

## فراوانی عفونت سایتومگالو ویروس در مایع نخاع کودکان مبتلا به منگوانسفالیت: 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 بدحال بدون سابقه نقص ایمنی گزارش شده است. هدف اصلی تعیین فراوانی عفونت CMV (به روش PCR) در مایع نخاع مبتلا به منگوانسفالیت بستری در بخش‌های کودکان بود. **روش بررسی:** مطالعه مقطعی، روش نمونه‌گیری آسان در طی دو سال بود. ۱۳۲ بیمار منگوانسفالیت 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. (۸۷/۶۵/۹)٪ پسرها، (۴۵/۳۴/۱)٪ دختران. تشنج ۴/۹۴/۴ (۷۷ نفر)، ۴/۷۰/۴ (۷۶ نفر)، مننژیت ۸/۱۸/۸ (۲۵ نفر)، کاهش سطح هوشیاری ۳۷/۳۷ (۴۷ نفر)، ضایعات عصبی ۱۵/۹٪ از مایع نخاع ۱۱ بیمار دی‌ان‌ای استخراج گردید. دو مورد مایکو پلاسما، از ۹ مورد DNA-CMV در ۱/۵ (۲/۱۳۲)٪ نفر و DNA-HSV در ۵/۳ (۷/۱۳۲)٪ 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 منگوانسفالیت ناشی از هرپس ویروس‌ها از سایر آنسفالوپاتی‌ها بر اساس علائم 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 زوستر، ایشتاین ویروس، هرپس ۶ و ۷ و ۸) در منگوانسفالیت‌های کودکان نقش دارند استفاده از روش جدید سریع، حساس و مطمئن PCR مولتی پلکس تک‌لوله‌ای توصیه می‌شود. تشخیص سریع و درمان زودرس برای کاهش مرگ و میر در منگوانسفالیت لازم است.

**کلمات کلیدی:** PCR، سایتومگالو ویروس، منگوانسفالیت

ثمیله نوربخش<sup>\*۱</sup>

آذردخت طباطبایی<sup>۲</sup>

منصور پرورش<sup>۳</sup>

حسن تنکابنی<sup>۴</sup>

۱- گروه عفونی کودکان، مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان

۲- گروه میکروپزشناسی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان

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

دانشگاه علوم پزشکی ایران

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

\*نویسنده مسئول، تهران، ستارخان، نیایش، ستارخان نیایش مجتمع رسول‌اکرم (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 جنینی و نوزادان (سندرم 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 طولانی‌تری در رشد عصبی حدوداً ۱۰٪ تا ۲۰٪ موارد ایجاد کند. یافته‌های بالینی این بچه‌ها IUGR و میکروسفالی و از دست دادن شنوایی و بینایی و تاخیر رشد و عقب‌افتادگی مادرزادی و مشکلات مختلف دیگری می‌باشد. بیشتر شیرخوارانی که به طور مادرزادی با CMV دچار عفونت می‌شوند فاقد علامتند. ۱۰ تا ۱۷٪ این شیرخواران ممکن است بعداً کری یک‌طرفه یا دوطرفه و شکل تکامل عصبی داشته باشند. ۷-۱٪ 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 مننژیت آسپتیک اما از مهمترین و شایع‌ترین عوامل آنسفالیت کشنده اسپورادیک با شیوع هفت تا ۱۰/۵٪ موارد مطالعه شده است.<sup>۱</sup> از انواع هرپس ویروس‌های شایع، عفونت CMV است. در افراد مبتلا به نقص ایمنی این عفونت می‌تواند کشنده باشد.<sup>۱</sup> علاوه بر عفونت اولیه با این ویروس، فعال شدن عفونت قبلی هم می‌تواند علائم بیماری را به‌وجود آورد.<sup>۲-۶</sup> CMV نوعی هرپس ویروس است که موجب

ویروس‌ها در ایجاد منگوانسفالیت‌های 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 منگوانسفالیت 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 منگوانسفالیت، بستری در بخش‌های کودکان بیمارستان رسول اکرم و مفید (۱۳۸۴-۱۳۸۶) با روش نمونه‌گیری آسان انجام شد. با نظر پزشک معالج در ابتدا، از کودکانی که معیارهای تشخیصی به نفع منگوانسفالیت آسپتیک داشتند پرسشنامه (فرم ضمیمه) پر شده و نتایج معاینات بالینی به‌ویژه مربوط به سیستم عصبی ذکر می‌گردید. معیارهای تشخیص منگوانسفالیت آسپتیک شامل: تب توام+ یکی از علائم (تهوع استفراغ، سردرد، تشنج، خواب‌آلودگی، کاهش سطح هشیاری)، وجود علائم گرفتاری سیستم عصبی مرکزی در هنگام ورود شامل علائم منزه مثبت (سفتی گردن، کرنینگ و پرودنسکی)، 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 مننژیت باکتریال، وجود سایر بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی به جز منگوانسفالیت 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 باقیمانده مایع نخاع به‌دست آمده از بیمار در لوله استریل به آزمایشگاه تحقیقاتی بیمارستان رسول اکرم منتقل و تا زمان انجام آزمایش در فریزر من‌های 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 qualitative PCR انجام شد. NucleoSorb; PCR template Purification Kit (Kiagen) تعیین ژنوم سایتومگالو ویروس با استفاده از پرایمر طراحی شده شرکت انگلیسی بود. PrimerDesign; United Kingdom میانگین و انحراف معیار 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 پری‌ناتال CMV، می‌تواند باعث پنومونی تاخیری و شدید شود و با پیشرفت دیسپلازی برونکوپولمونری در شیرخواران پره‌ماچور همراه باشد. این عفونت‌ها، به نظر نمی‌رسد باعث شکل تکامل یا کری شود<sup>۱۳</sup> 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 مجدداً فعال شده و منجر به علائم بالینی متعدد مانند تشنج‌های مقاوم، همی مکلنسفالو و غیره گردد.<sup>۳-۵</sup> سالانه ۳۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ بچه با عفونت مادرزادی CMV متولد می‌شود از این بچه‌ها، تا ۱۰٪ بیماری آنکولوزیون سیتومگالیک کلاسیک، شدید دارند ۵٪ دیگر درگیری آتپیکمانند بزرگی وانتریکول، لوکومالاشیای پری‌وانتریکولار، مالفورماسیون‌های کیستیک پری‌وانتریکولر یا بدون کلسیفیکاسیون، استرابیسم، آتروپی اپتیک، استنیت استخوان‌های بلند که به‌وسیله استریاهای ظریف افقی متافیزیال مشخص شده است، ترومبوسیتوپنی گذرا و منفرد و پتشی، واسکولیت پوستی، آنمی همولیتیک، آسیت و هپاتیت مزمن خواهند داشت.<sup>۴-۸</sup> در سال‌های اخیر مواردی از فعال شدن مجدد این ویروس در سیستم عصبی مرکزی بیماران بد حال غیر مبتلا به نقص ایمنی حتی در بالغین گزارش شده است.<sup>۷،۹</sup> مرتالیتی بالای منگوانسفالیت‌های ایجاد شده توسط انواع هرپس ویروس‌ها و عوارض احتمالی آن اهمیت تشخیص سریع ویروس را مطرح می‌کند. درمان موارد فعال عفونت سایتومگالو ویروس در کودکان با داروهای آنتی‌وایرال مناسب (گان‌سیکلوویر) می‌تواند از پیشرفت بیماری جلوگیری نموده و سیر پیشرونده آن را متوقف کند.<sup>۹-۱۱</sup> در حال حاضر روش تشخیص DNA-PCR نسبتاً سریع و در دسترس می‌باشد.<sup>۱۲-۱۵</sup> 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.<sup>۱۶</sup> شیوع عفونت CMV در کودکان ایرانی بالا و یکی از عوامل مهم تورچ و کاهش شنوایی در کودکان می‌باشد.<sup>۱۷،۱۸</sup> این ویروس به صورت نهفته در بدن باقی می‌ماند و می‌تواند در هر سنی فعال شود. به‌جز دو مطالعه‌ای که از نظر هرپس سیمپلکس در تهران انجام شده است<sup>۱۹،۲۰</sup> و یک مطالعه نقش اریون در منگوانسفالیت‌های کودکان<sup>۲۱</sup> 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 علائم 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 پاتوگونومونیک و وجود نداشت که سایر بیماری‌های نورولوژیک با تظاهرات بالینی مشابه مثل آبنه 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 گمراه‌کننده مشابه مننگوآنسفالیت ناشی از این ویروس را تقلید می‌کرد. تعداد زیادی از بیماران در ۲-۳ 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 تپ یک که در ۷/۵٪ (۷ نفر) موارد دیده شد شیوع کمتری داشت. متأسفانه 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 CMV-DNA مثبت شد استفاده از روش دقیق‌تر و کیفی Real time - PCR نتایج مثبت ما را افزایش خواهد دهد.<sup>۱۱-۱۳</sup> در مقایسه با مطالعات خارجی، نتایج مطالعه ما با مطالعه یونان<sup>۱۴</sup> که موارد سایتومگالو ویروس حدود ۱/۵٪ بود، مشابهت دارد. در آن بررسی علائم بالینی بیماران آنسفالیت، مننژیت و مننگوآنسفالیت بود نمونه مایع نخاع ۸۶ بیمار با روش مولتیپلکس 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 PCR CMV 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 اربون، سرخچه، 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 علائم 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 ۱۳۲ کودک با تشخیص "مننگوآنسفالیت آسپتیک با اتیولوژی نامشخص" که مورد بررسی نهایی قرار گرفتند: سن بیماران بین ماه تا ۱۳ سال، دامنه ۱۲ سال با میانه سنی دو سال و انحراف معیار  $3/7 \pm$  سال بود. ۶۵/۹٪ از بیماران پسر و ۳۴/۱٪ دختر بودند. ۱۲/۹٪ (۱۷ نفر) در فصل بهار و ۲۵/۸٪ (۳۴ نفر) در فصل تابستان، ۳۶/۴٪ (۴۸ نفر) در فصل پاییز و ۱۰٪ (۳۳ نفر) در فصل زمستان بستری شدند. علائم بالینی: تشنج ۶۹/۴٪ (۷۷ نفر)، در ۷۰/۴٪ (۷۶ نفر) بیماران، تغییرات مایع نخاع به نفع مننژیت در ۱۸/۸٪ (۲۵ نفر)، کاهش سطح هوشیاری در ۳۷٪ (۴۷ نفر). ضایعات عصبی شامل فلج اعصاب محیطی، افزایش فشار داخل مغزی و یا کاهش بینایی و شنوایی و هر گونه مشکل عصبی دیگر در ۱۵/۹٪ (۲۱ نفر) کودکان مشاهده شد. از مایع نخاع ۱۱ بیمار DNA استخراج گردید. دو مورد مایکو پلاسما حذف شد. در ۹ مورد باکیت اختصاصی DNA-CMV بررسی شد. با روش CMVDNA-PCR در مایع نخاع فراوانی نسبی ۱/۵٪ (۲/۱۳۲ نفر) و برای DNA-HSV: در مایع نخاع فراوانی نسبی ۵/۳٪ (۷/۱۳۲ نفر) بود. (CI/۹۵) موارد مثبت CMV در مایع نخاع یک شیرخوار پنج ماهه پسر با علائم اختلال

یک، در مننژیت‌ها ویروس واریسلا در چهار بیمار (۴/۶٪) و هرپس دو و سایتومگالو ویروس در یک نوزاد (۱/۱٪) جدا شد. هیچ مورد برای ویروس ایشتاین بار مثبت نبود. عفونت توام با هرپس ویروس‌ها دیده نشد. نتایج مطالعه فرانسوی<sup>۱۳</sup> هم مشابه مطالعه فعلی بود. در آنجا فامیل هرپس ویروس‌ها شامل HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VZV, HHV-6 را در ۱۴۱ بیمار (۱۸۰ نمونه مایع نخاع) مطالعه کردند. با بررسی PCR عام فقط در مایع نخاع بیماران شش مورد مثبت بود. با PCR هدف دار ۲۵ نمونه (۱۳/۹٪) مثبت شد. که متعلق به ۱۸ بیمار (۱۲٪) بود. این مطالعه هم مشابه مطالعه ما نتیجه‌گیری گردید که به جای "PCR عام" استفاده از نوع هدف‌دار می‌تواند حساسیت بیشتری داشته باشد. در مقایسه با سایر مطالعات کشوری، این مطالعه در گروه سنی کودکان می‌باشد. در کودکان ایرانی، هنوز مواردی مانند اریون، سرخچه، آبله مرغان و سرخک که از علل مننگوآنسفالیت می‌باشند به‌طور نسبی دیده می‌شوند. به همین دلیل احتمال فراوانی هرپس ویروس‌ها در کل مننگوآنسفالیت‌های کشور ما کمتر خواهد بود. مطالعه دیگر هرپس ویروس تیپ I در کودکان مبتلا به مننگوآنسفالیت<sup>۱۹</sup> HSV-1 در ۷٪ موارد دیده شد که از مطالعه فعلی (۵/۷٪) بیشتر بود. نسبت انسفالیت هرپسی هر دو مطالعه در ایران، از میزان ذکر شده در مراجع ۱۰-۲۰٪ (از کل مننگوآنسفالیت‌های ویروسی) کمتر است.<sup>۱</sup> احتمال اختلاف ناشی از آن است که مطالعات مراجع خارجی بزرگسالان را هم شامل می‌شده است. چون در بزرگسالان سایر ویروس‌ها 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 دقیق‌تر و کیفی Real time-PCR نتایج مثبت ما را افزایش خواهد دهد.<sup>۱۱-۱۳</sup> قبل از قرار گرفتن واکسن اریون در برنامه واکسیناسیون کشوری (سال ۱۳۸۲)، مطالعه‌ای با هدف تعیین نقش اریون در مننگوآنسفالیت کودکان انجام شد.<sup>۲۱</sup> Igm اختصاصی بر علیه اریون در ۶۰٪ کودکان مبتلا به مننگوآنسفالیت 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 مننگوآنسفالیت کودکان رو به کاهش است. در مطالعه فعلی بررسی سرولوژی اریون در بیماران انجام نگرفت. هدف از تشخیص سریع عفونت سایتومگالو ویروس درمان زودرس با داروهای اختصاصی ضد

ویروسی می‌باشد.<sup>۹-۱۱</sup> حساس‌ترین روش غیرتهاجمی جهت تشخیص انواع آنسفالیت‌های هرپسی اثبات وجود DNA ویروس در مایع مغزی نخاعی (CSF) با استفاده از روش PCR است.<sup>۱۲-۱۵</sup> Noriis و همکارانش نشان دادند که پیش‌آگهی آنسفالیت‌های گروه هرپس ویروس‌های درمان نشده بد است.<sup>۸</sup> گان سیکلوویر برای سایتومگالو ویروس<sup>۹</sup> و اسیکلوویر برای هرپس انسانی و واریسلا مفید است.<sup>۱۱، ۱۰</sup> هر دوی این داروها انتخابی و نسبتاً غیر توکسیک هستند. زمانی که تشخیص اثبات گردید<sup>۱۲، ۱۳</sup> شروع سریع داروها منجر به کاهش مورتالیتی و موربیدیتی می‌گردد. 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.<sup>۱۰، ۱۱</sup> در صورت رد عفونت هرپس در بیماران مشکوک (با روش PCR بروی CSF) می‌توان از مصرف بی‌رویه آسیکلوویر ممانعت به عمل آورده و از ایجاد مقاومت به دارو نیز پیشگیری کرد.<sup>۸-۱۰</sup> اخیراً استفاده از روش "مولتی پلکس PCR تک لوله‌ای" متداول شده که بسیار حساس بوده و می‌تواند به‌طور همزمان تمامی هرپس ویروس‌ها را در نمونه مایع نخاع بیماران مشخص نماید. این روش با ۴۰ سیکل می‌تواند روش سریع، مطمئن و آسان و غیرتهاجمی برای تشخیص هرپس ویروس‌ها با هدف درمان زودرس ضد ویروسی باشد.<sup>۱۲-۱۵</sup> افتراق مننگوآنسفالیت ناشی از هرپس ویروس‌ها از سایر موارد آنسفالوپاتی‌ها و انسفالیت‌های غیر هرپسی، بر اساس علایم بالینی در بدو بستری بیماران مشکل بوده و نیاز به معاینات، تصویربرداری دقیق و استفاده از تست‌های اختصاصی آزمایشگاهی فراوانی دارد. ما توانستیم از مایع نخاع ۱۳۲ کودک مبتلا به مننگوآنسفالیت با اتیولوژی نامشخص مجموعاً در ۹ نفر) هرپس ویروس‌ها را جدا کنیم. سایتومگالو ویروس با فراوانی نسبی ۱/۵٪ (۲/۱۳۲ نفر) از هرپس سیمپلکس تیپ I با فراوانی نسبی ۵/۳٪ (۷/۱۳۲ نفر) شیوع کمتری دارد. چون علاوه بر این دو ویروس مورد بررسی سایر هرپس ویروس‌ها مانند واریسلا و هرپس انسانی تیپ II، هرپس زوستر، ایشتاین ویروس، احتمالاً هرپس ۶ و ۷ و ۸ در مننگوآنسفالیت‌های کودکان نقش دارند که در مطالعه فعلی ارزیابی دقیق مقدور نبود اما لازم است در آینده انجام شود. استفاده از روش سریع، مطمئن و آسان و غیرتهاجمی برای تشخیص هرپس ویروس‌ها مانند "PCR مولتی پلکس تک لوله‌ای" با حساسیت بالا در سال‌های اخیر توانسته به‌طور همزمان انواع هرپس ویروس‌ها را در نمونه مایع

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

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.

## References

1. Sergio and Stagno. CMV infections. In: Remington JS, Klein JQ. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006. p. 354-760.
2. Kiezebrink-Lindenhovius HH, van den Berg YL, Sprikkelman AB, Weel JF, Veenhoven RH. Cytomegalovirus infection: congenital or postnatally acquired? Importance of the Guthrie card. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 1259-61.
3. Burdzenidze E, Chundzadze M, Zhvania M, Chikovani M. Neurological symptoms of cytomegalovirus infection in children. *Georgian Med News* 2005; 122: 44-7.
4. 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.
5. Malm G, Gröndahl EH, Lewensohn-Fuchs I. Congenital cytomegalovirus infection: a retrospective diagnosis in a child with pachygyria. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 407-8.
6. Torgovnick J, Arsura EL, Lala D. Cytomegalovirus ventriculoencephalitis presenting as a Wernicke's encephalopathy-like syndrome. *Neurology* 2000; 55: 1910-3.
7. Noris-García E, Isidrón-Marcelo G, Dorta-Contreras AJ, Padilla-Docal B. Cytomegalovirus meningoencephalitis. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 638.
8. 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.
9. 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.
10. Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 95-104A.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Ibrahim AI, Obeid MT, Jouma MJ, Roemer K, Mueller-Lantsch 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.
15. 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.
16. Siadati SA. Noorbakhsh S. Cytomegalovirus infection in primiparus pregnant women in Tehran. *Acta Medica Iranica* 2002; 40: 136-9.
17. Noorbakhsh S, Farhadi M, Siadati A, Tabatabae A. Study of Torch suspected infants. *Iranian J of Pediatrics* 2005; 15 Supp 1: 87.
18. 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 Otolaryngo* 2008; 72: 203-8.
19. 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.
20. Tabatabaei A, Asghaei F. Herpes simplex frequency in CSF of Encephalitic patients by PCR. *Iranian Infectious and Tropical Dis J* 1999; 14: 19-26.
21. 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.

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

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

### Abstract

Noorbakhsh. S<sup>\*1</sup>  
Tabatabaei A.<sup>2</sup>  
Parvaresh M.<sup>3</sup>  
Tonekaboni H.<sup>4</sup>

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

\*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

**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