

مروری بر بیماری مرزی و گزارش مواردی از هیدرانسفالی و آرتروگریپوزیس در جنین گوسفند

مقدمه

اختلافات رشد در اندامها و سیستم عصبی بخصوص هیدرانسفالی در اثر آلودگی جنین به ویروسهای مختلف مثل پاروویروسها (عامل پان لکوپنی گربه)، پستی ویروسها (وبای خوک، BVD/MD گاو و بیماری مرزی در گوسفند)، Orbivirus (عامل زبان آبی در گوسفند) و Bunyavirus (عامل Akabane) ایجاد می‌گردد (۱ و ۱۲).

عامل بیماری مرزی، ویروسی به همین نام (Border Disease) و از جنس Pestivirus و جزء خانواده Flaviridae می‌باشد.

در جنس پستی ویروس علاوه بر ویروس بیماری مرزی ویروسهای دیگری مانند ویروس عامل بیماری مخاطی و اسهال ویروسی گاو (BVD/MD) و ویروس عامل وبای خوک نیز طبقه‌بندی شده‌اند و این سه ویروس مخصوصاً دوتای اول از نظر آنتی ژنیک با هم قرابت دارند.

با توجه به علائم ظاهری لرزش و پوشش غیر طبیعی مو در سطح بدن، بره‌های مبتلا به نام Hairy Shaker Lambs معروف هستند. آزمایش تجربی با تزریق ویروس مرزی به میش در مراحل مختلف آبستنی توسط محققین (ORR و همکاران ۱۹۷۸، ۱۹۷۸ Dame و همکاران و Clarke و همکاران ۱۹۷۸) مورد بررسی قرار گرفته و مشخص گردید که این ویروس ضمن ایجاد ضایعات شدید در سیستم عصبی جنین باعث رویش غیر طبیعی مو در سطح بدن هم می‌گردد. بیماری مرزی اولین بار در سال ۱۹۵۹ به وسیله Hughes و همکاران با علائم پوشش غیر طبیعی مو در سطح بدن که یکی از علائم بارز بیماری می‌باشد در انگلستان شرح داده شد.

همه‌گیری شناسی

بیماری به طور طبیعی در گوسفند و بز به صورت تحت بالینی ایجاد می‌شود. بیماری را می‌توان به طور تجربی با تزریق ویروس به گوسفند، بز، خوک و گاو آبستن با ایجاد ضایعات و اختلالاتی در رشد جنین تولید نمود. انتقال ویروس به صورت افقی یا عمودی می‌باشد. ویروس از ترشحات بدن (بزاق، ادرار، مدفوع) و اسپرم حیوان با عفونت پایدار دفع و سبب آلودگی حیوانات دیگر می‌گردد. نشخوارکنندگان و احتمالاً خوک در اثر تماس با گوسفندان با عفونت حاد و عفونت پایدار ممکن است آلوده شوند.

بره‌های با عفونت پایدار ممکن است از نظر کلینیکی کاملاً سالم متولد شوند. این بره‌ها ایمونوتولرانت بوده و سرم آنها فاقد پادتن علیه ویروس می‌باشد (۵ و ۱۳).

بره‌هایی که به طور مادرزادی آلوده به ویروس شوند در صورتی که زنده بمانند ویروس قادر است به مدت بیش از ۲/۵ سال در بافت‌های بدن باقی مانده و از طریق بزاق، مدفوع، ادرار و اسپرم دفع شوند.

در حیواناتی که دارای ایمنی باشند، بیماری فاقد علائم بالینی و گذرا می‌باشد. حیواناتی که قبلاً با ویروس برخوردی نداشته‌اند (فاقد ایمنی) در صورت آلودگی با ایجاد عفونت در جفت سبب ایجاد ضایعات در جنین می‌شوند.

بیماری‌زایی

تورم جفت ۳۰-۱۰ روز پس از آلودگی ایجاد می‌شود. گله‌هایی که در مرحله اول آلوده به این ویروس شوند ممکن است در آنها بیش از ۵۰٪ بره‌های متولد شده مبتلا به بیماری مرزی (B.D.) باشند (۱۳).

ضایعات ناشی از ویروس در جنین بستگی به سن جنین، دوز و حدت ویروس و ژنوتیپ میزبان دارد و ضایعات و اختلال رشد در اندامها ناشی از دخالت تکثیر ویروس در سیستم عصبی و اندامها در مراحل مختلف جنینی می‌باشد. چنانچه میش و بز در مرحله آبستنی دچار عفونت ویروسی شوند فقط در جنین ایجاد ضایعاتی می‌شود که بسته به سن جنین، حدت ویروس و شدت آلودگی منطقه‌حالات زیرمکن است اتفاق افتد.

عکس شماره ۱

سر و محوطه دهانی غیر طبیعی (Brachignathia)



الف: تولد بره‌های ظاهراً سالم با عفونت پایدار

در این حالت زمانی جنین آلوده به ویروس می‌شود که سیستم ایمنی هنوز شکل نگرفته و پروتئین ویروس به عنوان پادکن خودی در جنین جا می‌گیرد و در نتیجه تحمل ایمنی ایجاد می‌شود. بره‌های متولد شده ظاهراً سالم و فاقد علائم بالینی می‌باشند. این گروه از حیوانات ویروس را همراه با ترشحات بدن و مدفوع دفع کرده و مهمترین منشاء برای آلودگی‌های بعدی خواهند بود.

ب: زودزایی و تولد بره‌های ضعیف

در این حالت بره‌ها ضعیف بوده و در سطح بدن پوشش غیر طبیعی مو جلب توجه می‌نماید. وضعیت اندامهای حرکتی غیرطبیعی و حیوان دارای علائم عصبی و لرزش می‌باشد. به هنگام حرکت ناهماهنگی حرکتی مشاهده می‌گردد.

علائم بالینی

مهمترین علائمی که بعد از تولد بارز می‌باشد پوشش غیرطبیعی مو در سطح بدن و حالت لرزش (Tremor) عضلات می‌باشد. جثه بره مبتلا معمولاً کوچکتر از اندازه طبیعی، استخوانهای طویل کوتا‌تر بوده، سر و جمجمه ممکن است غیرطبیعی باشد. علائم عصبی شامل حرکات و لرزش عضلات می‌باشند. بره‌ها در بلند شدن از زمین مشکل داشته و در خوردن شیر از پستان ناتوان می‌باشند. اکثر آنها قبل از خوردن شیر تلف می‌شوند یا اگر زنده بمانند در برابر پنومونی و عفونت‌های انگلی حساس می‌باشند. کاهش بلوغ، نازائی و در نرها عدم رشد بیضه‌ها دیده می‌شود.

هیدرانسفالی و آرتروگریپوزیس در جنین میش

جهت بررسی عوامل سقط در گوسفند تعداد ۱۰ مورد جنین که از نظر سنی مراحل آخر دوران آبستنی را طی نموده و مرده دنیا آمده و از نظر ظاهری غیرطبیعی بودند مورد بررسی و تحقیق قرار گرفتند. جهت آزمایش هیستوپاتولوژی نمونه‌هایی از اندامهای مختلف در فرمالین ۱۰٪ فیکسه و پس از آماده سازی به ضخامت ۵ میکرون بریده و به روش هماتوکسیلین اتوزین رنگ‌آمیزی گردید. در ماکروسکوپی و میکروسکوپی بارزترین ضایعات در سیستم عصبی مشاهده گردید (تابلوی شماره ۱). ضایعات مشاهده شده اندامها را می‌توان به چند دسته تقسیم کرد.

۱- پوست

تمام نمونه‌ها به شدت در سطح بدن پر مو و نسبت به جنین‌های دیگر حالت غیرطبیعی داشتند. الیاف مو بلند بوده و به نظر می‌رسید که ضخامت آن بیشتر از اندازه طبیعی باشد. در میکروسکوپی رنگدانه‌های زیادی در فولیکول مو و نفوذ لنفوسیت در بعضی فولیکولها مشاهده گردید. نفوذ لنفوسیت‌ها ممکن است احتمالاً در اثر عکس‌العمل ایمنولوژیک در مقابل حمله ویروس باشد.

۲- جمجمه و مغز

وضعیت ظاهری سر در همه نمونه‌ها کم و بیش غیرطبیعی به نظر می‌رسید. در یک مورد هیدرانسفالی همراه با اختلال جمجمه و حالت غیرطبیعی فک و لب (Brachygnathia) مشاهده گردید (عکس ۱). پس از باز شدن کاسه سر ضایعات متفاوت و متنوع نظیر هیدرانسفالی، میکروسفالی، هیپوپلازی مخچه و پورانسفالی مشاهده شد (تابلوی شماره ۱). در سه مورد هیدرانسفالی کامل مشاهده گردید به طوری که کاسه سر پر از مایع و فاقد مغز بوده و تنها پرده مننژ باقی مانده بود (عکس ۲ و ۳). در نمونه‌هایی که قسمتی از مغز باقی مانده بود ضایعات میکروسکوپی به درجات مختلف شامل پرخونی و خونریزی عروق مغز، عدم تشکیل میلین و نکروز ماده سفید مغز (Leukomalacia)، نفوذ ماکروفاژها (Gitter cells) به نسبت کم و کانونهای مختصر گلیوز همراه با تورم عروق (Vasculitis) مشاهده گردید (عکس ۴ و ۵). در

چکیده

در بررسی و تحقیق در مورد عوامل سقط جنین در میش، تعداد ۱۰ مورد جنین که با علائم پوشش غیر طبیعی سطح بدن و ضایعات مختلف هیدرانسفالی، Micromyelia, Arthrogyposis, Kyphoscoliosis مورد آزمایش هیستوپاتولوژی قرار گرفت، ضایعات عدم تشکیل میلین، مالیشیا، گلیوز و تورم عروق در مغز مشاهده گردید. با توجه به شواهد موجود به نظر می‌رسد که عوامل ویروسی از جنس Pestivirus در ایجاد ضایعات دخالت داشته باشد.

- دکتر محمدرضا غلامی*
- دکتر پرویز اهورائی*
- دکتر عباس عزی*
- دکتر مهین امامی*
- دکتر حسن حبل‌الورید*
- دکتر بهروز قابوسی*
- دکتر روحانی کارگر*
- دکتر کمال‌الدین خدمتی*
- * اعضای هیئت علمی موسسه رازی
- * کارشناس معاونت تشخیص و درمان سازمان دامپزشکی کشور

ج: مرگ جنین (سقط جنین، مومیائی شدن و مرده زائی)

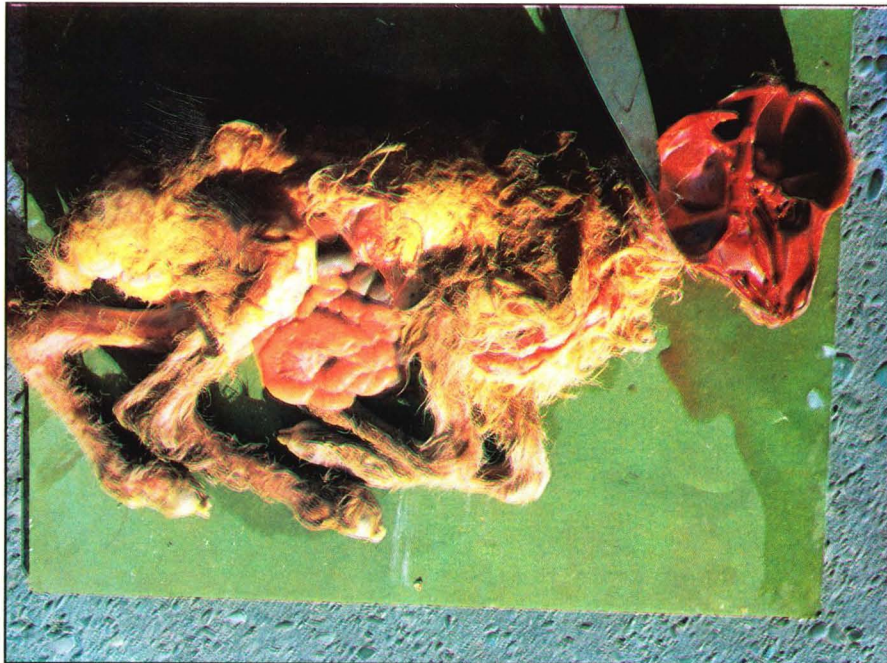
ضایعات ناشی از ویروس بر جنین و جفت ممکن است باعث مرگ جنین و سپس مومی شدن آن و سقط یا مرده‌زائی گردد.

د: شکل گیری نواقص مادرزادی

در صورتی که جنین در مرحله خاصی از زندگی خود با ویروس آلوده شود، بسته به سن جنین و حدت ویروس اختلالات رشد متنوعی در بعضی اندامها به خصوص در سیستم عصبی رخ می‌دهد مانند پوشش غیر طبیعی مو در بدن، آرتروگریپوزیس، هیپوپلازی مخچه، هیدرانسفالی، میکروسفالی، کوچکی نخاع (Micromyelia)، شکل غیر طبیعی ستون مهره‌ها (Kyphoscoliosis) سر و فک غیر طبیعی (Brachygnathia)، اختلال شکل دست پا (Arthrogyposis). در مطالعه میکروسکوپی ضایعات

عکس شماره ۲
هیدرانسفالی، شکل غیرطبیعی
مفاصل دست و پاها (Arthrogyposis)





عکس شماره ۳
هیدرانسفال کامل و پوشش
غیرطبیعی مو در سطح بدن

گردید و نتایج منفی بود. در گزارش‌ها ومقالات متعدد رشد فراوان مو و حالت غیر طبیعی آن در بیماری مرزی (B.D.) ذکر گردیده است. نمونه‌های مورد آزمایش با توجه به پوشش غیر طبیعی، ضایعات عروق مغز و گلیوز و ضایعات دیگر مغزی (تابلو شماره ۱)، ردپائی از ویروس احتمالاً خانواده پستی ویروس را می‌تواند مطرح نماید.

بنابراین با توجه به ضایعات به نظر می‌رسد که بیماری (B.D.) در ایران وجود داشته و نیاز به انجام آزمایشهای دقیق ویروس‌شناسی برای جدا کردن آن می‌باشد.

تشکر و قدردانی

با تشکر از سازمان دامپزشکی کشور، معاونت تشخیص و درمان و مدیریت بررسیها و شبکه دامپزشکی استانها که در ارسال نمونه‌ها نهایت همکاری را نموده‌اند.

با تشکر فراوان از کارکنان و کارشناسان بخش پاتولوژی، آقایان علی ناصر ری، جعفر فیروزبخت، قادر فاتح، حبیب اله کمالزارع و خانم کشاورز که در برش و رنگ آمیزی نمونه‌ها همکاری نموده‌اند.

منابع مورد استفاده

1- Barlow, RM, 1980, Morphogenesis of hydranencephaly and other intracranial malformation in progeny of pregnant ewes infected with pestiviruses, Jour. of Comp. Pathology, 90:86-98

2- Barlow, RM, 1972, Experiments with border disease, IV, Pathological changes in ewes. Jour. of Comp. Path, 82:151-157

نمونه‌هایی که هیپوپلازی مخچه داشته‌اند قسمتی از لایه دانه‌دار و سلولهای پورکنز و میلین وجود نداشته و یا تعداد سلولهای آن به شدت کاهش یافته بود.

۳- ستون مهره‌ها و نخاع

ضایعات نخاعی تنها در مواردی که همراه با Kyphoscoliosis مورد آزمایش هیستوپاتولوژی قرار گرفته مشاهده گردید. در نمونه‌های مورد آزمایش تعداد ۴ مورد انحراف و پیچیدگی ستون فقرات (Kyphoscoliosis) مشاهده گردید. در ماکروسکوپی نخاع در محل مهره‌هایی که انحراف داشته‌اند نخاع یا تشکیل نشده یا قطر آن بسیار کوچک (Micromyelia) بود. در مشاهده میکروسکوپی، عدم تقارن در ماده خاکستری، کاهش نرون‌ها و عدم تشکیل میلین مشاهده گردید.

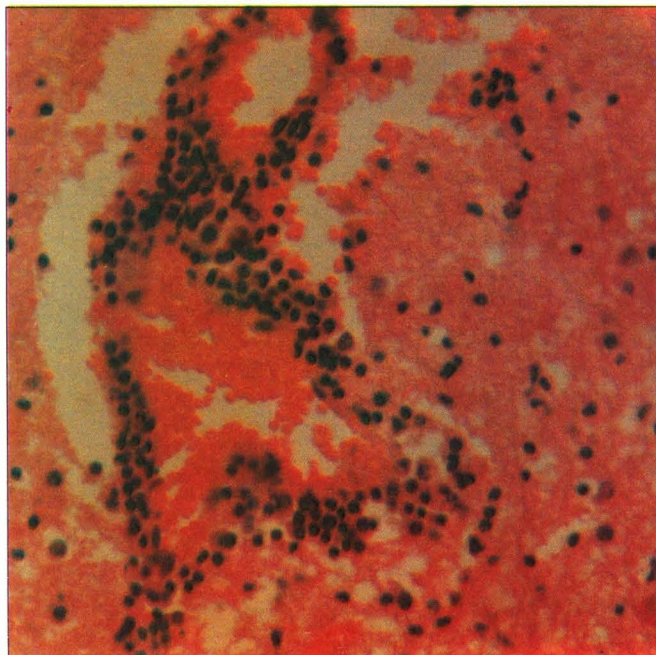
۴- اندامهای حرکتی

در ۵ مورد اختلال شکل مفاصل (Arthrogryposis) که در آنها استخوانهای قلم و انگشت انحراف یافته بودند مشاهده گردید (عکس ۲).

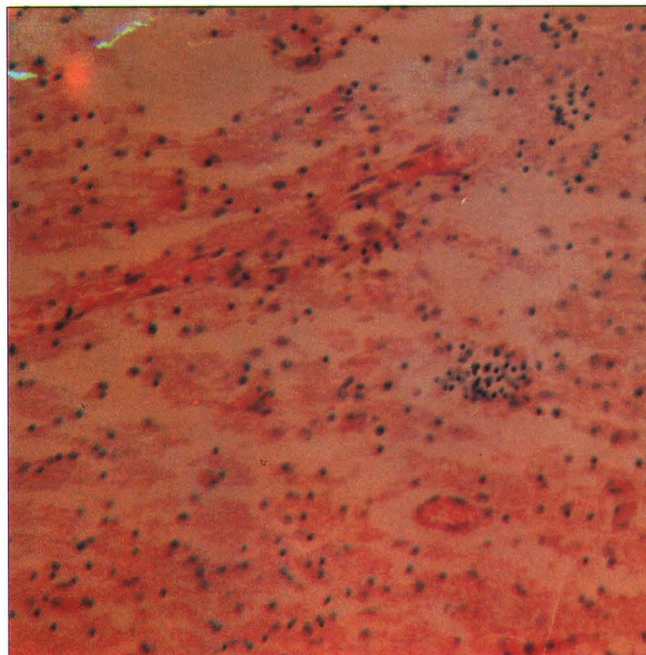
بحث

در آزمایش تجربی، با تزریق ویروس بیماری مرزی (BVD) در مراحل مختلف آبستنی، محققین مختلف (۱،۳،۷) به خصوص Plant, Clark در سال ۱۹۷۸ قادر به تولید بیماری مرزی شده و توانسته‌اند ضایعات متفاوت سقط جنین، مومیائی شدن، مرده‌زائی با پوشش غیر طبیعی در سطح بدن، آرتروگریپوزیس، میکروسفالی، Scoliosis، هیپوپلازی مخچه، اختلال در ساختن میلین و Leukomalacia را ایجاد نمایند. ضایعات عروق مغز ناشی از ویروس به وسیله زاکاریان و بارلو در سال ۱۹۷۵ شرح داده شد. ضایعات اختلال در مغز و هیدرانسفال بوسیله ویروسهایی از خانواده مختلف ایجاد می‌شود، برای مثال ویروسهایی که به وسیله گزش حشرات منتقل می‌شوند مانند ویروس آکابان، ویروس عامل زبان آبی، تب دره ریفت و بیماری Wesselsborn ایجاد می‌گردد.

شماره نمونه	ضایعات ماکروسکوپی	ضایعات میکروسکوپی مغز
۱	هیدرانسفال	پرخونی و خونریزی عروق، مالیشیا- هیپوپلازی مخچه کاهش سلولهای پورکنز- تورم عروق
۲	هیدرانسفال و پورانسفال	مالیشیا، گلیوز خفیف، تورم آندوتلیال عروق
۳	هیدرانسفال و (Brachygnathia)	فقدان کامل نسج مغز
۴	هیدرانسفال و آرتروگریپوزیس	فقدان کامل نسج مغز
۵	هیدرانسفال و آرتروگریپوزیس و Kyphoscoliosis	مغز: گلیوز خفیف، نخاع: عدم تشکیل قسمتی از نخاع، عدم تشکیل میلین، اختلال در نظم و محل استقرار قسمت خاکستری
۶	هیدرانسفال و آرتروگریپوزیس (Kyphoscoliosis)	مالیشیا، ادم پرده‌های مننژ، نفوذ مختصر سلولهای ماکروفاژ در نواحی آزده، گلیوز، رسوب Ca در بعضی نواحی، نخاع: عدم تشکیل میلین، عدم تقارن در شکل ماده خاکستری، گلیوز خفیف
۷	هیدرانسفال و Kyphoscoliosis	مغز: مالیشیا، نخاع: عدم تقارن در شکل ماده خاکستری، کاهش سلولهای ماده خاکستری، ازبین رفتن شدید میلین
۸	هیپوپلازی مغز (میکروسفالی)	مالیشیا، خونریزی، کانونهای نسبتاً وسیع گلیوز، تورم عروق در بعضی نواحی مختصر سلولهای ماکروفاژ (Gitter cells)
۹	هیپوپلازی مغز Kyphoscoliosis و آرتروگریپوزیس	مالیشیا، نفوذ ماکروفاژ (Gitter cells) در بعضی نواحی
۱۰	هیدرانسفال	فقدان کامل مغز



عکس شماره ۵
تورم آندوتلیال عروق مغز همراه با
نفوذ سلولهای تک هسته‌ای در اطراف



عکس شماره ۴
حفره‌های خالی عدم تشکیل میلین
و کانون گلیوز

foetus caused by an ovine pestivirus, Aust. Vet. J. 60:137-140.

16- Vard, G.M., Experimental infection of pregnant sheep with bovine viral diarrhea mucosal disease virus, Cornell Vet 61:179-191.

17- Zakarian, B., Barlow, RM and Rennie, JC, 1975, Periarteritis in experimental border disease of sheep, I., The occurrence and distribution of the lesion. Jour. of Comp. 85,453-460.

1985, Border disease of sheep spinal cord morphimetry, Jour. Comp. Path., Vol. 95.

9- Derbyshire, M.B. and Barlow, R.M., 1976, Experiments in border disease. IX, The pathogenesis of the skin lesion. Jour. of Comp. Path., 86,557-570.

10- Gardiner, A.L. and Barlow R.M., 1972, Experiments in border disease, III, Some epidemiological considerations with reference to the experimental disease, Jour. of Comp. Path., 82,29,35.

11- Hughes, L.E., Kershaw, G.F. and Shaw, L.G. 1959, Border disease, Vet Rec. 71. 313-317.

12- Jubb. KF Kenedy, Peter C., Palmer Nigel, 1985, Pathology of Domestic Animals 3rd ed., Academic Press Inc. London.

13- Merck Veterinary Manual, 1986, 6th ed Merck Co. USA

14- ORR, MB Barlow, R.M., 1978, Experiments in Border disease, the post-natal skin lesion in sheep and goats J. Comp. Path. Vol. 88.

15- Plant YW Walder, KH, Acland, HM, Gard. G.P., 1989, Pathology in the ovine

3- Barkow RM, Gardiner AC, Storey I. Janece, amd Slater J.S., 1970, Experiments with border disease, II, Aspects of the disease in the foetus. Jour. of Comp. Path. 80,635,693

4- Barlos, RM, Vantsis JT, Gardiner AC Rennie C., Herring. Judith A. Andscott, FMS, 1980b, Mechanisms of natural transmission of comp. path., 90,57,65

5- Blood DC, Radostits. O.M., 1989, Veterinary Medicine, Bailliere Tindall.

6- Clarke, G.L. and Osborn, BI, 1987, Transmissible demyelinating encephalopathy of lambs. Vet Path, 15,68,82

7- Carter HB, Terlecki S. and Shaw IG., 1962, Exprimental border disease of sheep, the effect of infection on primary follicle differentiation in the skin of Dorset Houn lambs, British Vet Jour., 128,421-426

8- Done J.T., Wolley, J., Barnard, VV Upscott, D.H., Herbert, C.N. and Terlecki S