

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۵، شماره ۱، صفحات ۵۵ - ۶۰ (بهار ۱۳۸۰)

دانسته‌های نوین درباره ارلیشیوزها

دکتر حسن بشیری ^{*} - دکتر گیتا اسلامی ^{**}

^{*} استاد گروه انگل شناسی و قارچ شناسی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

^{**} استادیار گروه میکروب شناسی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی.

خلاصه

در گروه بیماری‌های منتقله توسط کنه‌های سخت به انسان، ارلیشیوزها نیز جای ویژه‌ای را به خود اختصاص داده‌اند. این بیماری‌های باکتریایی، تب‌دار و گریپ مانند دارای پراکنش جغرافیایی گسترده می‌باشند و جزو زئونوزها به شمار می‌آیند. مقاله حاضر جدیدترین اطلاعات پیرامون ارلیشیوزهای مونوسیتیک و گرانولوسیتیک انسانی را که در سال‌های اخیر مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند، در بر دارد. اندک و ناکافی بودن دانسته‌ها درباره همه‌گیری شناختی و اهمیت و ارزش پزشکی، دامپزشکی و اقتصادی ارلیشیوزها، ضرورت انجام پی‌جویی‌های فراگیر را ایجاب می‌کند.

واژگان کلیدی: ارلیشیوزهای انسانی، زئونوز، باکتریوزهای منتقله توسط کنه‌های سخت

تعریف

ارلیشیوز(ها) (Ehrlichiosis) به بیماری(های) ایجاد شده بر اثر ارلیشیا(ها) (Ehrlichia) گفته می‌شود. استفاده از این نام در سال ۱۹۴۵ و به منظور بزرگ داشت و سپاس از Paul Ehrlich، دانشمند آلمانی رسمیت یافت.

دو ژانر ارلیشیا و ریکتزیا (Rickettsia) به یک دیگر بسیار نزدیک‌اند و هر دو در خانواده ریکتزیا سیه (Rickettsiaceae) جای دارند.

ارلیشیاها دارای ویژگی‌های زیر هستند: گرم منفی، بی‌حرکت، میله‌ای شکل، کوکوباسیل به قطر نیم میکرون و که گاه بیضی گون و یا چند شکلی (Pleomorph). گرایش، تهاجم و زندگی درون سلولی و اجباری آنها به لکوسیت‌های تک هسته‌ای پیوند خورده است و در سلول‌های میزبان به صورت

متراکم و داخل واکوئل‌های سیتوپلاسمی غشادار تزیاید می‌یابند. با ادامه روند تکثیر درون سلولی ارلیشیاها و از به هم چسبیدن واکوئل‌ها، گنجیدگی‌های سیتوپلاسمی تشکیل و پس از رنگ‌آمیزی به روش گیمسا و در زیر میکروسکپ معمولی با منظره توت مانند مشاهده می‌شوند. (۲،۱) ارلیشیاها - به عنوان پاتوژن - سابقه‌ای نسبتاً طولانی در دامپزشکی دارند، لیکن در سال‌های اخیر، عامل بیماری‌های گریپ مانند نزد انسان شناخته شده‌اند. (۳)

گروه‌های ژنی ارلیشیاها عبارتند از: ارلیشیا شافنسسیس (Ehrlichia chaffeensis)، ارلیشیا ستنسو (E. sennetsu) و ارلیشیا فاگوسیتوفیلا (E. Phagocytophila). اساس این سه گروه ژنی،

تبدار با منشأ باکتریایی به نام ارلیشیوزها نیز مطرح هستند. ارلیشیوزها جزو بیماری‌های مشترک انسان و حیوان (Zoonoses) محسوب می‌شوند و مخازن ارلیشیاها را حیوانات اهلی و وحشی تشکیل می‌دهند. (۷،۶،۲) انتقال مستقیم ارلیشیوز از انسان به انسان امکان پذیر نیست.

به طور کلی و با توجه به لکوسیت‌هایی که مورد تهاجم ارلیشیاها قرار می‌گیرند، با دو گروه از ارلیشیوزها، یکی ارلیشیوزهای مونوسیتیک و دیگری ارلیشیوزهای گرانولوسیتیک رو به رو هستیم که به نوبه خود در برگزیده تعدادی از ارلیشیوزهای انسانی و حیوانی می‌باشند (جدول ۱). -

شبهات‌های توالی ژن 16S-r RNA آن‌ها است و در هر گروه ممکن است یک تا چند عامل عفونی را موجود باشند که به علت تشابهات زیاد فیما بین این عوامل، تاکنون هیچ‌گونه (Species) اختصاصی و طبقه‌بندی شده، نگردیده است. (۴،۲) ارلیشیاها را جزو عوامل فرصت طلب نیز ذکر میکنند. (۵)

ارلیشیوزهای انسانی

از میان مهم‌ترین بیماری‌های منتقله توسط کنه‌های سخت به انسان (Hard-Ticks Borne Diseases)، افزون بر آنسفالیت کنه‌ای، تب هموراژیک کنگوکریمه، تولارمی، لایم بورلیوز، برخی ریکتزئوزها مانند تب‌دانه‌دار کوه‌های راکسی (RMSF) و... دسته دیگری از بیماری‌های سیستمیک

جدول ۱: انواع ارلیشیوزها، عوامل، میزبان‌ها، ناقلین و پراکنش جغرافیایی (سال ۱۹۹۸)

نام بیماری	عامل بیماری	میزبان	ناقل (کنه)	پراکنش جغرافیایی
ارلیشیوز مونوسیتیک	ارلیشیا شافنسسیس	انسان	آمپلیوما آمریکانوم	آمریکا
ارلیشیوزهای انسانی				(جنوب و جنوب شرقی)
مونوسیتیک	ارلیشیوز سنتسو	انسان	؟	ژاپن و مالزی
ارلیشیوز سگ	ارلیشیا کانیس	سگ	رییسفالوس سانگویتوس	جهان گیر
ارلیشیوزهای گرانولوسیتیک	ارلیشیوز گرانولوسیتیک	انسان	ایکسودس اسکاپولاریس	آمریکا (شرق غرب میانی)
ارلیشیوزهای انسانی				اروپا؟
ارلیشیوز اسب	ارلیشیا اکوی	اسب	؟	آمریکا و اروپا
تب کنه ای	ارلیشیا فاکوسیتوفیلا	گوسند، گاو، بز	ایکسودس ریسینوس	اروپا

تب سنتسو

عامل تب سنتسو، ارلیشیا سنتسو (E.sennetsu) نام دارد. بیماری نخستین بار در سال ۱۹۵۰ در غرب ژاپن مشاهده شد و دامنه انتشار آن تدریجاً به جنوب شرق آسیا (مالزی) نیز گسترش یافت. دوره کمون در تب سنتسو حدود ۹ روز می‌باشد و

ارلیشیوزهای مونوسیتیک انسانی شامل ارلیشیوز (تب) سنتسو (Sennetsu Ehrlichiosis (Fever) و ارلیشیوز آمریکایی (Human Monocytic Ehrlichiosis (HME) = یا ارلیشیوز شافنسسیس (Chaffeensis Ehrlichiosis) هستند و ارلیشیوز گرانولوسیتیک انسانی (Human Granulocytic Ehrlichiosis = HGE) تاکنون صرفاً به همین نام معرفی شده است.

کردن این عوامل بدون نتیجه ماند. Chen و همکاران (۸) توانستند در سال ۱۹۹۴، عامل بیماری را با استفاده از روش تشخیص PCR به عنوان یک ارلیشیا معرفی و به گروه ژنی ارلیشیا فاکوسیتوفیلا (*E. phagocytophila*) منتسب نمایند. سپس Goodman و همکاران (۹) موفق به کشت و جداسازی این عوامل روی سلول‌های انسانی HL60 شدند. مطالعات جدید در ایالات متحده آمریکا بیانگر بیشتر بودن چشم‌گیر موارد HGE نسبت به HME می‌باشد و در حال حاضر گزارش موارد ارلیشیوزهای انسانی گرانولوسیتیک و مونوسیتیک به مراجع بهداشتی، درمانی آن کشور اجباری شده است. (۲)

در اروپا، HGE به عنوان یک بیماری تازه شناخته شده تلقی می‌شود و اولین مورد قطعی و اثبات شده آن در سال ۱۹۹۷ از اسلوونی گزارش گردید و متعاقباً نیز موارد قطعیت یافته بالینی و میکروبیولوژیک بیماری در سایر کشورهای اروپایی مشاهده شدند. (۵)

نرخ شیوع HGE در انگلستان، نروژ، سوئد، دانمارک، ایتالیا، فرانسه، آلمان، سوئیس و اتریش بین صفر تا ۱۵ درصد اعلام شده و این میزان در میان کارکنان جنگل و کسانی که کنه‌گزیدگی داشته‌اند عملاً بالاتر بوده است (نمودار ۱). جالب توجه این‌که ۱۷-۱۰ درصد از بیماران مبتلا به لایم بورلیوز قطعی در آلمان و اتریش دارای عیار آنتی‌بادی مثبت علیه ارلیشیا به روش‌های IFT و Western Blot بوده‌اند. (۱۰، ۱۱، ۱۲) در اروپا، کنه سخت ایکسودس ریسینوس (*Ixodes ricinus*) ناقل اصلی HGE و نرخ آلودگی کنه‌ها به ارلیشیا فاکوسیتوفیلا در ایتالیا، سوئد، فرانسه و آلمان بین ۲ تا ۲۴ درصد در نوسان است. (۱۳)

بیماری با ظهور ناگهانی یک سری نشانه‌های بالینی غیر اختصاصی مانند تب، لرز، سردرد، بی‌خوابی، لنفادنوپاتی ژنرالیزه به ویژه در جلو و پشت گردن و افزایش حجم طحال و کبد مشایعت می‌شود. تب ستسو سیر خود محدود دارد و سازوکار انتقال، مخزن و ناقل آن هنوز نامعلوم است.

ارلیشیوز مونوسیتیک انسانی (HME)

موارد HME یا ارلیشیوز آمریکایی، اولین بار سال ۱۹۸۶ از جنوب شرقی و جنوب مرکزی ایالات متحده آمریکا و در پی گزیده شدن بیماران توسط کنه سخت آمبلیوما آمریکانوم (*Amblyomma americanum*) گزارش شدند. عامل بیماری، ارلیشیا شافنسیس (*E. chaffeensis*) نامیده می‌شود و ارتباط نزدیک با ارلیشیاکانیس (*E. canis*)، عامل ارلیشیوز سگ دارد. (۶) با آن که بررسی‌های سرواپیدمیولوژیک انجام شده از سال ۱۹۹۰ به بعد، نشان از موارد مثبت آلودگی انسان به ارلیشیا شافنسیس در پرتغال، اسپانیا، اسلوونی، نروژ، سوئد، فرانسه، ونزوئلا، مالی، بورکینافاسو و موزامبیک دارد (۲، ۱)، اما در هر حال اظهار نظر پیرامون موارد قطعیت یافته بیماری باید با احتیاط کامل صورت پذیرد.

ارلیشیوز گرانولوسیتیک انسانی (HGE)

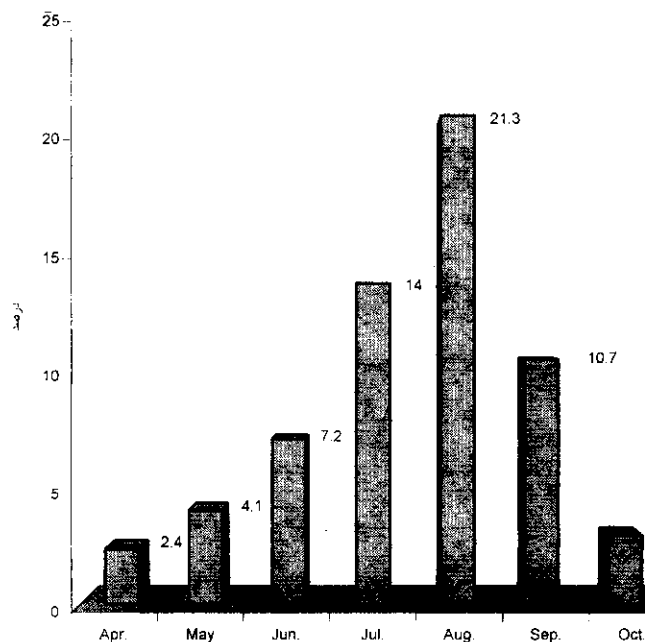
از سال ۱۹۹۰، بروز موارد فراوان یک بیماری تب‌دار گریپ مانند در ایالات متحده آمریکا به دنبال گزش کنه‌های ایکسودس (خصوصاً ایکسودس اسکاپولاریس *Ixodes scapularis*) توجه پزشکان را به خود جلب نمود. در تعدادی از گسترش‌های تهیه شده از خون بیماران، عوامل بیماری‌زا درون گرانولوسیت‌ها به شکل گنجیدگی‌های سیتوپلاسمی توت مانند به تشخیص رسیدند اما در ابتدا، جدا

به نظر می‌آید که ابتلا به HGE سبب کاهش یافتن سطح ایمنی بدن شود، زیرا عوارض مشخص و عفونت‌های ثانویه متعاقب HGE مانند کاندیازیس عمومی، سندروم‌های عفونی، سندروم شوک سمی TSS، سندروم زجر تنفسی بزرگسالان ARDS، نارسایی کلیه، خون‌ریزی و آنسفالوپاتی مشاهده شده‌اند. (۲) نرخ مرگ و میر HME حدود ۲ درصد و HGE در ایالات متحده ۷-۱۰ درصد اعلام شده ولی سیر HGE اروپایی در مجموع ملایم و بدون عوارض خاص است. موارد ابتلا دوگانه (و حتی سه گانه) به اریشیوز و لایم بورلیوز (و بابزیوز) از آمریکا، نروژ، سوئد و اتریش گزارش شده‌اند. (۱۲،۱) نکته دارای اهمیت این که عفونت مشترک HME و یا HGE با لایم بورلیوز می‌تواند بر وخامت بیماری و عوارض آن بیفزاید. (۳) هر دو بیماری دارای سیر خود محدود هستند. تشخیص افتراقی اریشیوزها باید از تب دانه‌دار کوه‌های راک، لایم بورلیوز، مونو نوکلئوز عفونی و برخی دیگر از عفونت‌ها صورت پذیرد.

تشخیص آزمایشگاهی

نشانه‌های بالینی اریشیوزها معمولاً با تغییرات هماتولوژیک و بیوشیمیایی زیر همراه هستند. پایین آمدن هماتوکریت به مدت دو هفته، پان سیتونی، ترومبوسیتونی، بالا رفتن ESR و CRP و افزایش مقادیر آنزیم‌های کبدی ALT و AST.

مشاهده مستقیم و میکروسکوپی اریشیوها به صورت گنجیدگی‌های سیتوپلاسمی توت مانند درون مونوسیت‌ها و یا گرانولوسیت‌های خون محیطی و یا در مغز استخوان، ممکن ولی دشوار است. از آزمون‌های سرولوژیک شامل ELISA، IFT و Western Blot نیز می‌توان جهت تشخیص اریشیوزها بهره گرفت، لیکن باید دانست که انجام



نمودار ۱- توزیع زمانی شیوع اریشیوز گرانولوسیتیک انسانی در استان بایرن آلمان، ۱۹۸۹.

نشانه‌های بالینی اریشیوزهای مونوسیتیک و گرانولوسیتیک انسانی

علائم بالینی اریشیوزهای مونوسیتیک و گرانولوسیتیک انسانی شبیه به یکدیگر و غیر اختصاصی‌اند. به‌طور کلی حدود ۶۰ درصد از اریشیوزهای انسانی سیر پنهانی دارند ولی با افزایش سن، نشانه‌های بیماری آشکارتر می‌شوند. تنوع شانه‌ها، کار تشخیص بالینی را تا حدودی با مشکل روبه‌رو می‌کند و از همین رو مراجعه به سابقه بیمار و توجه به گزیده شدن احتمالی وی به وسیله کهنه، امری ضروری است. دوره نهفتگی در HME و HGE به ترتیب ۷-۲۱ روز و ۲-۷ روز است. در اریشیوزها، اندام‌های مختلف بدن درگیر می‌شوند و مهم‌ترین نشانه‌های بالینی عبارتند از: تب (تا ۳۹/۵ درجه سانتی‌گراد)، لرز، سردرد، بی‌اشتهایی، نهوع، استفراغ، اسهال، آرترالژی، میسالژی، نفادنویاتی ژنرالیزه، پنومونی و ندرتاً اگزانتم.

نتیجه گیری

در پی بروز یک عفونت حاد تب‌دار و گریپ مانند که همواره با لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و نشانه‌ی اختلال در اعمال کبد و نیز در ارتباط با گزش کنه نزد بیمار باشد، می‌توان به ابتلاء به ارلیشیوز مشکوک شد و با استفاده از روش‌های اختصاصی - به ویژه PCR - به تشخیص قطعی بیماری دست یافت.

اگرچه ارلیشیوزهای انسانی در سال‌های اخیر مورد توجه محققین واقع شده‌اند، اما مطالعات پیرامون پراکنش، بیماری‌زایی و بر آورد نرخ گستردگی آلودگی نزد انسان و حتی حیوانات هنوز اندک و ناکافی‌اند. بر همین اساس، اظهار نظر درباره بروز، همه‌گیری شناختی و اهمیت و ارزش پزشکی، دامپزشکی و اقتصادی این بیماری‌های باکتریال و منتقله توسط کنه، انجام تحقیقات و پی‌جویی‌های فراگیر و شناسایی کانون‌های طبیعی ارلیشیوزها را در اقصای نقاط گیتی - از جمله کشورمان - می‌طلبد.

روش‌های سرولوژیک مبتنی بر تشخیص آنتی‌بادی، فاقد کارایی لازم در مرحله حاد بیماری است. تشخیص افزایش قطعی آنتی‌بادی IgG شیوه‌ای مطمئن برای تشخیص بیماری می‌باشد. کشت ارلیشیا به دلایل مختلف از جمله زمان‌بری و هزینه سنگین، تنها در مراکز اختصاصی و مجهز، میسر است. (۳،۱) اما در حال حاضر استفاده از PCR به عنوان بهترین و حساس‌ترین روش تشخیص ارلیشیوزها محسوب می‌شود و کاربرد این روش اختصاصی، تشخیص بیماری را پیش از پاسخ ایمنی بدن مقدور می‌نماید.

درمان

به طور کلی پاسخ ارلیشیوزها نسبت به درمان، رضایت بخش گزارش می‌شود و پادزیست‌های گروه تتراسیکلین با داشتن نفوذ درون سلولی، مؤثرتر هستند. به نظر می‌رسد که امکان درمان به کمک فلورونیکینولون‌ها (Fluorquinolones) و ریفامپیسین (Rifampicin) وجود دارد؛ اما اثبات این مورد مستلزم انجام مطالعات بالینی بیشتر است. (۱۴،۳)

References:

1. Ehrlichiosen. In: Lang W, Loscher T eds. Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 3. Aufl Stuttgart: Georg Thieme Vlg 2000: 320-322.
2. Humane granulocytare Ehrlichiose. Epidemiol Bull RKI 1998; 42:295-297.
3. Wilske B, Fingerle V. Ehrlichiose, eine neue zeckenubertragene Infektionskrankheit. Munch Med Wschr 1996; 138: 202-204.
4. Ehrlichiosen. In: Krauss H, Weber A, Enders B, et al.. Zoonosen. 2.Aufl koln: 1997: 30-32.
5. Strle F. Aktuelle Kenntnisse uber Ehrlichiosen. 52. Conference of European Society for Emerging Infections. Budapest, Hungary, September 1998.
6. Ehrlichiosis. In: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA eds. Medical Micorobiology. 21 ed. 1998:202.

7. Sixl W, Stunzner D, Sebek Z, et al. Epidemiologic examinations of dog sera for *Ehrlichia canis* in Austria, Italy and Greece. VII International Conference on Lyme. Borreliosis and other Emerging Tick-Borne Diseases. Munich, Germany, June 1999.
8. Chen S, Dumler JS, Bakken JS, et al. Identification of a granulocytic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 589-595.
9. Goodman JL, Nelson CM, Vitale B. Direct cultivation of the causative agent of Human Granulocytic Ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 209-215.
10. Levin A, Talaska T. Serologic evidence of coinfection with HGE and *Borrelia burgdorferi* in Germany. 52. Conference of . European Society for Emerging Infections. Budapest, Hungary, September 1998.
11. Levin A. HGE und Babesiose als durch Zecken ubertragene Krankheiten. In: Talaska T ed. *Fur die Praxis-Lyme Borreliose*. 1998: 109-113.
12. Sixl W, Ladurner G, Stunzner D, et al. Epidemiological examinations of human sera for *Ehrlichia* in Austria. VIII International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging. Tick – Borne Diseases. Munich, Germany, June 1999.
13. Fingerle V, Wilske B, Talaska T. Epidemiological aspects of Human Granulocytic Ehrlichiosis in Southern-Germany. Symposium on pathogenesis and Management of Tick-Borne Diseases. Viena, Austria, September 1998.
14. Klein MB, Nelson CM, Goodman JL. Antibiotic susceptibility of the newly cultivated agent of Human Granulocytic Ehrlichiosis; promising activity of quinolones and rifampycins. *Antimicrob Ag Chemother* 1997; 41: 76-79.