

ترجمه از کتاب واکسن پلاتگین

۱- هادی اسمعیلی گورچین قلعه استادیار ایمنی شناسی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله

۲- شبیم بهرامی دانشجو دکتری سلولی و مولکولی

واکسن های بیماری لایم



شکل ۱- عامل بیماری لایم

بیماری لایم در حال حاضر رایج ترین بیماری در اروپا و امریکا است که با ناقل منتشر می شود. چون تلاش ها برای پیشگیری از گزش کنه موثر نبود، واکسیناسیون یک شیوه جالب برای پیشگیری از این بیماری است.

تشریح بالینی

بیماری لایم با نشانه های متفاوت در هر مرحله، رخ می دهد. در ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران در امریکا، عفونت با یک زخم پوست خاص و در حال پیشرفت، میگرن های اریتما شروع می شود (مرحله ۱)، که در محل گزش کنه رخ می دهد. بعد از دوره کمون ۳ تا ۲۳ روز، قرمزی اطراف محل تشکیل می شود و آهسته پیشرفت می کند. طی روزها و هفته ها، بورلیا گدورفری در ایالات امریکا بیشتر به طور خونی منتشر می شود (مرحله ۲). در این دوره، بیشتر بیماران نشانه هایی شبیه آنفولانزا دارند مثل خستگی و بیقراری، سردرد، گردن درد، تب، درد ماهیچه، درد مفاصل یا لنفادنوپاتی. علاوه بر این، زخم های پوستی حلقوی ثانویه ممکن است بوجود آیند که شبیه زخم های میگرن

بیماری لایم به عنوان یک موجودیت جدا در ۱۹۷۶ توصیف شد و علت آن دسته بندی جغرافیایی کودکان مبتلا به لایم در کنتیکت است که تصور می شد مبتلا به روماتیسم مفصلی نوجوانی هستند. در مرکز روستایی، شناسایی یک زخم پوستی گسترده، میگرن های اریتما یا پوست سرخی، به عنوان یک مشخصه بیماری حاکی از این بودند که عامل انتقال این بیماری یک بندپا است. آشکار شد که بیماری لایم یک بیماری چند سیستمی است که اساساً بر پوست، سیستم عصبی، قلب و مفاصل تاثیر دارد. بررسی های همه گیری بیماران مبتلا به میگرن های اریتما، به تیک های ایکسودیده به عنوان ناقل بیماری اشاره کردند. علاوه بر فراهم کردن سرنخ هایی در مورد علت این بیماری، زخم اولیه و رو به گسترش پوست، بیماری لایم را در ایالات امریکا به نشانه های خاصی در اروپا ربط داد که در اوایل تا اواسط قرن ۲۰ توصیف شدند.

بیماری لایم و این نشانه های متنوع با هم در ۱۹۸۲ جمع شدند، وقتی باربور و برگدوفر یک اسپروکت ناشناخته را از تیک های کنه پا سیاه جدا کردند که امروزه به آن بورلیا برگدورفری گفته می شود. سپس اسپروکت از بیماران مبتلا به بیماری لایم در ایالات امریکا و بیماران مبتلا به میگرن های اریتما، التهاب پوست دست و پاها و التهاب چند عصبی منتهو در اروپا باز یافت شده و درمان شد. به علاوه، پاسخ های مصنوعی بیماران به طور قطعی با این ارگانسیم ارتباط داشت. بعداً، بورلیا برگدورفری سنسولاتو به سه گروه پاتولوژی تقسیم شد. تا این تاریخ، کل گونه های امریکای شمالی به گروه اول، یعنی به بورلیا برگدورفری سنسو استرکتو تعلق داشته است. هرچند تمام سه گروه در اروپا یافت شدند و اکثر جدا شده های آنجا در گونه های گروه ۲ (بورلیا گارینی) یا گروه ۳ (بورلیا آفلی) بودند، تنها گروه های ۲ و ۳ در آسیا یافت شدند.

اریتمای اولیه هستند. در هفته‌ها، طی دوره اولیه، یا کمی بعد از آن، عفونت پخش شده و نشانه‌های واقعی نورو بورلیوز در تقریباً ۱۵ درصد بیماران درمان نشده پیشرفت می‌کنند. نشانه‌های احتمالی شامل مننژیت لنفوسیتی، آنسفالیت نامحسوس، نوروپاتی جمجمه یا عفونت ریشه عصبی حسی یا حرکتی هستند. طی این دوره، تقریباً ۵ درصد بیماران درمان نشده درگیری قلبی حاد دارند و عموماً درجاتی از انسداد بطنی-دهلیزی را تجربه می‌کنند. حتی بدون درمان، این نشانه‌های بیماری معمولاً طی هفته‌ها تا ماه‌ها از بین می‌رود. ماه‌ها بعد از شروع بیماری (مرحله ۳)، تقریباً ۶۰ درصد بیماران درمان نشده در ایالات متحده شمال غرب به حملات متناوب ورم مفاصل الیگوآرتیکولار مبتلا می‌شود و این در یک یا چند مفصل بزرگ در یک زمان و بویژه در زانو رخ می‌دهد. تا زمانی که این ورم مفاصل وجود دارد، بیشتر به نظر می‌رسد عفونت روی مفاصل مبتلا مستقر می‌شود و نشانه‌های بدنی یا زمینه‌ای کمتر هستند. بافت زلالی در مفاصل هیپرتروفی غشا زلالی، تکثیر عروقی و نفوذشان در سلول‌های تک هسته را نشان می‌دهد. البته، حتی در بیماران درمان نشده، ارتروز لایم دائمی یا متناوب معمولاً به طور کامل در چند سال برطرف می‌شود. ماه‌ها و سال‌ها بعد از شروع بیماری، معمولاً بعد از ورم مفاصل الیگو آرتیکولار، بالای ۵۰ درصد بیماران درمان نشده در امریکا نشانه‌های عصبی مزمن بیماری لایم، آنسفالوپاتی خفیف یا پلی نروپاتی محوری را تجربه می‌کنند. در بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی، تولید آنتی‌بادی داخل مغزی در اسپیروکت بیشتر می‌تواند با آزمایش مصونیت آنزیم گیرنده آنتی‌بادی ثابت شود و در بیماران مبتلا به پلی نروپاتی، الکترومیوگرام معمولاً درگیری پراکنده هر دو قسمت عصب دور و نزدیک را نشان می‌دهند. طرح‌های اصلی بیماری لایم (بورلیوز) در سراسر دنیا مشابه هستند، البته تغییرات ناحیه‌ای بین این بیماری در امریکا و اروپا وجود دارد. درصد کوچکی از بیماران به درد مزمن، نشانه‌های عصبی شناختی یا نشانه‌های خستگی در رابطه با بیماری لایم یا بعد از آن مبتلا می‌شوند. در مقایسه با بیماری لایم، نشانه‌های درد و خستگی تمایل دارند، نشانه‌های ناتوان کننده و کلی را تولید کنند، مثل خستگی، سردرد، درد پراکنده اسکلت ماهیچه‌ای و سفتی خیلی از مفاصل،

بی‌هوشی پراکنده و سختی در تمرکز کردن و اختلالات خواب. این سندرم‌ها، که گاهی به آنها بیماری لایم مزمن گفته می‌شود، خاص این عفونت نیستند و عامل آنها دیگر شرایط عفونی یا غیرعفونی هستند. در حقیقت، اکثر بیماران مبتلا به بیماری لایم مزمن فاقد نشانه‌ای از عفونت بورلیاگدورفری فعلی یا قبلی هستند.

باکتری شناسی

ساختار گونه‌های بورلیا، از جمله بورلیا گدورفری، شبیه ساختار تمام اسپیروکت‌ها است: یک استوانه پروتوپلاسمی که با پرپلاسم دارای تاژک محاصره شده است و یک غشا بیرونی این تاژک را محاصره کرده است. ژنوم بورلیا گدورفری کوچک است و از یک کروموزوم خطی غیرطبیعی kb9۵۰ همچنین از ۱۲ پلاسمید خطی و ۹ پلاسمید مدور تشکیل می‌شود. جنبه قابل توجه ژنوم بورلیاگدورفری تعداد بالای رشته‌های آن برای لیپوپروتئین‌های شناخته شده است، مثل پروتئین‌های سطح بیرونی با کدگذاری پلاسمید A تا F به علاوه، در اوایل، عفونت پخش شده، یک لیپوپروتئین که در تماس با سطح است، با نام VISE، به تغییر گسترده آنتی‌ژن تن می‌دهد. عوامل شناخته شده و زهرآگین بورلیا گدورفری عبارتند از پروتئین‌های سطحی که کمک می‌کنند تا اسپیروکت به سلول‌های متنوعی از پستانداران متصل شود.



شکل ۲- زخم پوست میکرون‌های اریتمای کلاسیک. این زخم یک مرز بیرونی قرمز روشن و یک مرکز هدف دارد



شکل ۳- میکروگرام الکترون از بورلیا گدورفری، عامل سببی بیماری لایم. باریک‌ترین و طولی‌ترین گونه بورلیا گدورفری است که کمترین تازک را دارد.

و گلیکوز آمینوگلیکان ماتریس و پروتئین‌های ماتریس برون سلولی متصل می‌شود. پروتئین‌های متصل به دکورین بورلیا A و B (Dbps) به دکورین متصل می‌شود، یعنی به یک گلیکوز آمینوگلیکان روی رشته‌های کوچک کلاژن، که ممکن است توضیح بدهد چرا این ارگانسیم معمولاً با رشته‌های کلاژن در ماتریس برون سلولی در قلب، سیستم عصبی یا مفاصل هم‌تراز می‌شود، پاسخ‌های مصونیت انطباقی و ذاتی، بویژه کشتن با میانجی‌گری آنتی‌بادی و بیگانه‌خوار، برای کنترل بهینه عفونت و ریشه‌کن‌سازی اسپیروکتی لازم هستند. نقش اصلی سلول‌های Th1 خاص بورلیا گدورفری این است که پاسخ‌های سلول B وابسته به سلول T را در پروتئین‌های بورلیا بورگدورفری آماده می‌کند. به علاوه، بورلیا گدورفری دو تا گلیکوپپتیدهای مصون‌زا دارد، که پاسخ‌های آنتی‌بادی G ایمونوگلوبولین (Ig) را در بعضی بیماران مبتلا به عفونت اولیه و در اکثر بیماران مبتلا به آرتروز لایم، القا می‌کند. ترکیب این پاسخ‌ها منجر به تولید آنتی‌بادی‌ها بر ضد بسیاری از اجزای ارگانسیم می‌شود که کشتن اسپیروکت را با تثبیت مکمل، سرعت می‌بخشند. علی‌رغم پاسخ‌های ایمنی ذاتی و انطباقی، ارگانسیم ممکن است گاهی در نیچ برای چندین سال زنده بماند. در قسمت‌های بافت‌شناسی، بورلیا گدورفری تنها به صورت برون سلولی مشاهده شد و معلوم نشده که می‌تواند برای دوره‌های طولانی به شکل درون سلولی زنده بماند.

تشخیص

بورلیا بورگدورفری می‌تواند در یک محیط کشت مایع پیچیده، با نام محیط کلی استونر باربور، کشت شود. کشت‌های مثبت بیش از نمونه‌های بافت برداری پوست زخم‌های میگردن‌های اریتما، کمتر از نمونه‌های پلازما و تنها گاهی از نمونه‌های مایع نخاعی مغزی در بیماران مبتلا به مننژیت، در اوایل بیماری بدست آمدند. در آخر در مورد عفونت، تست واکنش زنجیره پلی‌مرز (PCR) برای تشخیص DNA بورلیا بورگدورفری در مایع مفصل استفاده شد. البته، چون DNA بورلیا بورگدورفری در این

بیماری‌زایی

برای حفظ چرخه همه‌گیری پیچیده خود، بورلیا گدورفری باید با دو محیط متفاوت سازگار شود، یکی محیط میزبان پستاندار و یکی محیط کنه. در روده میانی کنه، اسپیروکت OSPB, OSPA را ترشح می‌کند. وقتی وعده غذایی خونی انتخاب می‌شود، این دو پروتئین، کم و OSPC زیاد تنظیم می‌شود چون اسپیروکت از غده بزاقی کنه می‌گذرد و سپس به میزبان پستاندار می‌رسد. در غده بزاقی، OSPC به پروتئین کنه می‌چسبد که از اسپیروکت در برابر کشته شدن با میانجی‌گری آنتی‌بادی در میزبان محافظت می‌کند. به علاوه، بعضی گونه‌های بورلیا گدورفری دارای پروتئین‌های سطحی مکملی هستند که تنظیم‌کننده را کسب می‌کنند و به پروتئین ۱ شبیه فاکتور H و فاکتور H مکمل می‌چسبند و با میانجی‌گری مکمل، از ارگانسیم در برابر کشته شدن حفاظت می‌کنند. بعد از تزریق به داخل پوست، بورلیا گدورفری ابتدا در پوست در محل گزش کنه تکثیر پیدا می‌کند. چند روز بعد، اسپیروکت در پوست پراکنده می‌شود و در روزها تا هفته‌ها، این ممکن است در محل‌های زیادی پراکنده شود و تعدادی مکانسیم به این پراکندگی کمک می‌کنند. برای مثال، رشته‌های OSPK بین گونه‌ها فرق می‌کنند و انواع خاصی، به ویژه نوع OSPCA، که با نوع OSPCI، توان بالاتری از ملت‌ه‌ب کردن را دارند و بیشتر بیشتر در خون تشخیص داده می‌شود. گسترش از طریق پوست و دیگر ماتریس‌های بافتی ممکن است با اتصال پلازمینوزن انسان و فعال‌سازهای آن در سطح اسپیروکت آسان شود. طی انتشار و خانه‌گزینی در محل‌های خاص، ارگانسیم به اینتگرین‌های خاص میزبان

محل از اسپیروکیت‌های مرده یا رو به مرگ مشتق می‌شود، تست PCR مایع نخاعی یک شاخص درست از عفونت فعال اسپیروکیتی نیست. به علاوه، تست PCR با نمونه‌هایی از دیگر محل‌ها در آخر بیماری مثبت نیست.

بنابراین، تشخیص بیماری مبتنی بر تشخیص تصویر بالینی خاص، تماس با یک محیط همه‌گیری و به جز در بیماران مبتلا به میگرن‌های اریتما، پاسخ آنتی‌بادی مثبت به بورلیا بورگدورفری به وسیله ELISA و وسترن بلات است، که طبق معیارهای مرکز کنترل و پیشگیری بیماری (CDC) تفسیر می‌شوند. در اروپا، جایی که گسترش کمتری از پاسخ آنتی‌بادی وجود دارد، یک مجموعه از معیارها برای تفسیر ایمونوبلات منجر به سطوح بالای حساسیت و اختصاصی بودن در کل کشورها می‌شود. طی چند هفته اول عفونت، وقتی اکثر بیماران مبتلا به میگرن‌های اریتما هستند، تست‌های تشخیص خون حساس نیست و آنها به تشخیص پاسخ Igm به اسپیروکت بستگی دارند. البته، بعد از ۴ تا ۸ هفته عفونت، وقتی اکثر بیماران در آمریکا عفونت را منتشر کردند، حساسیت و اختصاصی بودن پاسخ Igm به اسپیروکت هر دو بسیار بالا است و طبق روش دو تستی ELISA و وسترن بلات در طیف ۹۵ تا ۹۹ درصد است.

یک بلات Igg مثبت به واکنش‌پذیری با حداقل ۵ تا از ۱۰ باند زیر نیاز دارد: ۱۸، ۲۳، ۲۸، ۳۰، ۳۹، ۴۱، ۴۵، ۵۸، ۶۶ و ۹۳ kDa. در افرادی که برای بیش از ۴ تا ۸ هفته مریض بودند، یک تست Igm مثبت به تنهایی می‌تواند گویای یک نتیجه مثبت - غلط باشد، بنابراین، چنین پاسخی نباید برای تایید تشخیص بیماری لایم بعد از دو ماه عفونت استفاده شود. یک تست جدید خون‌شناسی، Igg ELISA که از یک پپتید در ششمین ناحیه ثابت لیپوپروتئین VlsE بورلیا بورگدورفری استفاده می‌کند، ممکن است ارزشمند باشد، چون این تست معمولاً قبل از بروز ۵ باند Igg بر روی بلات‌های وسترن مثبت می‌شود.

درمان و پیشگیری با داروهای ضد میکروبی

پیشنهادات درمانی مبتنی بر شواهد برای بیماری لایم

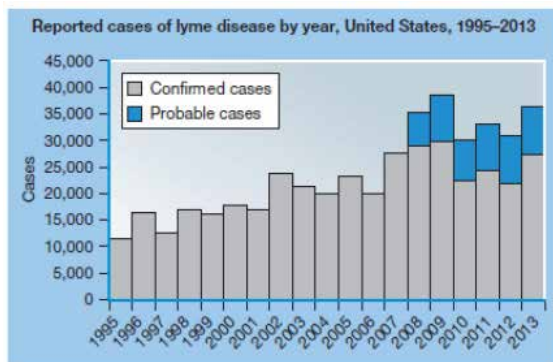
به وسیله جامعه بیماران عفونی آمریکا منتشر شدند. برای عفونت اولیه موضعی یا پراکنده، داکسی‌سایکلین برای افراد ۸ ساله یا بزرگتر، به جز زنان حامله، تجویز می‌شود.

آموکسی‌سیلین، دومین گزینه انتخابی است که باید در کودکان یا زنان حامله استفاده شود. در صورت داشتن آلرژی یا دیگر ممنوعیت دارو در مورد داکسی‌سایکلین یا آموکسی‌سیلین، از سفوروکسیم اکستیل به عنوان گزینه انتخابی سوم استفاده می‌شود. اریترومایسین یا مشابه‌های آن، که جز گزینه‌های چهارم هستند، تنها برای بیمارانی تجویز می‌شود که نمی‌توانند داکسی‌سایکلین، آموکسی‌سیلین یا سفوروکسیم اکستیل بخورند. برای بیماران مبتلا به اختلالات عصبی واقعی، دوره‌های ۲-۴ هفته‌ای سفتریاکسون درون وریدی بیش از همه تجویز می‌شوند. درمان تزریقی با سفوتاکسیم یا پنی‌سیلین G ممکن است جایگزین رضایت‌بخشی باشد. شواهد عینی عود بیماری بعد از یک دوره درمان ۴ هفته‌ای نادر است. در بیماران مبتلا به انسداد درجه بالای گره دهلیزی-بطنی، درمان درون وریدی برای حداقل بخشی از این دوره و کنترل قلب پیشنهاد می‌شود، البته درج یک ضربان‌ساز دائم لازم نیست. رژیم‌های خوراکی یا درون وریدی برای درمان آرتروز لایم موثر است، هرچند بعضی بیماران به درمان تزریقی وریدی برای درمان موفق آرتروز شان نیاز دارند.

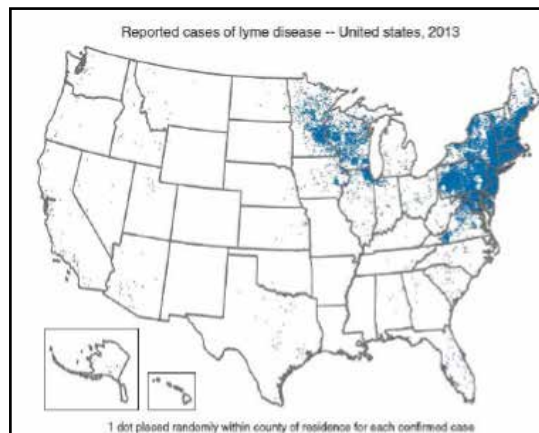
البته، علی‌رغم درمان با آنتی‌بیوتیک خوراکی یا تزریقی وریدی، درصد کوچکی از بیماران در آمریکا به التهاب غشا زلالی قابل تکثیر و مقاوم برای ماه‌ها یا حتی سال‌ها بعد از دو ماه یا بیشتر خوردن آنتی‌بیوتیک یا یک ماه یا بیشتر تزریقی وریدی آنتی‌بیوتیک یا هر دو مبتلا باقی می‌مانند. این پیامد تصور می‌شود ورم زیاد، بی‌نظمی و مصنوعیت خودکار حاصله از عفونت را در برگیرد. بیماران مبتلا به آرتروز مقاوم، علی‌رغم این درمان، ممکن است با عامل‌های ضد ورم، داروهای ضد روماتیسمی تغییردهنده بیماری یا سیتوکوتومی آرتروسکوپی درمان شوند.

آیا گزش‌های کهنه باید با پیشگیری آنتی‌بیوتیکی درمان شوند؟ در مطالعات، تکرار بیماری لایم بعد از یک گزش

اضافی در بیمارانی انجام شد که بعد از دوره‌های استاندارد درمان آنتی‌بیوتیکی برای بیماری لایم، درد، نشانه‌های عصبی شناختی یا نشانه‌های خستگی را داشتند. هیچ یک از آزمایشات نشان نداد که درمان آنتی‌بیوتیکی خوراکی یا تزریقی وریدی فایده‌پایدار دارد.



شکل ۵- تعداد کیس‌های بیماری لایم در آمریکا که به مرکز پیشگیری و کنترل بیماری از ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۳ گزارش شدند. بیش از ۳۰ هزار کیس طی چند سال گذشته سالانه گزارش شدند، البته این مرکز تخمین می‌زند که تعداد واقعی ۱۰ بار بیشتر است یا سالانه ۳۰۰ هزار کیس.



شکل ۴- تعداد کیس‌های بیماری لایم در آمریکا (۲۰۱۳). اکثر کیس‌ها در غرب میانه بالا و شمال غرب رخ دادند.

کنه تقریباً یک درصد بود، شاید چون برای انتقال حداقل ۲۴ ساعت اتصال کنه لازم باشد. بنابراین، افراد باید یک کنه چسبیده را تا حد امکان خیلی زود بردارند و درمان دیگری لازم نیست البته، در صورت فرو رفتن کنه، که طول مدت طولانی‌تر اتصال را نشان می‌دهد، یک تک دوز ۲۰۰ میلی‌گرم داکسی‌سایکلین از بیماری لایم وقتی پیشگیری می‌کند که در ۷۲ ساعت بعد از گزش کنه داده می‌شود. ۵ آزمایش دو سر کور و تحت کنترل با پلاسبو در مورد درمان آنتی‌بیوتیک



فرم اشتراک ماهنامه «تسخیر زیارتگاه» ۱۴۰۱

نام و نام خانوادگی: رشته/تخصص: کد ملی:

نام محل کار: مسئولیت:

نشانی:

کدپستی: تلفن: فاکس:

موبایل: ایمیل:

♦ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ♦

اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی) ۳.۳۰۰.۰۰۰ ریال / اشتراک یکساله (با پست سفارشی) ۶.۶۰۰.۰۰۰ ریال

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۵۰۰ دلار است.
 لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر واتساپ نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۵۰۲۲-۲۹۱-۸۲۸۷-۷۲۲۴ و شماره حساب ۱-۸۴۲۳۴-۱۲۰-۸۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی
 ایمیل: matashkhis@gmail.com / واتساپ: ۹۱۲۷۲۳۳۴۰۷-۶۶۹۱۰۶۱۶-۸۸۹۸۷۵۰۱