

داود کاظمی جبرقی، کارشناس علوم آزمایشگاهی، شبکه بهداشت و درمان مشکین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
سعید مرادزاده، کارشناس علوم آزمایشگاهی، شبکه بهداشت و درمان پارس آباد مغان، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
شراره آقاجانی، کاردان مامایی، شبکه بهداشت و درمان مشکین شهر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

گذری بر نشانگان سرخجه مادرزادی Congenital Rubella Syndrome (CRS)

پایان سه ماهه دوم به حداقل ۲۵٪ سقوط می‌کند و در طول ماه آخر خطر دوباره به ۱۰۰٪ می‌رسد. اگرچه جنین با ویروس آلوده می‌شود، الزاماً ایجاد ناهنجاری نخواهد شد. خطر ناهنجاری‌ها ۹۰٪ برای عفونت در هفته ۲ تا ۱۰، ۳۴٪ برای عفونت در ۱۱ تا ۱۸ هفتهگی برآورد شده است اما پس از ۱۸ هفتهگی هیچ ناهنجاری پدید نمی‌آید.

مکانیسمی که ویروس سرخجه سبب آسیب جنین می‌شود به‌درستی شناخته‌نشده است. پیش از بروز پاسخ ایمنی مادری، ویروس از راه جریان خون گسترش یافته و احتمالاً چندین بافت مادری مانند جفت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در پی آسیب جفت، شماراد بسیار زیادی ویروس از جفت به داخل جنین عبور می‌کند. با ورود به درون جفت، جنین با سلولی روبرو می‌شود و سبب اختلال در اندام‌زایی می‌شود. اندام‌زایی محدود به ۱۲ هفته اول تکوین است. در طول سه ماهه اول، جنین ناتوان از پاسخ طبیعی ایمنی است و به جای جنین آنتی‌بادی‌های ایمنوگلوبولین G (IgG) مادری پاسخ ایمنی را ایجاد می‌کنند. IgG مادری از مادر از راه جفت به جنین منتقل می‌شود. متأسفانه، در مرحله اولیه تکوین، انتقال جفتی بی‌کفایت به نظر می‌رسد و مقدار IgG خون جنین فقط به میزان ۵٪ تا ۱۰٪ مقدار آن در سرم مادری است. پس از سه ماهه اول مقادیر سرمی IgG افزایش می‌یابد و در آخر بارداری حتی ممکن است مقدار آن از مقدار موجود در سرم مادر نیز بیشتر باشد.

در طی سه ماهه دوم و پس از آن تغییرات جفت خطر عفونت جنین را کاهش می‌دهد و به‌طور قابل توجهی پاسخ ایمنی جنین کاهش می‌یابد. همچنان که پیش‌تر ذکر شد، خطر عفونت و ناهنجاری به‌طور چشمگیری در طول این دوره کاهش می‌یابد؛ بنابراین، جنین به تدریج بالغ شده و تولید آنتی‌بادی‌های خود را شروع می‌کند و توانایی خود را در راه‌اندازی هر دو پاسخ هومورال و سیتوتوکسیک در پاسخ به ویروس سرخجه شروع می‌کند. با ترکیب

نشانگان سرخجه مادرزادی (CRS)، اختلال نادر همراه با تخریب چشم و پیامدهای سیستمیک است. هرچند برخی وقت‌ها تلاش‌ها برای ریشه‌کن کردن این بیماری انجام شده است اما در برخی از نقاط جهان همچنان تحت تأثیر این بیماری قرار دارند. بار این بیماری به‌طور وسیعی بر روی بیمار و جامعه قرار دارد بنابراین واکسیناسیون و دیگر راهکارهای پیشگیری باید همچنان به‌شدت ترویج شوند.

ویروس شناسی و پاتوژنز CRS

اهمیت سرخجه ناشی از اثرات تراژیک آن بر روی جنین در زنان باردار مبتلا است. ویروس سرخجه عضوی از خانواده توگاوایروس و جنس روبی‌ویروس است که با آلفاوایروس‌ها پیوند دارد. ولی به وارون دیگر اندامان این خانواده، توسط ناقلین منتقل نمی‌شود. ویروس سرخجه تقریباً کروی با قطر ۶۰ تا ۷۰ نانومتر است، و متشکل از نوکلئوکپسید بیست‌وجهی محتوی RNA تک‌رشته‌ای است که به‌وسیله غلاف پیچیده لیپیدی احاطه شده است. این ویروس قبل از ورود به جریان خون و گسترش به بقیه جاهای بدن، در پوشش مجاری تنفسی یا گره‌های لنفی موضعی تکثیر می‌شود. معمولاً عفونت سرخجه پس از تولد بدون علائم بالینی است و در ۱۴ تا ۲۱ روز پس از قرارگیری در معرض ویروس، رخ می‌دهد. در زنان باردار، ویروس سرخجه می‌تواند در جفت تکثیر شود. پیامد عفونت جنینی بستگی به زمان بارداری مادر مبتلا به سرخجه دارد، اما عفونت جنین در هر مرحله‌ای از بارداری امکان‌پذیر است.

خطر عفونت جنین مطابق با زمان شروع عفونت مادری متفاوت است. عفونت در طول سه ماهه اول (۸۱٪ در کل دوره همراه با میزان ۱۰۰٪ عفونت در هفته‌های ۱ تا ۱۰) بیشترین میزان را دارد و در

آنتی‌بادی‌های خودی و انتقال پیوسته IgG مادری به جنین، جنین خود را تا حد زیادی از آسیب ویروس در مراحل بعدی بارداری محافظت می‌کند، اگرچه جنین در رهایی کامل خود از ویروس ناتوان است.

ویروس سرخچه معمولاً غیرسیتولیتیک است. اما سبب مداومت سلول‌های عفونی همراه با کاهش میزان رشد و کوتاهی زمان بقا می‌شود. سلول‌های آلوده در اثر شکستگی کروموزومی و از طریق تولید پروتئین مهارکننده میتوز، کاهش فعالیت میتوزی دارند. سیتولیز ثانویه در اثر عفونت سلول‌ها با ویروس سرخچه را می‌توان در بسیاری از اندام‌ها مشاهده کرد اما التهاب سیمای غالب سرخچه مادرزادی نیست. نشانه‌های عمده و نشانه‌های تأخیری سرخچه مادرزادی در اثر تخریب و جراحت بافت ایجاد می‌شوند. این علائم ممکن است در اثر تداوم ویروس همراه با آسیب مداوم حاصله، مکانیسم‌های ایمنی مانند خود ایمنی کمپلکس‌های ایمنی اختصاصی سرخچه در جریان خون یا عملکرد سلولی ناقص افکتور سیتوتوکسیک ایجاد شوند. ویروس سرخچه در CRS ممکن است بسیار پایدار باشد. ذرات ویروس سرخچه احتمالاً در محل‌های مجزا مانند کریستالین عدسی‌های چشم باقی بمانند و آنتی‌ژن‌های ویروسی در اندام‌های هدف مختلف پایدار شوند. در آن جاها می‌توانند با تکثیر و تولید ویروس باعث دوره‌های عود بیماری شوند. ویروس سرخچه را می‌توان از مایع مغزی- نخاعی در یک سوم کل بیماران جدا کرد. در ادار، مدفوع و ترشحات حلقی- بینی در تمام نوزادان مبتلا به CRS دیده می‌شود. ویروس ممکن است حدود یک سال در نوزادانی که شدیداً مبتلا هستند پایدار باشد. در یک نمونه، ویروس از یک مرد ۲۸ ساله مبتلا به CRS جداسازی شده است. خطر عفونت جنین پس از عفونت اولیه مادری بالاترین حد است با این حال اکنون شناخته شده که با وجود ایمنی سرولوژیکی ثابت شده، عفونت مجدد سبب CRS می‌شود.

تظاهرات بالینی بیماری

الف- علائم سیستمیک

نشانه‌ها در CRS کلاسیک ترکیبی از نقایص قلبی، چشمی و شنوایی است. اگرچه ویروس فعال سرخچه در جنین می‌تواند هر اندامی را واقعاً آلوده کند. در نزدیک به ۵۰٪ نوزادان CRS در هنگام تولد طبیعی به نظر می‌رسند، اما اختلالات سیستم عصب مرکزی ممکن است همزمان با تکوین وجود داشته باشند. نارسایی‌های اصلی بیماری: ناشنوایی، عقب ماندگی ذهنی، نقایص قلبی-عروقی و نقایص چشمی هستند با این وجود ترومبوسیتوپنی، هپاتیت، میوکاردیت، جراحات استخوان،

نقایص دندان، هیپوسپادیاس، نهم بیضگی، فتق اینگوینال، پنومونی بینابینی، مننگوانسفالیت، کالسیفیکاسیون مغزی، فیبروز طحال، نفرواسکلروزیس و نفروکلسینوزیس به عنوان بخشی از نقایص وسیع الطیف CRS شناخته می‌شوند. علاوه بر این‌ها، تعدادی علائم دیررس مانند دیابت‌های وابسته به انسولین (۵۰ برابر میزان موجود در جمعیت عمومی)، نقص عملکرد تیروئید و اختلال نادر نورودژنراتیو (پان انسفالیت) گزارش شده است. تغییرات شیمیایی در سطح سلولی به علت پاسخ ایمنی، تخریب سلولی به واسطه ایمنی و آسیب پری ناتال ممکن است مسئول این علائم دیررس باشند. بنابراین سرخچه مادرزادی را باید به عنوان یک بیماری مزمن باتوانایی در ایجاد آسیب‌های مداوم اندام‌های حیاتی در سراسر عمر در نظر گرفته شود.

با انتشار از راه سیستم عروقی، اولین اندام هدف، که معمولاً آسیب‌کشنده‌ای را دریافت می‌کند، قلب و رگ‌های خونی هستند. این اندام‌ها فقط پس از عفونت جنین در سه ماهه اول تحت تأثیر قرار می‌گیرند، اختلالات قلبی-عروقی و دیگر اختلالات عروقی دیرتر نادر هستند. به نظر می‌رسد که بدترین آسیب سرخچه توسط هیپوکسی عروقی به علت عفونت سرخچه سلول‌های اندوتلیال حاصل می‌شود. سلول‌های آسیب‌دیده اندوتلیال می‌توانند به عنوان منبع آمبولی ناشی از عفونت ویروسی عمل کنند و منجر به ترومبوز رگ‌های خونی کوچک شوند.

ب- علائم چشمی

چشم جنین از راه جریان خون تحت تأثیر قرار می‌گیرد. اگرچه سیستم لنفاوی نیز ممکن است نقش جزئی در انتقال عفونت داشته باشد. به خاطر اینکه جنین دفاع ایمنی همورال یا وابسته به سلول را تا حوالی هفته بیستم ندارد ویروس سرخچه در واقع می‌تواند بدون تغییر از طریق شبکه مویرگی وارد بخش در حال تکوین شود. آسیب‌های چشمی بسیار شایع که همراه با CRS مشاهده می‌شوند شامل آب‌مروریدهای هسته‌ای، میکروفتالمی و رتینوپاتی رنگ‌دانه هستند. این نقایص چشمی اغلب در طول زمان تکوین یافته و پس از تولد پیشروی می‌کنند.

آب‌مرورید

آب‌مرورید شایع‌ترین عوارض چشمی CRS است عدسی جنینی آلوده به سرخچه، تقسیم و بلوغ سلولی کندی دارد. این تغییر در طی رشد عدسی‌ها سبب دژنراسیون فیبرهای عدسی، نقص در دهیدراسیون و نهایتاً کداری می‌شوند. ناحیه مرکزی

در فیبرهای دژره عدسی‌ها وجود دارد که آمینواسیدها به داخل پروتئین جدید داخل نمی‌شوند و بنابراین فاقد اندامک‌های داخل سلولی‌اند. فیبرهای شفاف ثانویه عدسی سپس هسته فیبرهای تیره عدسی جنینی را می‌پوشانند.

◀ میکروفتالمی

میکروفتالمی (ریز چشمی) دیگر پیامد متداول CRS است. میکروفتالمی در ۱۰٪ تا ۲۰٪ کودکان مبتلابه CRS وجود دارد و به نظر می‌رسد در اکثر موارد نسبتاً ملایم است. اگرچه میکروفتالمی خودش علت کاهش بینایی نیست این چشم‌ها اغلب همزمان، نیستاگموس، آب مروارید و رتینوپاتی و نهایتاً دید محدودی دارند. اگر میکروفتالمی همراه با آب مروارید دوطرفه باشد، پیش‌آگهی پس جراحی معمولاً ضعیف است.

◀ رتینوپاتی رنگ‌دانه‌ای

رتینوپاتی رنگ‌دانه‌ای نیز اختلال چشمی شایع مرتبط با CRS است؛ و به‌طور نقلی به‌وسیله ظاهر نمکی و فلفلی فوندوس مشخص می‌شود و در ابتدا توسط گرج به‌عنوان «قطعه‌ای از پارچه نامرغوب اسکاتلندی» مورد استفاده برای کت ورزشی است که روی آن فلفل پاشیده شده است» توصیف شد. رتینوپاتی ممکن است یک‌طرفه یا دوطرفه، مرکزی یا محیطی، توزیع نامنظم، ملایم یا چشم‌گیر باشد.

◀ گلوکوما

گلوکوما نیز به‌صورت مادرزادی یا اکتسابی یکی از عوارض بهتر توصیف‌شده CRS است. گلوکوما مادرزادی پیوسته با CRS، از آنومالی معمول در نوزادان، با بوپتالموس و تیرگی قرنیه قابل تشخیص است.

◀ اختلالات قرنیه

CRS می‌تواند سبب تغییرات قرنیه نیز بشود. شایع‌ترین مشکل قرنیه، تیرگی قرنیه است، معمولاً پایدار بوده و اگر در بدو تولد وجود داشته باشد با حدت بینایی 20/200 یا بدتر همراه است اگرچه در برخی موارد تا سن ۱ سالگی به‌طور خودبه‌خودی حل می‌شود. علاوه بر این، هیدروپس قرنیه و قرنیه مخروطی (کراتوکونوس) نیز نشان داده شده است اما همه این موارد با عقب‌ماندگی ذهنی همراه است و گمان می‌رود در اثر رفتار مستقل (ساییدگی مداوم چشم) و نه خود بیماری ایجاد می‌شود.

◀ انحراف چشم

استرایسیسم (انحراف چشم) دیگر یافته مرتبط با CRS است، انحراف اغلب در نتیجه پیامد تار چشمی ارگانیک (آلی) در اثر میکروفتالمی، آب مروارید یا گلوکوما رخ می‌دهد و بیشتر در افرادی رخ دهد که فلج مغزی دارند. معمولاً، استرایسیسم یک انحراف ازوتروپیک (انحراف محور بینایی یک چشم به سمت چشم دیگر، چشم متقاطع) است و در بیشتر بخش، جراحی ترمیمی اندکی بهبودی حاصل می‌کند. استرایسیسم ۴ برابر در افراد مبتلابه CRS شایع‌تر است و اگرچه ازوتروپی (درون پیچی) بسیار شایع است، اگروتروپی (برون پیچی) نیز ممکن است مشاهده شود. علاوه بر استرایسیسم، نیستاگموس پنهان، با دامنه وسیع و تشنجی نیز ممکن است در افراد مبتلابه CRS مشاهده شود.

تشخیص سرخچه در طول بارداری

در زنانی در طول بارداری مبتلابه سرخچه می‌شوند، نیازه تشخیص پیش از تولد جنین آلوده به سرخچه است. با این وجود مشاوره این زنان شاید سخت باشد زیرا میزان CRS همیشه کمتر از میزان عفونت مادری است و علت دیگر اینکه هر عفونتی منجر به آسیب جنینی نمی‌شود. دو فرم مورد قبول تشخیص زودهنگام، آمینوسنتز و آزمایش خون جنین است. هر دو آزمایش باید ۶ تا ۸ هفته پس از عفونت مادری انجام شوند اما قابل‌اعتمادترین آن‌ها زمانی است که جنین دست‌کم ۲۲ هفته‌گی باشد. روش اول انجام واکنش زنجیری پلیمرز رونوشت بردار معکوس (RT-PCR) بر روی مایع آمنیوتیک به‌منظور شناسایی ویروس سرخچه است. در یک مطالعه حساسیت و ویژگی آن ۱۰۰٪ نشان داده شده است. این مطالعه به این نتیجه رسید که مایع آمنیوتیک مناسب‌ترین نمونه بالینی جهت تشخیص عفونت جنینی ویروس سرخچه است. اگرچه این روش همچنان دقیق در نظر گرفته می‌شود، مواردی وجود دارد که عفونت ویروس سرخچه در جنین با استفاده از این روش شناسایی نمی‌شود و سبب شده برخی باور کنند که خون جنین باید برای آنتی‌بادی‌های ضد ایمنوگلوبین M اختصاصی سرخچه آزمایش شود. در هر صورت، مهم است خانواده‌ها بدانند که این آزمایشات فقط برای شناسایی عفونت مادری و جنینی هستند و نمی‌توانند نوع و مقدار آسیب جنینی را نشان دهند.

منبع:

This is a summarized translation into Farsi of an article originally published in English: Robert S. Duszak, O.D., Congenital rubella syndrome a major review. Optometry, Vol 80, No 1, January 2009. This is an open access article distributed under the creative commons attribution license, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. This article was translated by Davood Kazmi Jabdaraghi, Saaid Moradzadeh and Sharareh Aghajani, Ardebil University of Medical Sciences.