اپیدمی عفونت با آدنو ویروس

مجله علمی نظام پزشکی
سال ۲ ، شماره ۴ـ۵ ، صفحه ۳۷۲ ، ۱۳۵۱

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

آدنوویروسها گروهی از ویروسها باخواص آنتی‌ژنی مشابه هستند که معمولا درانسان ایجاد عفونتهای دستگاه تنفس و بینائی میکنند . اولین سوش آدنوویروس درسال ۱۹۵۳ توسط Rowe و همکارانش از لوزه سوم (آدنوئید) یك کودك بیمار جدا گردید (۱) سپس هیلمن و همکاران، این ویروس را از ترشحات گلوی بیماران مبتلا بعفونت حاد تنفسی جدا کردند (۲). از آن پس تاکنون ۴۵ سوش از آدنوویوسها شناخته شده‌اند که ۲۸ سوش آن منشاء انسانی دارد واخیراً نیز ۲ سوش دیگر به آن اضافه شده که مورد تائید واقع نشده است . بقیه سوشهای این گروه از حیوانات مختلف جدا گردیده‌اند (۳ و ۴). نام آدنوویروس که توسط آندرس وهمکارانش باین گروه از ویروسها داده شده‌است (۵)، بخوبی محل جداکردن سوش اولیه ونسوجی راکه ویروس بیشتر به آن تمایل دارد نشان میدهد .

از ۲۸ سوش انسانی آدنوویروسها، تیپهای ۳و۴و۷ معمولا ایجاد اپیدمیهای کوچك و گاهی بزرگ عفونتهای تنفسی میکنند وتیپ ۸ بخصوص عامل اپیدمیهای کراتوکنژنکتیویت میباشد .

دراین مقاله ۱۷ مورد عفونت باآدنوویروس تیپ ۵ که در فاصله ۲ ماه در بیمارستان کودکان مسعودی مشاهده‌شده ومورد آزمایش‌های ویروس شناسی قرار گرفته‌اند گزارش شده است .

علائم بالینی :

اولین مورد شناخته شده بیماری در ۱۸ آذرماه سال ۱۳۴۸ دریك کودك ۱۸ ماهه مشاهده‌شد. این کودك ۴۷ روزقبل از آن تاریخ بعلت سوء تغذیه به بیمارستان مراجعه کرده بستری‌شده‌بود. دومین بیمار ۱۱ روز بعدوسپس موارد دیگر بتدریج مشاهده گردید. آخرین بیمار در ۲۴ بهمن ماه یعنی حدود ۲ ماه بعداز اولین مورد دیده شد. همه کودکان بیمار، قبلا بعلل بیماریهای مختلف دیگر بستری‌شده بودند و ۱۰ تا ۴۷ روز پس از بستری بودن مبتلا به‌عفونت آدنوویروس گردیدند. تنها دریك کودك، ۴ روز پس‌از بستری‌شدن بیماری ظاهر گردید. بنابراین بنظرمی‌رسد که بیماری بصورت اپیدمی درکودکان بستری شده تظاهر کرده است .

شروع بیماری در کلیه کودکان بجز ۵ مورد باتب ۳۸ الی ۳۹/۵ درجه سانتیگراد همراه بوده است وپس از ۲ الی ۳ روز علائم دیگر بیماری شامل عفونت دستگاه تنفسی، بثورات جلدی، کنژنکتیویت واسهال مشاهده شد . ۱۶ مورد از ۱۷ بیماردچار علائم تنفسی بودندکه ۱۰ موردآنها عفونت قسمت فوقانی‌دستگاه تنفسی و ۶ مورد پنومونی داشته‌اند . دراین ۶ مورد بجز یکی ازآنهاکه‌لوب‌تحتانی‌ریه چپ‌او دچارضایعه‌بود، بقیه موارد، ضایعه ریوی درلوب فوقانی‌طرف راست بوده است. درعکس ریه، علائم انفیلتراسیون همراه‌کم وبیش اتلکتازی مشاهده گردیده است.

در ۳ تن از بیماران غدد لنفاوی پشت گوش و پشت سر بزرگ وهمزمان بابروز علائم عفونت بااین ویروس ، تورم غدد پاروتید دیده شد. تورم غدد پاروتید ممکن است یکی‌از تظاهرات بیماری بوده، و یا اینکه بیمار دچار عفونت مشترك با ویروسهای اریون وآدنو شده است.

در ۲ مورد از بیماران دانه‌های کوچکی داخل گونه مشاهده شدکه‌کاملا ازنظرشکل واندازه بادانه‌های کوپلیك متفاوت بود . دریك‌مورد ازبیماران‌بزرگی کبدوطحال ودریك مورداستوماتیت مشاهده گردید . در بیمار مبتلا به‌استوماتیت ویروس تبخال از گلو، و ویروس آدنو از مدفوع جدا گردید .

* قسمت بیماریهای ویروسی ـ دانشکده بهداشت وانستیتو تحقیقات بهداشتی ـ دانشگاه تهران.
** مرکز طبی کودکان.

بثورات جلدی در ۱۵ مورد مشاهده شد که بصورت دانه‌های ماکولی‌وپاپولی‌ازصورت‌شروع‌شده‌سپس‌بدن‌ودر بعضی‌موارد، اندامها را فرامی‌گرفت. این‌دانه‌ها پس‌از ۲ الی ۳ روز بتدریج کم‌رنگ شده وازبین میرفتند. در یك‌بیمار این دانه‌ها بصورت هموراژیك درآمد. کنژنکتیویت در۱۱ مورد از بیماران مشاهده شد، واین کنژنکتیویت باکراتیت همراه نبود.

سیر بیماری در هریك ازکودکان بیمار متفاوت بود. بطورکلی آنهائی‌که دچار پنومونی‌نشده بودند به‌فاصله ۴ تا ۷ روز بهبود کامل‌یافتند ولی‌کودکانی‌که دچار عفونت قسمتهای تحتانی‌دستگاه تنفسی بودند مسیر بهبود را آهسته‌تر پیمودند. در این دسته از بیماران ۲ کودك به‌علت شدت ضایعات ریوی فوت شدندکه در یکی از آنها اتوپسی انجام گرفت. ضایعات بیماری بیش از همه‌جا، در ریه‌ها به‌چشم‌می‌خوردکه شامل یك‌پنومونی‌انترستیسیل باآتلکتازی عمومی‌لوب فوقانی‌طرف راست بود.

درجدار برنشها وحبابهاارتشاح‌مونوسیتی(انفیلتراسیون‌مونوسیتر) وجود داشت وسلولهای سطح داخل حباب‌های ریوی و شاخه‌های کوچك برنش(الوئلها وبرنکیولها) دژنره شده بود.

دربعضی‌از سلولهای اپی‌تلیال انکلوزیونهای داخل هسته‌ای‌مشابه آنچه‌درکشت‌نسج آلوده‌باویروس‌آدنومشاهده‌می‌شود وجودداشت. چنی(Chany) وهمکارانش درپنومونی انترستیسیل‌کودکان به‌علت آدنوویروس تیپ ۷، ضایعات مشابهی‌راگزارش داده‌اند (۶).

از ۱۷ کودك مبتلا به‌این‌بیماری، ۹ نفر به‌علت سوء تغذیه شدید، وبقیه به‌علل مختلف‌مانند برنکوپنومونی، اسهال، نارسائی‌قلب و غیره مراجعه کرده بودند. از ۱۳۵ بیمارکه در بیمارستان کودکان مسعودی بستری شدند، ۲۳ نفر سوء تغذیه داشته‌اند و ۴۰ درصد این عده (۹ مورد از ۲۳ بیمار مبتلا به‌سوء تغذیه) و ۷ درصد ازکودکانی‌که به‌علل‌دیگر بستری شده‌اند دچارعارضه ادنوویروس بوده‌اند، (۸ مورد در۱۱۲ بیمار).

نمونه‌های مورد آزمایش: از ۱۳ مورد از این‌کودکان بیمار، نمونه‌های ترشح‌گلو ومدفوع برای جداکردن ویروس وهمچنین نمونه‌های‌خون، در دوره حاد ونقاهت بیماری برای آزمایشهای سرولوژیك‌تهیه‌شد ومورد‌آزمایش قرارگرفت.

روش جدا کردن و تشخیص ویروس:

نمونه‌های ترشح‌گلو ومدفوع را بلافاصله پس ازتهیه، در محیط کشت‌ایگل‌حاوی‌آنتی‌بیوتیك‌به‌حالت‌تعلیق(سوسپانسیون) ۱۰درصد درآورده، وپس‌ازسانتریفوگاسیون‌وفیلتراسیون، مقدار ۰/۱ سی‌سی ازهریك از نمونه‌ها به۳ تا ۵لوله‌کشت نسج آمنیون اولیه‌انسان تلقیح گردید.

از ۱۳ نمونه ترشح‌گلو ومدفوع، ۷نمونه، در روزهای۵تا۸ پس‌از تلقیح علائم‌رشد ویروس رادرکشت نسج ظاهرساختند. این‌علائم عبارت بوداز گردشدن سلولها درکناره لایه سلولی که‌بتدریج‌پس ازچند روز قسمت عمده لایه سلولی را فرامیگرفت.

کلیه ویروسهای جدا شده و همچنین نمونه‌های اولیه آنها یکبار دیگردرسلولهای آمنیون اولیه انسان‌عبورداده‌شد وازنمونه‌شماره A ۳۶۶پس ازعبور مجدد یك‌منبع (Pool) ویروسی‌تهیه‌وتیتره گردید. عیار این ویروس‌درسلول‌آمنیون اولیه انسان ۱۰۲ بود. ویروسهای جداشده برای تعیین نوع باآنتی‌سرم استانداردانواع ویروسهای پولیو، اکو، کوکساکی و آدنو مورد آزمایش نوترالیزاسیون‌قرارگرفتند. هیچیك‌ازاین‌آنتی‌سرمها، ویروس‌را خنثی‌نکردند، بجز آنتی‌سرم‌اختصاصی گروه آدنوویروس‌مجموع تیپ‌های ۱ تا ۷، وسپس $100\ TCID_{50}$ از ویروس جدا شده با هریك‌ازآنتی سرمهای اختصاصی‌تیپ ۱ تا ۷ آدنوویروس‌بطریقه نوترالیزاسیون مورد آزمایش قرارگرفتند که تنها آنتی سرم اختصاصی تیپ ۵ آدنوویروس آنرا خنثی کرد.

ویروس‌های جدا شده همچنین از نظر خواص هماگلوتیناسیون مورد آزمایش قرارگرفتند. برای این‌منظور ازگلبولهای قرمز خون‌میمون وموش استفاده شد وآزمایش بطریقه میکرومتده‌مطابق روش Rosen (۷) انجام‌گرفت. نتیجه هماگلوتیناسیون‌باخون میمون منفی بود، ولی از۳ نوع خون موش که‌بکار رفته بودیکی از آنها توسط ویروس باعیار $\frac{1}{8}$ تاحدی آگلوتینه‌شده بود.

در آزمایش نوترالیزاسیون برروی سرم دوره حاد و نقاهت ۱۱ بیمارکه‌مطابق‌روش استانداردرسلول آمنیون اولیه انسان انجام شد ازدیاد عیارآنتی‌کور بمقدار ۴ تا ۱۶ برابر درخون دوره نقاهت بیمارنسبت به‌خون دوره حاد دیده شد. از این ۱۱ بیمار در ۵مورد قبلا ویروس جدا شده بود ودر۶ موردکه ویروس‌جدا نشده بود بانشان‌دادن ازدیاد تیتر آنتی‌کور عامل اتیولوژیك بیماری‌آنها، که آدنوویروس تیپ ۵ بود، مشخص گردید. نتایج بدست‌آمده درجدول ۱و۲ نشانداده شده است.

بحث: بامطالعات Trentin وهمکاران(۸)، که نشان دادندکه، تیپهای۱۲و۱۸ آدنوویروس‌ها قادرهستند درموش وهامستر نوزاد، یك‌الی‌سه‌ماه پس‌ازتلقیح ایجاد سارکوم‌کنند توجه‌بیشتری به‌این دسته از ویروسها جلب شد. تومورهای ایجاد شده در این حیوانات قابل انتقال به‌حیوانات دیگر بوده، ایجاد تومورکرده وحیواناتی‌که توسط یکی از این‌دو ویروس دچار سارکوم‌شده‌اند آنتی‌کور اختصاصی برعلیه هردو ویروس ایجاد میکنند.

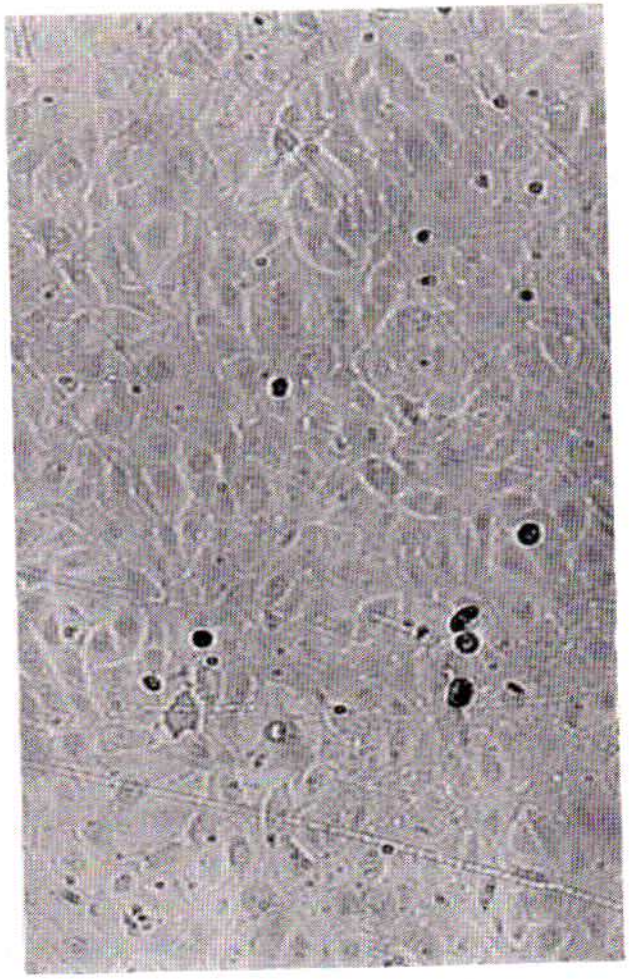
جدول شماره ۱ تعداد و درصد کودکان مبتلا به آدنوویروس تیپ ۵

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

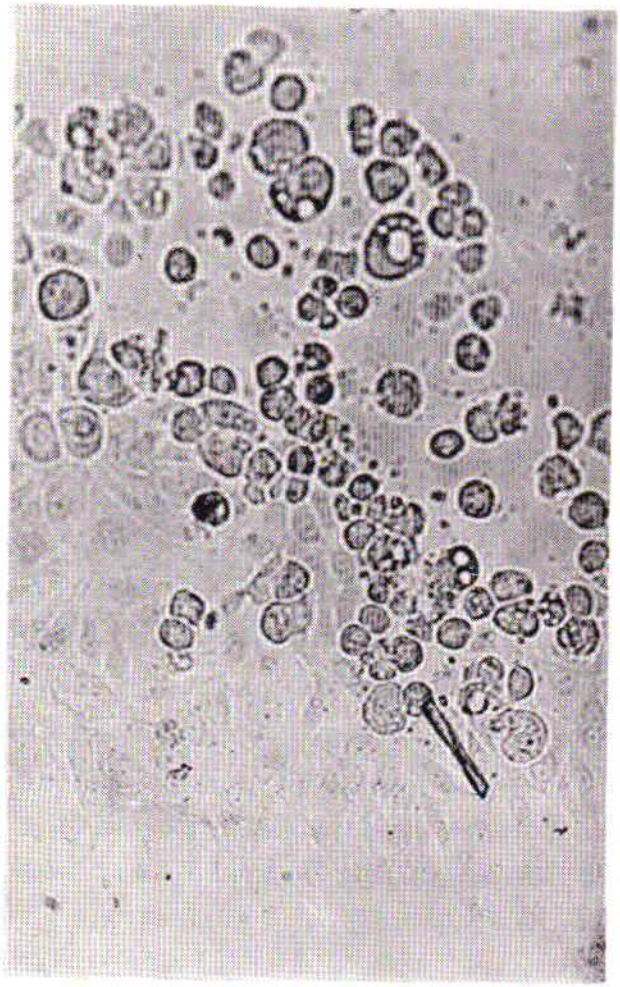
جدول شماره ۲- نتایج آزمایشگاهی به‌دست آمده از اپیدمی عفونت با آدنوویروس تیپ ۵

نوع بیماری	تعداد کودکان بستری	تعداد نمونه گلو و مدفوع برای جدا کردن ویروس	تعداد ویروس جدا شده	تعداد زوج سرم دوره حاد و نقاهت	تعداد با آنتی‌کور 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 نشان‌داده 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 آمنیون انسان قبل از تزریق ویروس.



شکل شماره ۲- سلول آمنیون 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 معمولا در افراد نظامی که بطور دسته جمعی زندگی میکنند بصورت اپیدمی ظاهر شده و بیشتر تیپهای ۴ و ۷ آدنوویروس مسئول آن هستند.

۲- تبهای همراه با فارنژیت و فارنگوکنژنکتیویت که معمولا در بچه‌ها بصورت اپیدمی درمی‌آید 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 آنرا ایجاد کنند (۹).

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

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

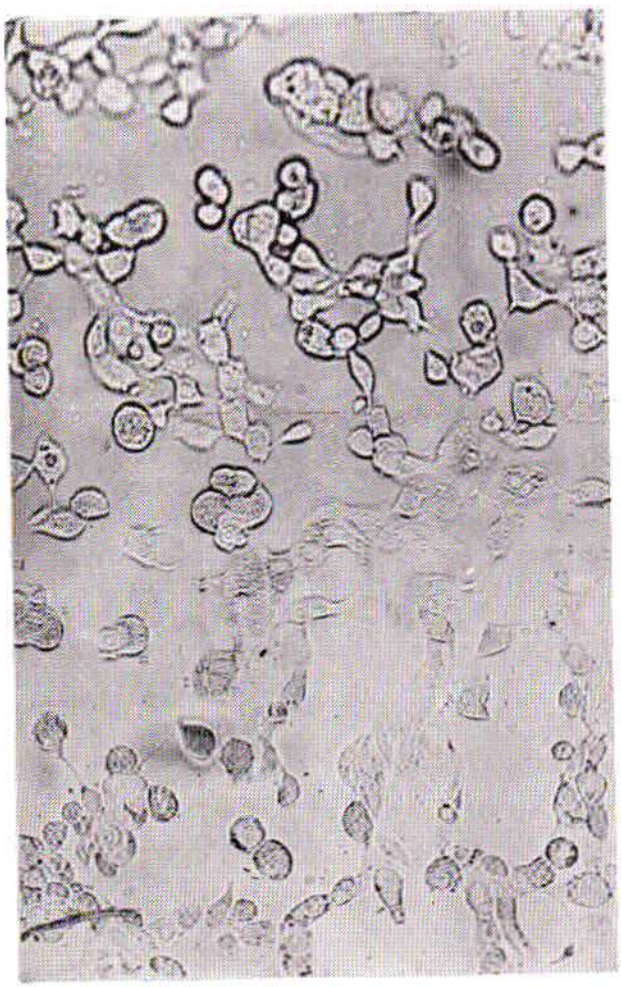
تیپهای ۳و۴و۷و۸ میباشند . اگر چه عفونت باآدنوویروسهادر اشخاص بـالغ دارای پیش‌آگهـی خوب است ولی در کودکان پنومونی‌های‌شدید وکشنده بعلت‌این ویروسهاتوسط چنی Chany وهمکاران او ودیگران گزارش شده‌است (۶ و۱۰و۱۱). همچنین متنژیت بعلت آدنـوویروس تـوسط فالکنرورویـان ذکر شده است(۱۲). دراپیدمی بررسی شده دربیمارستان کودکان مسعودی تنها کودکانی را درنظر گرفتیم‌که دارای علائم واضح عفونت با این ویـروس بودند ، این علائم عبـارت بود از تب ، اسهـال کنژنکتیویت ، بثورات جلدی وضایعات دستگاه تنفسی .

بطور مسلم در میان سایر کودکان بستری شده دربیمـارستان، در زمان بروز این‌اپیدمی، تعداد دیگری از کودکان مبتلا به‌عفونت خفیف بااین ویروس شده‌اند، یعنی‌چند روزی تب‌کرده ویا علائم ضعیف یك سرماخوردگی را نشان داده‌اند .

بسیار جالب است‌که نسبت ابتلا درکودکانی‌که دچارکمبود مواد غذایی‌بوده‌اند، در حدود ۴۰ درصد بوده، درصورتیکه در سایـر کودکان این‌نسبت فقط ۷ درصدبوده‌است، بنابراین میتوان گفت که دراینجاکمبود مواد غذایی یك عامل مساعدکننده برای‌بروز عفونت باآدنوویروس بوده‌است. آزمایشهای مختلف ویرولوژی نشان‌دادکه ویروس جدا شده در این‌اپیدمی تیپ ۵ آدنوویروس می‌باشد. مطالعات مختلف سرواپیدمیولوژیك‌که درنقاط مختلف انجام شده نیز نشان‌داده است‌که معمولا تیپهـای ۱ و۲ و۵ و۶ آدنوویروس در اطفال ایجاد اپیدمی عفونتهای تنفسی میکنند . تیپ۳آدنوویروس، نیز گاهی‌ایجاد اپیدمی‌دراطفال مینماید،ولی تیپهای۴و۷ بندرت ممکن‌است عامل‌سببی عفونتهای تنفسی‌اطفال باشند (۱۳-۱۷).



شکل‌شماره۳- سلول آمنیون روزششم پس‌ازتزریق‌ویروس.



شکل‌شماره۴- سلول‌آمنیون روزنهم پس‌ازتزریق 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. Pedict. 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- Hilieman, 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.