با 40 سیکل می تواند روش سریع، مطمئن و آسان و غیرتهاجمی برای تشخیص هرپس ویروس ها با هدف درمان زودرس ضد ویروسی باشد.^{۱۲-۱۵} افتراق منگوآنسفالیت ناشی از هرپس ویروس ها از سایر موارد آنسفالوپاتی ها و آنسفالیت های غیر هرپسی، بر اساس علایم بالینی در بدو بستری بیماران مشکل بوده و نیاز به معاینات، تصویربرداری دقیق و استفاده از تست های اختصاصی آزمایشگاهی فراوانی دارد. ما توانستیم از مایع نخاع 132 کودک مبتلا به منگوآنسفالیت با اتویولوژی نامشخص مجموعاً در 9 نفر (۹ نفر) هرپس ویروس ها را جدا کنیم. سایتو مگالو ویروس با فراوانی نسبی $1/5$ ($2/132$ نفر) از هرپس سیمپلکس تیپ I با فراوانی نسبی $0/5$ ($7/132$ نفر) شیوع کمتری دارد. چون علاوه بر این دو ویروس مورد بررسی سایر هرپس ویروس ها مانند واریسلا و هرپس انسانی تیپ II، هرپس زوستر، ابشتاین ویروس، احتمالاً هرپس 6 و 7 و 8 در منگوآنسفالیت های کودکان نقش دارند که در مطالعه فعلی ارزیابی دقیق محدود نبود اما لازم است در آینده انجام شود. استفاده از روش سریع، مطمئن و آسان و غیرتهاجمی برای تشخیص هرپس ویروس ها مانند "PCR" مولتی پلکس تک لوله‌ای^{۱۰} با حساسیت بالا در سال های اخیر توانسته به طور همزمان انواع هرپس ویروس ها را در نمونه مایع

یک، در منتظریت ها ویروس واریسلا در چهار بیمار ($4/6$) و هرپس دو و سایتو مگالو ویروس در یک نوزاد ($1/1$) نوزاد جدا شد. هیچ مورد برای ویروس اپشتاین بار مثبت نبود. عفونت توان با هرپس ویروس ها دیده نشد. نتایج مطالعه فرانسوی^{۱۳} هم مشابه مطالعه فعلی بود. در HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6 را در 141 بیمار (180 نمونه مایع نخاع) مطالعه کردند. با بررسی PCR عام فقط در مایع نخاع بیماران شش مورد مثبت بود. با PCR هدف دار 25 نمونه ($13/9$) مثبت شد. که متعلق به 18 بیمار ($12/1$) بود. این مطالعه هم مشابه مطالعه ما نتیجه گیری گردید که به جای "PCR عام" استفاده از نوع هدف دار می تواند حساسیت بیشتری داشته باشد. در مقایسه با سایر مطالعات کشوری، این مطالعه در گروه سنی کودکان می باشد. در کودکان ایرانی، هنوز مواردی مانند اریون، سرخجه، آبله مرغان و سرخک که از علل منگوآنسفالیت می باشند به طور نسبی دیده می شوند. به همین دلیل احتمال فراوانی هرپس ویروس ها در کل منگوآنسفالیت های کشور ما کمتر خواهد بود. مطالعه دیگر هرپس ویروس تیپ I در کودکان مبتلا به منگوآنسفالیت^{۱۹} HSV-1 در 7% موارد دیده شد که از مطالعه فعلی $0/5/7$ بیشتر بود. نسبت انسفالیت هرپسی هر دو مطالعه در ایران، از میزان ذکر شده در مراجع $20-10\%$ (از کل منگوآنسفالیت های ویروسی) کمتر است.^۱ احتمال اختلاف ناشی از آن است که مطالعات مراجع خارجی بزرگسالان را هم شامل می شده است. چون در بزرگسالان سایر ویروس ها نقش کمتری دارند. بنابراین، اختلاف قابل توجیه و نتایج فعلی قابل قبول است. با روش معمولی PCR (عام) فقط دو مورد CMV-DNA مثبت شد. مسلماً استفاده از روش دقیق تر و کیفی Real time-PCR نتایج مثبت ما را افزایش خواهد دهد.^{۱۱-۱۳} قبل از قرار گرفتن واکسن اریون در برنامه واکسیناسیون کشوری (سال 1382)، مطالعه ای با هدف تعیین نقش اریون در منگوآنسفالیت کودکان انجام شد.^{۲۱} IgM اختصاصی بر علیه اریون در 60% کودکان مبتلا به منگوآنسفالیت آسپتیک مشاهده شد. این مطالعه موید شیوع نسبتاً بالای اریون در کودکان (قبل از واکسیناسیون) بود. احتمالاً در حال حاضر به علت استفاده وسیع از واکسن نقش اریون در منگوآنسفالیت کودکان رو به کاهش است. در مطالعه فعلی بررسی سرولوژی اریون در بیماران انجام نگرفت. هدف از تشخیص سریع عفونت سایتو مگالو ویروس درمان زودرس با داروهای اختصاصی ضد

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب در "مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی کودکان" وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران می‌باشد.

References

- Sergio and Stagno. CMV infections. In: Remington JS, Klein JQ. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006. p. 354-760.
- Kiezebrink-Lindenhouius HH, van den Berg YL, Sprinkelman AB, Weel JF, Veenhoven RH. Cytomegalovirus infection: congenital or postnatally acquired? Importance of the Guthrie card. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001; 145: 1259-61.
- Burdzenidze E, Chundzadze M, Zhvania M, Chikovani M. Neurological symptoms of cytomegalovirus infection in children. *Georgian Med News* 2005; 122: 44-7.
- Ragnaud JM, Morlat P, Gin H, Dupon M, Delafaye C, du Pasquier P, et al. Clinical, biological and developmental aspects of cytomegalovirus infection in immunocompetent patients: apropos of 34 hospitalized patients. *Rev Med Interne* 1994; 15: 13-8.
- Malm G, Gröndahl EH, Lewensohn-Fuchs I. Congenital cytomegalovirus infection: a retrospective diagnosis in a child with pachygyria. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 407-8.
- Torgovnick J, Arsura EL, Lala D. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis presenting as a Wernicke's encephalopathy-like syndrome. *Neurology* 2000; 55: 1910-3.
- Noris-García E, Isidrón-Marcelo G, Dorta-Contreras AJ, Padilla-Docal B. Cytomegalovirus meningoencephalitis. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 638.
- Ben Abdelhafidh N, Battikh R, Laabidi J, M'sadek F, Ajili F, Ben Moussa M, et al. Cytomegalovirus myelitis in immunocompetent adult. *Rev Med Interne* 2006; 27: 883-5.
- Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 504-9.
- Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 95-104A.
- Vañó Sanchís D, Molina Medina A, de Benito Cordón LP, Hervás Laguna MJ. Meningoencephalitis due to cytomegalovirus in an immunocompetent patient. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 289-90.
- Markoulatos P, Georgopoulou A, Siafakas N, Plakokefalos E, Tzanakaki G, Kourea-Kremastinou J. Laboratory diagnosis of common herpesvirus infections of the central nervous system by a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4426-32.
- Minjolle S, Arvieux C, Gautier AL, Jusselin I, Thomas R, Michelet C, et al. Detection of herpesvirus genomes by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid and clinical findings. *J Clin Virol* 2002; 25 Suppl 1: S59-70.
- Ibrahim AI, Obeid MT, Jouma MJ, Roemer K, Mueller-Lantzsch N, Gärtner BC. Prevalence of herpes simplex virus (types 1 and 2), varicella-zoster virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus 6 and 7 DNA in cerebrospinal fluid of Middle Eastern patients with encephalitis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4172-4.
- McIver CJ, Jacques CF, Chow SS, Munro SC, Scott GM, Roberts JA, et al. Development of multiplex PCRs for detection of common viral pathogens and agents of congenital infections. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5102-10.
- Siadati SA. Noorbakhsh S. Cytomegalovirus infection in primiparous pregnant women in Tehran. *Acta Medica Iranica* 2002; 40: 136-9.
- Noorbakhsh S, Farhadi M, Siadati A, Tabatabaei A. Study of Torch suspected infants. *Iranian J of Pediatrics* 2005; 15 Supp 1: 87.
- Noorbakhsh S, Siadati A, Farhadi M, Memari F, Tabatabaei A, Emam J. Role of cytomegalovirus in sensorineural hearing loss of children: A case-control study in Tehran, Iran. *Int J Pediatrics Otolaryngology* 2008; 72: 203-8.
- Noorbakhsh S, Tonekaboni H, Rimaz Sh, Aghahosseini F. Detection the frequency of Herpes virus infection in aseptic meningitis in children admitted in Rasool Akram and Mofid hospital. *J Iran Med Sci* 2004; 8: 641-8.
- Tabatabaei A, Asghaei F. Herpes simplex frequency in CSF of Encephalitic patients by PCR. *Iranian Infectious and Tropical Dis J* 1999; 14: 19-26.
- Noorbakhsh S, Ashtiani F, Rimaz S, Bakhshayesh M. Mumps meningoencephalitis in pediatric ward of Rasool Akram hospital in Tehran, Iran. 1999-2000. *J of Islamic Repub of Iran* 2004; 18: 123-8.

نخاع بیماران مبتلا به مننگوآنسفالیت‌های ویروسی مشخص نماید. با درمان سریع و به موقع سیر بالینی کوتاه‌شده و از شدت عوارض بیماری جلوگیری و میزان مرگ و میر نیز کاهش خواهد یافت.

Determination of CMV infection in CSF of children with meningoencephalitis: PCR method

Noorbakhsh, S^{*1}
Tabatabaei A.²
Parvaresh M.³
Tonekaboni H.⁴

1- Department of Pediatric Infectious Disease, Research Center of Pediatric Infectious diseases
2- Department of Microbiology, Research Center of Pediatric Infectious diseases.
3- Department of Neurosurgery, Research Center of Pediatric Infectious diseases.

Iran University of Medical Sciences.

4- Department of Pediatric Neurology, Mofid Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Abstract

Received: March 14, 2008 Accepted: Jun 25, 2008

Background: In recent years, many ill cases with cytomegalovirus reactivation in non-immuno compromised persons reported. Goal of study: to determine the CMV infection in cerebrospinal fluid of aseptic meningoencephalitis children hospitalized in Rasul & Mofid hospital (2005-2007).

Methods: In a cross sectional study 132 cases selected with simple sampling. CMV-DNA in their Cerebro spinal fluids searched by qualitative PCR.

Results: The age range of the study patients was 5 month- 13 years, median age= 2 ± 3.7 years; 87(65.9%) male and 45(34.1%) was female. The presenting signs and symptoms were convulsion 77(69.4%); meningitis 25(18.8%), loss of consciousness 47(37%); neurologic defects 15.9%. DNA extracted in 11 cases. Mycoplasma- DNA in 2cases; DNA-CMV detected 2(1.5%). Positive DNA HSV found in 7(15.3%) of patients. DNA-HSV type- 15.3% (7/132) cases. An infant 5 month age with developmental delay, microcephaly and recurrent convulsions. A 1 year girl with brain atrophy and progressive hydrocephaly with intracranial shunt

Conclusions: Differentiation between herpes meningoencephalitis and other encephalopathy based on clinical signs in children is too difficult. CMV (1.5%) has lower rate than herpes simplex type-1 (5.7%). In addition to CMV and HSV1 all of herpes family viruses (varicella, herpes 6, 7, Epstein barr virus) could have role in children with meningoencephalitis. In recent years a sensitive, rapid, simple diagnostic test "Single tube Multiplex PCR" in cerebro spinal fluid recommend. Rapid diagnosis and faster treatment is necessary for decreasing mortality and morbidity in all of herpes meningoencephalitis cases

Keywords: PCR (Polymerase change Reaction); Cytomegalovirus (CMV); meningoencephalitis

*Corresponding author: 8th floor Hazrat Rasool Hospital, Niayesh street, Satarkhan Avenue, Research Center of Pediatric Infectious diseases, Tehran, Iran:
Tel: +98-21-66516049
email: samileh_noorbakhsh@yahoo.com