

# بررسی ضایعات آسیب شناسی ماکروسکوپیک و هیستوپاتولوژیک بیماری تب برفکی (FMD) شیوع یافته در نشخوار کنندگان جوان وبالغ استان فارس

• عزیزاله خداکرم تفتی، دانشیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز  
تاریخ دریافت: مهرماه ۱۳۷۷

## مقدمه

بیماری تب برفکی (Foot and Mouth Disease) که به اسامی Aphthous Fever، Epizootic Aphtha، Aftosa، نیز نامیده می شود یکی از بیماریهای ویروسی حاد و بسیار واگیردار نشخوار کنندگان است که بوسیله ویروسی بنام آفتوویروس (Aphthovirus) از خانواده پیکورناویریده ایجاد می شود. مهمترین میزبانهای طبیعی بیماری گاو، گوسفند و بز هستند. سایر نشخوار کنندگان اهلی و وحشی مانند گاو میش، آهو، زرافه، بز کوهی و... نیز مبتلا می شوند و در بعضی شرایط مخزن عفونت به شمار می روند. حیوانات آزمایشگاهی مانند خوکچه هندی و رات، پرندگان و گوشتخواران به تلقیح تجربی ویروس حساس هستند. اسب نسبت به عفونت مقاوم است. انسان ممکن است مبتلا شود ولی بیماری در انسان معمولاً خفیف بوده و به تب حاد همراه با ظهور وزیکولها روی دستها، پاها و مخاط دهانی محدود می گردد (۶، ۹، ۱۲، ۱۴ و ۱۶).

پاتوژن بیماری به عوامل متعددی از جمله تایپ و ساب تایپ ویروس، مقدار ویروس، گونه حیوان، سن، وضعیت ایمنی و سلامتی دامها با توجه خاص به عفونتهای مخفی بستگی دارد (۵). ویروس عامل بیماری عمدتاً از طریق دستگاه تنفس وارد بدن دام شده و احتمالاً در ناحیه حلقی تکثیر می یابد (۴). اگر چه عفونت از طریق خوردن غذای آلوده، تلقیح با واکسنهای آلوده، تلقیح مصنوعی با منی آلوده، تماس با وسایل و ابزار دامپزشکی و سایر مواد آلوده نیز منتقل می شود، پس از تکثیر ویروس در مخاط حلق، وارد سیستم لنفی و خون شده و با ایجاد ویرمی و آلودگی اکثر بافتها و اندامهای بدن، در بافتهای پوششی به ویژه بافت پوشش دهان، پاها، سرپستانکها و پستانها موضعی می شود (۴، ۱۰، ۱۵ و ۱۶). ویروس احتمالاً از عروق درم به سلولهای لایه خاگردار وارد شده و تکثیر می یابد. سپس با دم داخل سلولی و لیز سلولهای متورم، وزیکولها یا تاولها تشکیل می شوند. ممکن است

✓ Pajouhesh & Sazandegi, No 40, 41, 42  
PP:184-187

**Pathological studies on naturally - occurring foot and mouth disease in young and adult domestic ruminants in Fars province of Iran.**  
By: khodakaram Tafti A., Veterinary Faculty of Shiraz University

Foot and mouth disease (FMD) is a highly contagious disease of domestic ruminants as well as of a number of wild animals. Macroscopic lesions due to FMD in cows included multiple vesicles and bullae filled with straw-colored fluid in oral cavity on the tongue, lips, gums, dental pad and palate. in most of the cases, some of these vesicles ruptured and remained red erosions. Almost all the affected animals had foot lesions as vesicles between interdigital space. Oral lesions were usually not observed in sheep and goats but there were more common foot lesions and lameness in these animals. Histopathologic lesions were ballooning and hydropic degeneration of epithelial cells, remaining basal cells in ruptured vesicles associated with congestion and mild inflammation. The calves, lambs and kids which died of this infection, revealed hydropericardium, petechial hemorrhages on the endocardium and pericardium and pale areas in the myocardium as tiger heart (Striped appearance) at postmortem examination. Microscopically, hyaline degeneration and coagulative necrosis of myocardial fibers were accompanied by mild lymphocytic infiltration in most of the cases.

## چکیده

بررسی ضایعات آسیب شناسی موارد شیوع بیماری در نشخوار کنندگان جوان و بالغ استان فارس در این مطالعه نشان می دهد ضایعات ماکروسکوپی بیماری در گاوها عمدتاً به صورت وزیکولها یا تاولهای کوچک و بزرگ با آروز بونهای برجای مانده از آنها در حفره دهانی بویژه روی سطح پشتی زبان، سطح داخلی لبها، لثه و کام و همچنین در فضای بین انگشتان بروز نموده ولی در گوسفند و بز ضایعات عمدتاً به صورت وزیکولها یا تاولهایی در فضای بین انگشتان بروز نموده و در بیشتر موارد ضایعه دهانی وجود نداشت. ضایعات هیستوپاتولوژی در بافتهای پوششی مبتلا شامل دژنراسانس بالونی یا آبکی سلولهای خاگردار و ایجاد وزیکولهای حاوی مایع خیز و ذرات فیبرینی بوده که با پاره شدن آنها تنها لایه ای از سلولهای بازال همراه با پرخونی عروق درم و نفوذ تعداد محدودی لکوسیت قابل مشاهده بود و هیچگونه گنجیدگی داخل سلولی در سلولهای پوششی دیده نشد. در گوساله ها و بره های نوزاد تلف شده ضایعات به صورت خونریزی های پستی در سطوح اندوکارد قلب، گاهی هیدروپریکارد، و وجود نواحی محدود یا رگه های سفید مایل به خاکستری در میوکارد (نمای قلب ببری)، گاهی انتریت و برونکوپنومونی چرکی مشاهده شد. ضایعات میکروسکوپی در عضله قلب به صورت دژنراسانس هیالین و نکروز انعقادی رشته های عضلانی میوکارد همراه با نفوذ خفیف تا متوسط لنفوسیتها در پیرامون عروق و بین رشته های عضلانی بود.



### ضایعات هیستوپاتولوژی

ضایعات میکروسکوپی در بافتهای پوششی مبتلا در مراحل اولیه به صورت دژنرسانس آبکی یا بالونی سلولهای لایه خاردار و سپس وزیکولهای حاوی مایع خیز و ذرات فیبرینی مشاهده شد (تصویر شماره ۵). در موارد پاره شدن وزیکولها و جدا بودن بافت پوششی سطحی، فقط وجود لایه‌ای از سلولهای بازال همراه با

برونکوپنومونی چرکی نیز مشاهده شد. در تعدادی از قلب‌های مبتلا علاوه بر خونریزی‌های پتشی در سطح اپی‌کارد و اندوکارد قلب، ضایعات رگه رگه‌های سفید رنگ یا نواحی محدود سفید مایل به خاکستری در میوکارد (نمای قلب ببری) جلب توجه می‌نمود (تصویر شماره ۴). در سایر اندامهای بدن ضایعه ماکروسکوپی ویژه‌ای مشاهده نگردید.

وزیکول یا تاول تشکیل نشده و در اثر ادم بین سلولی و دژنرسانس و نکروز بافت پوششی، ضایعه خشکی به وجود آید. در عرض ۴۸ ساعت، تب (۴۲-۴۰ درجه سانتی‌گراد) و بعضی وزیکولها اتفاق می‌افتد. وزیکولها یا تاولهای کوچک تا بزرگ ممکن است در سراسر مخاط دهان (از جمله زبان، لب، لثه، بالشتک‌های دندانی، حلق و کام)، پیش معده‌ها (شکمبه، نگاری، هزارلا)، در پاها (در فضای بین انگشتان) و در نواحی بدون مو یا کم مو بدن مانند روی پستانها به ویژه سرپستانها، ناحیه فرج، پرینه و همچنین ملتحمه چشم دیده شود. وزیکولها یا تاولها نهایتاً پاره شده و با جدا شدن بافت پوششی سطحی، آروز یونهای قرمز رنگ آغشته به خون بر جای می‌ماند که بسیار دردناک بوده و سبب عدم تمایل دام به غذا خوردن، و نهایتاً کاهش وزن و کاهش تولید شیر می‌شود.

### مواد و روش کار

در طول سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۲، از موارد مراجعاتی به بخش آسیب‌شناسی دانشکده دامپزشکی شیراز و یا ضمن مراجعه به دامداربهای اطراف شیراز شیوع بیماری FMD در نشخوارکنندگان بالغ (گاو، گوسفند و بز) و نشخوارکنندگان جوان (گوساله‌ها و بردها) مورد مطالعه قرار گرفته است. علاوه بر مشاهده ضایعات ماکروسکوپی در دامهای مبتلا، تعدادی از تلفات دامهای جوان کالبدگشایی شده و جهت بررسی ضایعات هیستوپاتولوژی از اندامهای قلب، ریه، کلیه و روده‌ها نمونه‌برداری به عمل آمد و در فرمالین بافر ۱۰٪ پایدار گردید. پس از پایدار شدن نمونه‌ها، ضمن انجام مراحل مختلف آماده سازی بافت و تهیه قالب‌های پارافینی مقاطعی به قطر ۵ میکرون تهیه و به روش متداول هماتوکسیلین-انئوزین رنگ آمیزی و مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گرفتند.

### نتایج

#### ضایعات ماکروسکوپی

در گاوهای مبتلا، ضایعات بیشتر در داخل دهان و بین انگشتان پا جلب توجه می‌نمود که سبب ریزش بزاق از دهان و لنگش شده بود. در دهان، ضایعات گاهی به صورت وزیکولها یا تاولهای کوچک و بزرگ و عمدتاً آروز یونهای قرمز رنگ به جای مانده از تاولهای پاره شده مشاهده می‌شد (تصویر شماره ۱) تاولها و آروز یونهای یاد شده در تمام نواحی حفره دهانی به ویژه سطح پشتی زبان (تصویر شماره ۲)، سطح داخلی لب‌ها، لثه و گاهی در کام وجود داشت. در گوسفند و بزهای مبتلا ضایعات دهانی وجود نداشته و یا حداقل چشمگیر نبود و عمدتاً به صورت تاولها و آروز یونهایی در بین انگشتان مشاهده می‌شد و تنها علامت بالینی یعنی لنگش را موجب شده بود. عفونت ثانویه ضایعات پا در گاوها و گوسفند و بزهای مبتلا به بیماری بسیار برجسته بود به طوری که تشخیص تاولها یا آروز یونهای مشخص بیماری را مشکل می‌نمود (تصویر شماره ۳). ضایعات ماکروسکوپی در گوساله‌ها و بردهای تلف شده به طور ناگهانی در اثر بیماری، عمدتاً محدود به قلب بود اگر چه ضایعات دیگری مانند انتریت یا تورم آماسی روده‌ها و



تصویر شماره ۱- گاو مبتلا به بیماری تب برفکی، آروز یونهای با قاعده قرمز رنگ به جای مانده در اثر پاره شدن وزیکولها در سطح داخلی لب پائین.



تصویر شماره ۲- ابتلا سطح پشتی زبان در بیماری تب برفکی، در اثر ایجاد تاولهای بزرگ و پاره شدن آنها بافت پوششی به راحتی از سطح زبان جدا می‌شود.



در بافتهای پوششی یاد شده باید به عنوان بیماری FMD تلقی شود تا آزمایشات تفریقی خلاف آن را اثبات کند. تشخیص براساس مشخصات ماکروسکوپی و میکروسکوپی ضایعات، تا حدودی گونه دامهای مبتلا شده، جداسازی ویروس و آزمایشهای سرولوژی استوار است. با توجه به افزایش میزان شیوع بیماری در نشخوار کنندگان و بالا بودن میزان ابتلا در مواقع وقوع تورم پستان و مستعد شدن مبتلایان به سایر بیماریهای عفونی و عفونت‌های ثانویه باکتریایی، بالا بودن میزان مرگ و میر در دامهای جوان، محدودیت در صادرات

بخشی از آن مربوط به تفاوت در تعداد تنفس این دامها و بخشی نیز به میزان لازم ویروس عفونی برای ابتلا (این میزان در گاو به مراتب کمتر و  $10^2 - 10^1$  عامل عفونی آن را مبتلا می‌نماید) مرتبط است. جمعیت‌های بزرگ گاو خطر ابتلا بیشتری نسبت به دامهای تک یا گله‌های کوچک دارند (۱۳). پس از ابتلاء نیمی از گاوها حدود ۹ ماه و درصد کمی بیش از ۲ سال حامل ویروس بوده که در مقایسه در گوسفند و بز دوره فوق ۹ هفته و در تعدادی حداکثر ۹-۱۱ ماه می‌باشد (۱۳).

پرخونی عروق درم و گاهی نفوذ تعداد محدودی لکوسیتها به ویژه در پیرامون عروق درم دیده می‌شد. هیچگونه اجسام یا گنجدگی‌های داخل سلولی در سلولهای پوششی نواحی مبتلا قابل مشاهده نبود. در موارد بروز عفونت ثانویه، بافت پوششی کاملاً نکروزه شده و نفوذ و تجمع شدید نوتروفیل‌ها و کلنی‌های باکتریایی در ناحیه وجود داشت. ضایعات میکروسکوپی در قلب گوساله‌ها و بره‌های جوان تلف شده عبارت از دژنراسیون هیالین و نکروز انعقادی رشته‌ای عضلانی میوکارد بود. سیتوپلاسم سلولهای عضلانی کاملاً



تصویر شماره ۳  
ابتلا بین انگشتان گاو  
به فرم وزیکولی بیماری تب  
برفکی و چرکی شدن آن در  
اثر عفونت ثانویه.



تصویر شماره ۴  
قلب بره مبتلا به فرم  
قلبی بیماری تب برفکی.  
نواحی و رگ‌های سفید  
رنگ مشخص در میوکارد  
بطن چپ و راست  
مشاهده می‌شود.

فرآورده‌های دامی به بازار جهانی و ماهیت مرموز عفونت در گوسفند و بز تلاش در جهت برنامه‌ریزی اصولی جهت کنترل و پیشگیری بیماری و حتی ریشه‌کنی آن را ضروری می‌نماید.

### تشکر

بدینوسیله از زحمات و همکاری آقای بهرام شورانگیز و خانم رودکی جهت تهیه اسلایدهای میکروسکوپی و خانم فراست جهت تایپ مقاله قدر دانی می‌شود.

### منابع مورد استفاده

- 1- Blackwell J.H. and Yilma T., 1981. Localization of foot and mouth disease viral antigens in mammary glands of infected cows, Am. J.Vet. Res. 42 770-773.
- 2- Brown C.C., Meyer R.F. et al., 1992. A pathogenesis study of foot and mouth disease in cattle, using in situ hybridization. Can. J. Vet. Res. 56: 189-193.

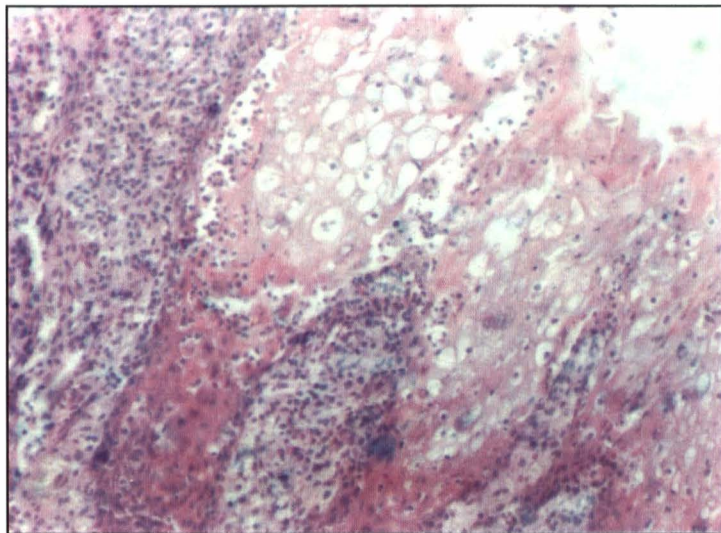
محققان مختلف محل‌های احتمالی تکثیر اولیه ویروس را شامل ریه، ناحیه حلقی یا بافتهای هدف پوششی و برونشیل‌های تنفسی (۳) مشخص نموده‌اند (۲، ۳، ۴، ۱۵). در مطالعات ویروس عامل بیماری از طریق اثر ویروس به ۸ گوساله انتقال داده شد که ۶ ساعت پس از معرض قرار گرفتن مقادیر زیادی اسیدنوکلئیک ویروس در زبان و شکاف بین انگشتان و نوار شاخی یافت گردید. ۶-۱۸ ساعت بعد ذرات ویروسی در دیواره بین الونولها و ۲۶-۹۶ ساعت بعد در ماکروفازهای الونولی غالب بود (۲). پیشنهاد شده است سلولهای لانگرهانس (سلولهای عرضه کننده پادگان اپیدرمی با منشاء ماکروفازها) مسؤل انتقال ویروس تب برفکی به اپیدرم هستند (۲ و ۷). بیماریهای متعددی در گاو، گوسفند و بز با بیماری تب برفکی اشتباه می‌شود. در گاو، بیماریهای استوماتیت وزیکولر، استوماتیت پایولر، زبان آبی، رینوتراکیت عفونی گاو (IBR)، طاعون و MCF و در گوسفند و بز، بیماریهای استوماتیت وزیکولر، زبان آبی و اکتیمای واگیر تا حدودی ضایعات شبیه به بیماری FMD دارند (۱۱ و ۱۲). به هر حال در مواقع شیوع بیماری، هر نشخوار کننده دارای ضایعات وزیکولی

انوزینوفیلی و هسته‌ها پیکنوزه و گاهی از بین رفته بودند. تخطط رشته‌های عضلانی محو شده ولی ساختار بافت قابل تشخیص بود (تصاویر شماره ۶ و ۷). در بعضی از نمونه‌ها، نفوذ خفیف تا متوسط لنفوسیتها در پیرامون عروق و بین رشته‌های عضلانی میوکارد نواحی مبتلا قابل مشاهده بود. ضایعات میکروسکوپی در روده‌ها به صورت پرخونی و خیز مخاط همراه با نفوذ سلولهای تک هسته‌ای و برجسته شدن تجمعات لنفاوی و هیپرپلازی سلولهای جامی و در ریه شامل پرخونی و خیز همراه با تجمع نوتروفیل‌ها در داخل برونشیلها و الونولهای نواحی مبتلا بود.

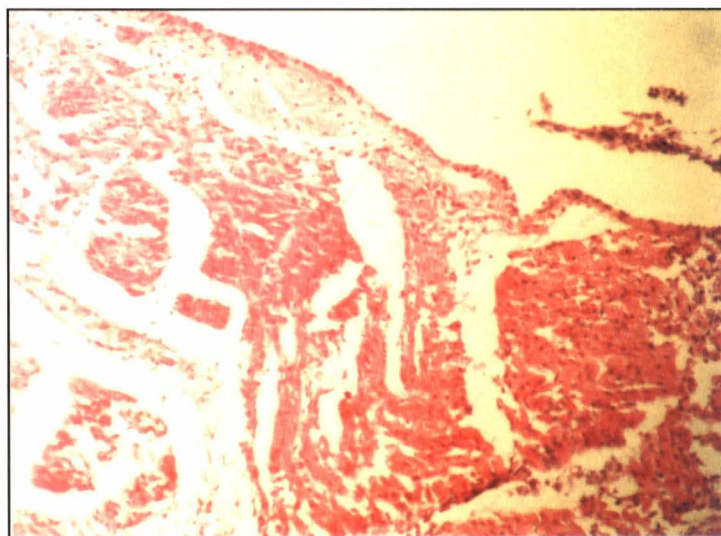
### بحث

بیماری تب برفکی تاکنون از اکثر کشورهای جهان گزارش شده است ولی اکنون در بسیاری از کشورها با برنامه‌ریزی اصولی ریشه کن یا پیشگیری و کنترل شده است (۹، ۱۱ و ۱۲) - مهمترین تأثیر بیماری روی جمعیت دامی، بالا بودن میزان واگیری است. از نظر ابتلاء گاو بسیار مستعدتر از گوسفند و بز می‌باشد که

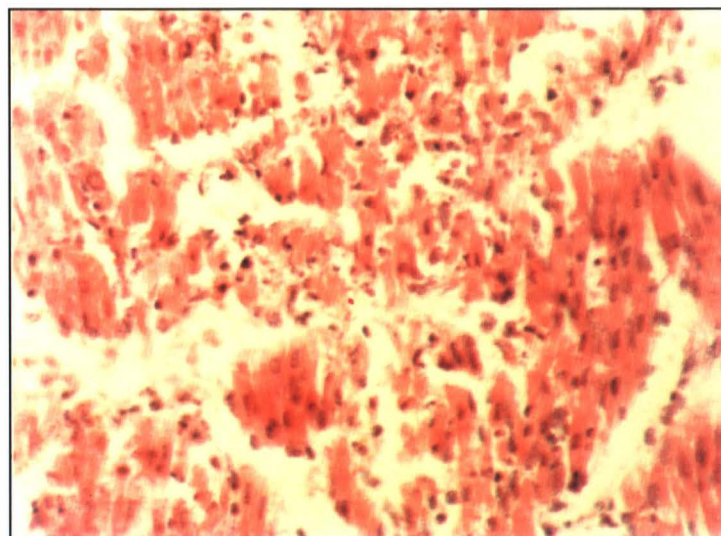




تصویر شماره ۵  
نمای میکروسکوپی از بافت پوششی زبان، دژنراسانس آبیکی سلولهای پوششی بالای لایه بازال و ایجاد میکرووزیکولها همراه با نفوذ سلولهای آماسی تک هسته‌ای در لایه زیرین. H&E, X250



تصویر شماره ۶  
نمای میکروسکوپی از عضله قلب بره مبتلا به فرم قلبی بیماری تب برفکی نکروز انعقادی رشته‌های عضلانی و سلولهای پورکنز قلب مشاهده می‌شود. H&E, X90



تصویر شماره ۷  
نکروز انعقادی سلولهای عضلانی میوکاردا، از بین رفتن تخطط و متورم و هیالینیزه شدن سلولها همراه با پیکنوز و محو شدن هسته‌ها در عضله قلب بره مبتلا به بیماری تب برفکی. H&E, X400

3- Brown C.C., Piccone M.E., Mason R.W. et al., 1996. Pathogenesis of wildtype and leaderless foot and mouth disease virus in cattle. *J. of virology* 70(8) 5638-5641.

4- Burrows R., Mann J.A. et al., 1981. The pathogenesis of natural and simulated natural foot and mouth disease infection in cattle. *J. Comp. Pathol.* 91(4) 599-609.

5- Callis J.J., 1980. Foot and mouth disease in cattle - Some relationships between pathogenesis and epizootiology. *Bovine practitioner* (15) 164-168.

6- Callis J.J. and Mckercher P.O., 1980. Dissemination of foot and mouth disease virus through animal products. *Bovine practitioner* (15) 170-171.

7- DiGirolamo W.M. and Laguens R.P., 1985. Role of Langerhans cells in the infection of the guinea-pig epidermis with foot and mouth disease virus. *Arch. Virol.* 83: 331-336.

8- Donaldson A.I., 1987. Foot and mouth disease: The principal features. *Irish Vet. J.* 41: 325-327.

9- Fenner F.J. et al., 1993. *Veterinary virology*. 2nd ed, Academic press, Inc. PP. 408-116.

10- Graves J.H., 1979. FMD: A constant threat to us livestock, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 174: 174-176.

11- Howard J.L., 1993. *Current Veterinary Therapy* 3.W.B., Saunders company, PP. 437-439, 464, 899.

12- Jones T.C. and Hunt R.D., 1995. *Veterinary pathology*. 6th ed, Lea & Febiger, PP. 355, 1547.

13- Mann J.A. and Sellers R.F., 1990. Foot and mouth disease virus, in virus infections of ruminants edited by Dinter Z. and B. Morein. Vol 3. Elsevier Science publishers, PP. 501-512.

14- Smith B.P., 1990. *Large Animal Internal Medicine*. The C.V. Mosby company, PP. 742-743, 472-139.

15- Sutmoller P. and Mcvcar J.W., 1976. Pathogenesis of foot and mouth disease: the lung as an additional portal of entry of the virus. *J. Hyg. Camb.* 77: 235-243.

16- Timoney J.F. et al., 1988. *Hagan and Brunet's Microbiology and infectious diseases of domestic animals*. 8th edn, Comstock publishing Associates, PP. 674-667.