

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

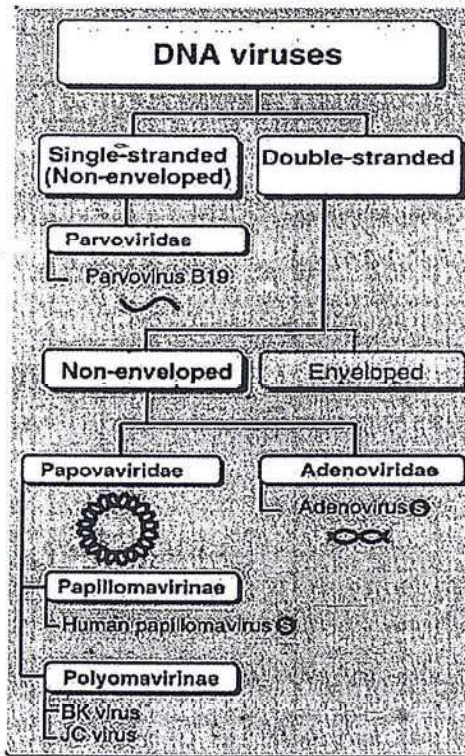
الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

II - نظرة عامة:

تشارك فيروسات الـ DNA التي سنتم مناقشتها في هذا الفصل papovaviridae و Adenoviridae و parvoviridae (الشكل 1-2) في خصائص فقدانها للغلاف وأن لها بنية وترتيب للمجين بسيط نسبياً. لكن الأمراض المرتبطة عادة مع هذه الفيروسات وآليات إمرضها مختلفة تماماً وتتراوح بين الأخماج التنفسية العلوية والأورام.

II - مدخل إلى فصيلة الفيروسات البايوفية:



DNA خطي ثنائي الطاق

DNA خطي وحيد الطاق

DNA حلقي ثنائي الطاق

الشكل 1-2: تصنيف فيروسات الـ DNA غير المغلفة

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

تملك فصيلة الفيروسات البابوية غير المغلفة قُفُصَات مَبَوَّاة ذات 20 سطحاً متساوياً (عشيرية الوجوه) وتحتوي داخلها على DNA دائري ثنائي الطاق ملتف بشكل كبير. لكن الاختلافات الأساسية في مدى تعقد المجين وتنظيم ظهور (تعبير) الجينات أدى إلى تقسيم هذه الفصيلة إلى فصيلتين papillomavirinae-polyomavirinae (إن اسم الفيروسات البابوية papovavirus مشتق من أسماء ثلاثة فيروسات متضمنة في هذه المجموعة وهي فيروس الورم الحليمي papillomavirus وفيروس التورم polyomavirus وفيروس القردي المُفَجِّي simian vaculating virus). تعرض الفيروسات البابوية الأخماج الحالة والأورام إما السليمة أو الخبيثة حسب نمط الخلية المصابة.

III - فصيلة الفيروسات البابوية Papovaviridae : فصيلة فيروسات الأورام الحليمية Papillomavirinae

هناك العديد من فيروسات الأورام الحليمية التي تصيب أنواعاً حيوانية غير الإنسان. وكلها تبدي درجة مرتفعة من النوعية تجاه الأنواع ولا يوجد انتقال معروف للعوى بين الأنواع بما في ذلك إلى البشر. تعرض كافة فيروسات الأورام الحليمية جدوث آفات ظاهرية مفرطة التتسج لدى أنواع ثوبها المصاب. يوجد حالياً أكثر من 70 نوعاً من فيروسات الأورام الحليمية البشرية (HPVs) معروفة جيداً، اعتماداً على الاختلافات في متواليات أسس الـ DNA فيها في جينات فيروسية معينة وذات خصائص محددة جيداً. تبدي HPV's نوعية نسيجية وخلوية عالية وتصيب الظهارة السطحية فقط للجلد والأغشية المخاطية. ولذلك يمكن أيضاً تصنيفها في مجموعات على أساس الخمج المفضل لها للجلد (تقرن) أو الظهارة المخاطية. تملك HPV's ضمن كل هذه المجموعات النسيجية المختلفة قدرات متفاوتة على التسبب بأمراض خبيثة. فهي على سبيل المثال:

- (1) عدد قليل من أنماط الفيروسات التي تحدث آفات تملك خطورة عالية للتطور إلى الخباثة كما في حالة سرطان عنق الرحم.
- (2) أنماط أخرى من الفيروسات تحدث آفات مخاطية تتطور إلى الخباثة بتواتر منخفض وتسبب مثلاً التآليل الشرجية التناسلية (الورم اللقيمي المؤنف وهو مرض شائع منتقل جنسياً) والورم الحليمي الحنجري (وهي الأورام الظهارية الأكثر سلامة للحنجرة)

(3) أنماط أخرى من الفيروسات ترتبط فقط مع الآفات السليمة (مثل الثآليل الشائعة والمسطحة والأخصية).

أ- الوبائيات:

يحتاج انتقال خمج HPV إلى التماس المباشر مع الأشخاص المصابين (مثلاً اتصال جنسي) أو سطوح ملوثة (مثل أرضيات الحمامات العامة). وبما أن المرحلة الأولية من الخمج وكذلك بقاء الخمج يحدث في خلايا الطبقة القاعدية من الجلد فإن الوصول إلى هذه الخلايا يحدث ربما من خلال آفات السطح الظهاري مثل السحجات.

ب- الأمراض:

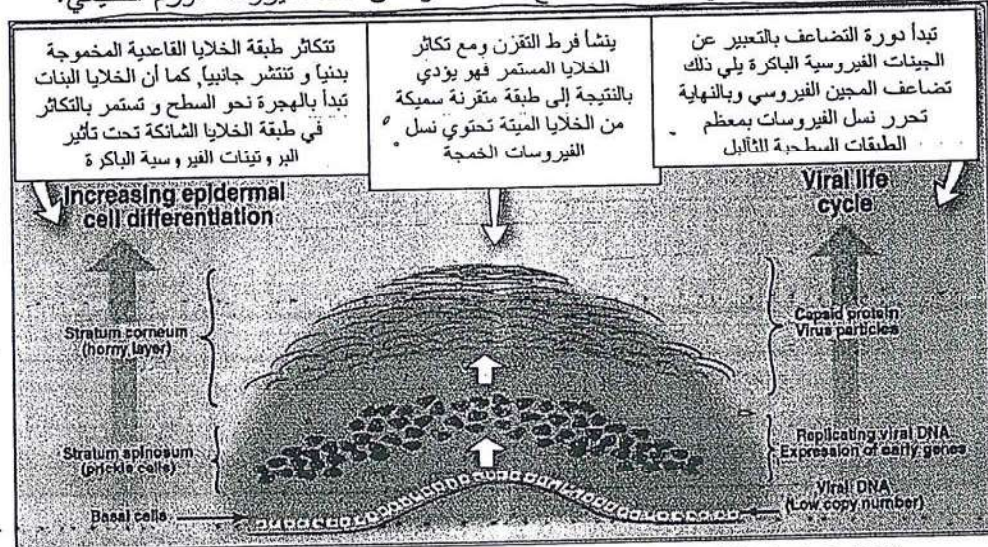
من أكثر الميزات إدهاشاً لتكاثر وإمراضية HPV هي نوعيته تجاه الخلايا الظهارية واعتماده على حالة التمايز لخلية الثوي الظهارية.

1- تشكل الثآليل:

ينتج تطور الثآليل النموذجية عن التكاثر الخلوي والتمايز المتأخر الذي تحرضه أنواع معينة من البروتينات المبكرة لفيروس الورم الحليمي. على سبيل المثال في الأُسجة الجلدية تترك الخلايا المصابة الطبقة القاعدية وتهاجر باتجاه سطح الجلد. وتستكمل دورة تنسخ الفيروس بشكل متواز مع مراحل تمايز الخلية الكيراتينية والذي ينتهي مع الطبقة المتقرنة المتميزة النهائية للتألول النامي. هناك وظيفة هامة لأثنين من البروتينات الفيروسية المبكرة وهي تنشيط خلايا الثوي مسببة انقسامها. يتضمن هذا التنشيط التفاعلات المتبادلة بين هذه البروتينات الفيروسية والبروتينات الخلوية (البروتينات المضادة للورم) التي تعمل عادة على تنظيم الدورة الخلوية. إن P53 (البروتين المثبط للنمو الخلوي) و pRb (تنتج جينة الورم الأرومي الشبكي retinoblastoma) هما اثنان من هذه البروتينات المضادة للورم. يتم الحفاظ على مجين الفيروس بأعداد قليلة من النسخ بشكل بلاسميد في نواة الخلايا القاعدية المتضاعفة. توجد جينة مبكرة أخرى تنظم انتساخ HPV بحيث توجد نسخ قليلة من مجين الفيروس في كل خلية بنت بعد انقسام الخلية. يبدو أن ظهور جينة واحدة مبكرة فقط ضروري للمحافظة على التوازن بين بقاء البلاسميد وانقسام الخلية الأساسية (انظر الشكل 2-2 من أجل ملخص حول انتساخ فيروس الورم الحليمي وتشكل الثآليل).

فيروسات DNA غير المغلفة

يحدث التطور إلى الخبائث بشكل رئيسي في التآليل المتوضعة على السطوح المخاطية وخاصة في الجهاز التناسلي ويرتبط ذلك مع عدد محدود من أنماط فيروسة الورم الحليمي.



الشكل 2-2: العلاقة بين خطوات تطور النأليل الجلدية و دورة حياة الفيروسات الحليمومية

إن ألفة الارتباط بين البروتينات الباكرا للفيروس وبين البروتينات الخلوية المضادة للورم P53 و pRb (التي تعطل البروتينات الخلوية المنظمة) ترتبط مع خطورة عالية لتطور الخباثة. لكن من الواضح أن هذا التفاعل المتبادل هو الخطوة الأولى فقط في عملية متعددة الخطوات تتضمن تبدلات في تعبير البروتينات الخلوية الأخرى المسرطنة والمضادة للسرطان، كما وتتضمن في وقت ما اندماج الموقع غير النوعي لجزء المجين الفيروسي مع صبغي الخلية المضيفة.

تسبب HPV's أمراضاً تغطي طيفاً يتراوح من التآليل البسيطة إلى الخباثات. يمكن أن تحدث التآليل في أي جزء من الجسم بما في ذلك السطوح الجلدية والمخاطية (الشكل 2-3)، تميل أنماط HPV النوعية إلى الارتباط مع شكل معين للتؤلؤول رغم أن النمط الشكلي للتؤلؤول يرتبط أيضاً مع موقعه (الشكل 2-4).



الشكل 2-3: صفات وتوضع الأخماج الحليمية

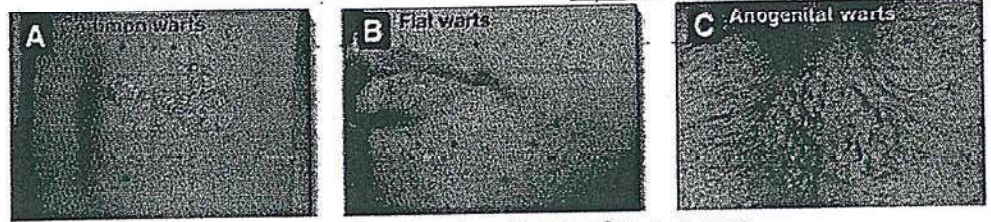
1- الثآليل الجلدية: يمكن تصنيف هذه الثآليل بأنها شائعة (الأصابع والأيدي)، أو أخمسية (أخمص القدم) أو مسطحة (الذراع، الوجه، والركبة). توجد مجموعة أخرى من الآفات الجلدية تصيب المرضى الذين يبدو أن لديهم استعداد موروث للثآليل المتعددة التي لا تتراجع لكنها بدلاً من ذلك تنتشر إلى مواقع عديدة في الجسم (وهو مرض يسمى خلل تنسج البشرة التولي). ومما يثير الاهتمام أن هذه الآفات تتطور بتواتر مرتفع إلى سرطانة الخلية المتوسفة بعد سنوات عديدة من الظهور الأولي للثآليل الأصلية وخاصة في المناطق الجلدية المتعرضة لضوء

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

الشمس. إن حقيقة أن أنماط HPV التي تسبب هذه الآفات لا توجد بشكل شائع في الثآليل لدى الأشخاص الطبيعيين تؤدي إلى الافتراض بأن الخل يتوضع في الاستجابة المناعية النوعية الخلوية التي تساعد بشكل طبيعي في الشفاء من أخماج HPV .

2- الأخماج المخاطية: تكتسب أخماج HPV للسطوح المخاطية التي تصيب الجهاز التناسلي الأهمية السريرية الأكبر. وكلها يتم اكتسابها بشكل رئيسي كأخماج تنتقل جنسياً. توجد أنماط عديدة من HPV تسبب تشكل ثآليل شرجية تناسلية (ورم لقمي مؤنف) ، تكون أحياناً كبيرة جداً لكنها تكون عادة آفات سليمة تتراجع غالباً بشكل تلقائي. لا تؤدي أخماج الأنماط الأخرى من HPV إلى تشكل ثآليل ظاهرة لكنها تتضمن خطورة عالية للتطور إلى الخباثة. وفي الحقيقة تم إثبات أن HPV هي السبب الرئيسي لسرطان عنق الرحم في الغالبية العظمى من الحالات (خاصة أنماط HPV 16 و 18). تصاب السطوح المخاطية الأخرى ببعض هذه الأنماط نفسها من HPV وتصيب مناطق مثل الجهاز التنفسي وجوف الفم والملتحمة . ومعظم هذه الأخماج تؤدي لأورام حلزمية سليمة.



الشكل 2-4: الثآليل الناجمة عن فيروسات الأورام الحلزمية

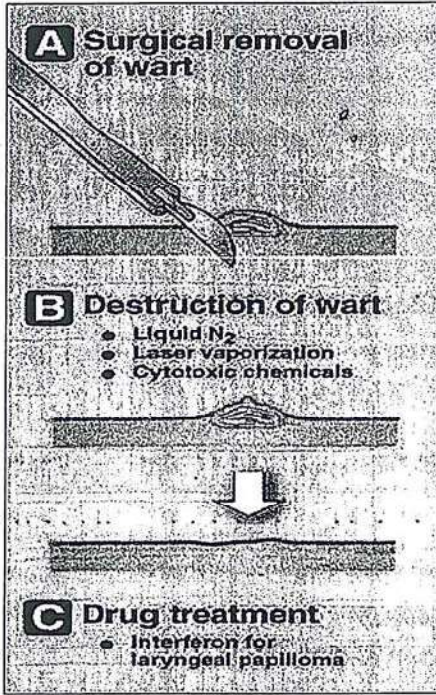
A: الثآليل الشائعة B: الثآليل المسطحة C: الثآليل الشرجية التناسلية

د- التشخيص المخبري:

لا يحتاج تشخيص الثآليل الجلدية بشكل عام لأكثر من الفحص العياني. إن الدور الرئيسي للتشخيص المخبري في أخماج فيروسة الورم الحلزيمي هو أن نحدد أولاً فيما إذا كانت HPV موجودة في النسيج الشاذ المأخوذ بالخزعة أو مسحة عنق الرحم، وثانياً إذا كان نمط HPV الذي تم كشفه يعتبر ذا خطورة عالية للتحويل إلى الخباثة (ينطبق هذا الأخير بشكل رئيسي على أخماج الجهاز التناسلي). لقد تم تقييم اختبار HPV DNA كإجراء مسح روتيني بديل. إن عدم وجود نظام زرع خلوي لاسترداد الفيروس وحقيقة أن أنماط HPV يتم تحديدها على أساس

جزيئي، يعني أن التمييز يتم بتفاعلات تهجين DNA باستخدام مسابر من الحموض النووية محددة ونوعية للنمط .

هـ - المعالجة والوقاية:



الشكل 2-5: علاج الورم الحليمي

تتضمن معالجة الثآليل بشكل عام الإزالة الجراحية أو تخريب نسيج الثؤلؤل بواسطة الآزوت السائل، أو التبخير بالليزر أو المواد الكيميائية السامة للخلايا مثل البونوفيلين أو حمض الأدهيد ثلاثي كلور الأسيتيك (الشكل 2-5). تزيل مثل هذه المعالجات الثؤلؤل نفسه لكن HPV تبقى غالباً موجودة في خلايا النسيج المحيط وذكريت معدلات نكس 50%. ومن جهة أخرى تتراجع الثآليل الشائعة بشكل تلقائي بتواتر مرتفع ولا يتم إجراء إزالة الثؤلؤل إلا في حالة وجود ألم غير عادي بسبب موقعه أو لأسباب تجميلية. يثبط الـ Cidofovir اصطناع الـ DNA ويبدو أنه فعال عند تطبيقه موضعياً.

تبين أن إعطاء الإنترفيرون فموياً فعال في إحداث تراجع في الأورام الحليمية الحنجرية وعند حقنه مباشرة إلى الثآليل الجنسية يعطي نتائج إيجابية لدى حوالي نصف المرضى المعالجين بهذه الطريقة. وبما أن انتقال الخمج يتم بالتلقيح المباشر فإن الوسيلة الأساسية للوقاية هي تجنب إمكانية التماس مع نسيج الثآليل. في حالة ثآليل الجهاز التناسلي فإن كافة وسائل الوقاية من الأمراض المنقولة جنسياً تكون ملائمة. يوجد الآن لقاح يقي من الإصابة بفيروسات النورم الحليمي التناسلي البشري (HPV) والتي تسبب معظم حالات سرطانة عنق الرحم والثآليل التناسلية، يُعطى اللقاح (المسمى Gardasil) بثلاث جرعات خلال ستة أشهر و هو موصى به

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

روتينياً في الولايات المتحدة الأمريكية للفتيات بأعمار 11-12 سنة كما يوصى به للفتيات والنساء بأعمار تتراوح بين 13 لـ 26 سنة غير الملقحات أو لم يكملن جرعات اللقاح. و هو لقاح مأشوب مصنع بطريقة الهندسة الوراثية وهو فعال ضد أنماط الـ HPV 16 و 18 والتي تسبب حوالي 70% من سرطان عنق الرحم و ضد الأنماط 6، 11 والتي تسبب حوالي 90% من الثآليل التناسلية.

IV - فصيلة الفيروسات البابويفية Papovaviridae: فصيلة الفيروسات التورامية : Polyomavirinae

تمتلك كافة أفراد فصيلة الفيروسات التورامية القدرة على استجابة الخلايا الطبيعية في المزرعة وتحريض تشكل أورام في أنواع أخرى غير التي توجد فيها بشكل طبيعي في الطبيعة. (ملاحظة: إن اسم تورام polyoma تعني العديد (poly-) من الأورام (oma-). لكن لم يتبين بعد أن الفيروسات التورامية تسبب أوراماً لدى البشر). إن الفيروسات المدروسة بالشكل الأفضل في فصيلة الفيروسات التورامية هي ذات منشأ حيواني، والنوع النمطي لهذه المجموعة هو تورام polyoma وهي فيروسة متوطنة في الفئران و الفيروس القردي المفجئ 40 (SV40)، وهي فيروسة متوطنة لدى القردة. وهناك أيضاً نوعان من فيروسات التورام البشرية BK و JC (BKV و JCV). لقد تم الربط بين JCV وبين المرض النادر المسمى المزلة للميالين وهو اعتلال ببيضاء الدماغ متعدد البؤر المتفرق (PML) الذي يحدث فقط لدى المرضى المصابين بخلل في الوظيفة المناعية مثل مرضى الإيدز. يمكن لـ BKV أن تسبب التهاب المثانة في هذه المجموعة نفسها من الناس.

أ- الوبائيات والإمراضية:

تنتقل الفيروسات التورامية البشرية BKV و JCV عبر القطرات من الجهاز التنفسي العلوي للأشخاص المصابين وربما من خلال القماس مع البول. تحدث الإصابة بهذه الفيروسات عادة في الطفولة. توجد أعداد نوعية لأحد نوعي الفيروسات التورامية البشرية أو لكليهما لدى 70 - 80% من مجموعات البالغين وهناك دليل على أن BKV و JCV تنتشر من الجهاز التنفسي العلوي إلى الكليتين حيث يمكن أن تبقى في حالة غير نشطة في الظهارة النسيجية للأشخاص الأصحاء. تتبع الفيروسات التورامية النموذج الأساسي لتتسخ مجين فيروس

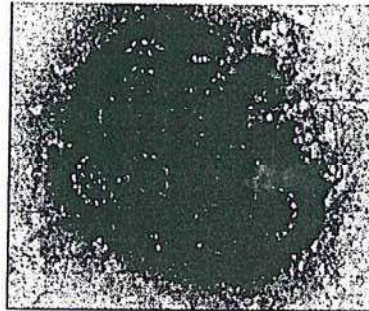
الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

DNA والتعبير الجيني في النواة. تكون الأنزيمات والطلائع التي يتم اصطناعها تحضيراً لاصطناع الـ DNA الخلوي متوفرة لاصطناع DNA الفيروس. وتؤدي هذه الدورة الإنتاجية لتضاعف الفيروس وفي النهاية إلى موت الخلية المضيفة.



الشكل 2-6: صفات و توضع أخماج الفيروسات التورامية



الشكل 2-7: صورة مجهرية إلكترونية لفيروس BK في بول مريض مصاب

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

ب- الأهمية السريرية:

ترتبط الأنماط المختلفة من حالات القصور المناعي مع تطور اعتلال ببيضاء الدماغ المتعدد اليور المترق (PML) الذي سمي كذلك لأن الآفات تقتصر على المادة البيضاء (الشكل 2 - 6). يعتقد أن PML يعزى إلى عودة نشاط JCV التي دخلت الجملة العصبية المركزية من خلال الدم ويحدث كأحد مضاعفات عدد من اضطرابات تكاثر اللمفاويات والأمراض المزمنة التي تؤثر على القدرة المناعية (ملاحظة: في السنوات الأخيرة شوهد PML بشكل خاص لدى مرضى الإيدز). تسبب JCV في PML خمجا قاتلاً للخلايا في الدماغ وبشكل خاص في الخلايا الليفية قليلة التغصن مما يؤدي لزوال الميالين بسبب فقدان قدرة الخلايا الميالية على الاحتفاظ بأغمد الميالين الخاصة بها. يحدث تطور باكر لتعطل الكلام والقدرة العقلية. ويظهر بشكل سريع الشلل والشذوذات الحسية مع حدوث الوفاة بشكل شائع خلال 3 - 6 أشهر من بدء الأعراض. (ملاحظة: توجد BKV أيضاً في البول (الشكل 2-6) لكن نادراً ما يكون لها نتائج مرضية إلا لدى المصابين بنقص مناعي والذين قد يتطور لديهم التهاب مثانة نزفي).

ج- التشخيص المخبري:

بما أن معظم الناس لديهم أضداد تجاه هذه الفيروسات فإن التقنيات المصلية لا تكون بشكل عام مفيدة في تشخيص الأحماج الحادة. يعد التشخيص بواسطة تهجين الـ DNA لـ BKV في البول أو JCV في آفات PML في نسيج الدماغ من التقنيات الأكثر حساسية ونوعية لتشخيص هذه الأحماج.

د- المعالجة والوقاية:

لا توجد معالجة ناجحة نوعية مضادة للفيروسات. وبما أن الإصابة الخمجية بـ BKV و JCV هي عالمية تقريباً ولا عرضية ويمثل PML عودة نشاط للفيروس "الكامن" فليس هناك إجراءات وقائية حيوية في الوقت الحاضر.

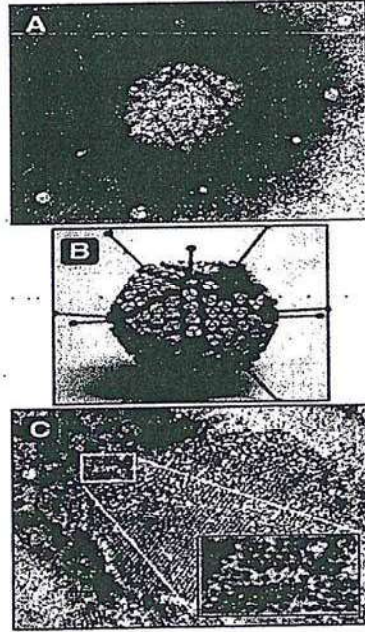
V- فصيلة الفيروسات الغدائية Adenoviridae :

الفيروسات الغدائية هي فيروسات غير مغلفة عشيرية الوجه تحتوي على DNA خطي ثنائي الطاق (الشكل 2-8). وهي تسبب بشكل شائع أمراضاً مثل أحماج الجهاز التنفسي والتهاب المعدة والأمعاء والتهاب الملتحمة. لقد تم اكتشاف الفيروس الغدائي لأول مرة خلال فحص

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

غسولات الحلق وزروعات الغدانيات واللوزتين التي تجرى خلال البحث عن فيروسات. للزكام. وهي تعرف الآن كمجموعة كبيرة من الفيروسات المتشابهة التي تصيب بشكل شائع البشر والتدييات الأخرى وكذلك الطيور. ويعرف الآن أكثر من 40 نمطاً مصلياً (نوعاً) من الفيروسات الغدانية البشرية. أظهرت دراسة الأضداد أن معظم الأشخاص قد أصيبوا بأنماط مختلفة عديدة من الفيروسات الغدانية عندما يصلون لمرحلة البلوغ. (ملاحظة: رغم أن بعض الأنماط المصلية البشرية هي مسرطنة بدرجة مرتفعة في حيوانات التجربة لكن لم يتم الربط بينها وبين الأمراض الخبيثة لدى البشر).



الشكل 2-8: A: صورة مجهرية إلكترونية لفيروس الغدانية مع أليافه

B: نموذج الفيروس الغدانية

C: التكلس البلوري للفيروس الغدانية في نواة الخلية

أ- الوبائيات والإمراضية:

يرتبط موقع المتلازمة السريرية التي يسببها خمج الفيروس الغدانية بشكل عام مع طريقة انتقال الفيروس. فعلى سبيل المثال إن معظم الفيروسات الغدانية هي عوامل رئيسية للأمراض التنفسية وتنقل من خلال الطريق التنفسي. لكن معظم الفيروسات الغدانية تنتسخ أيضاً بشكل فعال. ودون أعراض في الأمعاء ويمكن عزلها من البراز بعد فترة من انتهاء أعراض المرض

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

التنفسي وكذلك من براز الأشخاص الأصحاء. يوجد تمطان منضليان من الفيروسات الغدائية يرتبطان بشكل نوعي مع أمراض جهاز الهضم وينتقلان على الأرجح من خلال طريق البراز - الفم. ويشكل مشابه تنتقل الأخماج العينية عن طريق التلقيح المباشر للعين من خلال الأيدي الملوثة بالفيروس أو الأدوات العينية أو من الماء الذي يسبح فيه مجموعة من الأطفال معاً.

ب- البنية والتنسخ:

تتكون قفيصة الفيروسات الغدائية من قسيمات قفيصة هيكلية تشكل الوجوه المثلثية للشكل عشيريني الوجوه مع وجود قسيمات قفيصة بنتونية في كل خط شاقولي (الشكل 2-8) وبعكس الفيروسات غير المغلفة الأخرى فإن بنتونات الفيروسات الغدائية تتكون من بنية أساسية بنتونية ومنها يبرز ليف من البروتين السكري. يتبع بشكل جوهري تنسخ الفيروسات الغدائية النموذج العام لفيروسات الـ DNA. يحدث الارتكاز على مستقبل الخلية المضيفة من خلال جزء كروي على قمم ألياف الفيروس وبعد ذلك يحدث دخول الفيروس من خلال الالتقام الخلوي الذي يتوسطه المستقبل. بعد ذلك يتم بالتدريج نزع غلاف المجين بينما يتم نقله إلى النواة حيث يحدث نسخ كامل لجينات الفيروس وتنسخ المجين وتجميع الأجزاء.

تملك جينتان باكرتان للفيروس نفس الوظيفة كما في حالة البروتينات الباكراة للفيروسات البابوفية (أي تثبيط البروتينات المنظمة الخلوية). بما في ذلك P53 و pRb التي تمنع عادة تطور الدورة الخلوية). لكن مجين الفيروسات الغدائية الأكبر بشكل ملحوظ يرمز عدداً من البروتينات الباكراة الإضافية بما في ذلك DNA بوليميراز وعوامل أخرى تؤثر على انتساخ وترجمة المجين الفيروسي. تقتل دورة تكاثر الفيروس خلية الثدي حيث أن اصطناع البروتين و RNA و DNA الخلوي يتوقف خلال سير الخمج. يحدث تحرر الفيروس المسبب للخمج من الخلية عبر الانحلال البطيء للخلية الميتة.

ج- الأهمية السريرية:

تنتسخ الفيروسات الغدائية بشكل جيد في الخلايا الظهارية. وترتبط الأعراض المرضية المشاهدة بشكل أساسي مع قتل هذه الخلايا أما الأخماج الجهازية فهي نادرة. إن معظم أخماج الفيروسات الغدائية لا عرضية لكن أنماطاً معينة ترتبط بشكل أكثر شيوعاً مع أمراض أكثر من الأنماط الأخرى.

يمكن تقسيم الأمراض إلى: (1) التي تصيب الجهاز التنفسي (2) التي تصيب العين (3) التي تصيب جهاز الهضم (الشكل 2-9).

1- أمراض الجهاز التنفسي:

إن الظاهرة الأكثر شيوعاً لـخج الفيروسات الغدانية لدى الرضع وصغار الأطفال هي التهاب البلعوم الحُموي الحاد الذي يتميز بالسعال وآلم الحلق والاحتقان الأنفي والحمى. قد لا يمكن تمييز الحالات الفردية عن الأخماج التنفسية الشائعة الأخرى للفيروسات.

تميل بعض الفيروسات الغدانية بالإضافة لذلك لإحداث التهاب ملتزمة وفي هذه الحالة تسمى المتلازمة حُمى البلعوم والملتزمة. وهي أكثر انتشاراً لدى الأطفال في سن المدرسة وتحدث إما بشكل فرادي أو بشكل فاشييات وغالباً ضمن أفراد العائلة أو المجموعات التي تستخدم نفس حوض السباحة (التهاب الملتزمة المرتبط بحوض السباحة). تحدث المتلازمة المسماة "المرض التنفسي الحاد" بشكل رئيسي بشكل أوبئة بين المجندين العسكريين الجدد، ويعتقد أنها تعكس المقاومة المنخفضة بسبب التعرض لدراري جديدة والتعب وشروط الازدحام مما يحرض الانتشار الفعال للخمج. وأخيراً فإن المتلازمات التنفسية المذكورة أعلاه قد تتطور إلى التهاب رئوي فيروسي حقيقي ، والذي له معدل وفيات حوالي 10% لدى الرضع.

2- الأمراض العينية: بالإضافة إلى التهاب الملتزمة الذي يترافق أحياناً مع متلازمة الجهاز التنفسي العلوي المذكور سابقاً فقد يحدث التهاب ملتزمة جريبي كمرض منفصل، وهو محدد لذاته وليس له عقابيل دائمة. ويوجد خمج أكثر خطورة هو التهاب الملتزمة والقرنية الوبائي وفيه تصاب أيضاً الظهارة القرنية ويلي ذلك عتامة بالقرنية وتكون لسنوات عديدة.

3- الأمراض الهضمية: تتكاثر معظم الفيروسات الغدانية البشرية في السبيل المعدي المعوي ويمكن أن توجد في البراز. لكن أخماجها تكون عادة لا عرضية.

لقد تم الربط بشكل نوعي بين نمطين مصليين وبين التهاب المعدة والأمعاء عند الرضع وتم التقدير بأنها تشكل 5 - 15% من حالات الإسهال الفيروسي لدى الأطفال.

4- أمراض أقل شيوعاً: لقد تم الربط بين أنماط مصلية عديدة من الفيروسات الغدانية وبين التهاب المثانة النزفي الحاد المحدد لذاته والذي يصيب الصبيان بشكل رئيسي. وهو يتميز بالبيلة الدموية ويمكن استرداد الفيروس عادة من البول. وبشكل مشابه تبين أن خمج الفيروسات

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

الغذائية للعضلة القلبية هو أحد أسباب الخلل الوظيفي للبطين الأيسر لدى الأطفال والكبار. تكون الأخماج التنفسية الشائعة بالفيروسات الغذائية لدى المرضى المصابين بنقص مناعي مثل مرضى الإيدز ذات خطورة أكبر للتحويل إلى التهاب رئوي خطير ومميت غالباً. وتم ذكر أخماج منتشرة أخرى تؤدي إلى الوفاة لدى المرضى المصابين بخلل في الجهاز المناعي أو الذين لديهم تثبيط مناعي بسبب المعالجة الدوائية.



الشكل 2-9: أخماج الفيروسات الغذائية

د- التشخيص المخبري:

لا يتم بشكل روتيني عزل الفيروس من أجل التشخيص لكن ذلك يمكن أن يكون مرغوباً في حالات المرض الوبائي أو فاشية مستشفوية ، وخاصة في دور رعاية الأطفال. يمكن إجراء تشخيص النمط المصلي للفيروسات الغذائية عن طريق الاستئصال أو تثبيط التراص الدموي باستخدام مصل مضاد نوعي للنمط. تنمو الفيروسات الغذائية المعوية فقط في خطوط خلوية

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

بشرية معينة وبصعوبة أيضاً ، ويتم كشفها بشكل أكثر شيوعاً عن طريق الفحص المباشر لعينات البراز بواسطة الـ ELISA.

هـ - المعالجة والوقاية:

لا توجد عوامل مضادة للفيروسات متوفرة حالياً لمعالجة أخماج الفيروسات الغدائية. لقد تم فقط استخدام التمنيع (اللقاح) تجاه الأمراض التنفسية الوبائية وذلك لوقاية المجموعات العسكرية. يستخدم لقاح حي مضعف لهذا الغرض ويعطي استجابة ضدية مستعجلة جيدة. لقد هنت القدرة المولدة للسرطان للفيروسات الغدائية في حيوانات التجربة من استخدام اللقاحات على نطاق واسع.

VI - فصيلة الـ PARVOVIRIDAE

تعتبر الفيروسات الصغيرة Parvoviruses هي الأصغر من بين فيروسات DNA. وهي غير مغلفة و عشيرينية الوجوه مع DNA خطي وحيد الطاق. لقد تم عزل الفيروسات الصغيرة البشرية B19 والتعرف عليها كسبب لنوبة إنعذام التنسج العابرة لدى مرضى فقر الدم المنجلي. هذه الفيروسات هي أيضاً سبب للمرض الشائع في الطفولة "الحُمَامِي الغدائِيَّة"، وترتبط مع موت الجنين لدى المرأة الحامل التي تعاني من الخمج الأولي. تُقسم فصيلة الفيروسات الصغيرة إلى جنسين اعتماداً على قدرتها على التنسخ بشكل مستقل (الفيروسات الصغيرة المُستقلة) أو إذا كانت تحتاج لعذوى مرافقة بفيروس DNA مُساعِف. تسمى أفراد المجموعة الثانية بالفيروسات المُرتبطة بالفيروس الغدِي (الفيروسات الغدائية المرتبطة AAV) لأنها توجد عادة في الخلايا المصابة بالتآزر مع الفيروسات الغدائية المُساعِفة . (ملاحظة: في غياب الفيروس المُساعِف تتكامل AAV مع صينيّ الخلية. لذلك تم تطوير AAV كناقل محتمل في المُعالجة الجينية).

أ - الوبائيات والإمراضية:

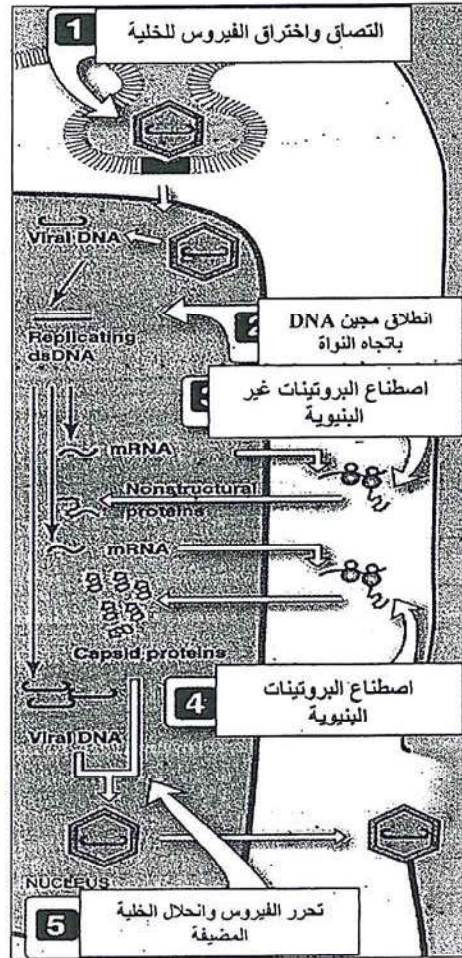
يبدو أن انتقال الفيروسات الصغيرة يحدث من خلال الطريق التنفسي. وتحدث حالة تَفَيُّرُسُ الدَّم Viremia بعبارة مرتفع جداً وتُدوم بضعة أيام بعد حوالي أسبوع من الخمج. وخلال ذلك يكون الفيروس موجود أيضاً في المفرزات البلعومية... تحدث بشكل سريع استجابة ضدية نوعية وتؤدي لتثبيت حالة تَفَيُّرُسُ الدَّم . يحتاج تنسخ الفيروسات الصغيرة إلى خلية مضيفة يحدث فيها

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

اصطناع DNA بشكل متروق. لذلك فإن الضرر يقتصر بشكل رئيسي على الأنسجة النوعية التي تكون ناشطة من ناحية الانقسام الفتيلي.

(ملاحظة: في حالة فيروس B19 هذه الأنسجة تكون بشكل رئيسي من منشأ مُحَمَرٍّ). وبسبب الطبيعة وحيدة الطاق للمجين فإن التحول إلى جزيئة DNA ثنائية الطاق بواسطة DNA بوليميراز خلوية يجب أن يحدث قبل إنتاج مجين DNA الفيروسي الإضافي وحيد الطاق وإلا فإن نسخ mRNA يبدأ.



الشكل 2-10: تضاعف الفيروسات الصغيرة B19

ورغم المقدار المحدود من المادة الجينية فإنه يتم إنتاج اثنين أو ثلاثة من بروتينات القفصية واثنين من البروتينات المنظمة غير البنيوية عن طريق التأثر بين نماذج تضفير RNA بديلة وإجراءات ما بعد الترجمة. يلخص الشكل 2-10 دورة حياة الفيروس الصغيرة.

ب- الأهمية السريرية:

إن العامل الإمبراضي البشري الوحيد في هذه الفصيلة هو الفيروس الصغيرة المستقلة B19. يرتبط طيف الأمراض التي يسببها هذا الفيروس بالآفة الفريدة للفيروس للخلايا المحمرة السلفية الجائلة. رغم أن العزل الأولي لـ B19 كان من مرضى فقر الدم المنجلي الذين يعانون من نوبة إنعدام التنسج العابرة، لكن تم منذ ذلك الحين الإدراك بأن التنشيط المزمن والمتروك لنقي العظام ينتج عن الإصابة الخمجية بـ B19 للمرضى المثبتين مناعياً الذين يكونون غير قادرين على إبداء استجابة مناعية قادرة على التخلص من الفيروس.

1- الحمى العدوانية:

أدت ملاحظة وجود أضرار للـ B19 لدى 30 - 60% من بعض المجموعات البشرية إلى تحديد هذا الفيروس كعامل مسبب للطفح الشائع في الطفولة وهو الحمى العدوانية (المريض الخامس الشكل 2-11).



الشكل 2-11: مظهر "صفعة الوجه" النموذجي لطفل مصاب بالفيروس الصغيرة B19 "المرض الخامس"

يحدث الطفح المميز (مظهر صفعة الوجه) بعد حوالي أسبوعين من التعرض الأولي عندما يكون الفيروس غير قابل للكشف، ويبدو أن ذلك يتم بواسطة الجملة المناعية. بالإضافة إلى الطفح تحدث مضاعفة مرافقة لخمج B19 وهي التهاب مفصل حاد يصيب عادة المفاصل بشكل متناظر، ويكون ذلك أكثر شيوعاً بشكل معتبر لدى البالغين مما هو لدى الأطفال ويحدث الشفاء عادة خلال أسابيع عديدة.

الفصل الثاني

فيروسات DNA غير المغلفة

2- العيوب الخلقية:

اعتماداً على الخبرة السابقة للأمراض الحيوانية للفيروسات الصغيرة فقد تم منذ فترة طويلة وضع احتمال أن أحد أنواع هذه الفيروسات الصغيرة البشرية قد يسبب عيوباً خلقية، وما زالت حتى الآن تجرى الدراسات التي تقيم الخطورة على الجنين. هناك دليل على أن معدل الاجهاض العفوي يرتفع لدى النساء اللواتي يصبين بخمج أولي خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، ويتوافق الخمج الأولي في الأشهر الثلاثة الثانية أو الثالثة في بعض الحالات مع الاستسقاء الجنيني.

ج- التشخيص المخبري:

لا يتم تشخيص خمج B19 روتينياً. إن المقدار الكبير من الفيروس الموجود خلال طووز وجود الفيروس في الدم (يكون عادة لا عرضياً) يسمح بكشف بروتينات الفيروس بالطرائق المناعية أو كشف DNA الفيروس بتقنيات التهجين المختلفة. يمكن إجراء التشخيص الراجع بأي من الطرائق الاعتيادية المستخدمة لإظهار وجود استجابة ضدية نوعية.

د- المعالجة والوقاية:

لا يوجد عامل مضاد للفيروس أو لقاح متوفر لمعالجة أخماج B19. إن عزل المرضى الذين لديهم علامات لأمراض الفيروسات الصغيرة ليس أسلوباً مفيداً لضبط المرض بسبب وجود أخماج تحت سريرية يطرح فيها الأشخاص المصابين بالخمج الفيروس قبل ظهور الأعراض.

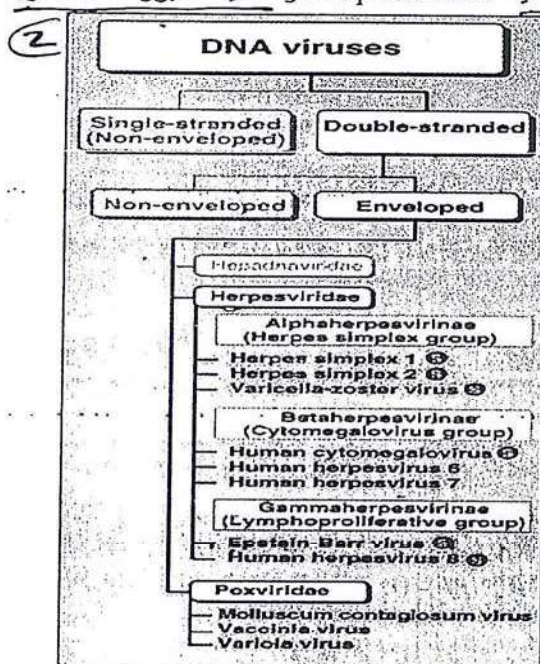
الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

I- نظرة عامة:

يناقش هذا الفصل اثنين من ثلاث عائلات من فيروسات DNA المغلفة، فصيلة الفيروسات

الهربسية "الفيروسات الحلئية" Herpesviridae و فصيلة الفيروسات الجدرية Poxviridae.



الشكل 3-1: تصنيف فيروسات الـ DNA المغلفة

(ملاحظة: تمت مناقشة فصيلة الفيروسات الـ DNA الكبدية Hepadnaviridae وهي الفصيلة الثالثة من فيروسات DNA المغلفة في الفصل الرابع). إن فصيلة الفيروسات الحلئية و الفيروسات الجدرية هي أكثر تعقيداً من الناحية البنوية والجينية من فيروسات DNA التي تمت مناقشتها في الفصل الثاني ، فعلى سبيل المثال هناك اعتماداً أقل على الوظائف التي تؤمنها الخلية المضيفة ويقابل ذلك عدد أكبر من الوظائف التي يرمزها الفيروس والتي تدخل في تنسخه. هذه الحقيقة الأخيرة مسؤولة جزئياً عن النجاح الجبار في تطوير أدوية مضادة لهذه الفيروسات بسبب وجود عدد أكبر من الأنزيمات النوعية للفيروس التي يمكن أن تعمل كهدف

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

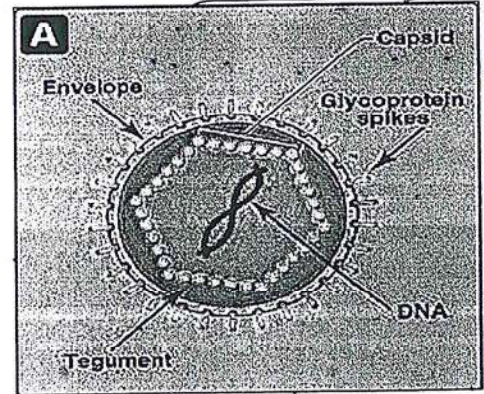
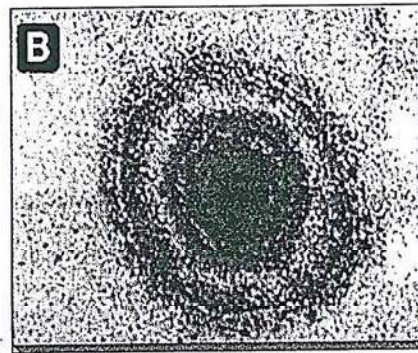
للمثبطات (بعكس الفيروسات المعتمدة على وظائف الخلية المضيفة). يكون تنسخ فيروسات الحلا والجذري مستقلاً أيضاً عن الدورة الخلوية للمضيف. تتضمن فصيلة الفيروسات الحليّة عدداً من العوامل الإمبراضية البشرية الهامة جداً (الشكل 3-1). يوجد عنصر ذي فوعة عالية في فصيلة الفيروسات الجدرية وهو الجذري variola (وهو سبب الجدري) وهو العامل الإمبراضي البشري الوحيد الذي تم استئصاله بنجاح. وهذا النجاح يفيد كنموذج لمحاولات ضبط وربما استئصال الأمراض الخمجية الأخرى.

II - فصيلة الفيروسات الحليّة: البنية والانتساخ:

هناك ثمانية أنواع بشرية معروفة من فيروسات الحلا، وجميعها لها القدرة على الدخول إلى الحالة الكامنة بعد الخمج الأولي للثوي الطبيعي لها، ثم يعاد تنشيطها في وقت لاحق. لكن الطبيعة الجزيئية الدقيقة للكمون وتواتر ومظاهر عودة النشاط تختلف حسب نوع فيروس الحلا.

أ- بنية فيروسات الحلا:

يتكون فيروسون فيروس الحلا من قفيصة عشرينية الوجوه محاطة بغلاف من البروتين الشحمي (الشكل 3-2). (ملاحظة: تتفاعل الأضداد المستعدلة مع مكونات البروتين السكري الخاصة بالتنوع في الغلاف).



الشكل 3-2: بنية فيروسات الحلا

B: صورة مجهرية إلكترونية منقولة

A: مخطط ترسمي

وبين الغلاف والقفيصة تتوضع مادة بروتينية غديمة الشكل وهي اللخافة tegument والتي تحتوي الأنزيمات المرمزة للفيروس وعوامل النسخ الأساسية لبدء الدورة الخمجية رغم أن أياً

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

منها ليس بوليميراز. المجين هو جزيئة مفردة من DNA الخطي ثنائي الطاق ترمز من 70-200 بروتين حسب النوع. ورغم أن كل عناصر هذه الفصيلة لديها بعض الجينات التي لها وظائف متماثلة لكن هناك القليل جداً من التماثل في متواليّة النوكليوتيد ومن التشابه المستضدي بين الأنواع.

ب- تصنيف فيروسات الحلأ:

لا يمكن التمييز بين فيروسات الحلأ مباشرة من خلال شكلها تحت المجهر الإلكتروني (لأن لها نفس المظهر)، لكن تم تقسيم فيروسات الحلأ إلى ثلاثة فصائل اعتماداً بشكل رئيسي على خصائصها الحيوية (انظر الشكل 3-1).

1- فصيلة الفيروسات الحلئية α (مجموعة فيروسات الحلأ البسيط):

هذه الفيروسات لها دورة نمو قاتلة للخلايا وسريعة نسبياً وتقوم بالكمون في العقد العصبية. تنتمي لهذه المجموعة فيروسات الحلأ البسيط النمط 1 و 2 (HSV-1 و HSV-2) و الفيروس النطاقي الحماقي (VZV). يشترك HSV-1 و HSV-2 بمقدار كبير من التماثل في النوكليوتيدات ولذلك فهما يشتركان بالعديد من الملامح المشتركة في التنسخ والإمراضية. أما VZV فلها مجين أصغر من HSV لكن توجد جينات عديدة متماثلة في نوعي الفيروس.

2- فصيلة الفيروسات الحلئية β (مجموعة الفيروس المضخم للخلايا):

هذه الفيروسات لها دورة تنسخ بطيئة نسبياً مما يؤدي لتشكل خلايا مضيفة عملاقة مميزة متعددة النوى ومن هنا أتى اسم المضخمة للخلايا cytomegalo. تحدث حالة الكمون في الأنسجة الغدية. يوجد ضمن هذه المجموعة النمطين 6 و 7 (HHV-6 و HHV-7) من فيروسات الحلأ البشرية والفيروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV).

3- فصيلة الفيروسات الحلئية γ (المجموعة التكاثرية المقيئة):

تنتسخ هذه الفيروسات في الظهارة المخاطية حيث تحدث أيضاً أخماجاً كامنة. وهي تتركز التكاثر الخلوي في الخلايا الأرومية اللعابية. كان سابقاً فيروس إبشتاين-بار (EBV) الفيروس الوحيد الذي تم تحديد خصائصه بشكل جيد من بين فيروسات الحلأ البشرية γ . وقد أظهر مؤخرًا تحليل فيروس مستخلص من خلايا ساركوما كابوزي أنه أيضاً من فيروسات الحلأ البشرية γ ، وتمت تسميته النمط 8 من فيروسات الحلأ البشرية (HHV-8).

ج- تنسخ فيروسات الحلا:

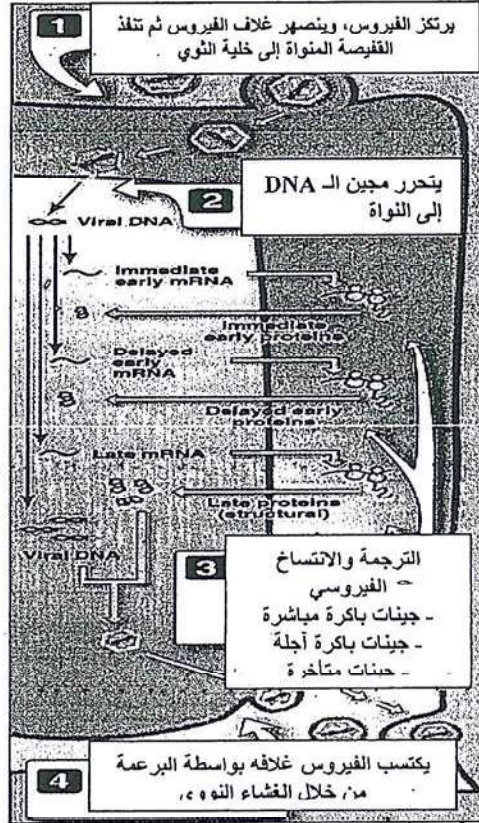
تنتسخ فيروسات الحلا في النواة وتتبع في ذلك النموذج الأساسي لانتساخ فيروسات الـ DNA. يسمى تنظيم انتساخ فيروسات الحلا "ضبط الشلال". حيث إن تعبير الطاقم الأول من الجينات ضروري من أجل تعبير الطاقم التالي والتي هي بدورها ضرورية لتعبير الطاقم الثالث من الجينات. (ملاحظة: يوجد نموذج مشابه في بعض فصائل فيروسات الـ DNA الأخرى حيث تسمى الجينات: جينات باكراً فورية و جينات متأخرة و جينات متأخرة). يلخص الشكل (3-3) الملامح العامة لانتساخ فيروسات الحلا.

1- امتزاز الفيروس ونفاذه: تمتاز فيروسات الحلا على مستقبلات خلية الثدي التي تختلف حسب نوع الفيروس والنمط النسيجي المصاب. تساعد البروتينات السكرية في غلاف الفيروس على اندماج الغلاف مع الغشاء البلاسمي للخلية ، مما يعمل على توضع القفيصة المنواة وبروتينات اللحافة في العصارة الخلوية (cytosol). تعرض إحدى بروتينات اللحافة إنزيم ريبونوكلياز (Cell RNase) الذي يذرك mRNA الخلوي ويؤدي بشكل فعال لإغلاق الإصطناع البروتيني في خلية الثدي.

2- تنسخ DNA الفيروسي وتجميع القفيصة المنواة: يتم نقل القفيصة المنواة إلى المسام النووية ومن خلالها يتحرر DNA الفيروس إلى النواة. وهناك بروتين لحافي آخر منشط للـ RNA بوليميراز الخلوي محرراً إياه لبدء نسخ مجموعة من الجينات الباكراً الفورية للفيروس والتي ترمز لأنواع مختلفة من وظائف التنظيم بما في ذلك بدء نسخ مجموعة أخرى من الجينات. بعد ذلك تظهر الجينات الباكراً المتأخرة، وهي ترمز بشكل رئيسي للأنزيمات اللازمة لتنسخ DNA الفيروسي مثل DNA بوليميراز الفيروسي والهليكاز helicase و الثيميدين كيناز thymidine kinase (ملاحظة: بما أن هذه الأنزيمات نوعية للفيروس فهي تشكل أهدافاً ممتازة للعوامل المضادة لفيروسات الحلا مثل الـ Acyclovir الذي يعتبر غير سام بالنسبة للخلية). وكما هو الحال في فيروسات الـ DNA الأخرى فإن الجينات المتأخرة ترمز للبروتينات البنيوية للفيرون والبروتينات التي تساهم في تجميع ونضج ذرية الفيروس. ورغم أن مجين الفيرون هو جزيئة خطية فهو ينتسخ بعد الدوران. ويتم إدخال المجينات إلى القفيصات الفارغة المشكلة مسبقاً في النواة (انظر الشكل 3-3).

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة



الشكل 3-3: تضاعف فيروسات الحلأ

- 3- اكتساب الغلاف الفيروسي: يعكس معظم الفيروسات المغلفة الأخرى فإن بروتينات الغلاف المصطنعة حديثاً تتراكم بشكل بقع على الغشاء النووي وتكتسب القفيصات أغلفتها عن طريق التبرعم من خلال هذه البقع. يتم نقل الفيروس الكامل بواسطة فجوة إلى سطح الخلية. يتم أيضاً نقل نسخ إضافية من بروتينات الغلاف السكرية إلى الغشاء البلاسمي ، وبذلك تكتسب فيروسات الحلأ المحددات المستضدية ، و في بعض الحالات يمكن لهذه البروتينات السكرية أن تسبب أيضاً اندماج خلايا متجاورة مؤدية لتشكل خلايا عملاقة مميزة متعددة النوى. وتكون النتيجة النهائية لهذه الدورة الانتاجية هي موت الخلية بسبب توقف معظم مسارات الاصطناع الخلوي.
- 4- الكمون Latency: يمكن لكافة فيروسات الحلأ أن تخضع لدورة إخمائية بديلة حيث تدخل إلى حالة همود (الحالة الكامنة Latency) ويمكن بشكل لاحق أن تنتشط من جديد. لا

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

يكون عادة النمط الخلوي الذي يحدث الكمون فيه نفسه النمط الخلوي الذي تحدث فيه الإصابة المعدية المنتجة للفيروس والقاتلة للخلايا. وبما أن آلية حدوث الكمون والخلايا التي يحدث فيها وتواتر حدوث إعادة التنشيط وطبيعة الأمراض المعادة هو أمر مميز لكل نوع من فيروسات الحلا فقد تمت مناقشة موضوع الكمون في هذا الفصل في سياق كل نوع منفصل من الفيروسات.

III - فيروسات الحلا البسيط الأنماط 1 و 2:

يعد نمطا فيروسات الحلا البسيط 1 و 2 (HSV-1 و HSV-2) النوعين الوحيدين من فيروسات الحلا البشرية اللذين يمتلكان درجة من التماثل النوكليوتيدي (حوالي 50%) ولذلك فهما يشتركان في العديد من الملامح المشتركة في التنسخ وإحداث المرض والكمون:

أ- الوبائيات والإمراضية:

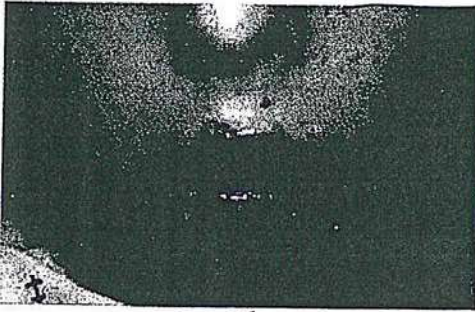
يحدث انتقال نمطي HSV عن طريق التماس المباشر مع الإفرازات الحاوية على الفيروس أو مع الآفات على السطوح الجلدية أو المخاطية. تترافق العدوى الأولية أو المعادة في منطقة البلعوم الفموي التي سببها بشكل رئيسي HSV-1 مع تحرر الفيروس إلى اللعاب لذلك فإن التقبيل أو الأصابع الملوثة باللعاب هي طرق رئيسية لانتقال العدوى. يوجد الفيروس في أخماج الجهاز التناسلي التي تسببها HSV-2 بشكل رئيسي في إفرازات الجهاز التناسلي. لذلك فإن الاتصال الجنسي والإصابات الخمجية لحدوث الولادة خلال مرورهم عبر قناة الولادة هي الطرق الرئيسية لانتقال العدوى. يتكاثر كل من HSV-1 و HSV-2 في الخلايا الظهارية للسطح المخاطي المصاب مما يؤدي لتشكل حويصلات أو قرحات سطحية تحتوي على الفيروس. المسبب للخمج. يبقى الخمج الظهاري لدى الأشخاص ذوي المناعة الجيدة موضعاً بسبب اللمفاويات T السامة للخلايا التي تتعرف على المستضدات النوعية لـ HSV على سطح الخلايا المصابة وتقتل هذه الخلايا قبل إنتاج نسل الفيروس. يحدث عادة خمج كامن مدى الحياة في العقد المنطقية كنتيجة لدخول الفيروسات الإخمجية إلى العصبونات الحسية التي تنتهي في موقع الخمج.

ب- الأهمية السريرية:

هناك مبدأ عام وهو أن HSV-1 توجد بشكل أكثر شيوعاً في آفات القسم العلوي من الجسم و HSV-2 هي السبب الأكثر شيوعاً في آفات الجهاز التناسلي. لكن يمكن لكل منهما أن يسبب آفات مشابهة في الطرف المقابل.

1- الأخماج الأولية في القسم العلوي من الجسم:

يكون العديد من أخماج HSV تحت سريرية لكن الأخماج العرضية الأكثر شيوعاً في القسم العلوي من الجسم هي التهاب اللثة و الفم لدى صغار الأطفال (الشكل 3-4) والتهاب البلعوم أو التهاب اللوزتين لدى البالغين. تتكون الآفات بشكل نموذجي من حويصلات وقرحات سطحية وتترافق غالباً مع أعراض جهازية مثل الحمى والدعث والأكلم العضلي. وهناك موقع سريري هام آخر، للخمج وهو العين حيث يمكن أن يحدث التهاب الملتحمة والقرنية وقد يؤدي إلى تندب في القرنية وحدوث العمى في النهاية. (ملاحظة: إن خمج HSV-1 في العين هو السبب الثاني الأكثر شيوعاً للعمى القرني في USA بعد الرض).



الشكل 3-4: التهاب اللثة و الفم بالحلا البسيط

إذا انتشر خمج HSV إلى CNS فيمكن أن يسبب التهاب الدماغ والذي إذا لم تتم معالجته له معدل وفيات يقدر بـ 70%. ويصاب الناجون منه بعجز عصبي. تشكل أخماج HSV للـ CNS 20% من التهاب الدماغ الخمجي بالفيروسات في U.S.

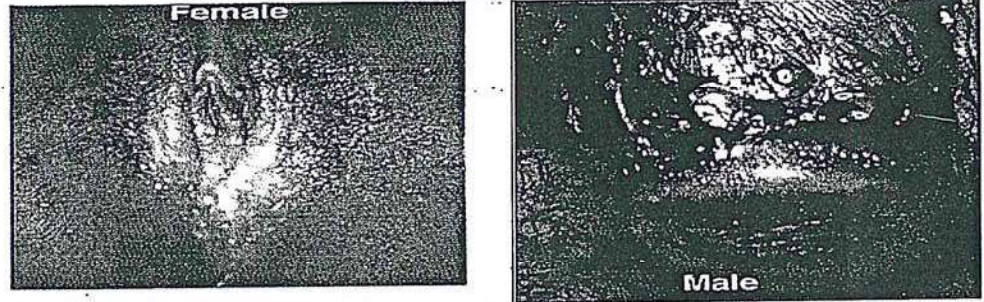
2- الأخماج الأولية في الجهاز التناسلي:

تشابه الآفات الأولية في الجهاز التناسلي آفات البلعوم الفموي لكنها تعتمد على مدى تراوح الأضداد في مجموعات الناس، وتكون معظم الأخماج لا عرضية. عندما تكون هذه الأخماج عرضية (الحلا التناسلي) فإن الأعراض المرضية تتضمن آفات حويصلية متفرحة مؤلمة على الفرج وعنق الرحم والمهبل لدى الأنثى أو على القضيب عند الذكر (الشكل 3-5). قد تكون أيضاً الأعراض الجهازية مثل الحمى والدعث والآلام العضلية أكثر شدة من التي ترافق الأخماج الأولية للتجوف الفموي. لكن تجب الملاحظة أن الخمج السابق بأحد نمطي HSV

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

يؤمن درجة من المناعة تجاه النمط الثاني مما يؤدي إلى مرض ذو أعراض أكثر اعتدالاً. تقدر نسبة خطورة إصابة حديث الولادة خلال الولادة لدى المرأة الحامل المصابة بـ HSV بـ 30% - 40% (الحلأ الوليدي). وبما أن مثل هؤلاء الرضع ليس لديهم أضداد والدية ، يحدث لديهم خمج منتشر ويصيب CNS غالباً . وفي حال عدم المعالجة يكون معدل الوفيات مرتفعاً ويحدث أحياناً لدى الناجين عقابيل عصبية دائمة. وهناك أيضاً خطورة اكتساب حديث الولادة للخمج من الأم المصابة عن طريق انتقاله من خلال الأصابع الملوثة أو اللعاب. لكن يبدو أن الإصابة الخمجية داخل الرحم نادرة ما تحدث.



الشكل 3-5: أخماج الحلأ البسيط التناسلية

3- حالة الكمون:

يتواجد في الخلايا العقدية المصابة بالخمج الكامن (في حالة HSV-1 في عقد مثلث التوائم و HSV-2 في العقد العجزية والقطنية) من واحد إلى ألف نسخة من المجين الفيروسي كجزيئات حلقيّة غير متكاملة من الـ DNA داخل النواة (الشكل 3-6). يتوقف ظهور جينات HSV في الخلايا المصابة بالخمج في حالة الكمون رغم وجود نسخ من RNA المميز غير المترجم في بعض الخلايا والتي لم يتم تحديد وظيفتها بشكل نهائي لكنها قد تساهم في كبح الظهور (التعبير) الجيني.

4- عودة النشاط (الاستنشاط): من المعروف أن هناك عوامل عديدة مثل التغيرات الهرمونية والحمى والأذى الفيزيائي للعصبونات تحرض عودة نشاط وتنسخ الفيروس الكامن (الشكل 3-6). يتم نقل الفيروسات المصطنعة حديثاً باتجاه أسفل المحور إلى النهايات العصبية ومنها يتحرر الفيروس ويصيب الخلايا الظهارية المجاورة. لذلك تتشكل آفات مميزة بشكل عام في

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

نفس المنطقة التي تشكلت فيها الآفات الأولية (ملاحظة: يحدث نسخ الفيروس في جزء بسيط فقط من العصبونات المصابة بشكل كامن وتموت هذه الخلايا العصبية في النهاية).



الشكل 3-6: أخماج الحلا البسيط البدنية و الناكسة

الفصل الثالث

فيروسات DNA المتلفة

لا يمنع وجود الأضداد الجواله من معاودة الخمج لكنه يحد من انتشار الفيروس إلى الأنسجة المحيطة. تسبق غالباً الأعراض العصبية الحسية مثل الألم والنخز أو ترافق ظهور الآفات. وتكون بشكل عام شدة الأعراض الجهازية أقل من الخمج الأولي بشكل معتبر، وفي الواقع فإن العديد من حالات النكس تتميز بإطراح الفيروس المسبب للخمج مع غياب ظهور الآفات المرئية.

أ- HSV-1 : يتفاوت بشكل كبير تواتر حالات النكس العرضية في البلعوم الفموي ويتراوح بين عدم الحدوث وبين حدوثه لمرات عديدة كل عام. تحدث الآفات بشكل عناقيد من الحويصلات على حافة الشفتين (الحلأ الشفوي، "قرحة الزكام"، "نقاط الحمى") ويحدث الشفاء دون تندب خلال 8-10 أيام.

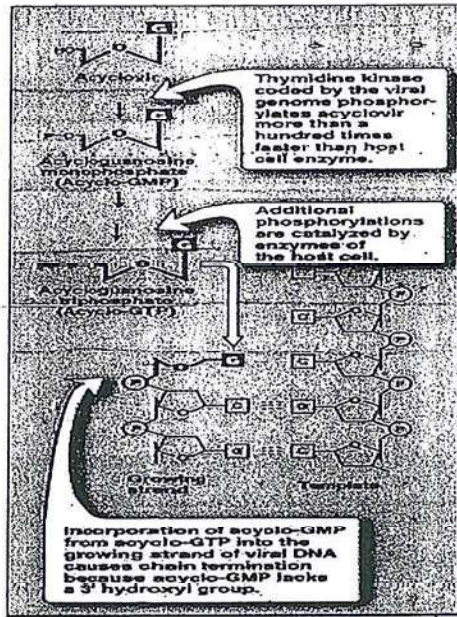
ب- HSV-2 : يمكن أن يحدث إعادة تنشيط الأخمج التناسلية ب HSV-2 بتواتر أعلى بشكل معتبر (كل شهر على سبيل المثال)، ويكون ذلك غالباً دون أعراض لكنه يؤدي أيضاً إلى إطراح الفيروس. ونتيجة لذلك فإن الشريك الجنسي أو الرضيع حديثي الولادة يكونون في موقع خطورة متزايدة للإصابة بالخمج بسبب النقص في اتخاذ الاحتياطات لمنع انتقال العدوى. تكون خطورة انتقال العدوى إلى حديث الولادة أقل بكثير مما هي عليه في حالة الخمج الأولي لأن كمية الفيروس المطروحة تكون أقل بشكل معتبر وهناك أضداد وألدية مضادة ل HSV لدى الرضيع. وتقل هذه الأضداد أيضاً من شدة المرض إذا حدثت الإصابة الخمجية.

ج- التشخيص المخبري:

لا يكون التشخيص المخبري ضرورياً لتشخيص آفات HSV المميزة لدى الأشخاص الطبيعيين. لكن يكون التشخيص هاماً لمنع حدوث إصابة خمجية عند حديث الولادة، أو في حالة التهاب الدماغ أو التهاب الملتحمة والقرنية ب HSV حيث يكون البدء بالمعالجة المبكرة أمراً أساسياً مع عدم وجود الآفات المميزة. وبالإضافة لذلك ومن أجل العلاج عند المرضى منقوصي المناعة يجب تمييز خمج HSV عن فيروس VZV. كما يجب أيضاً أن يتم تمييزه عن الآفات المشابهة (الاندفاعات الجلدية) التي تسببها الفيروسات الأخرى أو الجراثيم في بعض الحالات أو التفاعلات غير الأخمجية التي تحدث بسبب الأرجية. إن إظهار فيروس HSV عن طريق تطعيم الزرع النسيجي الخلوي البشري بعينة من كسطة الحويصلة أو

السائل أو المسحة التناسلية هو الطريقة المؤكدة لإيضاح الخمج. قد تحتاج التغيرات الإبرازية الخلوية الكبيرة لأيام عديدة لتظهر، ولكن يمكن كشف الخلايا المصابة بالخمج خلال 24 ساعة باستخدام التآلق المناعي أو تلوين البيروكسيداز المناعي مع الأضداد الموجهة ضد البروتينات الباكرا للفيروس. وباستخدام هذه التقنيات نفسها يمكن أيضاً إظهار الخلايا المصابة بالخمج مباشرة في العينات السريرية رغم أن هذه الطريقة تكون بشكل عام أقل حساسية من عزل الفيروس في الزرع النسيجي. يعتبر الكشف المباشر لـ DNA الفيروس بواسطة التهجين السائل أو في الموقع، وبعد تضخيم DNA بواسطة تفاعل البوليميراز السلسلي أكثر حساسية بشكل معتبر. على سبيل المثال، لدى المرضى المصابين بالتهاب الدماغ يمكن تأكيد HSV كسبب للإصابة عن طريق إظهار DNA الفيروس في CSF بدلاً من خزعة الدماغ.

د- المعالجة:



الشكل 3-7: آلية عمل الأسيكلوفير

إن Famciclovir هو دواء طليعي يستقلب إلى الـ penciclovir الفعال. وهو يقدم جرعة ملائمة أكثر وتوافر جيوي أفضل من الـ acyclovir القموي. إن penciclovir فعال ضد النمطين 1 و 2 من فيروس الحلا البسيط وضد الفيروس النطاقي الحماقي. لا يمكن لأي من

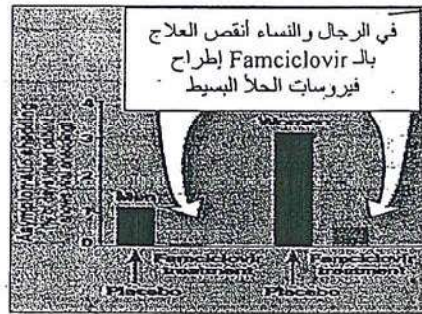
الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

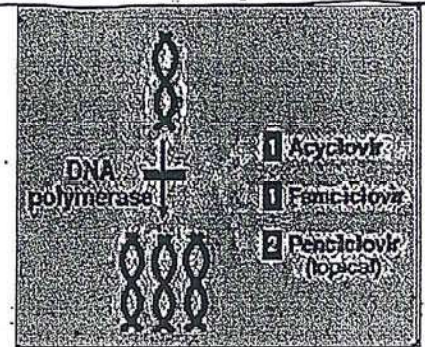
هذه الأدوية أن تشفى خمجاً كامناً لكن يمكنها أن تخفف إلى الحد الأدنى من حالة إبطاح الفيروس اللعرضي ومن معاودة الأعراض (الشكل 3-9). penciclovir بشكل لا يذكر عند التطبيق الموضعي ويتم تحمله بشكل جيد. يحدث تقصير مدة الالتئام والألم لمدة نصف يوم تقريباً مقارنة مع الأشخاص الذين تناولوا دواءً موهماً (ملاحظة: تمت ملاحظة مقاومة HSV لهذه الأدوية بسبب طفرات في التيميدين كيناز في HSV وجينات DNA بوليميراز. ولكن تم تطوير مثبطات ذات طرائق مختلفة في التأثير، على سبيل المثال يمكن استخدام مضاهيات ثنائية الفسفات (foscarnet) و مضاهيات الفسفونات (cidofovir) لمعالجة ذراري HSV. المقاومة للأدوية الاعتيادية).

هـ- الوقاية:

يمكن تعزيز منع انتقال عدوى HSV من خلال تجنب التماس مع الآفات التي تحدث إبطاحها للفيروس وعن طريق الممارسة الجنسية الآمنة. إن الوقاية من أخماج HSV لدى حديثي الولادة له أهمية بالغة لكن الإصابة التناسلية لدى الأم يضعف كشفها لأنها تكون غالباً لاعرضية. عندما يتم كشف آفات واضحة في الجهاز التناسلي في وقت الولادة ينصح عادة بإجراء ولادة قيصرية. يمكن استخدام معالجة وقائية للأم وحديث الولادة بواسطة acyclovir إذا تم كشف وجود HSV مباشرة قبل الولادة أو خلالها ويكون من الهام أيضاً اتباع وسائل منع الانتقال الفيزيائي بعد الولادة. ولا يتوفر لقاح حالياً.



الشكل 3-9: تخفيض المعالجة للفيروسية الكابتة الطويلة من تواتر إبطاح فيروس الحلأ البسيط اللعرضي



الشكل 3-8: المعالجة الدوائية لأخماج الحلأ البسيط

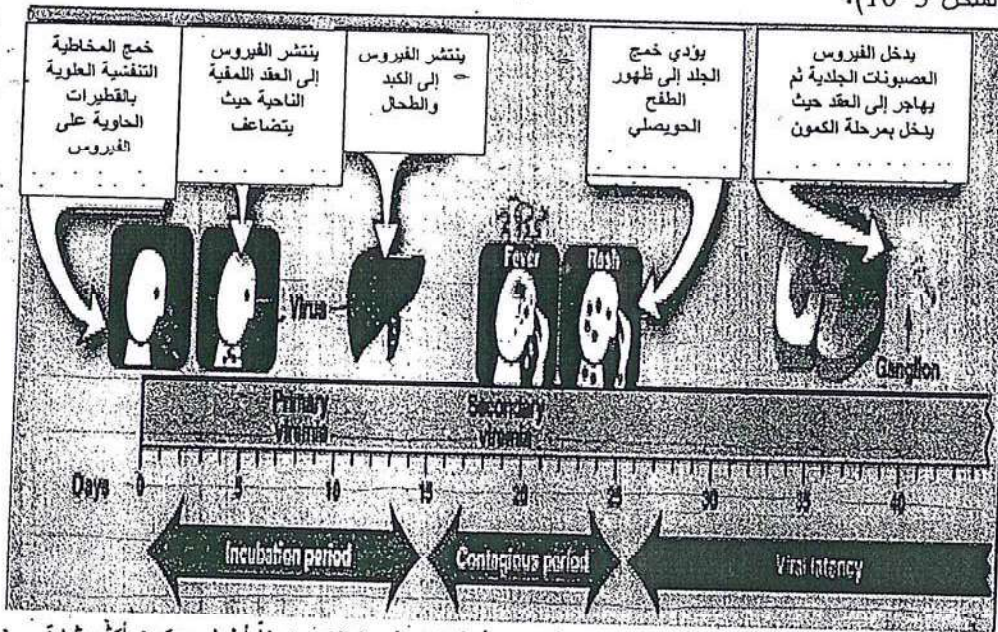
IV- الفيروس النطاقي الحماقي:

يتشابه فيروس VZV من الناحية البيولوجية والجينية مع HSV ويتم تصنيفه مع HSVs في فصيلة الفيروسات الحلئية α . ومن بين الأمور المتشابهة بيولوجياً بين HSV و VZV هي حدوث حالة الكمون في العقد الحسية وأن الأخماج تكون قاتلة للخلايا بشكل سريع. تسبب الأخماج الأولية بـ VZV الحماق (Chickenpox) Varicella، بينما عودة نشاط الفيروس الكامنة تسبب الهربس النطاقي.

أ- الوبائيات والإمراضيات:

يحدث انتقال الفيروس النطاقي الحماقي عادة من خلال القطرات التنفسية مما يؤدي لإصابة خمجية بدئية في المخاطية التنفسية. وبلي ذلك الانتشار إلى العقد اللمفية في المنطقة

(الشكل 3-10).



الشكل 3-10: الدورة الزمنية للحماق عند الأطفال، يأخذ الداء في البالغين زمناً أطول ويكون أكثر شدة

يدخل نسل الفيروس إلى جريان الدم ويخضع إلى دورة أخرى من التكاثر في خلايا الكبد والطحال وينتشر في الجسم عن طريق الكريات البيض وحيدة النوى المصابة. وفي النهاية تصاب الخلايا الشبكية البطانية للأوعية الشعرية والخلايا الظهارية للجلد مما يؤدي إلى ظهور

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

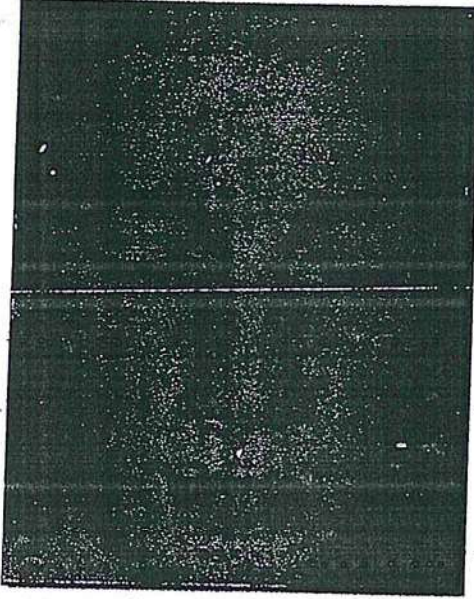
الحويصلات المميزة للحماق الحاوية على الفيروس والتي تظهر بعد 14 - 21 يوم من التعرض للعدوى. يكون الشخص المصاب معدياً قبل يوم أو يومين من ظهور الطفح الجلدي مما يعني أن الفيروسات تصيب من جديد خلايا المخاطية التنفسية قرب نهاية فترة الحضانة. يبدو أن التماس مع السائل الحويصلي ليس طريقة شائعة لانتقال العدوى. تعتبر الاستجابة الخلطية ذات أهمية أولية في تأمين المناعة مدى الحياة تجاه عودة الخمج، ولدى الأشخاص الذين يفقدون الاستجابة للمناعة الخلوية يحدث انتشار وتنسخ الفيروس في مواقع ثانوية (خاصة الرئتين والكبد والـ CNS) بشكل لا يمكن ضبطه ويمكن أن يحدث أذى شديد لهذه الأعضاء. (ملاحظة: بينما تكون معظم الأخماج الأولية لـ VZV عرضية يمكن أن تحدث نادراً أخماج لا عرضية).

ب- الأهمية السريرية:

بعكس أخماج HSV فإن الأمراض الأولية والمعادودة (الحماق والحلأ النطاقي) التي تعزى إلى VZV تكون مميزة عن بعضها البعض بشكل كامل، وفي الحالة الطبيعية لا يكون أي منها عادة مهدداً للحياة عند الأشخاص الأصحاء لكن يمكن لهذه المرضين أن يكون لهما مضاعفات شديدة لدى المرضى المصابين بنقص مناعي.

1- الخمج الأولي (الحماق أو جدري الماء): تكون فترة الحضانة لدى الطفل الطبيعي السليم عادة من 14 - 16 يوماً، وأول ظهور للطفح الجلدي يسبقه غالباً يوم أو يومان من الحمى والدعث والصداع والألم البطني. يبدأ الطفح على الفروة والوجه أو الجذع بشكل حطاطات حمراء تتطور إلى حويصلات حاوية على الفيروس تبدأ بالتقشر بعد حوالي 48 ساعة (الشكل 3-11). يكون الحك أكثر شدة خلال المرحلة الباكورة من تطور الحويصل. وبينما تتطور المجموعة الأولى من الآفات تظهر مجموعة جديدة على الجذع والأطراف. وقد تظهر أيضاً الآفات لدى الأشخاص الأكبر سناً والأشخاص المصابين بنقص مناعي على الأغشية المخاطية مثل البلعوم الفموي، والملتحمة والمهبل. تستمر آفات جديدة بالظهور خلال فترة تصل حتى 6-7 أيام. ويحدث الشفاء دون تندب (ملاحظة: تعد متلازمة Reye وهي اعتلال دماغي حاد يترافق مع تشحم الكبد إحدى مضاعفات VZV وأخماج الانفلونزا A و B لدى الأطفال وتوجد علاقة محتملة بين استخدام الأسبرين لضبط الألم والحمى لدى الطفل وبين ظهور متلازمة

(Reye). يكون الحماق مرضاً أشد خطورة لدى البالغين الأصحاء ولدى المرضى المصابين بنقص مناعي.



الشكل 3-11: مظهر آفات الحماق في كل مراحل تطورها

تعتبر ذات الرئة الحماقية الاختلاط الأكثر شيوعاً بين المضاعفات الخطيرة ولكن قد يحدث أيضاً قصور كبدي خاطف والتهاب دماغ حماقي. الإصابة الخمجية الأولية للمرأة الحامل قد يجعلها تصاب بالشكل الأشد الذي يصيب البالغين من الحماق وقد يصيب الجنين أو حديث الولادة أيضاً. تكون إصابة الجنين المبكرة خلال الحمل غير شائعة لكنها قد تؤدي لشذوذات تطورية متعددة. وبشكل أكثر شيوعاً يمكن للجنين الذي يصاب قرب وقت الولادة أن يبدي مظهر الحماق النموذجي عند الولادة أو بعد ذلك بفترة قصيرة. تعتمد شدة المرض على إذا ما كانت الأم قد بدأت بإنتاج أضداد IgG المضادة للفيروس النطاقي الحماقي VZV عند وقت الولادة.

2- الخمج المعاود (الحلأ النطاقي):

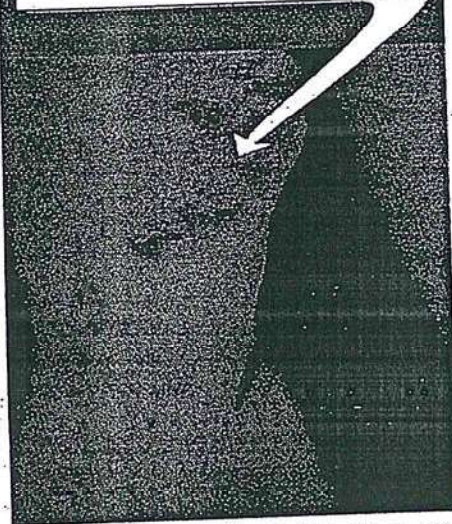
بسبب الطبيعة المنتشرة للخمج الأولي يحدث الكمون في العقد العصبية الحسية المتعددة وأكثرها شيوعاً عقد مثلث التوائم والجذر الظهرى. ويعكس معظم فيروسات الحلأ فإن إخراج الفيروس بشكل لا عرضي يكون نادراً. ينتج الحلأ النطاقي عن عودة نشاط الفيروس الكامن وليس عن التعرض الجديد خارجي المنشأ. وتحدث عودة نشاط الفيروس لدى حوالي 15% من الأشخاص المصابين. والعلامة المميزة الأكثر إثارة للدهشة في الحلأ النطاقي هي أن يتوزع الآفات الحويصلية المتجمعة يكون بشكل قطاع جلدي. (تصيب منطقة الجلد التي تغذيها الفروع الجلدية

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

من عصب نخاعي واحد (الشكل 3-12): تصيب حوالي نصف حالات النكس تقريباً القطاعات الجلدية الصدرية ، لكن من الشائع أيضاً إصابة توزيعات جلدية قطنية عجزية وعصبية قحفية.

طفح حويصلي على قاعدة حمامية يتطور بالنهاية لجلبة جافة. تظهر هذه الحويصلات في مناطق تعصبها عصبونات محيطية جينية تنشأ من العقد الجذرية المصابة بشكل كامل.



الشكل 3-12: المظاهر السريرية الجلدية لعداء الهربس النطاقي الحاد

رغم أن ظهور آفات جديدة ينتهي خلال 3-7 أيام لكن الآفات قد تصبح مُمادية وتحتاج لعدة أسابيع كي تشفى بشكل كامل. توجد علامة مميزة أخرى للهربس النطاقي وهي أنه يحدث أحياناً ألم عصبي منهك تال للهربس وظواهر حسية غير طبيعية وقد تستمر لشهور عديدة. يزداد احتمال حدوث عودة نشاط الفيروس مع تقدم العمر ومع تثبط القدرة المناعية الخلوية وربما يعزى ذلك إلى نفاذ خلايا T السامة للخلايا النوعية لـ VZV. لدى المرضى المصابين بنقص مناعي هنالك خطورة الإصابة بالتهاب الكبد الحماقي وذات الرئة الحماقية والتهاب الدماغ الحماقي وكذلك امتداد الآفات الجلدية خارج القطاع الجلدي البدني.

ج- التشخيص المخبري:

لا يكون ضرورياً بشكل عام التشخيص المخبري للحماق أو الحلا النطاقي غير المختلطين ولا يجرى عادة بسبب المظهر السريري النموذجي والتوزيع النموذجي للآفات. عندما تتوجب المعالجة لدى المرضى المصابين بنقص مناعي من المهم أن نميز خمج VZV عن الاندفاعات الجلدية الأخرى المشابهة. تبدي الزروع الخلوية النسيجية الملقحة بعينة من سائل الحويصل تغيرات خلوية مرضية عيانية خلال عدة أيام ، يمكن كشف الخلايا المصابة القرينية خلال 24 ساعة باستخدام التآلق المناعي أو تكوين البيروكسيد المناعي مع أضداد ضد البروتينات الفيروسية الباكورة. يمكن إجراء تشخيص أسرع باستخدام الخلايا الظهارية المكشوفة من قاعدة

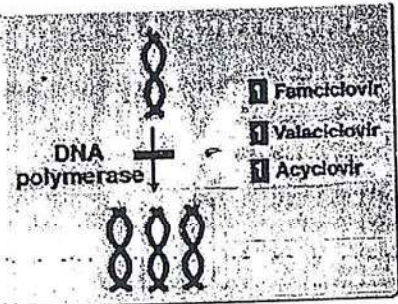
الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

الحويصلات وتفاعلها مع التلوين المذكور أعلاه أو بإجراء تهجين في الموقع مع مسابر DNA النوعية لـ VZV.

د- المعالجة:

يوصى بإجراء معالجة للحماق الأولي للمرضى المصابين بنقص في المناعة ولدى البالغين وحديثي الولادة بسبب شدة المرض (الشكل 3-13). يُعد الـ Acyclovir الدواء المفضل لدى مثل هؤلاء المرضى لكنه يحتاج للإعطاء داخل الوريد كي يحقق عيارات مصلية فعالة. ينقص الـ Acyclovir القموي مدة سير المرض ويخفف الألم الحاد للحلأ النطاقي لكن تأثيره قليل أو معدوم على الألم العصبي اللاحق التالي للحلأ.



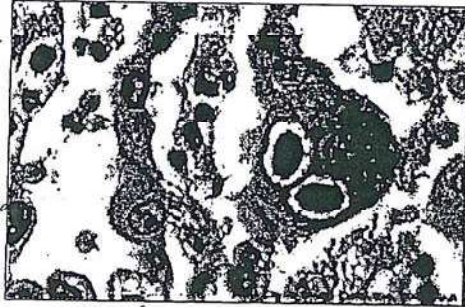
الشكل 3-13: المعالجة الدوائية لفيروس الحماق

بملك الـ Famciclovir و Valacyclovir (وهما مضاهنان شبيهان بـ Acyclovir) فعالية أكبر تجاه الفيروس النطاقي الحماقي. وإذا تم إعطاؤهما باكراً خلال الطور الحاد من الحلأ النطاقي يحدث نقص في الألم الجاد وفي زمن شفاء الآفات كما أنهما ينقصان من خطورة ومدة الألم التالي للحلأ.

هـ- الوقاية:

تمت في عام 1995 الموافقة على لقاح حي مضعف لاستخدامه في U.S للأطفال بعمر سنة أو أكبر ويوصى به حالياً كأحد اللقاحات الروتينية للأطفال، كما يوصى به أيضاً للبالغين غير الممنعين تحت خطر التعرض إلى الأشخاص المسببين للعدوى. يمكن وقاية الأشخاص المؤهبين (مثل حديثي الولادة والبالغين الأصحاء غير الممنعين والأطفال المصابين بنقص مناعي الذين تعرضوا إلى سائل من آفات الحماق أو الحلأ النطاقي) بإعطاء الغلوبولين المناعي لـ Varicella-Zoster (VZIG). إن إعطاء VZIG ليس له تأثير على حدوث الحلأ النطاقي.

Human Cytomegalovirus



الشكل 3-14: خمج الفيروس المضخم للخلايا. مقطع
رنوي يظهر مشتملات نموذجية شبيهة بعين البومة

V - الفيروس المضخم للخلايا البشرية

الفيروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV) هو أحد أفراد فصيلة الفيروسات الجئية β وهي تختلف عن HSV و VZV في عدد من الأمور. إن دورة تنسخها أطول بشكل ملحوظ، والخلايا المصابة تتضخم بشكل كبير ونموذجي وتصبح متعددة النوى ومن هنا أتى اسم المضخم للخلايا Cytomegalo (الشكل 14-3).

هناك نوع واحد فقط معروف يصيب الإنسان من HCMV ولكن هناك العديد من الذراري المميزة التي يمكن تمييزها من خلال الاختلافات المستضدية وكذلك تحليل شدة الاقتطاع بين مجيئاتها. يعتبر الفيروس المضخم للخلايا البشرية في U.S. السبب الأكثر شيوعاً لأخماج داخل الرحم والشذوذات الولادية. كما تشكل تهديداً خطيراً للمرضى المصابين بغور مناعي أو كبت مناعي.

أ- الوبائيات والأمراضية:

يحدث عادة الخمج البدئي بالفيروس المضخم للخلايا البشرية خلال الطفولة، وحسب المنطقة الجغرافية والوضع الاقتصادي الاجتماعي فإن 35 إلى 90% من الناس يكون لديهم أضداد عند البلوغ.

1- انتقال العدوى: يكون عادة الخمج عند الأطفال لا عرضياً ويستمر مثل هؤلاء الأطفال بطرح الفيروس لعدة أشهر في كل سوائل الجسم بما في ذلك الدموع والبول واللعاب. وتكون العدوى عن طريق التماس الجسيم مع هذه السوائل رغم أن اللعاب قد يكون المصدر الأكثر شيوعاً. أما لدى البالغين فيمكن للفيروس أيضاً أن ينتقل: (1) بالطرق الجنسية لأن الفيروس موجود في السائل المنوي والإفرازات المهبلية. (2) عن طريق زرع الأعضاء. (3) عن طريق نقل الدم. وبشكل مشابه يوجد الفيروس في حليب الأم وهكذا يمكن لحديث الولادة أن يصاب بهذه الطريقة. يمكن للفيروس المضخم للخلايا البشرية أيضاً أن يعبر المشيمة ويصيب

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

الجنين داخل الرحم . إن التنسخ البدئي للفيروس في الخلايا الظهارية للسبيل التنفسي والهضمي يليه تقيّس الدّم والإصابة الخمجية لكافة أعضاء الجسم. في الحالات العرضية غالباً ما تصاب
ظهارة نبيبات الكلية والكبد و CNS بالإضافة إلى السبيل الهضمي والتنفسي.

2- الكمون وعودة النشاط: هناك علامة مميزة في كمون الفيروس المضخم للخلايا البشرية
وهي ظاهرة النوب المتكررة من الإطراح اللاعراضي للفيروس خلال فترات طويلة من الزمن.
يحدث الكمون على الأرجح في الوحيدات والبالعات لكن تساهم أيضاً أنماط خلوية أخرى مثّل
خلايا الكلية.

ب- الأهمية السريرية:

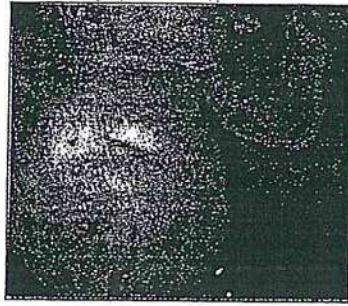
يكون الخمج الأولي بالفيروس المضخم للخلايا البشرية لدى الأشخاص الأصحاء غير
ظاهر عادة، وبينما تحدث معظم الأخماج خلال الطفولة فإن الخمج الأولي لدى شخص بالغ قد
يؤدي لمتلازمة كثرة الوحيدات المماثلة سريرياً للإصابة بفيروس إيبشتاين - بار . ويقدر أن
حوالي 8% من حالات داء كثرة الوحيدات الخمجي (IM) تعزى إلى الفيروس المضخم للخلايا
البشرية. إن أعراض IM مميزة وهي الحمى المستمرة والآلم العضلي وتضخم العقد اللمفية
وكذلك ارتفاع عيار اللعافويات الشاذة والأنزيمات الكبدية. إن العلامة المميزة الرئيسية لـ
HCMV IM هي غياب الأضداد المتغايرة التي تميز IM التي يسببها فيروس إيبشتاين - بار.
هناك حالتان نوعيتان لهما أهمية سريرية أكبر وهما الأخماج الخلقية وأخماج المرضى
المصابين بنقص مناعي.

1- الأخماج الولادية:

بعد الخمج بالفيروس المضخم للخلايا البشرية الخمج الفيروسي داخل الرحم الأكثر شيوعاً. لكن
هناك تفاوتاً كبيراً في معدل حدوث الخمج الجنيني وشدة الخمج الناتج حسب كون الأم قد
تعرضت لخمج أولي أو نكس للخمج. عند النساء اللواتي يعانين من الخمج الأولي بالفيروس
المضخم للخلايا البشرية لأول مرة خلال الحمل (وبالتالي لم يحدث لديهن بعد إنتاج لأضداد
ضد الفيروس المضخم للخلايا البشرية) يصاب 35 - 50% من الأجنة بالخمج و 10% من
هؤلاء الأجنة تظهر لديهم أعراض (الشكل 3-15).

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة



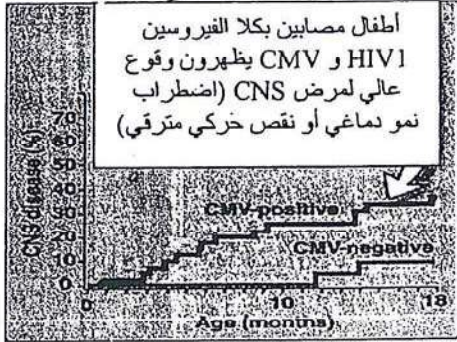
الشكل 3-15: حديث ولادة مصاب بداء الفيروس
المضخم للخلايا الخلقي، يظهر لديه ضخامة كبدية
ظحالية مع طفح

تكون الأعراض أكثر شدة عندما تحدث الإصابة الخمجية خلال الثلث الأول من الحمل. يحدث بسبب الخمج داء يسمى الداء المضخم للخلايا الاشتيمالية، يتراوح بين موت الجنين إلى درجات مختلفة من تآذي الكبد والطحال والأعضاء المشكلة للدم ومكونات الجملة العصبية. وهذا الأخير هو سبب شائع لفقدان السمع والتخلف العقلي.

وحتى عند الرضع الذين يكونون لا عرضيين عند الولادة فقد يظهر لديهم فيما بعد خلل في السمع أو تآذي عيني مثل التهاب المشيمية والشبكية ويتطور خلال السنوات القليلة الأولى من الحياة. وسواء كان الرضع المصابين ولادياً أو حول الولادة عرضيين أو لا عرضيين سوف يستمررون في إطراح الفيروس لعدة سنوات بعد الولادة وبالتالي فهم يشكلون مستودعا هاماً للفيروس. تترافق عودة نشاط إطراح الفيروس لدى امرأة لديها أضداد مضادة للفيروس المضخم للخلايا البشرية مع معدل قليل جداً للخمج الجنيني، ونادراً ما تحدث أعراض أو عقابيل.

2- أخماج المرضى الذين لديهم عوز مناعي أو تثبيط مناعي: يكون الأشخاص المثبتين مناعياً والمتلقين للطعوم في وضع أكثر خطورة لـ: (1) وجود الفيروس المضخم للخلايا البشرية في النسيج المراد زرعه (2) حمل الفيروس في الكريات البيض في نقل الدم المرافق. (3) عودة نشاط الفيروس الكامن الموجود لديهم ذي المنشأ الداخلي. يمكن لتثبيط المناعة من أجل الزرع أن يلغي أي فائدة وقائية للمتلقى إيجابي المصل. من الشائع حدوث تخرب أنسجة السبيل الهضمي، والتهاب الكبد، والالتهاب الرئوي، وهذه الحالة الأخيرة هي سبب رئيسي للوفاة لدى المتلقين لطعوم نقي العظام. يترافق أيضاً خمج الفيروس المضخم للخلايا البشرية مع تناقص مدة حياة طعوم النسيج الصلبة (القلب، الكبد، الكلية). من الشائع جداً حدوث الخمج المرافق بالفيروس المضخم للخلايا البشرية عند المرضى المصابين بالـ HIV، وربما يعود ذلك إلى تشابه طرق انتقال العدوى. وبما أن أخماج الفيروس المضخم للخلايا البشرية الغازية

هي من الأخماج الانتهازية الشائعة لدى مرضى الايدز والتي تنتج عن عودة نشاط الفيروس الكامن فإن أهميتها تزداد مع تناقص تعداد لمفاويات CD4+ والقدرة المناعية.



يمكن أن يصاب أي جهاز عضوي لكن التهاب الرئوي والعمى الذي يعزى إلى التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا البشرية شائعان بشكل خاص. من المشاكل الهامة الأخرى التهاب الدماغ والخرف والتهاب المري والتهاب الأمعاء والكولون والتهاب المعدة. بالإضافة لذلك فإن الخمج المرافق بالفيروس المضخم للخلايا البشرية قد يسرع من تطور الآلية الامراضية للأيدز (الشكل 3-16).

الشكل 3-16: وقوع ذاء الخملة الغصية المركزية (CNS) في أطفال مصابين بالـ HIV-1 مع أو بدون خمج الفيروس المضخم للخلايا

ج- التشخيص المخبري:

بما أن معدل حدوث خمج الفيروس المضخم للخلايا البشرية بين الناس مرتفع جداً وحدث الأخماج المعادة المستترة على فترات متقطعة يكون شائعاً فإن الكشف البسيط عن الفيروس أو عن أضداد مضادة لـ HCMV لا يكون مفيداً عادة. ولا يجري عادة استرداد الفيروس. يمكن للتشخيص المصلي باستخدام تقنيات الاليزا أن يميز بين الخمج الأولي والمعاد إما بإظهار انقلاب تفاعلية المصل لـ IgG أو من خلال وجود أضداد IgM النوعية للفيروس المضخم للخلايا البشرية.

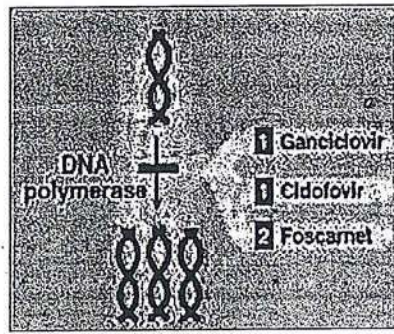
أدى استخدام مستضدات الفيروس المضخم للخلايا البشرية المنقاة والمنتجة بواسطة طرق تأشيب DNA لتحسين موثوقية طرق تحديد الـ IgG و IgM. يفيد التحديد المباشر لوجود ومقدار DNA الفيروس أو بروتينات الفيروس في كريات الدم البيضاء كمسعر لوجود المرض الحاد بينما يمكن أن يغزى وجود الفيروس خارج الخلايا في البول أو اللعاب ببساطة إلى النكس اللاعرضي. يمكن استعمال أي من هذه التقنيات لإجراء مسح للأشخاص المعطين للطعوم والمتلقين لها لتحديد حالة الفيروس المضخم للخلايا البشرية لديهم.

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

د- المعالجة والوقاية:

يوصى بإجراء المعالجة لأخماج الفيروس المضخم للخلايا البشرية بشكل رئيسي لدى الأشخاص المصابين بنقص مناعي (الشكل 3-17).



الشكل 3-17: المعالجة الدوائية للفيروس المضخم للخلايا

إن الـ Acyclovir غير فعال لأن الفيروس المضخم للخلايا البشرية يفتقد إلى التيميدين كيناز الخاص به. لكن يتوفر نوعان من مثبطات DNA بوليميراز للفيروس: Ganciclovir وهو مضاهي للغوانين. تتم فسفرته بواسطة بروتين كيناز مرمز بالفيروس، و تم مؤخراً استخدام Cidofovir وهو مضاهي للديوكسيسيتيدين.

يستخدم Ganciclovir في الأخماج الغازية لدى مبتلي الطعوم ومرضى الإيدز ولكن له سمية معتبرة. في حالة التهاب الشبكية لدى مرضى الإيدز يمكن تجنب التأثيرات السامة الجانبية عن طريق الإعطاء المباشر داخل العين. ولسوء الحظ يحدث نكس الخمج بعد سحب هذه الأدوية مما يتطلب إعطاء معالجة محافظة مستمرة مؤدية في النهاية إلى اختيار الطفرات المقاومة. وبسبب الاختلافات في طرق التأثير فإن معظم الطفرات المقاومة للـ ganciclovir ليست مقاومة للـ cidofovir وبالتالي يمكن استبداله به. لكن تنشأ بعد أشهر عديدة طفرات مقاومة للدواء الجديد. يوجد مثبط ثالث للـ DNA بوليميراز مختلف عن النوعين المذكورين سابقاً وهو (foscarnet) phosphonoformic acid ورغم أنه انتقائي نسبياً بالنسبة لأنزيم الفيروس لكنه يبدي سمية كلوية معتبرة. يمكن استخدامه بالمشاركة مع ganciclovir أو كبديل عند ظهور الطفرات المقاومة. قد تظهر بعد فترة من المعالجة المحافظة طفرات مقاومة للـ foscarnet. هذا وتوجد مجموعة أخرى من المضاهيات التي تثبط الفيروس المضخم للخلايا البشرية وهي قيد التقييم السريري حالياً. أدت معالجة الأشخاص المصابين بالـ HIV باستخدام معالجة مضادة للفيروسات ذات فعالية مختلفة (HAART أو دواء cocktail) مع أدوية نوعية مضادة للفيروس المضخم للخلايا البشرية (HCMV) إلى التقليل بشكل جوهري

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

من معدل حدوث خمج HCMV وتحسين نتيجة هذه الأخماج لدى هؤلاء المرضى. أدى تحسن الحالة المناعية في بعض الحالات إلى السماح بإيقاف المعالجة المضادة للفيروس المضخم للخلايا البشرية. لقد تم استعمال الغلوتولين المناعي البشري في محاولة لمنع أو إنقاص شدة خمج الفيروس المضخم للخلايا البشرية الغازي عند متلقي الطعوم لكن لم يثبت بعد فعالية هذه الطريقة. ولا يتوفر لقاح من أجل التمنيع الفعال.

VI- فيروسات الحلا البشرية النمطين 6 و 7 :

تصنف فيروسات الحلا البشرية من النمط 6 (HHV-6) و 7 (HHV-7) كأفراد من فصيلة الفيروسات الحثية β . وقد أبدى النمطان تشابهاً في الخصائص البيولوجية والمجينية للفيروس المضخم للخلايا البشرية HCMV. إن كلا النمطين HHV-6 و HHV-7 هما عوامل مسببة للورثية الطفلية (طفح ظاهر فجائي)، رغم أن الإصابة الخمجية بـ HHV-7 تكون لا عرضية غالباً.

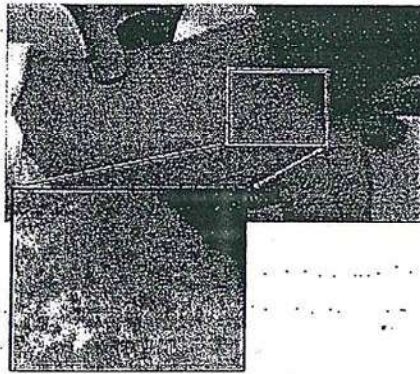
أ- الوبائيات والإمراضية:

تحدث معظم أخماج HHV-6 و HHV-7 خلال السنوات الثلاث الأولى من الحياة. ويقترب معدل وجود الأضداد إلى 90% لدى الإنسان بعمر ثلاث سنوات. يعتقد أن انتقال الفيروس يحدث من خلال الإفرازات الفموية لأن الفيروسات تنتسخ في الغدد اللعابية وتقرز إلى اللعاب. تم بشكل خاص استرداد HHV-7 بتواتر كبير من لعاب الأشخاص الأضحاء. تصيب هذه الفيروسات أيضاً اللعفاويات في الدم المحيطي وخلايا الأعضاء الصلبة المختلفة بما في ذلك الجملة العصبية المركزية. يحرض خمج HHV-6 للخلايا اللمفاوية عدداً من الاستجابات الخلوية الهامة بما في ذلك اصطناع البروتين السكري CD4، والانتروفيرون- α ، عامل النخر الورمي α ، والانتروكين-1- β . إن قدرة HHV-6 على تحريض إظهار CD4 في الخلايا التي لا تظهره عادة يؤدي إلى توسع مجال الخلايا القابلة للإصابة بـ HIV. بالإضافة لذلك فإن HHV-6 يحرض بطريقه انتساخ HIV مما يسرع معدل موت الخلايا في الخلايا المصابة بالخمجين معاً. توجد الخلايا المصابة بشكل كامن بين لعفاويات الدم المحيطي.

ب- الأهمية السريرية:

تكون أخماج HHV-6 التي تؤدي إلى أمراض شائعة أكثر لدى الرضع ولدى ناقصي المناعة.

1- الأخماج الأولية: تحدث الورديّة الطفليّة (طفح ظاهر فجائي) مع أعراض عند حوالي ثلث إلى نصف الرضع الذين لديهم خمج أولي بـ HHV-6 (الشكل 3-18).



الشكل 3-18: الورديّة الطفليّة

وتتميز بحمى مرتفعة 3 - 5 أيام وبعدها يظهر الطفح الحُمَويّ البقي المميز على الرقبة والجذع ويزول بعد عدة أيام أخرى دون عقابيل. لقد تبين أن خمج HHV-7 عند الرضع هو سبب لعدد من حالات الأمراض الحُموية الحادة وحالات النوب الحُموية في غياب ظهور الطفح المميز (الشكل 3-19).

تبين في بعض هذه الحالات أن HHV-7 هو شبيهة بداء كثرة الوحيدات)، أو التهاب كبِد، العامل المسبب وفي حالات أخرى كان أو الأمراض التكاثرية اللَّمَويّة الأخرى.

المريض مصاباً بـ خمج مشترك بين HHV-6

و HHV-7. وفي الواقع فإن أكثر من

20% من حالات زيارة غرفة الإسعاف بسبب

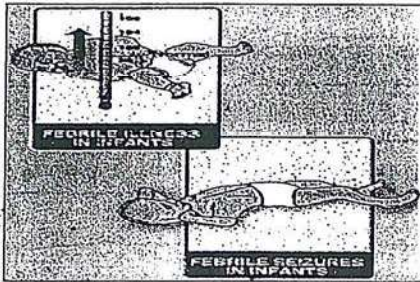
المرض الحُمويّ لدى الرضع وثلاث حالات

النوب الحُموية تعزى إلى الخمج الأولي بـ

HHV-6 و/أو HHV-7. وفي حالات نادرة

نسبياً من الخمج الأولي لدى البالغين قد يحدث

تضخم العَقْد اللَّمَويّة المديد (وهو متلازمة

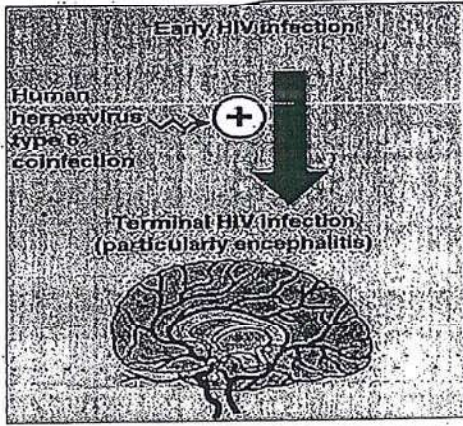


الشكل 3-19: بعض العلامات السريرية لـ خمج فيروس الهربس البشري 6 بدون وجود الطفح المميز

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

2- الأخماج المعاودة: قد يحدث بعد التنشيط المناعي من أجل زرع الأعضاء أو القصور المناعي بسبب خمج HIV إعادة تنشيط للفيروس HHV-6 الكامن وغالباً مع HCMV ويترافق ذلك أحياناً مع التهاب رئوي خلالي مميت وحمى والتهاب كبد والتهاب دماغ وكذلك رفض الطعم. لم يتم بعد إيضاح العلاقة بين HHV-6 والإيدز بشكل كامل لكن الحقائق المعروفة هي: (1) يوسع HHV-6 مجال الأنماط الخلوية القابلة للإصابة بـ HIV عن طريق تحريض CD4 . (2) الخلايا المصابة بالخمجين معاً تقتل بشكل أسرع .



الشكل 3-20: عدوى مرافقة بفيروس الهربس

البشري 6 والمسرّع لتلقي أعراض الـ HIV

(3) يحدث خمج HHV-6 منتشر بشكل واسع غالباً في المرحلة الانتهازية لدى مرضى الإيدز. كل هذا يقترح أن يكون HHV-6 عامل هام في تسارع ترقى خمج الإيدز من المراحل المبكرة إلى المراحل الانتهازية. المتلازمة السريرية الأكثر شيوعاً المترافقة مع HHV-6 لدى مرضى الإيدز هي التهاب الدماغ (الشكل 3-20).

ج- التشخيص المخبري:

لا يتوفر اختبار تشخيصي بسيط للخمج الأولي بـ HHV-6 . لقد تم استخدام تشخيص PCR لإظهار HHV-6 DNA في CSF المرضى المصابين بمرض عصبي وفني مصل المرضى الذين يعانون من عودة نشاط خمج كامن بعد زرع الطعوم. يوجد من الناحية المضلّة تفاعل متصالب هام بين HHV-6 و HHV-7 ويجب تضمين الاختبار خطوات امتصاص متصالب لكي نسمح بإجراء تحديد نوعي لأضداد HHV-6 أو HHV-7 . كما يحدث أيضاً تفاعل متصالب مع مستضدات HCMV معينة، ويجب استبعاد ذلك.

د- المعالجة والوقاية:

بسبب العلاقة الجينية مع HCMV فإن HHV-6 تنتشيط بشكل عام بنفس الأدوية ، لكن لم تجر بعد اختبارات سريرية موسعة. لدى مرضى الإيدز يبدو أن معالجة خمج HIV ينقص من

الفصل الثالث

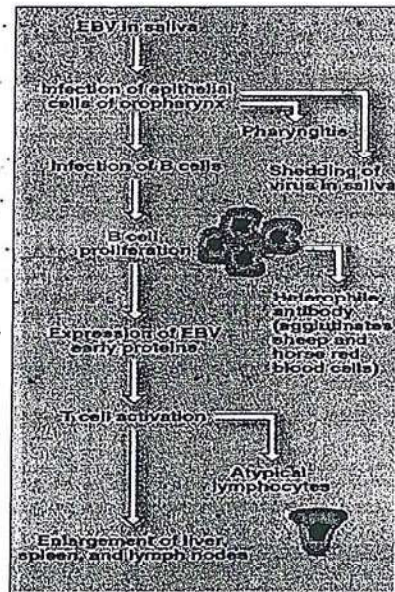
فيروسات DNA المغلفة

HHV-6 كذلك . لا يتوفر حالياً لقاح لهذه الفيروسات. ورغم وجود تماثل معتبر بين HHV-6 و HHV-7 ولكن يبدو أنه لا يوجد مناعة متصالبة بينهما.

VII- فيروس إيبشتاين- بار EPSTEIN-BARR VIRUS :

يعرف فيروس إيبشتاين- بار (EBV) بشكل شائع بأنه العامل المسبب لكثرة الوحيدات الخمجي لدى البالغين الشباب، لكن اكتشافه البدني وارتباطه مع ذاء لمقومة بيركيت لدى الأطفال أدى إلى معرفته كأول فيروس بشري مرتبط بشكل واضح مع الخبائث. و تم مؤخراً ربط EBV مع عدد من الأمراض الورميمة البشرية الأخرى.

أ- الوبائيات والإمراضات:



يحدث انتقال EBV غالباً من خلال مخالطة صميمية مع اللعاب الذي يحتوي على الفيروس سواء خلال الخمج الأولي أو فترات تكرار إطراح الفيروس اللاعرضي. يبدو أن الموقع البدني لانتساخ الفيروس هو ظاهرة البلعوم الفموي وبعد ذلك يقوم قسم من نسل الفيروس بإصابة اللعقاويات B (الشكل 3-21). إن مستقبل الخلية B لـ EBV هو مستقبل مكون المتممة C3b. يكون خمج الخلية B خمجا مجهضاً حيث يتم فقط اصطناع عدد محدود من البروتينات الباكرة. يسبب الخمج أيضاً تحريض عدد من اللعقاويات الخلوية بما في ذلك عوامل نمو الخلية B.

الشكل 3-21: إمراضية كثرة الوحيدات الخمجي الناتجة عن فيروس إيبشتاين- بار (EBV)

وبعكس فيروسات الحلأ الأخرى تحرض المورثات الباكرة لـ EBV التضاعف والتخذ الخلوي أكثر من موت الخلية. وبذلك يحرض الخمج تكاثر الخلية B متعدد النسل وبحرض زيادة مرافقة غير نوعية في مجموع IgM و IgG و IgA. يحتوي صنف IgM "أضداداً

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

غيرَوِيَّة * ترص كريات الدم الحمراء للخروف والحصان. هذه الأضداد هي أساس الاختبار التشخيصي الكلاسيكي لداء كثرة الوحيدات الخمجى المرافق لـ EBV. خلال الأسبوع الأول من الخمج الأولي تحتوي نسبة مرتفعة (10 - 20%) من خلايا B الجواله على مجينات EBV التي تُعبر عن البروتينات الباكرو. تستجيب الخلايا T، النشطة السامة للخلايا (CTL) خلال أسابيع تجاه مستضدات EBV التي تظهرها الخلايا B المصابة بالخمج مؤدية إلى نقص سريع في الخلايا B الحاوية على EBV لما دون 1%، إن استجابة CTL هي التي تشكل داء كثرة اللمفاويات اللانموذجي* المميز لداء كثرة الوحيدات الخمجى. يمكن لـ EBV أن يبقى كامناً في الخلايا B مع وجود جزيئات عديدة من DNA الحلقي في الهيولى وكذلك نسخ من مجينته متكاملة مع DNA الثوي. تؤدي عودة النشاط إلى بدء حلقة الانحلال الفيروسية ويقوم نسل EBV بإصابة الخلايا الظهارية المتاحة مثل خلايا البلعوم القموي.

ب- الأهمية السريرية:

كما ذكر سابقاً فإن الخمج الأولي خلال الرضاعة أو الطفولة يكون عادة لا عرضياً لكن نسبة تصل حتى 50% من المصابين فيما بعد خلال الحياة يتطور لديهم داء كثرة الوحيدات الخمجى. رغم أن خلايا B هي الهدف الأولي للخمج بسبب وجود جزيئة مستقبل EBV فقد وجد مؤخراً أن EBV تترافق مع عدد قليل من خبائث الخلية T أيضاً. لدى المرضى المصابين بعوز مناعي أو لديهم تثبيط مناعي يؤدي فقدان الضبط المناعي الذي تتوسطه الخلايا إلى زيادة احتمال حدوث اضطرابات تكاثريّة لمقيّة من أنواع مختلفة. وخلال الحياة فإن الخملة الأصحاء لـ EBV يستمرّون في المرور بفترات من إطراح الفيروس اللاعرضي. يكون مصدر هذا الفيروس غالباً من خلايا البلعوم القموي المصابة والمنتجة للفيروس والتي اكتسبت الفيروس من الخلايا B المصابة بشكل كامن التي حدث فيها تفعيل للحلقة الخالة.

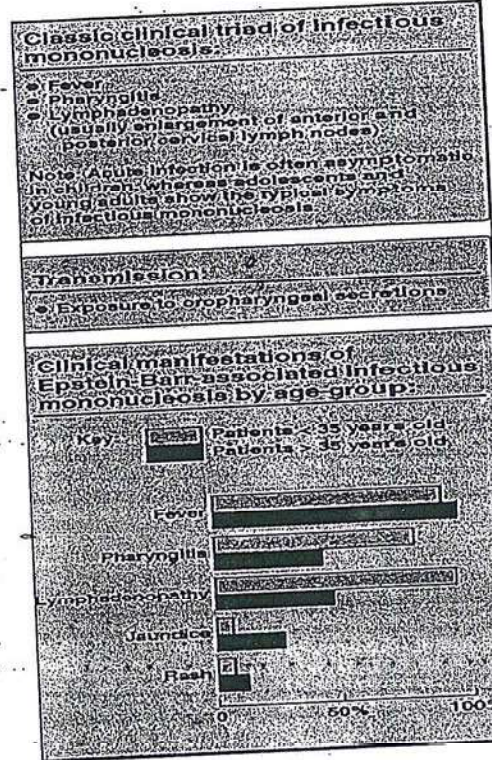
1- داء كثرة الوحيدات الخمجى (IM): تتفاوت تظاهرات وشدة خمج EBV الأولي بشكل كبير، لكن متلازمة IM النموذجية تظهر بعد فترة حضانه 4 - 7 أسابيع وتتضمن التهاب بلعوم وتضخم عقد لمفية والحمى وغيارات. مرتفعة من أنزيمات الكبد في الدم (الشكل 3-22). يسبق غالباً الصداع والدعث ويزافق المرضى وقد يستمر أسابيع عديدة. قد يستغرق الشفاء الكامل فترة طويلة.

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

Incidence of Epstein-Barr-associated infectious mononucleosis:

- Peak incidence occurs between ages of 15 and 19.
- Incidence is 30 times higher in blacks than whites in the United States.
- No difference in incidence between sexes.
- Ninety percent of the general population shows evidence of previous infection with Epstein-Barr virus.



الشكل 3-22: بعض الصفات المميزة لداء كثرة الوحيدات الخمجى

2- فيروس ايبشتاين- بار والخباثات: منذ الاكتشاف البدئي لفيروس ايبشتاين- بار وعلاقته بلمقومة بيريكيت (BL) فقد تبين أنه يترافق مع عدد من الأمراض الورمية البشرية الأخرى.

1- لمقومة بيريكيت (BL): تم وصف لمقومة بيريكيت لأول مرة عام 1958 بحالة خبثة فريدة في الفك تم إيجادها بتواتر مرتفع بشكل غير اعتيادي لدى أطفال في مناطق من إفريقيا الاستوائية. تحتوي خلايا لمقومة بيريكيت كلها على واحد من ثلاثة تقاطعات (تبدلات في المواقع) صبغية مميزة: تكون نقاط هذه التقاطعات كما في طليعة الجين الورمي C-myc على الصبغي 8 مقعلة بنويو.

بعد خمج الملاريا وحمى HIV عوامل خطورة معروفة لتطور لمقومة بيريكيت. وجدت أيضا الأورام ذات الخصائص النسيجية والوراثية الخلوية المميزة المشابهة للمقومة بيريكيت بتواتر أقل بكثير (فرايدية) في أنحاء العالم، ولكن تختلف عن الشكل الإفريقي الأصلي في أن: (1) فقط

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

15-25% تحتوي مجين EBV . (2) تتضمن بشكل أكثر شيوعاً نقي العظام أو البطن بالإضافة للفق. (3) تحدث في عمر أكبر. وهي ما زالت تعتبر لمقومة بيركيت بحقيقة أنها متشابهة من الناحية النسيجية وكلها تحتوي واحداً من التقاطعات (تبدلات في المواقع) الصبغية الثلاثة المميزة.

ب- سرطانة البلعوم الأنفي المرافقة لـ EBV (NPC): سرطانة البلعوم الأنفي هي واحدة من السرطانات الأكثر شيوعاً في جنوب شرق آسيا وشمال أفريقيا وبين شعوب الأسكيمو لكنها أقل شيوعاً في باقي الأماكن. تختلف سرطانة البلعوم الأنفي عن لمقومة بيركيت في عدم وجود تبدل صبغي مميز وأن الخلايا المصابة هي ظهارية بالأصل. يشار إلى دور فيروس إبشتاين-بار من خلال حقيقة أن كافة خلايا الورم تحتوي على جزيئات DNA الفيروسيّة الهولوية.

ج- أخماج EBV لدى المرضى المصابين بنقص مناعي أو لديهم تثبيط مناعي: في لمقومة بيركيت و سرطانة البلعوم الأنفي يبدو أن خمج EBV هو خطوة فقط ضمن عملية متعددة الخطوات مسببة للمرض وهذه الخطوة لم يتم تحديد دورها النوعي بشكل كامل بعد. وبالعكس يبدو أن فيروس إبشتاين-بار وحده كافٍ لتحريض لمقومات الخلايا B لدى المرضى المصابين بنقص مناعي مثل متلقي الطعوم والأشخاص المصابين بالايذز الذين لا يستطيعون ضبط التكاثر الخلوي الذي تحرضه البروتينات الباكّة. يتطور على سبيل المثال لدى العديد من مرضى الايدز خباثة في الخلية B من أحد الأنواع: تحدث لمقومة بيركيت من النمط الافرادي بتواتر عالٍ في المراحل الباكّة من تطور الايدز بينما تكون الأورام النامية للأرومات اللمقاوية من نمط غير لمقومة بيركيت مميزة أكثر في المراحل المتأخرة من مرضى الايدز. ليست كل حالات لمقومة بيركيت المترافقة مع HIV حاوية على مجين EBV. (ملاحظة: قد يبدي مرضى الايدز المصابين بـ EBV آفات بيضاء رمادية غير خبيثة على اللسان "اللويحة البيضاء المشعرة hairy leukoplakia" الشكل 3-23).

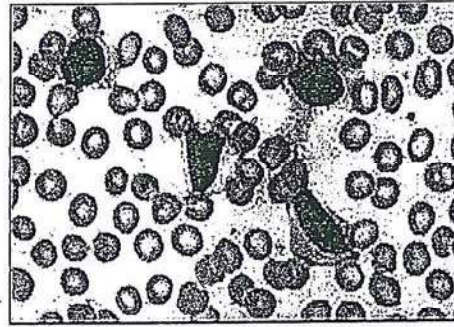
ج- التشخيص المخبري:

يمكن ملاحظة اللمقاويات غير النموذجية (خلايا T السامة للخلايا) في اللطاخة الدموية لمرضى مصاب بداء كثرة الوحيدات الجمجي (الشكل 3-24). إن كشف DNA أو RNA لفيروس إبشتاين بار بواسطة التهجين أو كشف مستضدات الفيروس باستخدام تقنيات مناعية

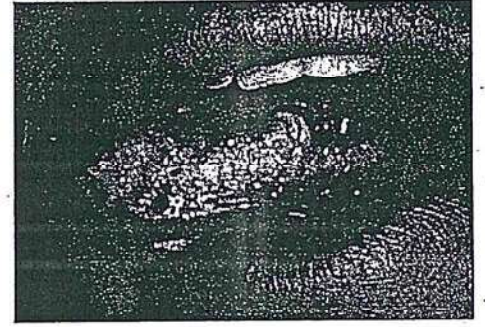
الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

نسيجية كيميائية يمكن إجراؤه بواسطة التجانس الخلوي أو بواسطة طرق إظهار الخلايا المصابة المستقلة "في موقعها".



الشكل 3-24: خلايا وحيدات النوى الشاذة شائعة المشاهدة في داء كثرة الوحيدات الخمجي



الشكل 3-23: اللويحة البيضاء المشعرة الناتجة عن الخمج بفيروس إبشتاين بار

موقع الكمون	موقع الخمج البدني	التظاهرات السريمية للخمج المحاور	التظاهرات السريمية للخمج البدني	الفصيلة	الفيروس
العقدة الحسية لمثلث التوائم	ظاهرة مخاطية	هريس الشفة	التهاب ملتحم وقرنية، التهاب الفم واللثة، التهاب بلعوم والتهاب لوزات	α	الهربس البسيط-1
العقدة الحسية القطنية و المعجزة	ظاهرة مخاطية	هربس تناسلي	الهربس التناسلي، مرض ما حول الولادة المنتشر	α	الهربس البسيط-2
عقدة الجذر الظفراني	ظاهرة مخاطية	الهربس النطاقي	الحماق (جنري الماء)	α	الهربس النطاقي
الوحدات، المفاويات، الخلايا الظهارية	الوحدات، المفاويات، الخلايا الظهارية	إطراح لاعرضي للفيروس	خمج خلقي (في الرحم)، متلازمة شبيهة بكثرة الوحدات الخمجي	β	المضخم للخلايا
لمفاويات B	الظاهرة المخاطية، لمفاويات B	إطراح لاعرضي للفيروس	كثرة الوحيدات الخمجي، لمقومة، بيركيت	γ	إبشتاين - بار

الشكل 3-25: خصائص أخماج فيروس الهربس (الخلا) الشائعة

الفصل الثالث

فيروسات DNA المعقدة

يعتمد الاختبار الكلاسيكي لداء كثرة الوحيدات الخمجي وهو اختبار بول بونيل دافيدسون على حقيقة أن التبريض مُتَعَدِّد النَسَائِل لَخَلَايا B بواسطة خمج EBV يؤدي إلى ارتفاع غير نوعي لكافة الغلوبولينات المناعية ومن بينها مجموعة الأضداد المتغيرة التي ترص بشكل نوعي كريات دم الخروف والحصان. هذه الأضداد هي تشخيصية بالنسبة لداء كثرة الوحيدات الخمجي المرتبط بـ EBV رغم أنها لا توجد في كل الحالات (ملاحظة: حوالي 90% من البالغين المصابين بداء كثرة الوحيدات الخمجي تكون الأضداد لديهم إيجابية بينما يكون التواتر أقل بشكل معتبر لدى الأصغر سناً).

د- المعالجة والوقاية:

رغم أن الـ acyclovir يثبط انتساخ EBV لكن أياً من الأدوية المضادة للحلأ لم تثبت فعاليتها في تعديل سير أو شدة داء كثرة الوحيدات الخمجي الذي يعزى إلى EBV أو في منع تطور خبائثات الخلية B المرتبطة بـ EBV. لقد تم استخدام Acyclovir بنجاح في معالجة اللويحة البيضاء المشعرة في الفم حيث يتكاثر الفيروس بشكل فعال في الخلايا الظهارية للسان. لا يتوفر حالياً لقاح الوقاية من أخماج EBV. يلخص الشكل 3-25 بعض خصائص الأخماج الشائعة لفيروسات الحلأ.

VIII- فيروس الحلأ البشري النمط 8:

يبدو أن خمج HHV-8 لا يحدث بنفس تواتر أخماج فيروسات الحلأ البشرية الأخرى لدى مجموعات الناس الطبيعيين الأصحاء. لكن تم كشف مجين الفيروس و/أو البروتينات الفيروسية في أكثر من 90% من مرضى ساركومة كابوزي (KS) وفي أقل من 1% من أنسجة غير مصابة بـ KS. إن العلامة المميزة لإمراضية فيروس الحلأ البشري النمط 8 هي ملاحظة أن مجين الفيروس يرمز إلى عدد من الجينات المشتقة من الخلية المرتبطة بتنظيم النمو. ويتضمن ذلك جينات للعديد من السيوكينات، ومستقبلات السيوكين، وعوامل النمو التي تحرض تولد الأوعية angiogenesis، والعامل الذي يثبط التمثول الخلوي. إن الطريقة الأولية لكشف HHV-8 هي تهجين DNA بعد تضخيم PCR. يتم تقييم حالة الأضداد بواسطة تفاعل التآلق المناعي مع نواة من خط خلوي من ورم لمفي مصاب بشكل كامن بـ HHV-8 أو بالـ ELISA باستخدام واحد أو أكثر من ببتيدات الفيروس كمستضد. توجد أضداد

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

مستضدات HHV-8 يتواتر مرتفع في نفس المجموعات التي تكون موضع خطورة للإصابة بـ HIV مما يؤدي لاستنتاج أن الطريقة الأولية لانتقال العدوى هي جنسية رغم عدم استبعاد طرق الانتقال الأخرى. لذلك فإن نفس طرق الوقاية من الأمراض المنتقلة جنسياً وخصم HIV بشكل خاص يجب تطبيقها على HHV-8 كذلك.

IX - فصيلة الفيروسات الجدريّة POXVIRIDAE :

فصيلة الفيروسات الجدريّة هي فصيلة من الفيروسات الكبيرة المعقدة جينياً دون وجود تناطر واضح. تتوزع أفراد هذه الفصيلة بشكل واسع في الطبيعة. يعد فيروس الجدريّ variola virus العامل ذو الأهمية الطبية السابقة للإنسان وهو سبب مرض الجدريّ smallpox وهو أول مرض-حمي تم التصريح باجتثاثه من الأرض، ومن بين العوامل التي أدت إلى هذا النجاح هي (1) توفر لقاح مضاعف ناجح جداً. (2) حقيقة أن فيروس الجدريّ ثابت مستضدياً وله نمط مستضدي موجود وحيد فقط. (3) غياب الحالات اللاعرضية أو الحملة المستمرين (4) عدم وجود مستودع حيواني. و (5) التأثير العاطفي لهذا المرض المميت بدرجة عالية مما ساعد على كسب التعاون من الناس بشكل عام في جهود اجتثاث المرض. وحالياً يستخدم لقاح الفيروسات الجدريّة ذو الفعالية العالية (فيروس الوقس vaccinia virus) في محاولات لإنشاء نواقل تحمل جينات ممنعة من عوامل إحصائية أخرى. وأخيراً فإن الفيروسات الجدريّة (فيروس المئسء المعدية molluscum contagiosum virus (MCV) تسبب أوراماً صغيرة تشبه الثآليل (لا يجب خلطها مع الثآليل الحقيقية التي تسببها فيروس الورم الحليمي).

أ- بنية وتصنيف هذه الفصيلة :

المجين هو جزيئة خطية مفردة ذات DNA ثنائي الطاق مع قدرة ترميز لأكثر من 200 عديدات ببتيد. يحتوي الفيرويون على أنزيمات تساهم في الخطوات البكرة للتتسخ. تتشابه الفيروسات الجدريّة عند الفقاريات في مستضد بروتييني نووي مشترك لكنها فيما عدا ذلك فهي متميزة عن بعضها تماماً. البشر هم النوي الطبيعي للجدريّ و فيروس المئسء المعدية لكن جدريّ النسناس monkeypox و الوقس (جدريّ البقر) cowpox وعدد من الفيروسات الجدريّة الحيوانية الأخرى يمكن أيضاً أن تسبب مرضاً بشرياً.

الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

ب- تنسخ الفيروسات الجدرية :

تتبع الفيروسات الجدرية نفس نموذج التنسخ الأساسي لفيروسات DNA مع وجود استثناءات ملاحظة قليلة. والأكثر إدهاشاً منها هي حقيقة أن دورة التنسخ الكلبي تحدث في الهولي ويؤمن الفيروس كافة الأنزيمات (بما في ذلك بوليميراز RNA المعتمدة على DNA) الضرورية لتنسخ DNA وتعبير الجين. يحدث النضج النهائي عن طريق اكتساب غلاف بروتيني شحمي عندما يتبرعم الفيروس من الخلية. تكون دورة التنسخ سريعة وتؤدي لإيقاف باكر لكامل الاصطناع الخلوي للجزيئات الكبيرة مما يسبب موت الخلية.

ج- الوبائيات والأهمية السريرية:

تتوضح مراحل مرض الجدري في الشكل 3-27. وبينما لم يعد يوجد تهديد بالإصابة بالجدري التي تحدث بشكل طبيعي فإن الاهتمام مستمر بالطفرات التي قد تحدث لأحد أنواع الفيروسات الجدرية الحيوانية وتحولها إلى شكل أكثر فوعة للإنسان. إن الأخماج البشرية بجدري النسناس مشابهة سريرياً للجدري ورغم أنها أقل شدة نوعاً ما لكن يبقى لها معدل وفيات حوالي 11%. لوحظت مثل هذه الأخماج فقط في الأماكن التي يكون فيها تماس وثيق بين مجموعات الإنسان وبين القرود المصابة. إن جدري النسناس في حالته الطبيعية لا يكون قابلاً للعدوى مباشرة بين البشر. يحدث خمج المليساء المعدية molluscum contagiosum لدى البشر فقط ويسبب أوراماً سليمة تشبه الثآليل على سطوح الجسم المختلفة. وهو ينتشر عادة عن طريق التماس المباشر ويُعرف حالياً كمرض منتقل جنسياً.

د- التشخيص المخبري:

مكن الموقع الخلوي الفريد لتنسخ الفيروس الجدرية من التشخيص السريع عن طريق ملاحظة الأجسام الاشتمالية الحاوية على DNA داخل الهولي في الخلايا المكشوفة من الآفات الجلدية.

هـ- المعالجة والوقاية:

بينما لا يتم التمتع بالوقس حالياً بشكل روتيني لكن لا يزال يجري في مجموعات معينة مثل المجموعات العسكرية وعاملي المخابر. ورغم أنه واحد من أسلم اللقاحات لدى المبتلقين الأصحاء فإن الأشخاص المصابون بإكزيمة قد يتطور لديهم طفح معمم من اللقاح يغطي سطح

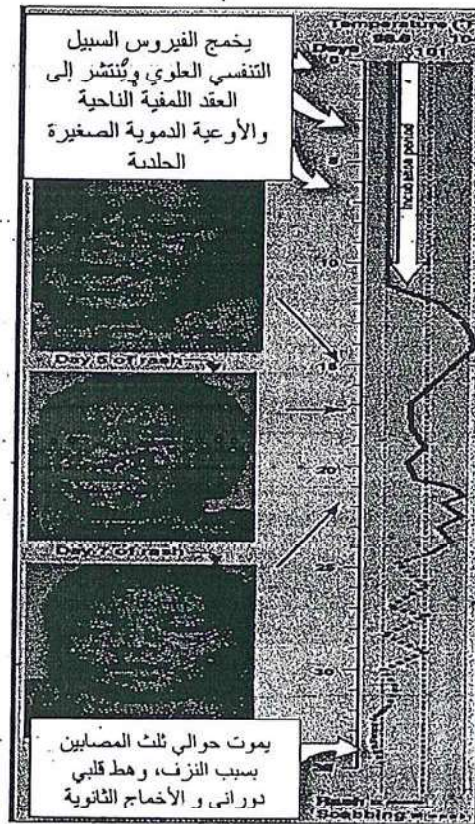
الفصل الثالث

فيروسات DNA المغلفة

الجسم، أما المرضى المصابين بنقص مناعي فيتطور لديهم داء الوقس المتروك والذي له معدل وفيات مرتفع. وهناك التهاب الدماغ بعد اللقاح الذي له معدل وفيات 40% وهو الخطر الثاني المرافق للتلقيح.

و- الجدري كسلاح بيولوجي:

رغم أن منظمة الصحة العالمية أعلنت اجتثاث الجدري عام 1980 لكن ما تزال هناك مخزونات من الفيروس في U.S وروسيا. وهناك خوف من وجود مخزونات سرية من الفيروس. إن الجدري هو سلاح بيولوجي مخرب محتمل لأنه شديد العدوى وله معدل وفيات مرتفع أكثر من 30% بين الأشخاص غير الملقحين. عام 1972 أوقفت U.S التلقيح الروتيني للمدنيين ضد الجدري. ونتيجة لذلك فإن أكثر من 40% من الناس حالياً عرضة لخمج الجدري وتزداد هذه النسبة كل عام. إن المخزون من اللقاح والغلوبولين المناعي للوقس غير كاف حالياً لمواجهة جائحة كبيرة لهذا المرض.



الشكل 3-27: الدورة الزمنية للجدري

الفصل الرابع:

فيروسات التهاب الكبد Hepatitis Viruses

هي مجموعة من الفيروسات تصيب الكبد بشكل أساسي، وقد عرف منها حتى الآن سبعة فيروسات، ورمز لها بالأحرف A-B-C-D-E-F-G وهي تنتمي إلى عائلات وأجناس فيروسية مختلفة.

فيروس التهاب الكبد A: Hepatitis A virus (HAV):

ينتمي فيروس التهاب الكبد A (HAV) إلى فصيلة فيروسات البيكوزنا Picornaviridae جنس الفيروسات الكبدية Hepatoviruses وهو العضو الوحيد الممثل لهذا الجنس، وفي السابق كان يعرف بالفيروس المعوي 72 (Enterovirus 72) نظراً لوجود اختلافات واضحة بينه وبين الفيروسات المعوية فقط ألحق لوحده بجنس الفيروسات الكبدية، ويسمى أيضاً فيروس التهاب الكبد الوبائي، والإنسان هو النوي الوحيد للأنماط البشرية.

1- صفات الفيروس:

هو فيروس مؤلف من شريط مفرد الطاق من الحمض الريبي النووي RNA تحيط به قفيصه Capsid بروتينية متعددة الوجوه، ويبلغ قطره حوالي 30 نانومتر والفيروس غير مغلف. يقاوم الفيروس التسخين لدرجة 60 درجة مئوية مدة 5 دقائق. يقاوم تراكيز الكلور المستخدمة لتعقيم مياه الشرب أو مياه السباحة، وتركيز الكلور الضروري للقضاء عليه هو أعلى من ذلك بـ 10 مرات.

يمكنه البقاء في المياه العذبة والسوائل الأخرى كالخليب لأسابيع، ويقاوم التجميد إذ يجب تفتت بقدرته على الإحماج إذا كانت الفواكه والخضار المجمدة ملوثة به.

الفصل الرابع

فيروسات التهاب الكبد

2 - الوبائيات والعدوى:

ينتقل الفيروس بالطريق الفموي البرازي كنتيجة لطرحه مع البراز، حيث تكون العدوى بتناول الطعام والشراب الملوث بالمفرازات. يرتبط وجود التهاب الكبد A بشكل كبير بتدني الوعي الصحي بين المجتمعات الفقيرة، حيث يظهر بسن الطفولة، أما في الدول المتقدمة فتصاب الأعمار الأكبر سناً.

من طرق انتقاله تناول أصداف البحر النيئة الموجودة في مياه ملوثة، أما انتقاله بنقل الدم فهو غير شائع نظراً لقصر طور حموية الدم، والكمية الضئيلة للفيروس في الدم بالمقارنة مع البراز.

غالباً ما تظهر الإصابات على شكل تفشيات صغيرة خاصة في دور الحضانة والمدارس والتجمعات البشرية الأخرى التي تعتمد على مصادر مشتركة للماء أو الغذاء.

3- الإمراضية:

يدخل الفيروس الجسم بالطريق الفموي البرازي حيث يجتاز جموضة المعدة ليصل إلى الأمعاء ثم ينتقل إلى الكبد بالطريق الدموي ليتجمع في الخلايا الكبدية، وبعد تضاعفه داخلها يطرح بكميات كبيرة من خلال الطرق للصفراوية إلى الأمعاء حيث يطرح مع البراز خارج الجسم.

يؤدي تضاعف الفيروس ضمن الخلايا الكبدية إلى تبدلات خلوية مرضية (CPE) Cytopathic Effect، ولكن الارتكاسات المناعية تساهم أيضاً في حل الخلايا وحدث الأذية الكبدية، ويفضل الآليات المناعية يتخلص الجسم من الفيروس خلال أسابيع حيث لم تسجل حالات إزمان.

4- التظاهرات السريرية:

تتراوح فترة الحضانة بعد الإصابة بين 2-6 أسابيع ويكون الخمج لا عرضياً في معظم الحالات أو خفيف الأعراض وخاصة عند الأطفال أما في الحالات الوصفية فتظهر بعد فترة الحضانة مرحلة البوار حيث يشكو المريض من حمى متوسطة وأعراض هضمية كالقهم والغثان والإقياء والألم البطني ويستمر ذلك حوالي أسبوع، ثم يظهر اليرقان ويتراوح بين الخفيف.

والشديد ويستمر من 4-2 أسابيع. تتراجع الأعراض الهضمية بعد ظهور اليرقان بعدة أيام. تنتهي معظم حالات الإصابة بالشفاء التام، ولكن في حالات نادرة وخاصة عند المرضى الذين تجاوزوا الـ 50 عاماً قد يحدث عندهم التهاب كبد صاعق يؤدي للوفاة، أو تحدث حالة نكس للإصابة. إلا أنه لا يتطور نحو الإزمان ولا يوجد حملة للفيروس مزمنين، وتُعطى الإصابة مناعة دائمة.

5- التشخيص:

- ترتفع الخمائر الكبدية ناقلات الأمين ALT, AST بعد ظهور الأعراض.
- كما يرتفع بيلروبين المصل عند وجود اليرقان، ويتطاول زمن البروتروبين.
- التشخيص المباشر: يتم إما بتحري تواجد الفيروس في البراز باستخدام المجهر الإلكتروني إذ يستمر طرحه حتى عدة أسابيع بعد ظهور الأعراض، أو باستخدام التآلق المناعي لكشف الفيروس في خزعة الكبد.
- التشخيص المصلي: وذلك بكشف أضداد الفيروس من نوع antiHAV Ab IgM التي تستمر لمدة 2-6 أشهر، أما الأضداد من نوع IgG فهي تدل على المناعة التي تشكلت نتيجة دخول الفيروس للجسم وتبقى بشكل دائم، وتستخدم تقنية الإليزا (ELISA) لكشفها.

6- المعالجة:

- عرضية إذ لا توجد معالجة نوعية للفيروس، حيث ينصح المريض بالراحة، وتجنب الدسم والإكثار من السكريات، والامتناع عن تناول الكحول.

7- الوقاية:

- تكون باتباع شروط النظافة الشخصية والعامة.
- خلال أسبوعين من التعرض للفيروس يعطى الغاماغلوبولين المناعي النوعي (مناعة منفعة)، إذ بقي من حدوث المرض ولا يؤدي إلى المناعة الدائمة.

الفصل الرابع

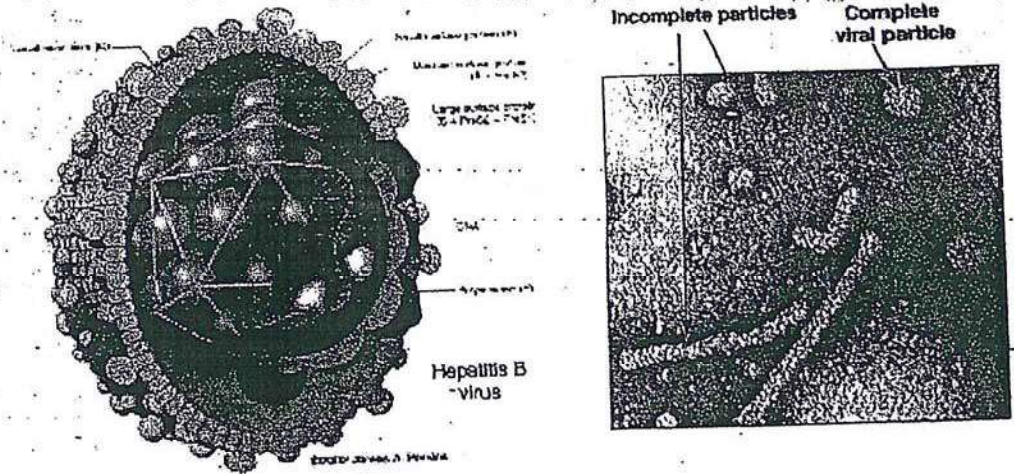
فيروسات التهاب الكبد

- يوجد لقاح معطل بالفورم الذهيد يعطى للمسافرين لمناطق موبوءة أو للأشخاص الذين هم بتماس مع المرضى. ويجري الآن تطوير لقاح باستخدام الهندسة الوراثية.

فيروس التهاب الكبد B: Hepatitis B Virus (HBV):

يعد التهاب الكبد B السبب الأول لأمراض الكبد المزمنة في العالم. حيث يبلغ عدد الحاملين المزمنين 400 مليون شخص، وأكثر من ملياري شخص تعرضوا للفيروس، ويموت سنوياً مليون شخص بسبب اختلاطاته.

1- صفات الفيروس:



الشكل رقم (1-4): أشكال الفيروس B بالمجهر الإلكتروني. الشكل رقم (2-4): شكل ترسمي للفيروس B.

يعد فيروس التهاب الكبد B (HBV) العضو الوحيد في فصيلة فيروسات DNA الكبدية Hepadnaviridae الذي يصيب الإنسان.

يبدو تحت المجهر الإلكتروني مؤلف من غلاف سحبي بروتيني بقطر 42 نانومتر يحمل المستضد السطحي HBsAg (Hepatitis B surface Antigen) الذي كان يدعى سابقاً العامل الاسترالي، ويحيط بالقفيصة النووية عشرينية الوجوه الحاملة للمستضد اللبي (Hepatitis B

HBcAg (Core Antigen) والمستضد الغلاف HBeAg (Hepatitis B envelope Antigen)، والتي
تحتوي جينوم DNA حلقي ثنائي الطاق مع أنظيمات DNA بوليميراز وبروتين كيناز. وهذا
الشكل يدعى جزئية دان وهو الشكل المعدي.

وتوجد في المصل أشكال أخرى للفيروس كروية وأنبوبية تمثل الغلاف الفيروسي الليبوبروتيني دون
قفيصة ولا جينوم وتحمل المستضد السطحي (HBsAg) وهي غير معدية.

ويبقى الفيروس معدياً خارج الجسم حتى 7 أيام وهو مقاوم للعديد من المطهرات والمُعقّمات،
ولكنه يبقى حساساً لماء جافيل والغلوتار ألدهيد، كما أنه يقاوم التسخين لـ 60 درجة مئوية مدة
4 ساعات والتجميد -20 درجة مئوية لعدة سنوات.

2- الوبائيات:

إن حوالي 400 مليون شخص يحملون المستضد السطحي (HBsAg) موزعين حسب ثلاث
مناطق:

- مناطق عالية الانتشار: تشمل جنوب شرق آسيا وشمال أفريقيا حيث تبلغ نسبة الإصابة
10-5%.

- مناطق متوسطة الانتشار: تشمل اليابان وأوروبا الشرقية وسوريا نسبة الإصابة 2%.

- مناطق قليلة الانتشار: تشمل أوروبا الغربية وأمريكا نسبة الإصابة أقل من 1%.

3- طرق الانتقال (السراية):

طرق انتقال رئيسية:

1- الانتقال الدموي (نقل الدم أو أحد مشتقاته).

2- الانتقال الجنسي:

3- الانتقال من الأم إلى الجنين (يحدث أثناء الولادة أو أثناء الحياة الجنينية داخل الرحم).

- طرق انتقال ثانوية.

الفصل الرابع

فيروسات التهاب الكبد

- وخز الإبر وهذا يشاهد لدى العاملين في المجال الطبي - إدمان المخدرات الوريدية.
- الوشم - ثقب الأذن - الحجامه - وسائل التنظيف - أدوات الحلاقة - فرشاة الأسنان -
- المعالجة السنية - المعالجة بوخز الإبر - مرضى التحال الدموي.
- المجموعات الخطرة المعرضة للإصابة:
- أفراد تلقوا دم أو أحد مشتقاته (كمريضى الناعور).
- مرضى غسيل الكلية.
- مدمني المخدرات الوريدية.
- أشخاص يمارسون علاقات جنسية شاذة مع تعدد الشركاء.
- أفراد العائلة لحامل مزمن.
- مولود من أم حامل لفيروس HBV.
- العاملين في المجال الطبي (أطباء - مخبريين - أطباء أسنان - قابلات...).

4- الإراضية:

يصل الفيروس (HBV) إلى الجسم بطرق مختلفة حيث ينحاز بسرعة نحو الخلايا الكبدية. هناك يتم تناسخ الفيروس حيث يمكن كشف المستضد اللبي (HBcAg) في النواة، ثم في الشبكة الهيولية، وهناك تتم إحاطته بالمستضد السطحي (HBsAg) المستضد في الهيولى، وأخيراً يفرز الفيروس إلى خارج الخلية الكبدية.

لا تبدي الخلية الكبدية تأثيراً مباشراً من استضافة الفيروس، مما يفسر عدم حدوث تخرب كبدي واسع إلا بعد فترة طويلة من حدوث الخمج، كما يفسر فترة الحضانة الطويلة للمرض.

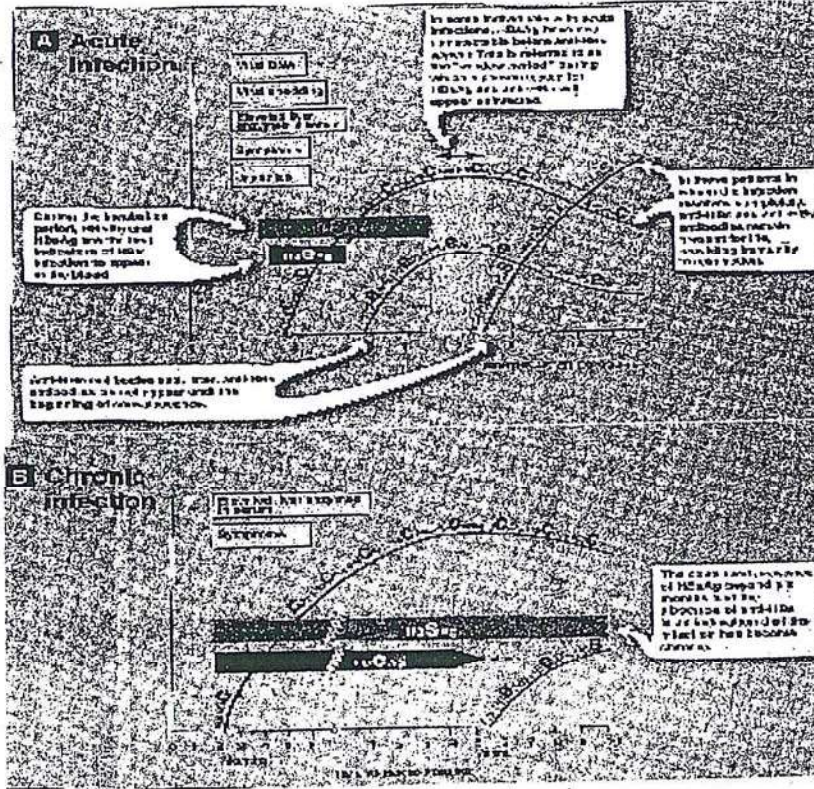
لكن الجواب المناعي للمضيف تجاه المستضدات الفيروسية الموجودة في الخلايا الكبدية المخموجة يتمثل بالخلايا السامة T وحدث الأذية الكبدية.

أما الإنترفيرون فإفرازه يحد من تضاعف الفيروس.

والتظاهرات خارج الكبدية والتي هي عبارة عن آلام مفضلية، فرقية رئيانية، التهاب أعصاب، التهاب كب وكلية فناجمة عن المعقدات المناعية (HBsAg-antiHBsAb) التي تحفز تأثير المتممة.

الفصل الرابع

فيروسات التهاب الكبد



الشكل 3-4: سير التهاب الكبد الفيروسي B الحاد والمزمن.

5- التظاهرات السريرية:

الشكل الحاد العرضي: بعد فترة حضانة تتراوح بين 6 أسابيع و6 أشهر تبدأ الاضطرابات الهضمية مع يرقان وآلم في المراق الأيمن وصداع وآلام مفصلية واليرقان يتظاهر في 10% من الحالات. وفي 90% من الحالات يحدث التهاب كبد حاد لا يرقاني. إن 90% من التهابات الكبد الحادة تنتهي بالشفاء و10% تتحول للشكل المزمن.

الشكل المزمن: وهو استمرار وجود المستضد السطحي (HBsAg) أكثر من ستة أشهر، مع ارتفاع الخماثر الكبدية من 1-5 أضعاف، وإيجابية أضداد المستضد اللبي (anti-HBc Ab). ونميز هنا 3 حالات:

الفصل الرابع

فيروسات التهاب الكبد

1- حامل سليم: الفيروس موجود في الكبد، ولكن لا يوجد أذية كبدية وهنا نجد (HBsAg) إيجابي و (anti HBcAb) من نوع IgG إيجابي وخمائر الكبد طبيعية بعد إجرائها 2-3 مرات.

2- مزمن فعال: الفيروس في الكبد، مع وجود أذية كبدية، وهنا نجد (HBeAg) إيجابي و (anti HBe Ab) سلبي وخمائر الكبد مرتفعة 1-5 أضعاف.

3- مزمن مستمر: الفيروس في الكبد مع (HBe Ag) سلبي و (anti HBe Ab) من نوع IgG إيجابي وخمائر الكبد مرتفعة 1-5 أضعاف.

تكمّن خطورة التهاب الكبد المزمن بأن 2% من الحملّة المزمّنين الفعّالين يحدث لديهم تشمّع كبد، و 6% من المصابين بشمّع كبد يحدث لديهم سرطانة خلية كبدية.

6- التشخيص:

الفحوص الكيميائية: - ارتفاع خمائر الكبد ناقلات الأمين ALT, AST إلى عدة أضعاف في الشكّل الحاد والشكّل المزمن الفعّال.

- ارتفاع البيلروبين في الأشكال اليرقانية.

- عوامل التخثر تتأثر لأنها تعكس القدرة التصنيعية للكبد، فزمن الـ PT ينخفض.

الفحوص المضلّية: وهي تجرى على المصل لكشف المستضدات الفيروسية والأضداد الموجهة لها.

HBsAg (Hepatitis B surface Antigen) وهو المستضد السطحي للفيروس يظهر أثناء فترة الحضانة وقبل ارتفاع الخمائر الكبدية ALT وAST ليختفي تدريجياً في مرحلة النقاهة، وقد يستمر لأكثر من 6 أشهر في 10% من الحالات، وهنا يتحول التهاب الكبد الحاد إلى التهاب كبد مزمن، والطرق المتبعة للكشف عنه هي الإليزا (ELISA).

HBe Ag (Hepatitis B envelope Antigen) وهو مستضد موجود بالجزئيات الفيروسية الكاملة، ووجوده يفسّر بتضاعف فيروسي عالي، واستمراره لفترة تزيد عن الشهرين يشير إلى أن التهاب الكبد سيدخل في مرحلة الإزمان، ويكشف أيضاً بطريقة الإليزا ELISA. عند وجود طفرة تمنع تصنيع هذا المستضد أي (HBe Ag سلبي و anti HBe Ab إيجابي) يكون

التضاعف الفيروسي إيجابياً أي أن الـ DNA الفيروسي إيجابي ويكشف عنه باستخدام الـ PCR.

HBcAg: لا يتواجد أبداً في المصل، يتواجد ضمن الخلية الكبدية ويؤدي إلى تصنيع أضداد. anti HBsAb: وهو يظهر بعد عدة أسابيع من اختفاء المستضد السطحي (HBsAg)، وهو يشير إلى حدوث الشفاء من الإصابة بالفيروس، أو إلى حدوث مناعة بعد اللقاح.

anti HBcAb (IgM): يظهر بعد ظهور HBsAg، وفي نفس الوقت الذي ترتفع فيه الخمائر الكبدية، وقبل ظهور الأعراض السريرية (بعد 6 أسابيع من العدوى) وهو يشير إلى انتان حديث، ويبدأ بالتناقص بعد اختفاء المستضد (HBsAg) ليتوضع مكانه الضد anti (IgG) HBcAb.

anti HBcAb (IgG): يستمر هذا الضد مدى الحياة عند الحاملين المزمنين، ولعدة سنوات بعد الشفاء، وهو علامة هامة للوبائيات، فهو يكشف مصلياً بعد اختفاء HBsAg وقبل ظهور anti HBsAb.

anti HBeAg: يظهر بعد اختفاء المستضد HBeAg (علامة الانقلاب المصلي)، وهو يلي ظهور anti HBcAb وقبل ظهور anti HBsAb.

في حالة الفيروسات الطافرة والموجودة في سورية حسب الدراسات الحديثة يبقى مشاركا للتضاعف الفيروسي ويكشف عنه بالإلiza.

الطرق الأخرى: - الـ PCR (Polymerase Chain Reaction) التفاعل التسلسلي للبولى ميراز وهي:

- الـ PCR الكيفي وهو لتحديد وجود الـ DNA الفيروسي في المصل أو عدم وجوده.
- الـ PCR الكمي وهو لتحديد عدد النسخ من الـ DNA الفيروسي الموجودة بالمصل.
- المجهر الإلكتروني: لتحديد شكل الفيروس وهو يستخدم في المخابر المرجعية.
- الكشف عن المستضدان HBcAg و HBsAg عن طريق التشريح المرضي للكبد والمعايرة المناعية بالفلوروسئين أو بالبيريوكسيداز.
- خزعة الكبد لتحديد وجود أو غياب التشمع.

الفصل الرابع

فيروسات التهاب الكبد

الفيروس	HBV	HCV	HDV	HEV
HBV	+	-	-	-
HCV	-	+	-	-
HDV	+	+	+	-
HEV	-	-	-	+

The number of anti-HBs is an indicator of the level of infection.

If a patient has a high level of anti-HBs, it is a good sign that the infection is being cleared.

If a patient has a low level of anti-HBs, it is a bad sign that the infection is not being cleared.

الجدول رقم 4-1: المعطيات المصلية لالتهاب الكبد B.

7- المعالجة:

في السابق كانت المعالجة داعمة فقط، ولم تتوجه للقضاء على تكاثر الفيروسات، أما الآن فيستعمل الإنترفيرون ألفا وخاصة في التهابات المزمنة الفعالة لتقليل ولمنع التكاثر الفيروسي، ومدة المعالجة من 6 أشهر إلى سنة ونصف. وطبقت بروتوكولات علاجية خاصة بنفس الأدوية المضادة للإنديز وخاصة إلى Lamivudine، وتستعمل هذه الأدوية لوحدها لمدة عام، وإن المشاركة مع الإنترفيرون لم تعط أية فائدة إضافية، وعند حدوث مقاومة للـ Lamivudine نستخدم الـ adefovir.

8- الوقاية:

- تكون بالتوعية الصحية لكافة المواطنين بوسائل الإعلام وبالمراكز الصحية عن خطورة المرض وطرق انتقاله ووسائل الوقاية منه.

- المناعة المنفصلة بإعطاء الأمينوغلوبولين النوعي المستخلص من الأشخاص الممنعين ضد الـ HBV وذلك بعد التعرض للفيروس عن طريق وخز بإبرة أو جرح بأداة حادة ملوثة بدم إيجابي للمستضد السطحي (HBsAg)، أو عند المولودين حديثاً من أم مصابة، أو بعد زرع الكبد عند شخص حامل للفيروس وهذا لا يؤمن إلا حماية مؤقتة عابرة، لذلك يجب إلحاقه بإعطاء اللقاح المحضر من المستضد السطحي (HBsAg)، وحالياً تستخدم الهندسة الوراثية لتحضير هذا اللقاح، يعطى اللقاح على ثلاث جرعات يفصل بين الأولى والثانية شهر وبين

الفصل الرابع

فيروسات التهاب الكبد

الثانية والثالثة خمسة أشهر ويعاد اللقاح خلال 5 سنوات، ويطبق اللقاح على الأطفال منذ الولادة.

فيروس التهاب الكبد C: Hepatitis C Virus (HCV):

لقد تم الكشف عن فيروس التهاب الكبد C في عام 1989 في أثناء البحث عن التهابات الكبد المسببة عن فيروسات ليست A وليست B حيث تبين بأنه سبب 90% من هذه الالتهابات الكبدية. وله 6 أنماط جينية رئيسية وضمن كل نمط رئيسي هناك عدة أنماط فرعية، والنمط الجيني 4 هو النمط السائد في سوريا.

1- صفات الفيروس:

هو أحد أنواع جنس Hepacivirus والذي هو أحد أجناس فصيلة الفيروسات المنصهرة Flaviviridae يتراوح قطره بين 40-60 نانومتر، ويتكون من غلاف Evelope لبيو بروتيني وقفيصة بروتينية عشرينية الوجوه تحيط بجينوم عبارة عن RNA وحيد الطاق إيجابي. يمكن القضاء على الفيروس بتعقيم الأدوات بالصاد الموصد أو بغلي الأدوات لمدة 20 دقيقة بعد كل استخدام.

2- الوبائيات:

ينجم الانتشار الوبائي للمرض في البلدان النامية بشكل أساسي عن طريق نقل الدم واستخدام الأدوات الطبية غير المعقمة في الإجراءات الطبية، وبعض الممارسات الباضعة كالختان والوشم، وقد ذكرت منظمة الصحة العالمية حدوث 2.3-4.7 مليون إصابة جديدة بالـ HCV سنوياً.

3- طرق الانتقال (السراية):

ينتقل الفيروس بشكل رئيسي، مثل التهاب الكبد B عن طرق التماس المباشر مع الدم المموج، والآن أصبح من النادر انتقال العدوى عن طريق نقل الدم وذلك بسبب إجراء الفحوص المخبرية على دم المتبرعين، ولكن حديثاً ظهر الوشم والحجامة كسبب من أسباب انتقال التهاب الكبد C.

الفصل الرابع

فيروسات التهاب الكبد

4- الإمراضية: يحدث تكاثر الفيروس داخل الخلايا الكبدية. وأيضاً في وحيدات النوى (كالخلايا المفاوية والبالعات الكبيرة). وتُخرب الخلايا الكبدية يتم بالتأثير المباشر لتكاثر الفيروس ضمن الخلايا وبلاستجابة المناعية للمضيف.

5- التظاهرات السريرية:

فترة الحضانة تتراوح بين 6-7 أسابيع ثم يحدث:

- الالتهاب الحاد: قد تميز الإصابة الحادة دون أعراض أو أعراض خفيفة عند 60-70% من المرضى، ويشاهد اليرقان عند 20-30% من المرضى، وقد تحدث أعراض غير نوعية من نقص الشهية، الوهن، والألم البطني. والمُشابهة لبقية الالتهابات الكبدية. وسير الالتهاب الحاد متغير، وتعود مستويات ALT إلى حدودها الطبيعية مما يوحي بالشفاء، ولكن قد تعود للارتفاع مما يشير عندها إلى الإزمان. من النادر حدوث التهاب الكبد الصاعق.

- الالتهاب المزمن: يشفى حوالي 15-25% من المصابين بالشكل الحاد تلقائياً، حيث يمكن تأكيد ذلك بغياب HCV-RNA من المصل وكون ALT ضمن الحدود الطبيعية. يتطور الداء إلى الإزمان. عند معظم المرضى (75-85%)، ويستمر ارتفاع مستويات ALT عند حوالي 60-70% من المرضى المزمنين مما يشير إلى حدوث الداء الكبدي الفعال. ويحدث تشمع كبد عند 10-20% من المرضى المصابين بالتهاب الكبد المزمن خلال 20-30 سنة، وتحدث سرطانة الخلية الكبدية عند 1-5% من مرضى التشمع، وتناول الكحول يسرع كثيراً من تطور التهاب الكبد المزمن إلى تشمع كبد أو سرطانة الخلية الكبدية.

- التظاهرات خارج الكبدية: تغزى إلى منشأ مناعي وتصادف عند 15-20% من المرضى وتعتبر استجابة للعلاج ومن هذه المظاهر:

- التهاب الكبد والكلية - التهاب الغدد اللعابية - اعتلال أعصاب محيطي - تقرح القرنية - اللمفوما.

6- التشخيص: - إن لقيم الأنزيمات الكبدية ALT وAST قيمة سريرية محدودة فيما عدا المتابعة أثناء المعالجة، وإن ارتفاعها الذي يتجاوز عشرة أضعاف الطبيعي يشير إلى حدوث تنخر كبدي مهم.

- الكشف عن أضداد الفيروس (anti HCV Ab) باستخدام الإليزا ALISA واللطفة الغربية Western blot.

--كشف الـ RNA الفيروسي بطريقة (RT-PCR) سلسلة البوليميراز العكوسة وهي تمثل الدليل الدامغ على وجود الخمج.

- التمييز الجيني للفيروس: يصنف HCV اعتماداً على الاختلافات في تسلسل الجينوم إلى 6 أنماط جينية من 1 إلى 6 وللتعرف على النمط الجيني للفيروس أهمية كبيرة للتنبؤ بمدى الاستجابة للعلاج ومدة المعالجة.

- خزعة الكبد تفيد في تأكيد المعلومات السريرية وتحديد درجة الأذية الكبدية.

7- المعالجة:

حديثاً يستخدم الإنترفيرون (Peglated IFN) بالمشاركة مع الريبافيرين في معالجة التهاب الكبد المزمن لمدة 24-28 أسبوع.

8- الوقاية:

1- تعقيم المجتمع حول أهمية فيروس التهاب الكبد C وطرق انتقاله. 2- تعقيم الأدوات الجراحية والواخزة واستعمال المحاقن لمرة واحدة. 3- مراقبة الدم ومشتقاته واستبعاد الوحدات الملوثة.

وبينما قد يستغرق إنتاج لقاح فعال ضد HCV سنوات عديدة، فإن الأبحاث ما تزال قائمة لجعل هذا الحلم حقيقة.

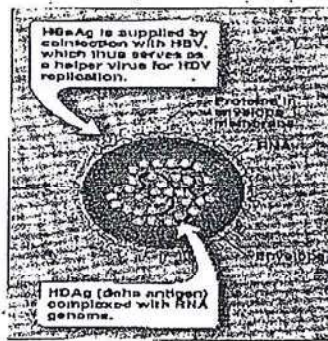
فيروس التهاب الكبد D: Hepatitis D Virus (HDV):

فيروس التهاب الكبد D يسمى عامل دلتا (Delta Agent) ويشاهد في الطبيعة مترافقاً مع فيروس التهاب الكبد B، ووجوده يزيد شدة المرض ويسبب حدوث التهاب كبد صاعق، وعند مرضى التهاب الكبد المزمن بالفيروس B يزيد خطر حدوث التشمع وسرطانة الخلية الكبدية.

1- صفات الفيروس: لا يصنف الفيروس مع أية مجموعة من الفيروسات الطبية، فهو يحتوي على جينوم مؤلف من RNA وحيد الطاق حلقي مع قطبية سالبة، يحيط به بروتين وحيد هو عبارة عن المستضد دلتا (Delta Antigen).

الفصل الرابع

فيروسات التهاب الكبد



الشكل رقم 4-4: بنية فيروس التهاب الكبد D

في الجزيئات الخامة يحاط الجينوم مع البروتينين دلتا بغلاف مؤلف من المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBsAg)، يتكاثر الفيروس ضمن نواة الخلية الكبدية حيث يستنسخ الجينوم معتمداً على أنظيمات الخلية الكبدية بمغزل عن فيروس التهاب الكبد B. الذي تتحصر مهمته بتأمين المستضد السطحي HBsAg للغلاف.

2- السراية والإمراضية:

لأنه يترافق مع فيروس (HBV) فله نفس طرق السراية والانتقال. يسبب نفس الأذيات الكبدية ولكن وجودهما معاً يسبب أذية أكبر وأشد للخلايا الكبدية.

3- التظاهرات السريرية: تشبه الإصابة بالفيروس D من الناحية السريرية الإصابة بالفيروس B، إلا أن الأعراض غالباً ما تكون أشد وخاصة في حالة الخمج المرافق Superinfection، حيث يزداد احتمال حدوث التهاب الكبد الصابع، كما قد يحدث اعتلال كبدى دماغي. وإن المشاركة بين فيروس التهاب الكبد D وفيروس التهاب الكبد B عند مرضى مصابين سابقاً بالخمج المزمن بالفيروس B هو أكثر خطورة على حياة المريض.

4- التشخيص: نفس الطرق المستخدمة لتشخيص فيروس التهاب الكبد B، حيث يتم كشف المستضد دلتا والأضداد النوعية له من نمط IgM، ويشير ذلك إلى الخمج الحاد، ويكشف الـ RNA الفيروسي بواسطة التهجين أو بالـ PCR.

5- المعالجة: لا توجد معالجة نوعية لخمج HDV.

6- الوقاية: نفس الطرق الوقائية المستخدمة في حالة التهاب الكبد الفيروسي B ويستخدم لقاح التهاب الكبد B في الوقاية من الإصابة بالتهاب الكبد D.

Hepatitis E Virus (HEV):

فيروس التهاب الكبد E:

1- صفات الفيروس:

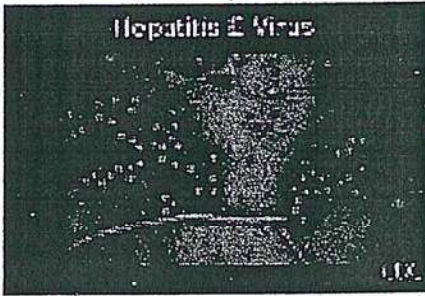
فيروس التهاب الكبد E (HEV) يصنف حالياً مع فصيلة فيروسات الكالسي Caliciviridae، وهو فيروس من فيروسات RNA وحيد الطاق ليس له غلاف ويقس 27-32 نانومتر.

2- الوبائيات والسرابة:

التهاب الكبد E واسع الانتشار عالمياً، ولكنه يكثر في المناطق المدارية والمناطق قليلة العناية الصحية، ويتوافق انتشاره مع فصل الشتاء وحدث الطوفانات الموسمية. تحدث العدوى بالفيروس بشكل أساسي بالطريق الفموي البرازي، ويمكن أن ينتقل عن طريق الدم.

3- التظاهرات السريرية:

يمتد دور الحضانة من 2 إلى 8 أسابيع، ولا تختلف الأعراض السريرية لهذا الخمج عن بقية الأخماج الكبدية، وهناك أشكال لا عرضية ولا يرقانية ولا يحدث إزمان، حيث يزول الفيروس من الجسم خلال أسابيع أو أشهر قليلة. تشاهد الأشكال الشديدة من الخمج عند الحوامل، حيث تؤدي إلى الوفاة عند 20% من الحوامل المصابات بالفيروس.



شكل رقم 4-5: شكل الفيروس E بالمجهر الإلكتروني.

4- التشخيص:

يكشف الفيروس في البراز بالمجهر الإلكتروني أو يكشف الـ RNA الفيروسي في البراز أو المصل باستخدام تقنيات الـ PCR وتكشف الأضداد في المصل باستخدام الإليزا ELISA.

5- المعالجة:

عرضية، إذ لا يوجد علاج نوعي.

الفصل الرابع

فيروسات التهاب الكبد

6- الوقاية:

التقيد بقواعد النظافة الشخصية والعامة وتأمين مياه الشرب النظيفة.

فيروس التهاب الكبد F: Hepatitis F Virus (HFV):

التهاب الكبد الفيروسي F هو شكل نادر جداً من التهابات الكبد، سببه حمج بفيروس تم اكتشافه في أوروبا الشرقية والولايات المتحدة الأمريكية والهند عام 1994 بواسطة المجهر الإلكتروني في براز بعض المرضى، حيث عزل جزيء شبيه بالفيروس كروي يقيس 27-37 نانومتر، ويحتوي على DNA مضاعف، له نفس أعراض التهاب الكبد A وأبرزها اليرقان ويعتقد أنه ينتقل بالطريق الفموي الغائطي، وليس له علاج نوعي، ولا يوجد لقاح له.

لا يتوفر حالياً فحص مصلي لكشف الحالات الحادة، إنما يمكن إجراء فحص بالمجهر الإلكتروني لبراز المرضى السلبيين للفحوصات المصلية النوعية لفيروسات الكبد الأخرى.

فيروس التهاب الكبد G: Hepatitis G Virus (HGV):

اكتشف عام 1995 وهو ينتمي إلى فصيلة الفيروسات المصفرة Flaviviridae مثل فيروس التهاب الكبد C ويحتوي على RNA خطي غير مجزأ وهو يشبه في بنيته الفيروس C (HCV).

يعتبر مسؤولاً عن 0.3% من التهابات الكبد الحادة.

طرق انتقاله هي نفس طرق انتقال فيروسات التهابات الكبد C و B، الإصابة به لوحده أقل شدة من الإصابة بفيروس C (HCV). يمكن أن يصادف تشارك بين الإصابة بـ HGV و HCV وذلك بسبب الاشتراك بعوامل الخطورة وطرق الانتقال وعندها تكون الإصابة أشد.

التشخيص يكون باستخدام (RT-PCR) وقد طورت اختبارات إلزا للكشف عن أضداد HGV. المعالجة هي نفسها المستخدمة في التهاب الكبد C (HCV).