

اپیدمی عفونت با آدنو ویروس

مجله علمی نظام پزشکی

سال ۲، شماره ۴-۵، صفحه ۳۷۲، ۱۳۵۱

دکتر کیارش نفیسی - دکتر سیمین سعیدی * دکتر کاظم پایا -
دکتر بهرام خسروانی ** دکتر رخشنده ناطق *

در ۲۴ بهمن ماه یعنی حدود ۲ ماه بعد از اولین مورد دیده شد. همه کودکان بیمار، قبلاً بعلل بیماریهای مختلف دیگر بستری شده بودند و ۱۰ تا ۴۷ روز پس از بستری بودند مبتلا به عفونت آدنو ویروس گردیدند. تنها در یک کودک، ۴ روز پس از بستری شدن بیماری ظاهر گردید. بنابراین بنظر می رسد که بیماری بصورت اپیدمی در کودکان بستری شده تظاهر کرده است.

شروع بیماری در کلیه کودکان بجز ۵ مورد بابت ۳۸ الی ۳۹ درجه سانتیگراد همراه بوده است و پس از ۲ الی ۳ روز علائم دیگر بیماری شامل عفونت دستگاه تنفسی، بثورات جلدی، کتئو نکتیویت و اسهال مشاهده شد. ۱۶ مورد از ۱۷ بیمار دچار علائم تنفسی بودند که ۱۰ مورد آنها عفونت قسمت فوقانی دستگاه تنفسی و ۶ مورد پنومونی داشته اند. در این ۶ مورد بجز یکی از آنها که لوب تحتانی ریه چپ او دچار ضایعه بود، بقیه موارد، ضایعه ریوی در لوب فوقانی طرف راست بوده است. در عکس ریه، علائم انفیلتراسیون همراه کم و بیش اتلکتنازی مشاهده گردیده است.

در ۳ تن از بیماران غدد لنفاوی پشت گوش و پشت سر بزرگ و همزمان با بروز علائم عفونت با این ویروس، تورم غدد پاروتید دیده شد. تورم غدد پاروتید ممکن است یکی از تظاهرات بیماری بوده، و یا اینکه بیمار دچار عفونت مشترک با ویروسهای اریون و آدنو شده است.

در ۲ مورد از بیماران دانه های کوچکی داخل گونه مشاهده شد که کاملاً از نظر شکل و اندازه با دانه های کوپلیک متفاوت بود. در یک مورد از بیماران بزرگی کبد و طحال و در یک مورد استوماتیت مشاهده گردید. در بیمار مبتلا به استوماتیت و ویروس تبخال از گلو، و ویروس آدنو از مدفوع جدا گردید.

آدنو ویروسها گروهی از ویروسها با خواص آنتی ژنی مشابه هستند که معمولاً در انسان ایجاد عفونتهای دستگاه تنفس و بینائی میکنند. اولین سوش آدنو ویروس در سال ۱۹۵۳ توسط Rowe و همکارانش از لوزه سوم (آدنوئید) یک کودک بیمار جدا گردید (۱) سپس هیلمن و همکاران، این ویروس را از ترشحات گلوئی بیماران مبتلا به عفونت حاد تنفسی جدا کردند (۲). از آن پس تاکنون ۴۵ سوش از آدنو ویروسها شناخته شده اند که ۲۸ سوش آن منشاء انسانی دارد و اخیراً نیز ۲ سوش دیگر به آن اضافه شده که مورد تأیید واقع نشده است. بقیه سوشهای این گروه از حیوانات مختلف جدا گردیده اند (۳ و ۴). نام آدنو ویروس که توسط آندرس و همکارانش به این گروه از ویروسها داده شده است (۵)، بخوبی محل جدا کردن سوش اولیه و نسوجی را که ویروس بیشتر به آن تمایل دارد نشان میدهد.

از ۲۸ سوش انسانی آدنو ویروسها، تیپهای ۳ و ۴ و ۷ معمولاً ایجاد اپیدمیهای کوچک و گاهی بزرگ عفونتهای تنفسی میکنند و تیپ ۸ بخصوص عامل اپیدمیهای کراتو کتئو نکتیویت میباشد. در این مقاله ۱۷ مورد عفونت با آدنو ویروس تیپ ۵ که در فاصله ۲ ماه در بیمارستان کودکان مسعودی مشاهده شده و مورد آزمایش های ویروس شناسی قرار گرفته اند گزارش شده است.

علائم بالینی:

اولین مورد شناخته شده بیماری در ۱۸ آذر ماه سال ۱۳۴۸ در یک کودک ۱۸ ماهه مشاهده شد. این کودک ۴۷ روز قبل از آن تاریخ بعلت سوء تغذیه به بیمارستان مراجعه کرده بستری شده بود. دومین بیمار ۱۱ روز بعد و سپس موارد دیگر بتدریج مشاهده گردید. آخرین بیمار

* قسمت بیماریهای ویروسی - دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی - دانشگاه تهران.
** مرکز طب کودکان.

از ۱۳ نمونه ترشح گلو و مدفوع، ۷ نمونه، در روزهای ۵ تا ۸ پس از تلقیح علائم رشد ویروس را در کشت نسج ظاهر ساختند. این علائم عبارت بود از گردش سلولها در کنار لایه سلولی که بتدریج پس از چند روز قسمت عمده لایه سلولی را فرامیگرفت.

کلیه ویروسهای جدا شده و همچنین نمونههای اولیه آنها یکبار دیگر در سلولهای آمینون اولیه انسان عبور داده شد و از نمونه شماره A ۳۶۶ پس از عبور مجدد یک منبع (Pool) ویروسی تهیه و تیتره گردید. عیار این ویروس در سلول آمینون اولیه انسان ۱۰۳ بود. ویروسهای جدا شده برای تعیین نوع با آنتی سرم استاندارد انواع ویروسهای پولیو، اکو، کوکساکسی و آدنو مورد آزمایش نوترالیزاسیون قرار گرفتند. هیچیک از این آنتی سرمها، ویروس را خنثی نکردند، بجز آنتی سرم اختصاصی گروه آدنو ویروس مجموع تیمپهای ۱ تا ۷، و سپس 100 TCID₅₀ از ویروس جدا شده با هر یک از آنتی سرمهای اختصاصی تیمپ ۱ تا ۷ آدنو ویروس بطریقه نوترالیزاسیون مورد آزمایش قرار گرفتند که تنها آنتی سرم اختصاصی تیمپ ۵ آدنو ویروس آنرا خنثی کرد.

ویروسهای جدا شده همچنین از نظر خواص هماتیناسیون مورد آزمایش قرار گرفتند. برای این منظور از گلبولهای قرمز خون میمون و موش استفاده شد و آزمایش بطریقه میکرومته مطابق روش Rosen (۷) انجام گرفت. نتیجه هماتیناسیون با خون میمون منفی بود، ولی از ۳ نوع خون موش که بکار رفته بود یکی از آنها توسط ویروس با عیار $\frac{1}{8}$ تاحدی آگلوتینه شده بود.

در آزمایش نوترالیزاسیون بر روی سرم دوره حاد و نقاهت ۱۱ بیمار که مطابق روش استاندارد در سلول آمینون اولیه انسان انجام شد از دیاد عیار آنتی کور بمقدار ۴ تا ۱۶ برابر در خون دوره نقاهت بیمار نسبت به خون دوره حاد دیده شد. از این ۱۱ بیمار در ۵ مورد قبلا ویروس جدا شده بود و در ۶ مورد که ویروس جدا نشده بود با نشان دادن از دیاد تیتراژ آنتی کور عامل ایتولوژیک بیماری آنها، که آدنو ویروس تیمپ ۵ بود، مشخص گردید. نتایج بدست آمده در جدول ۲ و ۱ نشان داده شده است.

بحث: با مطالعات Trentin و همکاران (۸)، که نشان دادند که، تبهای ۱۸ و ۱۹ آدنو ویروسها قادر هستند در موش و هامستر نوزاد، یک الی سه ماه پس از تلقیح ایجاد سارکوم کنند توجه بیشتری به این دسته از ویروسها جلب شد. تومورهای ایجاد شده در این حیوانات قابل انتقال به حیوانات دیگر بوده، ایجاد تومور کرده و حیواناتی که توسط یکی از این دو ویروس دچار سارکوم شده اند آنتی کور اختصاصی بر علیه هر دو ویروس ایجاد میکنند.

بثورات جلدی در ۱۵ مورد مشاهده شد که بصورت دانههای ماکولی و پاپولی از صورت شروع شده پس بدن و در بعضی موارد، اندامها را فرا می گرفت. این دانهها پس از ۲ الی ۳ روز بتدریج کم رنگ شده و از بین میرفتند. در یک بیمار این دانهها بصورت همورژیک درآمد. کنژنکتیویت در ۱۱ مورد از بیماران مشاهده شد، و این کنژنکتیویت با کراتیت همراه نبود.

سیر بیماری در هر یک از کودکان بیمار متفاوت بود. بطور کلی آنهایی که دچار پنومونی نشده بودند به فاصله ۴ تا ۷ روز بهبود کامل یافتند ولی کودکانی که دچار عفونت قسمتهای تحتانی دستگاه تنفسی بودند مسیر بهبود را آهسته تر پیمودند. در این دسته از بیماران ۲ کودک به علت شدت ضایعات ریوی فوت شدند که در یکی از آنها اتوپسی انجام گرفت. ضایعات بیماری بیش از همه جا، در ریهها به چشمی خورد که شامل یک پنومونی انترستیسیل با آتلکتنازی عمومی لوب فوقانی طرف راست بود.

در جدار برنشه و حبابها ارتشاح مونی (انفیلتراسیون مونیوسیترا) وجود داشت و سلولهای سطح داخل حبابهای ریوی و شاخههای کوچک برنش (الوئلها و برنکیولها) دژنره شده بود.

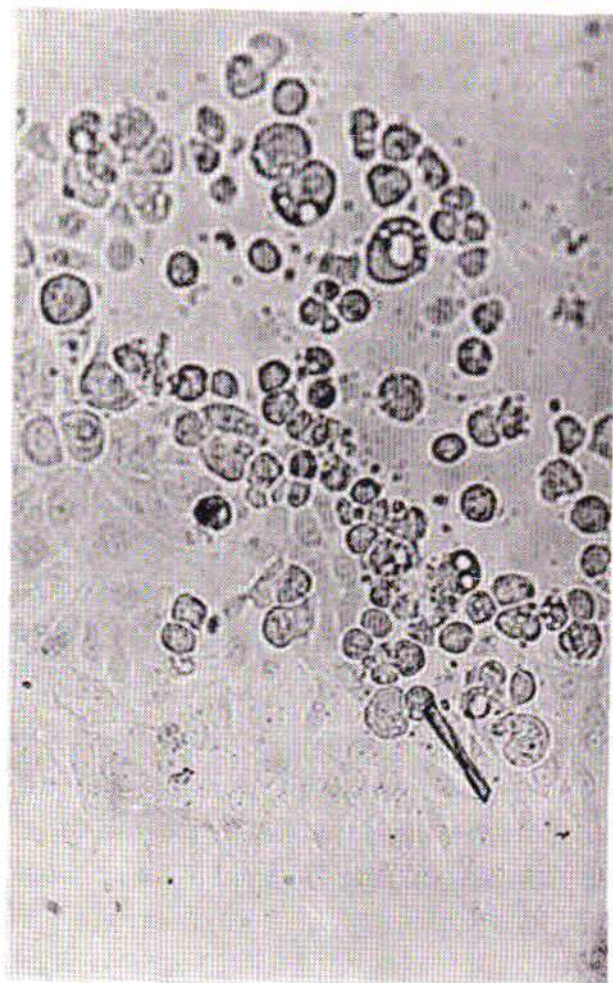
در بعضی از سلولهای اپی تلیال آنکلوژیونهای داخل هسته ای مشابه آنچه در کشت نسج آلوده با ویروس آدنو مشاهده می شود وجود داشت. چنی (Chany) و همکارانش در پنومونی انترستیسیل کودکان به علت آدنو ویروس تیمپ ۷، ضایعات مشابهی را گزارش داده اند (۶).

از ۱۷ کودک مبتلا به این بیماری، ۹ نفر به علت سوء تغذیه شدید، و بقیه به علل مختلف مانند برنکو پنومونی، اسهال، نارسائی قلب و غیره مراجعه کرده بودند. از ۱۳۵ بیمار که در بیمارستان کودکان مسعودی بستری شدند، ۲۳ نفر سوء تغذیه داشته اند و ۴۰ درصد این عده (۹ مورد از ۲۳ بیمار مبتلا به سوء تغذیه) و ۷ درصد از کودکانی که به علت دیگر بستری شده اند دچار عارضه آدنو ویروس بوده اند، (۸ مورد در ۱۱۲ بیمار).

نمونههای مورد آزمایش: از ۱۳ مورد از این کودکان بیمار، نمونههای ترشح گلو و مدفوع برای جدا کردن ویروس و همچنین نمونههای خون، در دوره حاد و نقاهت بیماری برای آزمایشهای سرو لوژیک تهیه شد و مورد آزمایش قرار گرفت.

روش جدا کردن و تشخیص ویروس:

نمونههای ترشح گلو و مدفوع را بلافاصله پس از تهیه، در محیط کشت ایکل حاوی آنتی بیوتیک به حالت تعلیق (سوسپانسیون) ۱۰ درصد در آورده، و پس از سانتریفوگاسیون و فیلتراسیون، مقدار ۰.۱ سی سی از هر یک از نمونهها به ۳ تا ۵ لوله کشت نسج آمینون اولیه انسان تلقیح گردید.



شکل شماره ۲- ساول آمینون روز چهارم پس از تزریق ویروس.

بطور کلی عفونتهای ناشی از آدنوویروسها در انسان دارای علائم بالینی متفاوت میباشند که میتوان آنها را بچند دسته بزرگ تقسیم کرد:

۱- عفونتهای حاد دستگاه تنفسی که معمولاً در افراد نظامی که بطور دسته جمعی زندگی میکنند به صورت اپیدمی ظاهر شده و بیشتر تیپهای ۷ و ۴ آدنوویروس مسئول آن هستند.

۲- تبهای همراه با فارنژیت و فارنگو کنژنکتیویت که معمولاً در بچهها بصورت اپیدمی درمی آید و بیشتر تیپ ۳ عامل سببی آن میباشد ولی ممکن است تیپهای ۱ و ۲ و ۴ و ۵ و ۷ و ۹ و ۲۱ آدنوویروسها هم آنها را ایجاد کنند (۹).

۳- کنژنکتیویت و کراتو کنژنکتیویت که تیپ ۳ و ۸ آدنوویروس عامل ایجاد کننده اپیدمیهای آن است.

باید توجه داشت که همیشه يك تیپ آدنوویروس قادر است بطور اسپورادیک، يك یا همه علائم را در يك بیمار ایجاد کند ولی اپیدمیهایی که از عفونت با این ویروسها ایجاد میشوند اغلب بعلت

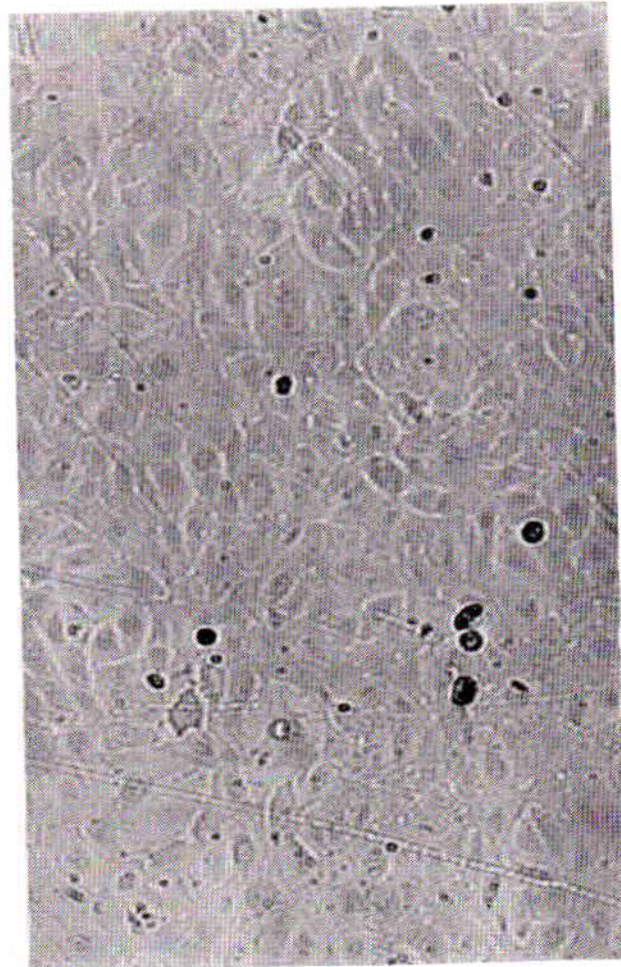
جدول شماره ۱- تعداد و درصد کودکان مبتلا به آدنوویروس تیپ ۵

نوع بیماری	تعداد کودکان بستری	تعداد کودکان بیمار با علائم آدنوویروس	درصد کودکان بیمار با علائم آدنوویروس
سوء تغذیه	۲۳	۹	۴۰٪
دیگر بیماریها	۱۱۲	۸	۷٪
جمع	۱۳۵	۱۷	۱۲/۵٪

جدول شماره ۲- نتایج آزمایشگاهی به دست آمده از اپیدمی عفونت با آدنوویروس تیپ ۵

نوع بیماری	تعداد کودکان بستری	تعداد نمونه گاو و مدفوع برای جدا کردن ویروس	تعداد ویروس جدا شده	تعداد زوج سرم دوره حاد و نقاهت	تعداد با آنتی-کور مثبت به مقدار ۴ برابر یا بیشتر
سوء تغذیه	۲۳	۷	۴	۷	۶
سایر بیماریها	۱۱۲	۶	۳	۶	۵
جمع	۱۳۵	۱۳	۷	۱۳	۱۱

اخیراً نشان داده شده که تیپ ۷ آدنوویروسها، نیز قادر است در موش نوزاد ایجاد تومور سرطانی کند، آیا عفونت با این ویروسها نقشی در ایجاد تومورهای انسانی دارد؟ این موضوعی است که هنوز روشن نشده است.



شکل شماره ۱- سلول آمینون انسان قبل از تزریق ویروس.

تیپهای ۳ و ۴ و ۸ و ۷ میباشند. اگر چه عفونت با آدنوویروسها در اشخاص بالغ دارای پیش آگهی خوب است ولی در کودکان پنومونیهای شدید و کشنده بعلمت این ویروسها توسط چنی Chany و همکاران او و دیگران گزارش شده است (۶ و ۱۰ و ۱۱). همچنین مننژیت بعلمت آدنوویروس توسط فالدنر و ویان ذکر شده است (۱۲). در اپیدمی بررسی شده در بیمارستان کودکان مسعودی تنها کودکانی را در نظر گرفتیم که دارای علائم واضح عفونت با این ویروس بودند، این علائم عبارت بود از تب، اسهال، کنژنکتیویت، بثورات جلدی و ضایعات دستگاه تنفسی. بطور مسلم در میان سایر کودکان بستری شده در بیمارستان، در زمان بروز این اپیدمی، تعداد دیگری از کودکان مبتلا به عفونت خفیف با این ویروس شده اند، یعنی چند روزی تب کرده و یا علائم ضعیف یک سرماخوردگی را نشان داده اند.

بسیار جالب است که نسبت ابتلا در کودکانی که دچار کمبود مواد غذایی بوده اند، در حدود ۴۰ درصد بوده، در صورتیکه در سایر کودکان این نسبت فقط ۷ درصد بوده است، بنابراین میتوان گفت که در اینجا کمبود مواد غذایی یک عامل مساعد کننده برای بروز عفونت با آدنوویروس بوده است. آزمایشهای مختلف ویرولوژی نشان داد که ویروس جدا شده در این اپیدمی تیپ ۵ آدنوویروس می باشد. مطالعات مختلف سرواپیدمیولوژیک که در نقاط مختلف انجام شده نیز نشان داده است که معمولا تیپهای ۱ و ۲ و ۵ و ۶ آدنوویروس در اطفال ایجاد اپیدمی عفونتهای تنفسی میکند. تیپ ۳ آدنوویروس، نیز گاهی ایجاد اپیدمی در اطفال مینماید، ولی تیپهای ۴ و ۷ بندرت ممکن است عامل سببی عفونتهای تنفسی اطفال باشند (۱۳-۱۷).



شکل شماره ۴- سلول آمیون روز نهم پس از تزریق ویروس.



شکل شماره ۳- سلول آمیون روز ششم پس از تزریق ویروس.

REFERENCES:

- 1- Rowe, W.P., et al (1953) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84,570.
- 2- Hilleman, M.R., and Werner, J.R. (1954) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 85, 183.
- 3- Andrewes, C.H., and Pereira, H.G. (1964) «*Viruses of Vertebrates*»
- 4- Darbyshire, J.H., and Roberts, D.H. (1968) *J. Clinic. Path.* 21, 61.
- 5- Enders, J.F., et al. (1956) *Science*, 124,119.
- 6- Chany, C., et al (1958) *Am. J. Hyg.*, 67, 367.
- 7- Rosen, L (1960) *Am. J. Hyg.* 71, 120.
- 8- Trentin, J.J., et al (1962) *Science*, 137,835.
- 9- Ginsberg, H.S., and Dingle, J.H. (1965) «*Viral and Pickettsial Infectious of Man*» 4 Ed. J.B. Lippincott, Philadelphia, 878.
- 10- Wright, H.T., et al. (1964) *J. Pediatr.* 64,528.
- 11- Deinhardt, F., et al (1958) *Arch. Int. Med.* 102,816.
- 12- Faulkner, R. and Van Rooyen, C.E. (1962) *Canad. Med. Ass. J.* 87, 1123.
- 13- Huebner, R.J., et al. (1954) *New Eng. J. Med.* 251,1077.
- 14- Hilleman, M.R., et al. (1955) *Am.J. Pub. Hlth.* 45,203.
- 15- Jordan, W.S., et al. (1956) *Am. J. Hyg.* 64,336.
- 16- Wenner, H.A., et al. (1957) *J. Infect. Dis.* 101,275.
- 17- Tai, F.H., and Grayston, J.T. (1962) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 109, 881.