

بیماری لیشمانیوز احشایی در سگ

لیشمانیوز بیماری عفونی انگلی است که انسان، حیوانات اهلی و وحشی را در سراسر جهان درگیر می سازد و عامل آن تک یاخته ای دوفازی از جنس لیشمانیا می باشد. لیشمانیوز در سگ و انسان دو شکل بیماری جلدی و احشایی ایجاد می کند. لیشمانیوز احشایی با عامل لیشمانیا اینفانتوم شدیدترین فرم بیماری را ایجاد می نماید و در برخی از مناطق (خاورمیانه، مدیترانه و امریکای جنوبی) اصلی ترین عامل بیماری در سگ محسوب می گردد. لیشمانیا دونوواری عامل بیماری احشایی در انسان بوده که مخزن آن انسان است و حیوانات نقش چندانی در بروز بیماری ندارند. مخازن اصلی بیماری لیشمانیوز جلدی در انسان چونندگان و سایر حیوانات حیات وحش می باشند. لیشمانیا تروپیکا در دنیای قدیم مانند برخی مناطق خاورمیانه و آفریقا عامل مهم لیشمانیوز جلدی در انسان می باشد اما ندرتا در سگ عفونت ایجاد می کند.

گسترش جغرافیایی بیماری:

بیماری لیشمانیوز سگ با عامل لیشمانیا اینفانتوم عامل بیماری مشترک بسیار مهمی در مناطق آندمیک مانند جنوب فرانسه، ایتالیا، اسپانیا، پرتغال، ترکیه، مصر، تونس، الجزیره، موروکو، عراق، ایران، پاکستان و برخی از مناطق چین می باشد. البته بیماری در برخی از مناطق جنوبی آلمان نیز ممکن است رخ دهد. این بیماری همچنین در مناطق غیر آندمیک مانند هلند، انگلیس و سوئد به دلیل ورود سگ های حامل بیماری توسط توریست ها و مهاجرین نیز گزارش شده است.

در ایران بیماری لیشمانیوز احشایی در انسان در بخش های مختلف شمال غرب، مرکزی و جنوب (از جمله استان های آذربایجان شرقی، اردبیل، بوشهر، خوزستان، قم، فارس و ...) به صورت آندمیک رخ می دهد.

اپیدمیولوژی بیماری:

این بیماری توسط پشه خاکی (حشره ای به طول تقریباً ۳ میلی متر) از جنس فلبوتوموس (در دنیای قدیم) و لوترومیا (در دنیای جدید) منتقل می گردد. این پشه شب زی بوده و فعالیت آن از غروب آغاز می شود. در منطقه مدیترانه و آسیا پشه در فصلهای گرم سال (بهار تا اواخر پاییز) فعال می باشد و در آمریکای لاتین برخی از گونه ها در تمام فصول سال فعالیت دارند. پشه خاکی مسافت های طولانی پرواز نمی کند و به ندرت بیش از یک کیلومتر از محل تکثیر خود دور می شود.

سگ مخزن اصلی برای لیشمانیا اینفانتوم در سگ و انسان می باشد. از آنجایی که بسیاری از سگها در مناطق آندمیک به صورت تحت بالینی مبتلا هستند، بنابراین میزان عفونت نه تنها بر اساس علائم بالینی بلکه بر اساس حضور تیتراژ آنتی بادی و ردیابی DNA انگل در بافتها با روش PCR مشخص می گردد. سن از جمله عوامل مؤثر می باشد به گونه ای که بیماری در سگهای جوان (۲ تا ۴ سال) و سگهای مسن تر (بالای ۷ سال) بیشترین میزان وقوع را دارد.

عفونت با عامل اینفانتوم در بسیاری از حیوانات اهلی گزارش شده است اما نقش آنها به عنوان مخزن بالقوه مشخص نمی باشد. در برخی از مناطق اروپا و برزیل، تیتراژ بالای آنتی بادی و نتایج مثبت PCR در جمعیت گربه ها دیده شده است.

همچنین در اسبهای اروپا نیز گاهی گزارشاتی دیده می شود. در دنیای قدیم در تعداد زیادی از گوشتخواران وحشی و جوندگان از جمله در فوک ها اینفانتوم گزارش شده است. در دنیای جدید در گوشتخواران وحشی و جوندگان از جمله روباه و خفاش دیده شده است. در مطالعات کمی نقش سایر میزبانان در انتقال آلودگی به پشه خاکی مورد بررسی قرار گرفته است. این قابلیت در انسان، خفاش سیاه، گربه، روباه و اپاسوم تأیید شده است.

راه انتقال طبیعی بیماری از طریق گزش پشه می باشد با این حال انتقال از طریق رحم و انتقال خون نیز گزارش شده است. بیشتر موارد بیماری در مناطق روستایی و نیمه شهری دیده می شود.

پاتوزنز:

با گزش پشه، پرومستیگوت (فرم تاژکدار) لیشمانیا از طریق بزاق به میزبان مهره دار وارد می شود. سپس توسط ماکروفاژها فاگوسیت شده و به شکل آمستیگوت (بدون تاژک) داخل ماکروفاژها تکثیر می شود. با پاره شدن ماکروفاژ، آمستیگوتها به سایر سلولهای میزبان حمله می کنند و از محل گزش منتشر می شوند. انگل به کل بدن می رود اما به صورت اولیه در اندامهای همولنفوئید مانند عقده های لنفاوی، طحال، مغز استخوان، کبد و پوست نواحی دور منتشر شده و عفونت عمومی ایجاد می نماید.

تمامی سگهایی که دچار عفونت می شوند الزاماً علایم بالینی نشان نمی دهند و این به پاسخ ایمنی سگ در زمان عفونت بستگی دارد. به سگهایی که قادر به مقاومت در برابر عفونت بوده و می توانند انگل را حذف و یا برای مدت طولانی به شکل تحت بالینی عفونت را محدود نمایند، "از نظر بالینی مقاوم" و آنهایی که به بیماری بالینی دچار شوند، "از نظر بالینی حساس" می گویند. البته عفونت تحت بالینی الزاماً دائمی نبوده و ضعف ایمنی و یا وجود بیماریهای همزمان منجر به بروز علایم بالینی در سگ می گردد.

یافته های بالینی:

بیماری لیشمانیوز یک بیماری مزمن بوده و علایم آن بین ۳ ماه تا ۷ سال بعد از عفونت ممکن است بروز نماید.

بیماری ممکن است به فرم های محدود شوند، تحت بالینی و بیماری پیشرونده و شدید بروز نماید. بیماری لیشمانیوز ناشی از لیشمانیا اینفانتوم در سگ، لیشمانیوز احشایی با تظاهرات جلدی و احشایی ایجاد می کند.

متداولترین علایم بالینی در زمان معاینه ضایعات پوستی، بزرگ شدن عقده های لنفاوی به شکل موضعی یا سراسری، کاهش وزن، عدم تحمل ورزش، کاهش اشتها، بزرگ شدن طحال، پر نوشی / پر ادراری، ضایعات چشمی، خونریزی از بینی، لنگش، اسهال، استفراغ و اونیکوگریفوزیس (بدشکلی ناخن) می باشد.

ضایعات پوستی:

شیوع علایم پوستی همراه بیماری بالینی لیشمانیوز ۵۶٪ تا ۹۰٪ می باشد. گاهی علایم پوستی بدون وجود سایر علایم به تنهایی مشاهده می شود اما هر حیوانی که ضایعات پوستی را به تنهایی نشان می دهد به احتمال زیاد درگیری سایر اندام

داخلی را دارد چون انگل قبل از رسیدن به پوست در بدن منتشر شده است. ضایعات پوستی متنوع بوده اما ندرتاً خارش دار می باشد.

- ۱) درماتیت اکسفولیتئو (پوسته پوسته دار) که به صورت عمومی و یا موضعی در صورت، گوشها و اندام حرکتی بروز می کند.
- ۲) درماتیت اولسره در برجستگی های استخوانی، پنجه ها، لاله گوش و محل اتصال مخاطات به پوست رخ می دهد.
- ۳) درماتیت ندولار
- ۴) درماتیت پاپولار
- ۵) درماتیت پرولیفراتیو در محل اتصال مخاط به پوست

شکل ۱- درماتیت اکسفولیتئو



شکل ۲- درماتیت اولسره جلدی-مخاطی



بافت های لنفوئیدی:

لنفادنوپاتی به صورت بزرگ شدن عقده های لنفاوی سطحی مشاهده می گردد که شبیه به لنفوم می باشد. در ملامسه محوطه بطنی بزرگی طحال گاهی مشخص می گردد.

ضایعات چشمی:

۱۶٪ تا ۸۰٪ از سگهای مبتلا، ضایعات چشمی نشان می دهند:

۱) تورم ملتحمه

۲) تورم پلک

۳) کراتوکونژکتیویت

۴) یوویت

بیماری کلیوی:

یکی از مشکلاتی که در این بیماری باعث وخامت و پیچیده تر شدن وضعیت بیمار می گردد، بیماری مزمن کلیوی می باشد. بیماری کلیوی با بی اشتها، کسالت، پر نوشی / پر ادراری و استفراغ همراه می باشد. گاهی بیماری کلیوی تنها یافته در سگهای مبتلا به لیشمانیوز می باشد بنابراین در صورت مشاهده آن در مناطق آندمیک می بایست از نظر لیشمانیوز مورد بررسی قرر گیرند.

سایر علایم:

بلند شدن ناخن ها با ظاهری غیرطبیعی (اونیکوگریفوزیس) و خونریزی از بینی (epistaxis) نیز از دیگر علایم بیماری می باشد. کاهش وزن و تحلیل عضلات در لیشمانیوز احشایی از متداولترین علایم می باشد. اختلالات حرکتی به علت پلی آرتريت، پلی میوزیت، شکاف در بالشتکهای کف پا، زخم بین انگشتان، ضایعات اوستئولیتیک (لیز استخوانی) رخ می دهد. دمای بدن متغیر می باشد اما اغلب طبیعی می باشد.

شکل ۴- لاغری و تحلیل عضلات



شکل ۳- خونریزی از بینی (epistaxis)



مراحل بیماری:

بر اساس شدت علایم بالینی، یافته های آزمایشگاهی و تیتراژ آنتی بادی، بیماری به ۴ مرحله تقسیم می شود. این سیستم به تصمیم گیری جهت درمان و پیش آگهی بیماری کمک می نماید.

مرحله بیماری	تیتراژ آنتی بادی	علایم بالینی	درمان	پیش آگهی
مرحله ۱- خفیف	منفی تا مثبت ضعیف	علایم خفیف، لنفادنوپاتی محیطی و یا درماتیت پاپولار	آلوپورینول+گلوکانتین	خوب
مرحله ۲- متوسط	مثبت خفیف تا شدید	علایم ۱ و ضایعات شدید پوستی،	آلوپورینول+گلوکانتین	خوب تا محتاطانه

		کاهش وزن، بی اشتها، خونریزی از بینی و تب		
محتاطانه تا ضعیف	آلوپورینول+گلوکانتین درمان برای بیماری کلیوی	علائم ۲ و ضایعات با وابسته به ایمنی چون آرتریت، گلومرولونفریت، یووئیت	مثبت متوسط تا شدید	مرحله ۳- شدید
ضعیف	آلوپورینول به تنهایی و درمان برای بیماری کلیوی	علائم ۳ و ترومبوآمبولی ریوی و مرحله نهایی بیماری کلیوی	مثبت متوسط تا شدید	مرحله ۴- بسیار شدید

تشخیص:

سرولوژی:

روشهای مختلفی برای تشخیص آنتی بادی علیه لیشمانیوز وجود دارد از جمله IFAT، الایزا، آگلوتیناسیون مستقیم و وسترن بلات که از این میان روش IFAT روش استاندارد برای موارد غربالگری وسیع سگها می باشد. تیترا بالای آنتی بادی علیه لیشمانیوز نشان دهنده مقادیر زیاد انگل در بافت و تأییدی بر بیماری می باشد. در حیواناتی که بیماری بالینی را نشان می دهند مقادیر بالای آنتی بادی تأیید کننده تشخیص می باشد. در صورتی که تیترا آنتی بادی در حیواناتی که علائم بالینی دارند پایین باشد، استفاده از تستهای تکمیلی دیگر توصیه می گردد.

تشخیص جرم با مشاهده زیر میکروسکوپ و کشت

انگل را به صورت آزاد یا داخل ماکروفاژها در گسترش های تهیه شده سیتولوژی و هیستولوژی از عقده های لنفاوی، طحال، ضایعات پوستی، مغز استخوان و یا سایر اندامها و مایعات بدن می توان مشاهده نمود.

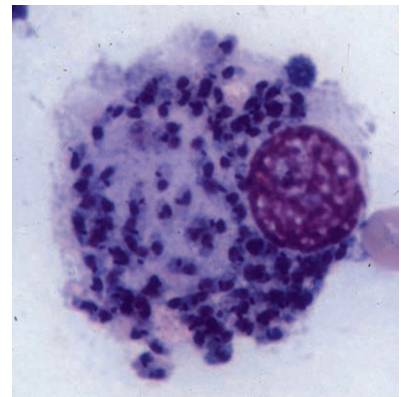
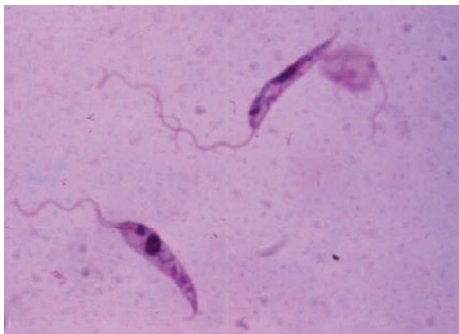
امکان کشت انگل در محیط NovyMacNeal-Nicolle ویا Schneider, s Drosophila وجود دارد.

شکل ۶- لیشمانیا اینفانتوم به شکل پرومستیگوت

در محیط کشت

شکل ۵- لیشمانیا اینفانتوم به شکل آمستیگوت

در ماکروفاژ سگ



PCR:

ردیابی DNA انگل در بافتهای حیوانات آلوده حساسیت بالایی دارد. امروزه از این روش برای مقاصد تحقیقاتی و غربالگری سگهای دهنده خون به صورت گسترده استفاده می شود. آزمایش PCR را بر روی نمونه های بافتی، خون، مایعات بدن و نمونه های هستیوپاتولوژی می توان انجام داد و انجام PCR بر روی نمونه های مغز استخوان، عقده لنفاوی، طحال و پوست حساس ترین و اختصاصی ترین روش تشخیص بیماری لیشمانیوز می باشد.

درمان:

لیشمانیوز در سگ نسبت به نوع انسانی به درمان مقاوم تر می باشد و ندرتا انگل با درمان به صورت کامل حذف می شود و برگشت بیماری حتی پس از بهبود علائم بالینی متداول می باشد.

تجویز همزمان گلوکانتین با دوز $100-75 \text{ mg/kg/day}$ برای ۴ تا ۸ هفته به صورت تزریق زیرجلدی و آلپورینول با دوز 10 mg/kg دو بار در روز، مؤثرترین روش درمان و توصیه شده برای این بیماری می باشد. رژیم درمانی به صورت تجویز هر دو دارو برای ۴ تا ۸ هفته و سپس ادامه درمان با آلپورینول به مدت ۶ تا ۱۲ ماه می باشد. پیش آگهی بیماری بسته به شدت علائم (مرحله بیماری) و پاسخ به درمان متفاوت می باشد.

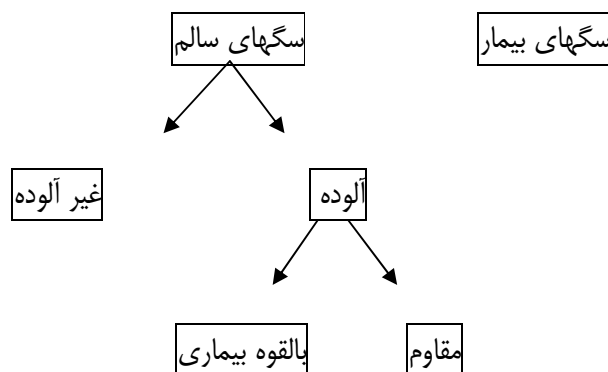
پیشگیری:

هدف:

هدف اولیه از کنترل لیشمانیوز در سگ، کنترل بیماری احشایی در انسان از طریق کاهش شیوع بیماری در سگ می باشد. روشهای کنترل سگهای مخزن لیشمانیا اینفانتوم به دو دسته تقسیم می شود. (۱) روش کنترل مستقیم (با هدف قرار دادن سگهای آلوده) و روش کنترل غیر مستقیم (با هدف قرار دادن پشه ناقل بیماری). در مورد روش اول، سگهای آلوده باید شناسایی شوند. در مناطق آندمیک سگها به دو دسته بیمار (دارای علائم بالینی) و سالم و سگهای سالم نیز به دو گروه غیر آلوده و آلوده تقسیم می شوند. از بین سگهای سالم آلوده بخشی به بیماری لیشمانیوز مقاوم هستند و بخشی به صورت بالقوه می توانند علائم بیماری را نشان دهند. بر اساس مطالعات سگهای آلوده مقاوم به بیماری بالینی، به میزان کمتری در

انتقال بیماری نقش دارند. بنابراین سگهای هدف در روش مستقیم، سگهای بیمار و سگهای سالم و آلوده بالقوه برای بروز علایم بیماری می باشند. روش سرولوژی به عنوان تست غربالگری مناسب بوده و تیتراژ بادی $\geq 1:160$ برای شناسایی سگهای آلوده مورد قبول می باشد.

در مورد روشهای غیر مستقیم تمامی سگها (آلوده و غیر آلوده) در مناطق آندمیک جمعیت هدف محسوب می شوند.



روشهای مستقیم:

- ۱- جمع آوری سگها: جمع آوری و معدوم سازی سگهای آلوده به نظر می رسد از مهمترین روشهای کنترل مستقیم باشد. اما این روش طی سالهای گذشته چندان در کاهش بیماری در مناطق آندمیک مؤثر نبوده است چراکه معدوم نمودن تعداد زیادی از سگها انسانی نبوده و به امکانات و تشخیص سرولوژی بیماری در سطح وسیع نیاز دارد. همچنین حیوانات آلوده فاقد علایم و حیوانات وحشی نیز جزء منابع انتقال انگل محسوب می شوند.
- ۲- درمان: این روش به خصوص در کشورهایی که معدوم سازی مورد قبول نمی باشد در کاهش وقوع بیماری مؤثر است چراکه با کاهش تعداد انگل به دنبال درمان، میزان عفونت زایی و احتمال انتقال بیماری کاهش می یابد.
- ۳- واکسیناسیون: استفاده از واکسن ضد لیشمانیا از مؤثرترین روشهای کنترل بیماری در کشورهای آندمیک می باشد. اما از مشکلات آن، عدم امکان تفکیک تیتراژ ناشی عفونت و واکسیناسیون می باشد. اقدامات به منظور تولید واکسنهای مفید ادامه دارد و به نظر می رسد که در آینده نقش مهمی در کنترل بیماری در مناطق آندمیک داشته باشد.

روشهای غیر مستقیم:

۱- استفاده از وسایل دافعه (repellent tools): امروزه به خوبی نقش استفاده از ترکیبات دفع کننده حشرات بر کاهش میزان گزش پشه و در نتیجه کنترل بیماری لیشمانیوز مشخص می باشد. این وسایل شامل قلابه، ترکیبات پودری و اسپری می باشد که ماده مؤثره آنها ترکیبات سنتتیک پیرتروئیدها است. این ترکیبات به دو شکل تأثیر می گذارند. تماس این مواد با پوست حیوان اثر دافعه بر پشه داشته و مانع از تغذیه پشه روی بدن سگ می گردد. همچنین اگر پشه از سگ تغذیه نکند و مدت طولانی تری بر روی بدن حیوان باقی بماند، اثرات توکسیک دارو پشه را از بین می برد. قلابه ها دارای اثرات ۶ ماهه هستند درحالی که پودرهای ضد حشره باید به صورت ماهیانه تکرار شوند. بر عکس مدت زمان آغاز اثرگذاری برای قلابه ۱ هفته، پودر ۲۴-۴۸ ساعت بوده و اسپری بلافاصله اثر می کند. از این میان روش spot-on مؤثرترین در کنترل بیماری بوده است. به طور کلی بر اساس مطالعات استفاده از قلابه و spot-on در کاهش موارد لیشمانیوز سگ و حتی انسانی در مناطق گرمسیری نقش برجسته ای داشته است.

۲- کنترل محیطی: استفاده از این روش به دلیل هزینه بالا، کاربرد مشکل، داشتن بقایا و آلودگی محیطی چندان مورد تأیید نمی باشد. به طور کلی توصیه می گردد تا سم پاشی در داخل محل های نگهداری، دیوارها، پنجره ها و خانه ها صورت پذیرد تا گزش پشه در داخل محیط بسته را کاهش دهد.

به طور کلی به منظور کاهش گزش پشه خاکی، داخل نگه داشتن سگها در فصول فعالیت پشه از غروب تا طلوع خورشید در محل بسته، جمع آوری زباله تا محیط مساعد برای رشد پشه در محل نگهداری سگ فراهم نگردد و سم پاشی محیط توصیه می شود.

ملاحظات بهداشت عمومی:

بیماری لیشمانیوز احشایی یک بیماری جدی در انسان بوده که در صورت عدم درمان کشنده می باشد. این بیماری عمدتاً در کودکان و بزرگسالان مبتلا به ایدز و یا کسانی که داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی استفاده می نمایند مشاهده می گردد.

انتقال بیماری از سگ به انسان توسط پشه خاکی اصلی ترین راه انتقال بیماری می باشد. بر اساس مطالعات افزایش بیماری لیشمانیوز در سگ منجر به افزایش بیماری در انسان می شود. شرایط اقتصادی - اجتماعی، تغذیه، طرز زندگی، مدت زمانی که افراد خارج از خانه سپری می کنند و تراکم جمعیت سگ از عوامل دخیل در ارتباط با بیماری انسان و سگ می باشد. کنترل بیماری در سگ در مناطق آندمیک به کاهش وقوع بیماری در انسان کمک می نماید.

انتقال بیماری از طریق انتقال خون آلوده در سگ و انسان و استفاده از سرنگ های آلوده در انسان گزارش شده است. بنابراین از تماس با سوزن آلوده، زخم باز و یا ترشحات سگهای مبتلا به بیماری باید اکیداً خودداری نمود. سگ علارغم درمان ممکن است به شکل حامل بیماری باقی بماند. در مناطقی که پشه خاکی وجود دارد این یک خطر جدی محسوب می شود بنابراین صاحب سگ قبل از تصمیم گیری برای نگه داشتن سگ می بایست از جنبه های بیماری، خطرات آن و پیش آگهی درمان مطلع گردد.