

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت سلامت
مرکز مدیریت بیماریها

۱۳۸۰/۰۵/۲۲

بیماری لیتوسپیروز

تهیه شده:

اداره مبارزه با بیماریهای قابل انتقال بین انسان و حیوان

تابستان ۱۳۸۰

صفحه	فهرست مطالب
۱	کلیات بیماری لپتوسپیروز
۱	تعریف و اهمیت بیماری
۱	تاریخچه بیماری
۱	عامل بیماری
۲	اپیدمیولوژی و راههای انتقال
۲	بیماریزایی
۳	تظاهرات بالینی
۳	پیش آگهی
۴	تشخیص افتراقی
۴	یافته های آزمایشگاهی
۴	ملاکبهای تشخیص
۵	طبقه بندی مورد بیماری
۵	درمان
۶	روشهای پیشگیری و کنترل بیماری
۷	جدول سروگروپ و سرووارهای لپتوسپیرا
۸	منابع

الف - کلیات بیماری لیتوسپیروز

تعریف و اهمیت بیماری

لیتوسپیروز یکی از بیماریهای عفونی اسپروکتی و قابل انتقال بین حیوان و انسان بوده که بوسیله گونه های متعددی از لیتوسپیرا ایجاد می شود. این بیماری یک بیماری شغلی بوده عمدتاً در برنجکاران، کارگران مزارع نیشکر، کشاورزان، کارگران قاضلاب ها و معادن، دامپزشکان، دامداران، کارگران کشتارگاهها و ماهیگیران بروز می کند. همچنین افرادی که در حین تفریح (اسکی روی آب، قایق سواری و شنا) با آب آلوده به ادرار حیوانات مبتلا تماس دارند در معرض ابتلای به بیماری هستند. مخازن این بیماری شامل تعداد زیادی از حیوانات اهلی و وحشی می باشند، گاو، اسب، سگ، خوک، موش و سایر جونندگان به عنوان مخازن اصلی بیماری بوده و حیوانات سرخشی از قبیل گوزن، سنجاب، روباه، رابو، راکون، پستانداران دریایی (شیرابی) و حتی خزندگان و دوزستان (قورباغه) نیز ممکن است آلوده باشند. بیماری به فرمهای مختلف ظاهر میشود، شروع بیماری با یک دوره تب دار حاد بوده که ممکن است بسیار شدید و گاهی مرگبار همراه با زردی و نارسایی کلیوی (بیماری ویل)، مننژیت، میوکاردیت، هموراژیک، پومونی و کولابس قلبی عروقی همراه باشد.

تاریخچه

در سال ۱۸۸۶ برای اولین بار آدولف ویل بیماری را از نظر کلینیکی در ۴ بیمار مشاهده نمود که علائم آنها مشابه بود و بیماری بنام Weills Disease نامگذاری شد، در سال ۱۹۰۷ Stimson عامل بیماری را بوسیله میکروسکوپ زمینه سیاه مشاهده نمود و در سال ۱۹۱۷ دانشمندی بنام ایناوا عامل بیماری را با استفاده از محیط های غذایی غنی کننده جدا و گزارش نمود.

عامل بیماری

لیتوسپیروز بوده که دسته ای از خانواده اسپروکت ها است، عامل بیماری فتری شکل به طول ۲۰-۶ و عرض ۰/۱-۰/۳ میکرون است. این باکتری هوازی مطلق بوده و فوق العاده متحرک و دارای حرکت های دورانی و انعطافی است. در آزمایش مستقیم بوسیله میکروسکوپ معمولی دیده نمی شود و برای دیدن حرکت و جزئیات آن باید از میکروسکوپ زمینه سیاه (Dark Field) استفاده نمود.

لیتوسپیروز در فشار کم گاز کربنیک بخوبی رشد می کند. بهترین درجه برای رشد ۲۰-۲۵ درجه و $PH = 7/2$ است، در درجه حرارت ۱۲ درجه سانتیگراد رشد نمی کند.

بهترین محیط های اختصاصی کشت باکتری EMJH، Gardner، Fletcher می باشد. این باکتری در مقابل سرما مقاوم و نسبت به گرما، اسیدها، خشکی، اشعه ماوراء بنفش و مواد ضد عفونی کننده حساس است. زنده ماندن آن در آب با عواملی از قبیل درجه حرارت، PH، غلظت نمک و درجه آلودگی آب بستگی دارد. در آب رودخانه ۵ تا ۶ روز، در آب دریا ۱۸ تا ۲۰ روز و در قاضلاب ۱۲-۲۴ روز و در آبی که $PH = 0/3$ کلر داشته باشد، ۳ دقیقه زنده می ماند.

زمان تولید مثل انواع بیماریزا در محیط کشت ۱۲ تا ۱۶ و در حیوان آزمایشگاهی ۴ تا ۸ ساعت است. با توجه به اینکه ۱۶۰ گونه پستاندار اهلی و وحشی میزبانان این باکتری هستند این باکتری را Poly Phage گویند. لیتوسپیروز به دو گونه تقسیم می شود:

۱- لیتوسپیروز ایتروگانس که تمام سرو واریته های انگلی و بیماریزا را شامل شده و در انسان و حیوانات بیماریزا است.

۲- لیتوسپیرا بی فلکسا که تمامی سرو وارته های ساپروفیت را شامل شده و زندگی آزاد دارد. لیتوسپیرا اینتروگانس حدود ۲۴ سروگروپ و ۲۴۰ سرووارته دارد که با توجه به گستردگی مهمترین آنها در جدول ضمیمه آمده است، مهمترین سرووارته های غالب که در ایران شناخته شده اند عبارتند از: ایکتروهمورائیک، گریبوتیفوزا، کانیکولا، پومونا، سجرهارجو، ویروانسی ارتباطی باسرو وار ندارد، طبقه بدی سرووارها می تواند برای تشخیص منابع اپیدمی ها مورد استفاده اپیدمیولوژیکی قرار گیرند.

اپیدمیولوژی و راههای انتقال

لیتوسپیروز به عنوان یکی از بیماریهای مشترک با گستردگی و انتشار جغرافیایی وسیع بوده و در بیشتر مناطق ثبت و گزارش شده است، انتشار بیماری بستگی به حضور حیوانات مخزن و کاریر و شرایط محیطی مناسب جهت رشد و بقای لیتوسپیرا دارد، خاکهای مرطوب ناشی از بارندگی و یا آبهای سطحی شرایط لازم برای بقای لیتوسپیرا را در خارج از بدن میزبان مهیا می کند و در سالها و فصولی که بارندگی زیادتر است احتمال بروز بیماری بیشتر است. همچنین مشکلات طبیعی از قبیل سیل، طوفان و گردباد در شیوع بیماری موثر هستند.

لیتوسپیرا اینتروگانس می تواند برای ماهها در لوله های پروکزیمال کلیه حیواناتی که عفونت بدون علائم دارند زنده مانده و از طریق ترشح ادرار برای بیشتر از ۶ ماه سبب آلودگی محیط میگردد، همچنین جنین سقط شده و ترشحات دستگاه تناسلی و شیر آلوده می توانند سبب آلودگی محیط گردند.

درجه حرارت مناسب جهت رشد بین ۲۸ تا ۲۲ درجه سانتیگراد و با درجه قلیایی کم جهت زنده ماندن عامل بیماریزا مناسب است. علفخواران با ادرار قلیایی بیشتر از حیواناتی که ادرار اسیدی دارند (مانند سگ) عامل بیماری را دفع می کنند.

عفونت در انسان معمولا "مستقیما" از طریق خراش پوست یا غشاء مخاطی شامل مخاط دهان هنگام بلع مواد آلوده، ملتحمه چشم، بینی، واژن و تنفسی توسط آئروسول های آلوده ایجاد میشود. بلع آب در هنگام شنا میزان تهاجم را افزایش می دهد.

این بیماری یک بیماری شغلی بوده، کشاورزان بخصوص در مزارع برنجکاری و نیشکر، دامداران، کارگران معدن، دامپزشکان، کارکنان کشتارگاه ها، ماهیگیران و افرادی که در کارخانه های صنایع ماهی کار می کنند، کارکنان فاضلابها و شکارچیان از افراد و گروههای شغلی در معرض خطر بیشتر بیماری هستند. تماس در طی تفریحات شنا، سوار کلک شدن، قایق سواری، اسکی روی آب و ... هم در انتقال بیماری موثر می باشد.

بیماری در مناطق روستایی بیشتر از مناطق شهری و در مردان بیشتر از زنان اتفاق می افتد. انتقال بیماری از انسان به انسان بسیار نادر است.

بیماریزایی

لیتوسپیرا از طریق غشاء های مخاطی سالم و خراش پوست وارد بدن شده و بسرعت در جریان خون پخش می گردد. در هفته اول تا ۱۰ روز از بیماری اسپیروکت را می توان در محیط کشت اختصاصی از خون و منابع نخاعی جدا کرد.

لیتوسپیروز یک عفونت عروقی است که با زیانهای ایمنی تلیال مویرگ ها ایجاد می کند سبب تظاهرات کلینیکی شامل نارسایی لوله های ادراری و کبد، میوکاردیت و همورژی اولیه میگردد. مایع داخل عروقی به خارج سلولی شیفته بطور ثانویه به زیانهای آندوتلیال و کاهش فشارخون و بدنبال آن نارسایی

کلیه و شوک منجر می شود. موارد کشنده با خونریزی از پوست، مخاط و سطوح سرزوی ارتباط دارد. در اتوسپی، کلیه ها ضایعات ایسکمیک شامل نکروز سلولهای اپی تلیال در لوله های بالارونده هنله و تقریب بینایی را نشان میدهند. بیمارزایی در کبد شامل نارسایی سلولهای سطحی کبدی، تغییرات اندازه و شکل سلولهای پارانشیم، نکروز مرکز لبولی کبد و تکثیر سلولهای کوپفر بوده که منجر به زردی می شوند. درگیری عضلات اسکلتی به دلیل تورم و Vacuolation میوفیبریلها و نکروز می باشد وقتی آنتی بادی ایجاد می شود. لپتوسپیرا از همه اعضا پاک می شود ولی احتمالاً در چشم، کلیه و مغز برای هفته ها و ماهها باقی می ماند.

تظاهرات بالینی

دوره کمون بیماری معمولاً یک تا دو هفته است که می تواند از ۱۹-۲ روز متغیر باشد. بیماری می تواند از اشکال بدون علامت تا بیماری حاد بدون ایکتر یا سندرم ویل متغیر باشد. معمولاً هر دو نوع بدون ایکتر یا با ایکتر دوره دو مرحله ای سپتی سمی و ایمنی را طی می کنند.

۱- شکل بدون علامت، ۱۵ تا ۴۰٪ موارد را شامل میشود.
۲- شکل بدون ایکتر، بیش از ۹۰٪ موارد علامت دار بشکل بیماری خفیف و معمولاً بشکل بدون ایکتر و بدون مننژیت می باشد. شایعترین علائم در این مرحله شامل سردرد، درد عضلانی، تب و لرز، تهوع و استفراغ و درد شکم که برای ۷-۴ روز ادامه می یابند. سایر تظاهرات شامل اسهال، درد مفاصل، گلودرد، درد استخوانی، تظاهرات چشمی (فتوفوبی، درد، کونژکتیویت) و درگیری ریه (سرفه های خشک، خلط خونی و درد سینه) میباشند. میالژی بیشتر در ساق پا، اطراف ستون مهره ها و شکم و گردن ایجاد می شود. یافته های با شیوع کمتر شامل اسپنومگالی، هپاتومگالی لنفونوپاتی، یووویت، کلاپس گردش خون و فازنژیت میباشند. راشهای ماکولاریا کهیری شکل در تنه یا قسمت قدامی ساق پا یا تنه ندرتاً دیده می شود. این مرحله ۷-۴ روز طول می کشد. بطور تبییک بعد از حدود یک هفته بیمار دچار تب و لرز، سردرد و علائم مننژه و سایر علامت اولیه می گردد و تا یکماه طول می کشد. با بیدار شدن IgM تنوع بیشتری در تظاهرات بالینی بروز می کند که شامل: آنسفالیت، ضعف و سفتی عضلانی بوده، در این مرحله اختلالات بینایی، نوریت محیطی، فلج اعصاب مرکزی رادیکولیت، میلیت و سندرم گیلن باره از علائم نادر می باشند. موارد بدون ایکتر هرگز کشنده نمی باشند.

۳- شکل با ایکتر (سندرم ویل)

فرم شدید بیماری همراه با ایکتر بنام سندرم ویل نامیده می شود و معمولاً علاوه بر علائم غیر ایکتریک با ازتمی، خونریزی، آنمی، اختلالات هوشیاری، تب مداوم، اختلالات کبدی (هپاتومگالی و زردی)، اختلالات کلیوی (الیگوری، آنوری و سندرم همزمانی همولیز و نارسایی کلیه HUS) و ترومبوسیتونی همراه است. تظاهرات هموراژیک شامل خلط خونی، ایستاکسی، خونریزی دستگاه گوارش و فوق کلیه، پنومونیت خونریزی دهنده، خونریزی زیر عنکبوتی، واسکولیت منتشر و صدمه مویرگها می باشد.

پیش آگهی

درجه کشندگی در مطالعاتی که مراقبت شدید اجرا شده کمتر از یک درصد بوده، این نسبت برای موارد متوسط افزایش می یابد.

پیش آگهی بیماری با ویرولاتس ارگانسیم و شرایط عمومی بیمار بستگی دارد، در اکثر موارد پیش آگهی مطلوب بوده، میزان مرگ و میر در افراد سالخورده و کسانی که زردی شدید و نارسایی کلیه پیدا می کنند زیاد است. همچنین میزان مرگ و میر جنین در زنان باردار مبتلا به بیماری بالا است.

میزان مرگ و میر برای موارد زردی در مطالعات مختلف، بین ۲/۴ تا ۱۱/۳ درصد گزارش شده است. مرگ‌ها بصورت ثانویه در اثر نارسایی کلیه، گاستروانتریت خونریزی ریوی و گوارشی و سندرم نارسایی تنفسی بالغین (ARDS) اتفاق می‌افتد. بهر حال دیالیز میزان مرگ و میر این بیماران را کاهش میدهد.

تشخیص افتراقی

بیماری‌های هپاتیت ویروسی، نفریت، FUO، آنفلوآنزا، سندرم کاوازاکی، سندرم توکسیک شوک، لژیونر، مالاریا، تیفوئید، بیماری‌های ریکتزایی، منونوکلئوز عفونی، بروسلوز، تب دانگ، تب راجه، تب‌های هموراژیک، پنومونی آنتی‌بیک و مننژیت آسپتیک در تشخیص افتراقی بیماری قرار دارند.

یافته‌های آزمایشگاهی

از نظر هماتولوژی در لپتوسپیروز تغییرات زیر دیده می‌شود:

لکوپنی تا افزایش مختصر لنفوسیت‌ها در بیماران بدون ایکتر و لکوسیتوز تا ۷۰ هزار در بیماران ایکتری و وجود نوتروفیلی در مرحله اول

ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۲۰ هزار)

افزایش سدیمانناسیون (در نیمی از بیماران کمتر از ۵۰ mm/h)

از تمی در ۲۵ درصد بیماران

میزان Bun معمولاً کمتر از ۱۰۰ mg/dl و حداکثر افزایش آن در روزهای ۷-۵ است.

کراتینین سرم ندرتاً بیشتر از ۸ mg/dl

آنمی در بیماران بصورت خفیف ولی در بیماران بدون ایکتر غیر معمول است، آنمی به دلیل همولیز داخل عروقی، از تمی و خونریزی ایجاد می‌شود.

افزایش بیلروبین که ممکن است تا ۶۵ mg/dl افزایش یابد اما در دو سوم بیماران کمتر از ۲۰ میباشد.

افزایش ترانس آمینازها همراه با افزایش واضح CPK که در نیمی از بیماران دیده می‌شود می‌تواند وجه افتراق لپتوسپیروز با هپاتیت ویروسی باشد.

SGPT و SGOT ندرتاً بیشتر از ۲۰۰ - ۱۰۰ واحد است و سطح ALP بطور متوسط بالا می‌رود.

در آنالیز CSF غلظت قند طبیعی و پروتئین بیش از ۱۰۰ mg/dl است و در ۷۵ درصد بیماران کمتر از ۵۰۰ سلول در یک میلی‌متر مکعب CSF دیده می‌شود. در آنالیز ادراری اغلب غیر عادی و با پروتئینوری، هماتوری و Cast همراه است.

ملاکهای تشخیص

تشخیص قطعی با جدا کردن لپتوسپیروا از نمونه بافتی (بررسی مستقیم، تلقیح به حیوان آزمایشگاهی و کشت) و یا افزایش ۴ برابر تیتراژ آنتی بادی به روش آگلوٹیناسیون میکروسکوپی (MAT) به فاصله ۲-۱ هفته میباشد. تشخیص احتمالی براساس آگلوٹیناسیون میکروسکوپی با عیار حداقل ۱/۱۰۰ و یا آگلوٹیناسیون لام مثبت در حضور علائم می‌باشد.

جهت تشخیص از نمونه‌های خون، CSF و ادرار به منظور بررسی مستقیم میکروسکوپی کشت و تلقیح به حیوان و از سرم برای تست‌های آگلوٹیناسیون استفاده می‌شود. جدا کردن لپتوسپیروا از خون و CSF تنها در مرحله اول بیماری مقدور است ولی ممکن است علیرغم درمان لپتوسپیرواها تا ۱۱ ماه از ادرار دفع گردد.

۱- تهیه اسمیر - برای این منظور با تهیه اسمیر از خون در اوایل بیماری و بطریق ضخیم و با رنگ آمیزی گیمسا و با استفاده از میکروسکوپ زمینه تاریک (Dark Field) لپتوسپیروها قابل شناسایی است.

۲- تلقیح به حیوان - حساس ترین روش جهت بدست آوردن لیتوسپیرا، تزریق مقدراری خون یا ادرار تازه به داخل صفاق هامستر جوان یا خوکچه هندی است. این اسپروکت ها بعد از چند روز داخل صفاق حیوان ظاهر شده و بعد از ۱۴-۸ روز از تلقیح حیوان از بین می رود که در کالبدگشایی ضایعات همراه با خونریزی خاوری اسپروکت های فراوان در اعضای مختلف بدن مشاهده می شود.

۳- کشت - کشت لیتوسپیرا در محیط های مثل فلچر، استوارت EMJH، آلبومین تووین ۸۰ و سرم خرگوش استفاده می شود. این کشت ها دارای ۱۰ درصد خون خرگوش هستند. کشت برای ۶-۵ هفته در دمای ۲۰-۲۸ درجه سانتی گراد و در تاریکی رشد می کنند. خون را بایستی سریع به محیط کشت اضافه کرد.

۴- تست های سرولوژیک

روش سرولوژیک مورد استفاده بیشتر دارند که عبارتند از :

- تست آگلوتیناسیون روی لام یا تست ماکروسکوپی که ساده بوده ولی فاقد حساسیت است و جهت تست غربالگری مفید است و برای بیماریابی بکار می رود.
- تست آگلوتیناسیون میکروسکوپی (MAT) که پیچیده تر بوده ولی اختصاصی است در این تست از تمام سرورگروههای سوشهای موجود در یک منطقه بایستی استفاده شود. این روش به دلیل استفاده از آنتی ژن زنده برای کارکنان آزمایشگاه خطراتی دربر دارد ولی اختصاصی ترین روش تعیین سروتایپ است.
تست های دیگر عبارتند از :

- تست ایمونوفلوروسانس - که رودتر از روشهای دیگر منفی می شود و به همین دلیل مثبت شدن آن دلیل بر ابتلای اخیر بیماری است ولی سروتایپ را شناسایی نمی کند. این تست جهت کارکنان آزمایشگاه خطری ندارد. از این روش جهت جستجوی باکتری در ادرار و نمونه های بافتی استفاده می شود.
- تست ELISA که اختصاصی و حساس بوده ارزان و آسان است.
- تست ثبوت کمپلمان، نوعی آزمون حساس کردن RBC، تست همولیتیک و تست ایمونوفلوروسانس غیرمستقیم نیز از دیگر تست های سرولوژی هستند.

۵- روش PCR

طبقه بندی مورد بیماری:

مورد مشکوک - موردی که با توصیف بیماری مطابقت داشته باشد.
مورد قطعی - مورد مشکوکی که بوسیله یک آزمایشگاه با صلاحیت تأیید شود.

درمان

درمان آنتی بیوتیکی بیشترین ارزش را موقعی که بین ۴ روز اول بیماری شروع شود دارد، ولی متأسفانه تشخیص لیتوسپروز ندرتاً "بسرعت انجام می شود. درمانهای آنتی بیوتیکی بشرح زیر است.

الف) ایمپروپرفیلاکسی

داکسی سیکلین ۲۰۰ میلی گرم یکبار در هفته از راه خوراکی

ب) در مورد خفیف

۱- داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم خوراکی دوبار در روز بمدت ۷ روز

۲- آمپی سیلین ۷۵۰-۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت بمدت ۷-۵ روز

۳- آموکسی سیلین ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت بمدت ۷-۵ روز

ج - در موارد متوسط تا شدید

- ۱- نسی سیلین G ۱/۵ میلیون واحد هر ۶ ساعت وریدی بمدت ۷ روز
 - ۲- آمپی سیلین ۱-۵/ گرم هر ۶ ساعت وریدی بمدت ۷ روز
- درمانهای پشتیبانی شامل درمان کاهش فشارخون، تنظیم آب و الکترولیت و دیالیز در نارسایی کلیه از اهمیت زیادی برخوردار است. اگر نارسایی کلیه همراه با افزایش بیلیرو بین باشد، تعویض خون سبب کاهش بیلیرو بین و بهبود کار کلیه خواهد بود.

۳- ریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم وریدی هر ۶ ساعت بمدت ۷ روز

روشهای پیشگیری و کنترل بیماری

اقدامات پیشگیری:

- ۱- محافظت کارگرانی که در مشاغل مخاطره آمیز همتمند با استفاده از چکمه و دستکش
 - ۲- شناسایی آبها و خاکهایی که احتمالاً آلوده هستند و در صورت امکان زه کشی آب آنها
 - ۳- آموزش مردم و بخصوص گروههای در معرض خطر بیشتر در خصوص روشهای انتقال و اهمیت بیماری و اجتناب از شنا و یا راه رفتن در آبهایی که احتمال آلودگی دارند و استفاده از وسایل حفاظتی صحیح هنگام کار در محیط های آلوده
 - ۴- کنترل چوندگان در محل سکونت بخصوص در مناطق روستایی از طرق مختلف
 - ۵- جداسازی حیوانات آلوده و اجتناب از آلودگی محل زندگی
 - ۶- مصون سازی حیوانات با استفاده از واکسن در دامها که سبب کنترل بیماری و عدم ابتلا حیوانات میگردد. البته ایمنسازی کاملاً در پیشگیری از ابتلای انسان تاثیر زیادی ندارد زیرا عامل بیماری در حیوانات مبتلا برای مدتها از طریق ادرار دفع میگردد.
- ایمنسازی در انسان بر ضد سروتیپ های اختصاصی که در محیط زندگی شایع است می تواند موثر باشد و در بعضی از کشورها برای گروههای در معرض خطرو با سرووارهای خاص انجام میشود.

اقدامات کنترل بیماران، موارد تماس و محیط شامل:

- ۱- گزارش به مقامات بهداشتی - تبادل اطلاعات بین بخش دامپزشکی و بهداشت
- ۲- درمان بیماران و حیوانات آلوده
- ۳- جداسازی بیمار، خون و ترشحات بدن باید مورد توجه قرار گیرد.
- ۴- گندزدایی همزمان مواد و وسایلی که با ادرار و ترشحات آلوده و خون تماس دارند
- ۵- تحقیق درباره تماس ها، جستجوی موارد تماس حیوانات آلوده و آبهای آلوده بعنوان منبع
- ۶- شیمیوپروفیلاکسی - در مطالعات نشان داده شده که داکسی سیکلین با ۲۰۰ میلی گرم یکبار در هفته و جهت گروهها و مشاغل پرخطر می تواند از عفونت پیشگیری کند.
- ۷- بررسی های همه گیرشناسی، جستجوی منبع آلودگی، بررسی منابع صنعتی و یا شغلی از جمله تماس مستقیم با حیوانات