

نوپدیدی و بازپدیدی بیماری‌ها

و

سلامت حرفه‌های پزشکی

گفتار بیست و هشتم / دکتر فرهنگ بابا محمودی

نوپدیدی ارلیشیوز انسانی در ایران

فهرست مطالب

۶۸۳	مقدمه و معرفی بیماری
۶۸۳	اتیولوژی
۶۸۴	اپیدمیولوژی جهانی
۶۸۵	دورهٔ کمون بیماری
۶۸۶	اپیدمیولوژی ارلیشیوزیس در ایران
۶۸۷	طریقهٔ رسیدن به تشخیص اتیولوژیک
۶۸۷	آزمایشات پاراکلینیکی درخواستی
۶۸۸	اقدامهای بعدی ما در این منطقه از کشور موارد زیر خواهد بود
۶۸۸	پاتوژنز و پاتولوژی
۶۸۹	تظاهرات بالینی
۶۹۰	تشخیص بیماری
۶۹۰	تشخیص افتراقی
۶۹۲	درمان
۶۹۲	پیشگیری
۶۹۳	ارلیشیوزیس مناطق خاور دور
۶۹۳	درمان
۶۹۳	منابع

نوپیدی ارلیشوز در ایران (گزارش مقدماتی)

دکتر فرهنگ بابا محمودی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مازندران

مقدمه و معرفی بیماری

نوعی بیماری باکتریال مشترک بین انسان و حیوانات است که در اثر باکتری کوچک داخل سلولی اجباری و دارای دیواره سلولی همانند ارگانیسم‌های گرم منفی بنام ارلیشیا (*Ehrlichia*) ایجاد شده و گلبول‌های سفید را بعنوان ارگان هدف، مورد حمله قرار می‌دهد و تا به حال دو نوع متفاوت ارلیشیا که باعث بیماری شدیدی در انسان می‌شوند شناسائی شده است. تا سال ۱۹۸۷ میلادی این ارگانیسم‌ها را عمدتاً عامل بیماری در دامپزشکی می‌دانستند و تصور بر این بود که فقط در دام‌ها باعث ایجاد بیماری می‌گردند. مورد بحث، ابتدا در سال ۱۹۳۵ میلادی بوسیله Donatien و Lestoquard در الجزایر در سگ‌ها تشخیص داده شد. این بیماری بوسیله ارگانیسم‌های شبیه به ریکتزیا در اثر گزش کنه *Rhipicephalus Sanguineus* به سگ‌ها منتقل می‌گردد (۱).

مشخصه اصلی بالینی بیماری تب همراه با وجود توده‌ای از ارگانیسم‌های کوچک در درون سیتوپلاسم منوسیت‌های گردش خون محیطی است که با رنگ آمیزی گیمسا قابل رؤیت می‌باشد. گونه‌های ارلیشیا عموماً بوسیله کنه ناقل، منتقل می‌شوند و در درون سیتوپلاسم، ماکروفاژها یا گرانولوسیت‌ها رشد نموده و یک واکوئولی را تشکیل می‌دهند به نام *Morulae* که به زبان لاتین به معنی توت است (۲). متعاقباً معلوم شده که ارلیشیاها متفاوت از باکتری‌های دیگر داخل سلولی اجباری مانند ریکتزیاها، کوسیلیا یا کلامیدیاها می‌باشند. در سال ۱۹۳۷ بوسیله Paul Ehrlich که یک باکتریولوژیست آلمانی بوده توصیف گردیده و لذا این ارگانیسم بنام او نامگذاری شده است و بنا براین ملاحظه می‌گردد که نه بیماری و نه عامل مولد آن طی سه دهه گذشته پا به عرصه وجود گذاشته‌اند بلکه از سال‌ها قبل در سایر نقاط جهان شناسائی گردیده است ولی از آنجا که در کشور ایران برای اولین بار در سال ۱۳۸۲ تشخیص داده شده است جزو بیماری‌های نوپدید کشور، به حساب می‌آید.

اتیولوژی (Etiology)

انواع ارلیشیاها به طرق زیر دسته بندی می‌شوند:

۱ - مشخصات فنوتیپی

۲ - تمایز میزبانی

۳ - تشابه و تفاوت ژنتیکی.

ارلیشیاها باکتری‌های کوچک گرم منفی می‌باشند. نمای شبه آنکلوژیونی در درون واکوئول سلول‌های میزبانی بنام مورولا Morulae که از کلمه لاتینی "Mulberry" منشأ گرفته شده پیدا می‌کنند. با مطالعات و بررسی‌های ژنتیک مولکولی و متابولیک، ارتباط دسته بندی ارلیشیا و ریکتزیا و کوکسیلا و کلامیدیا از یکدیگر مشخص شده است. با مقایسهٔ ۱۶S ریبوزوم DNA بین ارلیشیا و ریکتزیا نشان داده شده که هر دو از یک منشأ مشترک سرچشمه گرفته‌اند. ولی برعکس کوکسیلا و کلامیدیاها غیروابسته به ارلیشیا می‌باشند (۱). و تشابه بین ارلیشیا و کلامیدیاها فقط در حد وجود و تشکیل واکوئول در داخل سیتوپلاسم سلول میزبان است. و برخلاف کلامیدیاها ارلیشیاها قادر به سنتز آدنوزین تری فسفات (ATP) با متابولیسم گلوتامین بوده که با ریکتزیاها از این حیث قرابت دارد. از نظر تکامل نژادی ارلیشیاها در سه دستهٔ آنتی‌ژنیک و ژنتیک که هر دسته با دستهٔ دیگر تفاوت‌هایی دارند قرار می‌گیرند.

دستهٔ اول: Ehrlichia Chaffeensis که از نظر ژنی و آنتی ژنی با پاتوژن‌های ارلیشیایی در سگ‌ها مانند E. canis و E. ewingii و E. muris که در ژاپن در گرگ و کهنه شناسائی شده و پاتوژن‌های نشخوارکنندگان Cowdria ruminantium در یک ردیف قرار می‌گیرند.

دسته دوم: ارلیشیای گرانولوسیتی انسانی که در حقیقت هم تراز با ارلیشیاهای زیر می‌باشند. شامل: A. marginale , E. platys , E. phagocytophila , E. equi

دسته سوم: E. sennetsu که بطور تنگاتنگی با E. risticii و Neorickettsia helminthoeca و نوعی که در فلوک‌های کرم ماهی یافت شده در ژاپن که از نظر ژنتیکی تفاوت‌های زیادی دارند و هر یک در جنس متفاوتی قرار دارند را می‌توان در این دسته جمع بندی کرد (۱).

اپیدمیولوژی جهانی (Epidemiology)

این بیماری یکی از ژئونوزهای منتقله از طریق کهنه به انسان می‌باشد که از سال ۱۹۱۰ میلادی در چین طی بررسی علت آنمی همولیتیک در گاوها بوسیلهٔ دامپزشکان، شناسائی و تا مدت‌ها بعنوان عامل عفونی فقط در دام‌ها مورد توجه بوده است و سپس در سال ۱۹۳۵ میلادی عامل بیماری در نزد سگ‌ها در الجزایر شناخته شده است تا اینکه در اواخر قرن نوزدهم، پژوهشگران به اهمیت کهنه در انتقال عامل بعضی از بیماری‌ها پی بردند که از جملهٔ آن‌ها می‌توان به بابسوز، بیماری لایم، تب راجعه و ارلیشیوز، اشاره کرد.

در ژاپن در سال ۱۹۳۵ اولین ارلیشیای پاتوژن انسانی تشخیص داده شده به نام Sennetsu fever که در بیماران با تب و تورم غدد لنفاوی ظاهر می‌شده. در خاور دور و آسیای جنوب شرقی که خیلی نادر می‌باشد و بیشتر موارد آن از غرب ژاپن گزارش شده است. در ایالات متحده، ارلیشیوزیس انسانی از اواسط دههٔ ۱۹۸۰ میلادی به بعد گزارش گردیده است. لازم به ذکر است که ارلیشیوزیس، گروهی از بیماری‌ها با تظاهر بالینی یکسان اما با اتیولوژی و اپیدمیولوژی متفاوت می‌باشد که ابتدا در خانوادهٔ ریکتزیاها دسته بندی شده است و هرچند بیشتر از آمریکا و اروپا گزارش شده است اما گسترش جهانی دارد.

بیماری ناشی از ارلیشیای چافینسیس (E. Chaffeensis) ابتدا در سال ۱۹۸۷ میلادی در مناطق جنوب شرقی و نواحی مرکزی آمریکا گزارش شده است که عامل انتقال آن کهنه‌های Lone Star بنام Amblyomma

Americanum می‌باشد و بیماری ایجاد شده با توجه به تمایل جایگزین شدن ارلیشیا در سیتوپلاسم منوسیت‌های انسانی Human monocytic Ehrlichiosis یا HME نامیده شد و قسمت اعظم بیماران شرح حال تماس با کنه را در هفته‌های اخیر ذکر کرده و زمان حداکثر بروز بیماری در ماه‌های خرداد و تیر بوده است. محل تماس با کنه عمدتاً در مناطق روستائی است مخصوصاً در سیاحتگاه‌ها و اماکن تفریحی و یا در مجاورت با حیوانات اهلی و مشاغلی که با حیوان سر و کار دارند و نیز مشاغل نظامی. جنس نیز در آلودگی به این ارگانسیم دخالت دارد و در مطالعات انجام شده بیش از ۸۰٪ بیماران را مردان تشکیل می‌دهند. در منطقه جورجیای آمریکا در ۱۱٪ بیمارانی که به علت بیماری تبار با علت نامشخص در بیمارستان بستری بوده‌اند سرولوژی مثبت علیه HME یافت شده است. در مطالعه دیگری که در سربازان انجام شده است ۲/۳ موارد بدون علامت بوده در حالیکه سرولوژی آن‌ها مثبت گزارش شده است. ارلیشیا چافینسیس با E.ewingii در آزمایش‌های سرمی با یکدیگر واکنش متقاطع دارند. برای ارلیشیا چافینسیس مخزن آلودگی گوزن و احتمالاً سگ می‌باشد که با آلوده شدن بطور مستمر آلوده باقی خواهند ماند.

Human granulocytotropic Ehrlichiosis (HGE) در تمامی فصول سال ممکن است مشاهده شود که در طول سال، دو بار به اوج می‌رسد؛ یکی در ماه تیر و دیگر آبان. ناقل این ارگانسیم کنه Ixodes Scapularis است. خطر آلودگی به این ارگانسیم بستگی به میزان فعالیت افراد در خارج از منزل دارد. از ۱۱ ایالت آمریکا از جمله نیویورک گزارش شده است. انتشار جغرافیائی این بیماری همانند بیماری لایم می‌باشد. زیرا ناقل کنه‌های هر دو بیماری گونه‌های کنه Ixodes می‌باشد. شیوع واقعی HGE مشخص نمی‌باشد اما بین ۵۸-۱۴ در یکصد هزار نفر متفاوت است و در مناطق آلوده در بین افراد جامعه بدون وجود علائم بالینی قبلی آنتی بادی علیه HGE را با سرولوژی در ۱۲-۱ درصد شناسائی کرده‌اند که تأییدی است بر وجود اشکال بدون علامت بیماری. در ۲۱-۶ درصد بیماران مبتلا به HGE سرولوژی Borrelia burgdorferi (عامل بیماری لایم) یا Babesia microti (عامل بیماری بازیوز) بدلیل یکی بودن کنه انتقال دهنده بیماری مثبت بوده و مواردی نیز بطور همزمان بیماری لایم و ارلیشیوزیس گرانولوسیتی در یک نفر دیده شده که شکل شدیدتر و طول کشیده‌تری با عارضه پیش‌تر را به همراه داشته است (۱).

انتقال HGE به انسان با گزش کنه بالغ و غیربالغ سفیره (Nymphal) ایگزودس‌های متفاوت در مناطق آمریکا و اروپا اتفاق می‌افتد. زنجیره انتقال عبارتست از کنه به پستاندار و سپس به کنه. عمده ترین مخزن شناخته شده این نوع ارلیشیا موش پا سفید (White-footed mouse), Peromyscus leucopus می‌باشد گرچه پستانداران کوچک دیگری نیز نشانه‌های سرولوژی مثبت را داشته‌اند. مدت آلودگی معمولاً طولانی مدت خواهد بود. موش‌های پا سفید پس از گذشت چند روز تا چند هفته از آلودگی نسبت به ارگانسیم، ایمن می‌شوند.

دوره کمون بیماری

حدود ۱۶-۳ روز پس از گزش کنه علائم ظاهر می‌شود ولی اینکه آیا گزش کنه درد قابل توجهی ایجاد می‌کند که بیماران زمان گزش را به یاد داشته باشند چندان واضح نمی‌باشد.

اپیدمیولوژی اریشویوزیس در ایران

در تیر ماه سال ۱۳۷۹ مرد جوان ۲۷ ساله‌ای به علت تب بالا و سردرد به کلینیک تخصصی بیماری‌های عفونی بیمارستان رازی قائمشهر مراجعه کرده و شروع بیماری را از ۴ روز قبل ذکر کرده تب به صورت مداوم بوده همراه با سردرد و دردهای عضلانی و کاهش اشتها در معاینات انجام شده ارگانومگالی نداشته با احتمال بیماری تیفوئید و یا تب مالت، مورد آزمایش‌های اولیه قرا گرفت که در CBC انجام شده تعداد گلبول‌های سفید و پلاکت بیمار کاهش یافته بود.

WBC = 3100 (P = 75% , L = 24% , M = 10%)

Platelet count = 110000

Widal = Neg , Wright = Neg , Blood culture = Neg

و آنزیم‌های کبدی حدود ۲-۳ برابر طبیعی که با احتمال تیفوئید در بخش بستری شده در آزمایشات انجام شده نکته دیگری نداشته است. در عرض حدود دو ماه سه بیمار دیگر نیز با تابلو مشابهی مراجعه کردند و در آزمایش‌های انجام شده تنها یافته مثبت کاهش WBC و پلاکت و افزایش آنزیم‌های کبدی بوده و بدون تشخیص عامل بیماری پس از حدود ده روز حال عمومی بیماران بهبودی یافته. در سال ۱۳۸۰ مجدداً از تیر ماه تعداد نسبتاً زیادی از این بیماران از فاصله تیر تا شهریور ماه مراجعه که باز هم بدون تشخیص واضحی با گذشت نزدیک به دو هفته بیماران بهبود یافتند. لذا با توجه به اینکه بطور همزمان تعداد زیادی از افراد در یک منطقه با علائم مشابهی مراجعه می‌کردند بیماری‌های منتقله از آب و یا غذا و یا هوا مورد بررسی قرار گرفته، اما نتیجه نداشته و به تشخیص علت، منجر نشده و با پایان یافتن فصل تابستان بطور ناگهانی بیماری فروکش می‌کرده است. در تیرماه سال ۱۳۸۱ مجدداً بیماران با تابلو کاملاً مشابه سال قبل از منطقه روستائی قادیکلای قائمشهر مراجعه که این بار نمونه خون برای بررسی از نظر آربوویروس‌ها و آنتروویروس‌ها به تهران، دانشکده بهداشت و انستیتوپاستور ارسال و طی نامه‌ای به مرکز مدیریت بیماری‌های وزارت بهداشت و درمان منعکس که نتایج آزمایشات منفی بوده و برای تشخیص علت بیماری باز هم به جائی نرسیدیم و این در حالیست که از همان روستا با جمعیت حدود ۳۳۰۰ نفر به تعداد حدود ۴۰۰ نفر در سنین مختلف و اکثراً مردان مبتلا شده بودند و در افراد با سنین بالاتر بیماری چهره‌شدیدتر و طولانی تری داشته. از تیرماه سال ۱۳۸۲ مجدداً سیر مراجعه بیماران با همان نمای بالینی و آزمایشگاهی شروع شد اما در روستای دیگری از قائمشهر به نام وسطی کلا که در مجاورت روستای قادیکلا که محل شایع بیماری در سال ۱۳۸۱ بوده قرار گرفته، ضمن مراجعه در محل با توجه به آمار بیماران بطور خانه به خانه، مورد بررسی قرار گرفته که نوعاً در داخل حیاط منزل گاو یا گوسفند و سگ نگهداری می‌کردند و در بررسی از حیوانات مذکور از ناحیه کشاله ران یا داخل گوش آن‌ها به تعداد قابل توجهی کنه وجود داشته و با دیدن یافته‌های زیر قویاً به یک بیماری Vector borne هدایت شدیم.

۱ - شروع یک بیماری تب دار در فصل تابستان که از تیر ماه تا شهریور ماه ادامه می‌یافته و اکثر آنها مرد بودند

۲ - اکثر بیماران در آزمایش‌های انجام شده لکوپنی و ترومبوسیتوپنی داشتند

۳ - اغلب بیماران افزایش آنزیم‌های کبدی تا حدود سه برابر نرمال داشتند

۴ - بیماری در دو روستای مجاور هم به فاصله حدود ۶ کیلومتر رخ داده است

۵ - معمولاً افرادی که با دام در مجاورت هم زندگی می‌کردند مبتلا شده بودند.

طریقه رسیدن به تشخیص اتیولوژیک

با توجه به یافته‌های بالینی و اپیدمیولوژیک تنها بیماری‌های عفونی را می‌توان بعنوان عامل بیماری مطرح نموده و نحوه دسته بندی یا اداره آن‌ها را می‌توان براساس مجموعه‌ای از این عوامل برای پی بردن به اتیولوژی مورد توجه قرار داد:

- ۱ - یک بیماری تب دار است
- ۲ - در تمامی سنین مشاهده می‌شود
- ۳ - علائم و نشانه‌های بارز عفونت لوکالیزه در یک عضو آناتومیک را ندارد و سیستمیک است
- ۴ - با توجه به تجربه ۴ ساله کاملاً به فصل تابستان وابسته است
- ۵ - نوعاً در یک منطقه جغرافیائی محدود، اتفاق می‌افتد
- ۶ - اکثر قریب به اتفاق افراد زندگی در مجاورت با دام دارند و وجود کنه در دام به اثبات رسیده
- ۷ - بدون عارضه جدی و خود محدود شونده است
- ۸ - تقریباً تمامی بیماری‌های عفونی که همراه با تب و لکونی و ترومبوسیتوپنی و افزایش آنزیم‌های کبدی است مورد بررسی قرار گرفته و رد شدند و نهایتاً از نظر بالینی قویاً Ehrlichiosis مطرح و اقدام‌های آزمایشگاهی مربوطه درخواست شد. و سرانجام در مطالعه‌ای که در گروه آموزشی پارازیتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بر روی کنه‌های این منطقه انجام شد از نظر ارلیشیا به تعداد زیادی PCR مثبت بوده اند.

آزمایش‌های پاراکلینیکی درخواستی

- ۱ - Monospot test, ESR, Widal, Wright, B/C, S/E, U/A, LFT, CBC شاخص‌های هپاتیت ویروسی، آزمایش‌های کلیوی
- ۲ - نمونه خون جهت سرولوژی آنترروویروس‌ها و آربوویروس‌ها و لپتوسپیروزیس
- ۳ - Sonography, CXRay شکم و لگن
- ۴ - نمونه خون برای سرولوژی و PCR جهت بررسی Ehrlichiosis به انستیتو پاستور تهران و واحد پارازیتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران ارسال شد که فقط امکان انجام PCR در دانشگاه مذکور وجود داشته و طبق گزارش بخش مزبور، از ۲۹ نمونه خون ارسالی از بیماران بر روی ۹ مورد آن‌ها آزمایش PCR انجام شده که ۶ مورد آن مثبت بوده است و با توجه به بررسی‌های انجام شده از کنه‌های موجود در دام‌های این استان تعداد نسبتاً زیادی از آن‌ها نیز دارای PCR مثبت از نظر Ehrlichiosis بوده‌اند. البته همزمان نمونه‌های دیگری به انستیتو پاستور تهران جهت انجام سرولوژی ارسال گردید. از نظر بالینی به نظر می‌رسد ارلیشیوزیس تشخیص داده شده نوع HME خواهد بود که مطالعه برای نهائی کردن آن ادامه دارد (۵).

اقدام‌های بعدی شامل موارد زیر خواهد بود:

- ۱ - آیا با توجه به موارد زیادی از انواع تحت بالینی در این بیماری‌ها (بیش از ۲/۳ موارد) افراد انسانی بومی به چه میزانی آنتی بادی مثبت علیه ارلیشیا دارند
- ۲ - شناسائی گونه‌های مکنه‌های موجود در منطقه
- ۳ - شناسائی حیوانات مخزن ارگانیسم در منطقه با هماهنگی امور دامپزشکی استان
- ۴ - تأیید اینکه ارلیشیای موجود از نوع E. Chaffeensis و یا E. granulocytophila است. و یا انواع دیگر ارلیشیا
- ۵ - آیا ممکن است بیماری‌های دیگری مانند بابسوز و لایم که ناقل مشترکی با ارلیشیاها دارند در این منطقه وجود داشته باشد که تا حال تشخیص داده نشده است.

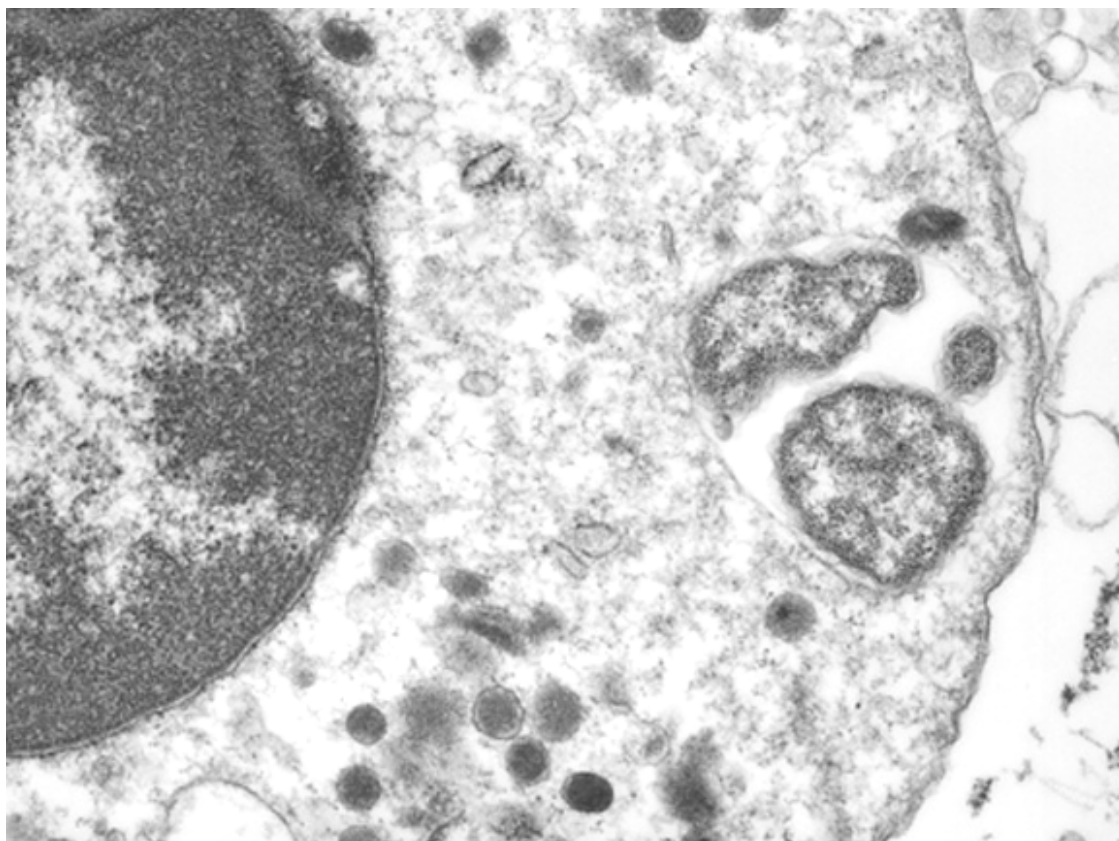
پاتوژنز و پاتولوژی (Pathogenesis and pathology)

پس از ورود ارگانیسم به داخل پوست با گزش کنه به سیستم لنفاتیک و عروق خونی راه می‌یابد در سیستم گردش خون و لنفای وارد سلول‌های هدف خود می‌گردد. مورولا (شبهه توت) که تجمع ارگانیسم بر سیتوپلاسم سلول‌های هدف نهائی را نشان می‌دهد در مورد E.Chaffeensis عمدتاً در ماکروفاژها و منوسیت‌ها و با فراوانی کمتر در لنفوسیت‌ها و به ندرت در لکوسیت‌های پلی‌مورف دیده شده است. ارلیشیا را در خون محیطی، مغز استخوان، سینوزوئیدهای کبدی، غدد لنفای، عروق طحالی و ماکروفاژهای داخل مایع مغزی نخاعی نیز می‌توان پیدا کرد.

در این بیماری بیشترین مطالعه بر روی مغز استخوان انجام شده است مخصوصاً در HME جهت بررسی لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و آئمی بیماران یافته‌های شایع پاتولوژی عبارتست از ایجاد گرانولوم، هیپرپلازی میلیوئیدی و مگاکاربوسیتوزیس، مغز استخوان نرمال و هیپوپلازی همه رده‌های سلولی نیز دیده شد. گرانولوم کبدی نکروز ناحیه‌ای کبد، کولستاز و نکروز غدد لنفای و طحال و پنومونی انترستیشیال و گرفتاری مغز، مننژ، کلیه‌ها و کبد با انفیلتره شدن سلول‌های آلوده به ارلیشیا نیز دیده شده (۱) آسیب به آندوتلیوم عروق و ترومبوزیس دیده نشده ارلیشیا بطور مستقیم اثر سایتوپاتیک بر سلول‌های مورد هدف دارد. سلول‌های آلوده با آزاد کردن انترفرون گاما باعث از بین رفتن ارلیشیاها می‌شوند (۴).

پاتولوژی و پاتوژنز HGE به اندازه HME پی برده نشده. بطور عمده ارلیشیاها HGE را در نوتروفیل‌های خون محیطی و نسوج آلوده می‌توان یافت. عارضه جدی و خطرناک وجود عفونت‌های فرصت طلب قارچی و ویروسی است. کاهش سلول‌های CD۴ و CD۸ و CD۵ و اختلال در عمل فاگوسیتوز نکروز غدد لنفای پنومونی، همرا با خونریزی عروق ریوی و التهاب مننژ و خودکشی = Apoptosis سلول‌های کبدی دیده شده، واسکولیت و آسیب آندوتلیوم عروق، گرانولوم و التهاب مننژ دیده نشده در ۲۵٪ بیماران با شروع علائم بیماری E. Phagocytophilia آنتی بادی قابل سنجش تشکیل می‌گردد و در ۱۰۰٪ آن‌ها پس از ۳۰ روز از تظاهرات بالینی قابل شناسائی است مقایسه متغیرهای هر دو نوع بیماری انسانی ارلیشیوزیس در جدول شماره یک ذکر شده

است (۲).



شکل ۱ - اریلیشیا در داخل مونوسیت‌ها

تظاهرات بالینی (Clinical manifestations)

با توجه به موارد بالای سرولوژی مثبت در نزد افراد ساکن در مناطق آندمیک به نظر می‌رسد فقط تعداد کمی از افراد آلوده دچار علائم بالینی می‌شوند. پس از گزش کنه و وارد شدن *E. Chaffeensis* به داخل عروق خونی پوست و پشت سر گذاشتن دوره نهفتگی ۸ روزه، علائم بالینی در یک سوّم موارد، ظاهر می‌گردد (۲) این تظاهرات، کلاسیک نبوده و شامل تب و سردرد و دردهای عضلانی و ضعف می‌باشد. یافته‌های با فراوانی کمتر شامل درگیری گوارشی است. (تهوع و استفراغ و اسهال) سرفه و گاهی بشورات پوستی و گاهی بیماری در HME شدید بوده و بیماران نیاز به بستری شدن در بیمارستان پیدا می‌کنند و ممکن است تا ۲٪ مورتالیتی داشته باشند. عوارض شدید بیماری به صورت شوک توکسیک یا شوک سپتیک و ARDS و مننگو آنسفالیت، عفونت‌های فرصت طلب بیمارستانی و گاهی خونریزی و DIC و نارسائی کلیوی و کما است (۳).

یافته‌های آزمایشگاهی شامل؛ لکوپنی که ابتدا لنفوپنی و سپس نوتروپنی در ۷۴-۶۰٪ موارد و ترومبوسیتوپنی در ۷۲٪ موارد و افزایش آنزیم‌های کبدی در ۹۰٪ موارد عارض شده ولی واسکولیت دیده نشده

است. علائم بالینی در HGE نیز همانند HME می‌باشد و با تظاهر شبیه به آنفلوآنزا است و تب شایعترین نشانه بالینی را تشکیل داده و علائم گوارشی و تنفسی نیز در ۲۵٪ موارد دیده می‌شود. عوارض شدید بیماری در نزد افراد سالخورده، دیده می‌شود گرچه گاهی در نزد اطفال نیز دیده شده است. در این نوع ارلیشیوزیس، منگوانسفالیت دیده نشده و یافته‌های آزمایشگاهی همان کاهش WBC و پلاکت و افزایش آنزیم‌های کبدی است و در بررسی مغز استخوان ممکن است نوروموسکولار یا هیپرسولولار باشد. در HGE واسکولیت دیده نمی‌شود. و گرانولوم نیز در این نوع ارلیشیوزیس دیده نمی‌شود. علائم بالینی مورد بحث، همراه با یافته‌های سه گانه آزمایشگاهی در فصل فعالیت کنه، راهنمای بسیار خوبی برای تشخیص بالینی محسوب می‌گردد. اپیدمی مورد بررسی ما در چهار سال پیاپی دقیقاً از تیرماه شروع و در مردادماه به حداکثر شدت خود رسیده و در شهریورماه فروکش می‌کرده است (۵).

تشخیص بیماری (Diagnosis)

تشخیص بیماری بر مبنای اطلاعات بالینی و اپیدمیولوژیک، استوار بوده و بر این اساس درمان مناسب تجربی ضد ارلیشیا شروع می‌گردد. چنانچه پزشک ظن بالائی به این بیماری نداشته باشد تشخیص ممکن نخواهد بود. سه رکن عمده تشخیص بیماری عبارتست از بالینی، آزمایشگاهی و همه‌گیری شناختی. از نظر بالینی، اصلی ترین شکایت بیمار تب است و یافته‌های سه گانه آزمایشگاهی، شامل لکوپنی که در نزد بیماران ما در مازندران از سال‌های ۷۹ تا ۸۲ تعداد WBC بیماران بین ۱۰۰۰ تا ۳۵۰۰ بوده و یافته دوّم آزمایشگاهی کاهش تعداد پلاکت که در بیماران ما بین ۷۰ تا ۱۲۰ هزار بوده و یافته سوّم پاراکلینیکی افزایش ترانس‌آمینازهای کبدی است که بین ۲ تا ۴ برابر طبیعی بوده است. سرنخ دیگر تشخیص، شرح حال تماس با کنه می‌باشد. معیار بالینی اختصاصی برای افتراق ارلیشیوزیس از RMSF وجود ندارد جز اینکه در ارلیشیوزیس، احتمال بروز بثورات پوستی، کمتر است و در RMSF لکوپنی با احتمال کمتری عارض می‌شود. اصلی ترین اقدام تشخیص قطعی برای شناخت اتیولوژیک بیماری‌های عفونی کشت است ولی به علت نیاز به کشت سلولی و زمان زیادی که لازم دارد عملی نمی‌باشد. معمولترین روش تشخیص ارلیشیوزیس، سرولوژی است که با IFA با عیار ۱/۸۰ برای HME قابل تشخیص است. آزمون سرمی مورد بحث، در هفته دوّم بیماری در ۶۸٪ موارد، مثبت است و در عرض ۳۱-۱۷ هفته منفی می‌شود. آزمایش اسمیر خون برای دیدن Morulae خیلی اختصاصی است اما حساسیت آن کم است و انجام PCR آزمونی حساس و اختصاصی است. در تشخیص HGE در حدود ۸۰-۲۰٪ موارد مورولا کمک کننده است. کشت HGE یک هفته وقت لازم دارد. PCR از حساسیت ۸۶٪ و ویژگی بالائی برخوردار است.

تشخیص افتراقی (Differential Diagnosis)

در ابتدا وقتی بیمار با تب و سردرد و دردهای عضلانی و ضعف و بیحالی مراجعه می‌نماید تشخیص افتراقی شامل بیماری‌های متعددی است که به بعضی از آنها اشاره می‌شود:

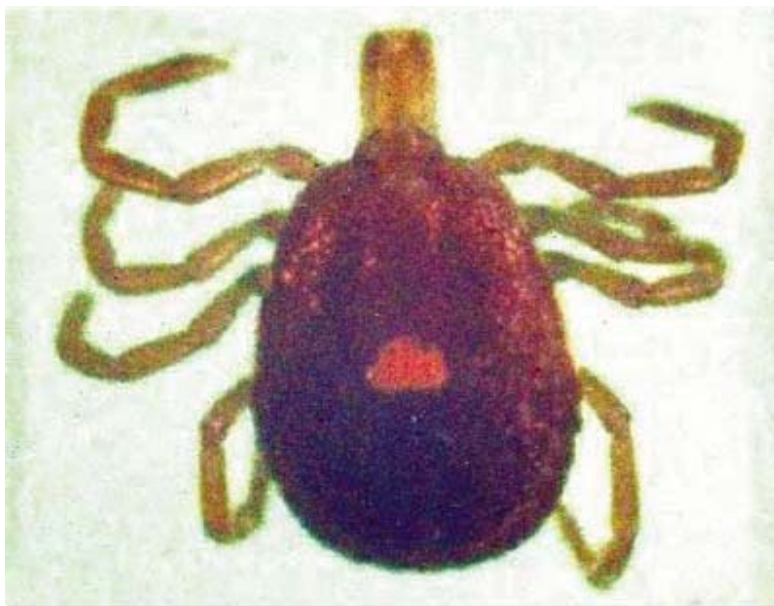
- انواع سندروم‌های ویروسی، تب خالدار کوه‌های راکی (RMSF)، بیماری‌های تنفس فوقانی، سپسیس، و

عفونت‌های ادراری. در صورتی که علائم گوارشی مانند تهوع و استفراغ و اسهال نیز وجود داشته باشد گاستروانتریت‌ها نیز در تشخیص قرار می‌گیرند. اگر بیماران با سرفه مراجعه کنند باید علل مختلف پنومونی را در نظر داشت. نشانه‌های سردرد و وجود سلول در مایع مغزی نخاعی بیانگر مننژیت ویرال یا باکتریال خواهد بود. در صورتی که در شرح حال بیمار تماس با کنه وجود داشته باشد بیماری‌های منتقله از طریق کنه را باید در نظر گرفت که شامل موارد زیر می‌باشد.

- تب خالدار کوه‌های راکی (RMSF)
- تب راجعه یا بورلیوزیس
- تولارمی، بیماری لایم، تب کنه کلرادو، بابسپوزیس
- تشخیص‌های افتراقی دیگر شامل: مننگوکوکسمی، سندرم شوک توکسیک، لپتوسپیروزیس، هپاتیت، عفونت‌های آنترو ویروسی، آنفلوآنزا، تیفوس موشی، تب Q، تیفوئید، سپسیس باکتریال، آندوکاردیت، بیماری کاوازاکی، بیماری‌های کلاژن و لوسمی (۱).

جدول ۱ - مقایسه دو نوع ارلیشیوزیس انسانی HME و HGE (۲)

HGE	HME	متغیر
E. Phagocytophila group	E. Chaffeensis	عامل بیماری
Ixodes (کنه گوزن) Scapularis Ixodes ricinus Ixodes pacificus	Amblyomma americanum Dermacentor (کنه سگ) Variabilis	کنه ناقل
تمامی عرض سال (حداکثر ماه‌های می، ژوئن، ژولای)	از آوریل تا سپتامبر	فصل بروز
گرانولوسیت	منوسیت	اصلی ترین سلول هدف
فراوان	به ندرت	مورولای قابل مشاهده
گونه‌های HGE	ارلیشیا چافینسیس	آنتی ژن مورد استفاده برای IFA
افزایش چهار برابر و تیترا منفی ۱/۸۰	افزایش چهار برابر یا یک تیترا $\leq 1/128$ و تیترا منفی ۱/۶۴	متغیر آنتی بادی تشخیصی
داکسی‌سیکلین	داکسی‌سیکلین	درمان انتخابی
کمتر از ۱٪	۲ - ۳٪	میزان کشندگی
IFA = indirect immunofluorescence assay		



شکل ۲ - کنه ناقل

درمان (Treatment)

با توجه به حدود ۲-۳٪ مورتالیتی بیماری ارلیشیوزیس لازم است براساس یافته‌های بیماری، تأیید بالینی و یافته‌های هماتولوژیک و افزایش آنزیم‌های کبدی ذکر شده پس از نمونه‌گیری از خون بیمار برای دیدن مورولا و انجام سرولوژی یا PCR درمان تجربی، شروع شود. آنتی بیوتیک انتخابی در درمان ارلیشیوزیس شامل تتراسیکلین یا داکسی‌سیکلین است. تتراسیکلین ۲۵mg/kg روزانه منقسم در ۴ دوز و یا داکسی‌سیکلین به مقدار ۱۰۰mg هر ۱۲ ساعت باید شروع گردد. ۲۴-۴۸ ساعت پس از شروع دارو تب بیماران قطع می‌شود. طول مدت درمان ۳-۵ روز پس از قطع تب است. برای خانم‌های حامله می‌توان از ریفاکسیمین استفاده کرد. در نزد اطفال نیز کلرامفنیکل داروی مؤثری بوده است. کینولون‌های نظیر Trovafloxacin سیپروفلوکساسین، اوفلوکساسین (۳) در شرایط آزمایشگاهی دارای اثر خوبی بوده‌اند. در بیماران بستری شده در سال ۱۳۸۲ در بیمارستان رازی قائمشهر که از داکسی‌سیکلین استفاده شده جواب به درمان خوب بوده است و در طول چهار سال به جز سال ۸۲ در این بیمارستان به علت عدم تشخیص ارلیشیوزیس از آنتی بیوتیک مناسبی استفاده نشده و در عین حال، عارضه‌ای نیز مشاهده نگردیده است.

پیشگیری (Prevention)

تا به حال برای بیماری ارلیشیوزیس، واکسنی ساخته نشده است و لذا اجتناب از تماس با کنه، اصلی‌ترین روش جلوگیری از ابتلا به این بیماری است. برای این منظور در دوره فعالیت کنه ناقل، یعنی ماه‌های تیر تا شهریور در حین کار در مناطق آلوده به کنه پوشیدن لباس آستین بلند و شلوار پاچه بلند و گذاشتن آن به داخل جوراب، استفاده از سموم کنه کش و یا استفاده از مواد دافع (DEET) یا پرمترین بر روی لباس. کنترل بدن

خویش به دفعات مکرر از نظر وجود کنه در پشت زانو، بین انگشتان، زیر بغل، پشت گوش، نواحی گردن، خطوط رویش مو، فرق سر، محل‌های فشار لباس بر بدن، و برداشتن کنه از روی پوست قبل از ۲۴ ساعت باعث کاهش خطر بروز بیماری می‌شود. در صورت چسبیدن به پوست با استفاده از موچین یا قلاب برای خارج کردن کنه اقدام شود.

ارلیشیوزیس مناطق خاور دور (Sennetsu Ehrlichiosis)

این بیماری تا حال به جز خاور دور دیده نشده است. اولین بار در سال ۱۹۵۳ میلادی در ژاپن مرد ۲۵ ساله‌ای با علائم و نشانه‌های زیر مشاهده شده بود. تب، سردرد شدید، دردهای عضلانی، کاهش اشتها، و بزرگی غدد لنفاوی که در آزمایش‌های انجام شده در خون محیطی افزایش لنفوسیت‌های آتیپیک داشته و ارلیشیا را از خون و مغز استخوان و غدد لنفاوی بیمار پیدا کرده‌اند. علائم بالینی شبیه منونوکلئوز عفونی بوده است. میانگین دوره کمون ۱۴ روز و با شروع ناگهانی بروز تب که برای ۸ هفته طول می‌کشد مگر اینکه بیماران درمان مناسبی را دریافت نمایند. بیماران از سردرد و میالژی نیز شاکی می‌باشند. در معاینه بالینی لنفادنوپاتی زنجیره خلفی گردن و پشت گوش نیز پس از ۷-۵ روز از شروع بیماری ظاهر می‌شود و در یک سوم موارد، بیماران بزرگی کبد وطحال نیز دارند ولی منتزیت آسپتیک و بثورات پوستی، نادر است. در ابتدای بیماری لکوپنی دیده می‌شود. لنفوسیتوز و لنفوسیت‌های آتیپیک و افزایش خفیف تا متوسط آنزیم‌های کبدی نیز عارض می‌گردد. تشخیص آزمایشگاهی با تلقیح به موش و یافتن آنتی بادی‌های اختصاصی بیماری در خون با روش IFA, CF (فیکاسیون کمپلمان) حاصل می‌گردد.

درمان

همانند ارلیشیا‌های HGE و HME با تتراسیکلین یا داکسی‌سیکلین یا ماینوسیکلین است که در عرض ۱-۲ روز تب بیماران قطع می‌شود.

منابع

1. Mandell, Douglas, Bennett's Principles and practice of infectious Diseases 4th edition 2000, 2057-64.
2. Harrison's Principles of internal medicine. 15th edition 2000.:1070-3.
3. Goldman, Bennett, Cecil textbook of medicine 21st edition 2000 volume3. 1774-5.
4. Donald Armstrong Jonathan Cohen. Infectious Diseases First edition 1999 Volume 2 Section 8 Chapter 24; 6-7.

۵ - بابامحمودی، فرهنگ: گزارش اولین همه‌گیری ارلیشیوز انسانی در مازندران، دوازدهمین کنگره بیماری‌های عفونی و گرمسیری کشور، دیماه ۱۳۸۲.