جامعة حماه
كلية الطب البيطري

المحاضرة الثانية

إعداد

الدكتور واصف الوسوف: أستاذ مساد في قسم التشريح المرضي- كلية الطب البيطري – جامعة حماه

الأمراض الفيروسية Viral diseases

داء الكلب Rabies

أمراض الاعتلال الدماغي Encephalopathy diseases

الحمى النزلية الخبيثة Malignant catarrhal fever (MCF)

داء الكلب Rabies (رهاب الماء Hydrophobia)

داء الكلب هو التهاب حاد في الدماغ والنخاع الشوكي الفيروسي (التهاب في كلا نصفي الدماغ)، وهو ما يؤثر على جميع الحيوانات ذوات الدم الحار بما في ذلك البشر. يعتبر مرض شديد الفتك، حيث تقترب نسبة الوفيات من 100%.

ينتقل المرض عن طريق عضات الحيوانات المصابة. ينتشر المرض في آسيا وأفريقيا وأمريكا اللاتينية وفي الشرق الأوسط بين الكلاب والحيوانات البرية، وهناك العديد من الحالات التي تحدث سنوياً لدى البشر . ويُقدر عدد الوفيات البشرية الناجمة عنه بنحو 59,000 حالة سنويًا، حيث تُسجل 95% من الحالات في أفريقيا وآسيا، تُعد الكلاب المنزلية الخزان الرئيسي للفيروس وناقله.. وفي أوروبا، ينتشر داء الكلب الذي يصيب الثعالب بشكل رئيسي. يُمكن السيطرة على المرض عن طريق التلقيح.

يكون مصدر العدوى دائماً حيوان مصاب، قد ينتقل الفيروس عبر الأغشية المخاطية المتآكلة. تنقل القطط والثعالب والذئاب المرض أيضاً إلى الماشية والخيول والأغنام، التي نادرًا ما تنشرها على نطاق أوسع. تعتبر الخفافيش من الأنواع المهمة كونها من حاملي المرض ولا تظهر أعراض عليهم.

تكمن الأهمية الرئيسية لداء الكلب في قابليته للانتقال إلى البشر. يُعدّ الأطباء البيطريون أكثر عرضة للخطر.



المسبب:

يتميز فيروس داء الكلب بشكله الفريد الذي يشبه الرصاصة، وهو أحد الفيروسات الربدية Lyssavirus genus of the rhabdoviridae family ، ويبلغ طوله حوالي 180 نانومترًا وقطره حوالي 75 نانومترًا. يتكون جينوم

الفيروس من جزيء RNA أحادي السلسلة . و وهو ضعيف نسبياً يتأثر بمعظم المطهرات. ويمكن تكاثره في مزارع الأنسجة وأجنة الدجاج.

تم تسجيل الإصابة عن طريق طرق غير اللعاب. وتشمل هذه الطرق انتقال العدوى عبر الرذاذ. إلى الإنسان في المختبر. وقد حدثت حالات نادرة من داء الكلب لدى البشر من خلال تنفس الهواء في كهف كانت تعيش فيه آلاف الخفافيش.



الألية الأمراضية **Pathogenesis**:

تظهر الأعراض السريرية عادةً بعد شهر إلى ثلاثة أشهر من العدوى. تختلف فترة الحضانة بسبب عدة عوامل مثل ضراوة الفيروس وبحسب المسافة التشريحية بين موقع العضة والجهاز العصبي المركزي وقوة العضة، وكمية الفيروس المعدي في اللعاب.



بعد دخول الفيروس إلى الجسم عقب عضة الحيوانات المصابة بداء الكلب، يتكاثر الفيروس بشكل محدود في أنسجة العضلات في موضع الجرح (من أيام إلى أسابيع)، ثم يتحرر إلى خارج الخلايا بعد ذلك تصل الجسيمات الفيروسية إلى النهايات العصبية الحركية والحسية الطرفية والمستقبلات الجلدية. يُعدّ غزو الجهاز العصبي من أهم مراحل التسبب في المرض، لأن الخلايا العصبية توفر بيئة معزولة تُمكّن الفيروس من الانتشار إلى الجهاز العصبي المركزي عبر استغلال نظام النقل المحوري الرجعي للخلية المضيفة للانتقال بين النهايات العصبية إلى تجمعات الخلايا العصبية في النخاع الشوكي والدماغ. بعد دخول الفيروس إلى الأعصاب الطرفية أو القحفية، ينتشر داخل محاور الخلايا العصبية إلى خلايا القرن البطني للنخاع الشوكي بمعدل تتراوح بين 50 و100 ملم/يوم. يحدث تكاثر الفيروس أولاً في خلايا الحبل الشوكي ثم ينتشر إلى الدماغ ومنه ينتشر الفيروس في جميع أنحاء الجهاز العصبي المركزي.

يحدث انتشار طردي في نهاية المطاف (أي بعيدًا عن المركز باتجاه (الأطراف) عبر الأعصاب في جميع أنحاء الجسم إلى الأنسجة الأخرى، بما في ذلك الغدد اللعابية والقرنية واللوزتين عبر إمدادها العصبي. ويحدث تكاثر الفيروسات في الغدد اللعابية. يشكل اللعاب الملوث بالفيروس المصدر الرئيسي للعدوى. وقد وُجد الفيروس أيضاً في أعضاء أخرى كالقلب والرئتين والكليتين والجلد، إلا أنها لا تُعدّ بيئات مثالية لانتقال الفيروس بشكل طبيعي.

الأعراض

يُظهر داء الكلب مظهرين سريريين رئيسيين: داء الكلب الدماغي (الهائج) وداء الكلب الشللي (الصامت)، حيث يُشكل الأول حوالي 80% من الحالات.

يمر المرض بمراحل تطور محددة بعد فترة الحضانة حيث تظهر الأعراض الأولية والمرحلة العصبية الحادة والغيبوبة ثم النفوق. تستمر المرحلة الأولى من يومين إلى عشرة أيام، وهي غير محددة، وتشمل أعراضًا مثل الحمى والصداع والخمول، بالإضافة إلى تنميل أو ألم متكرر في موضع العضة.



يصبح الحيوان مضطرباً وشرسًا وعدواني هذا الشكل هو ما يُعرف بـ"متلازمة الكلب المسعور" الكلاسيكية. يعض الكلب أي شيء متحرك أو حتى الأشياء الجامدة مثل العصي والأشجار. يحدث صرير الفكين الشديد (أي المضغ بصوت عالٍ) يصاحبه إفراز مفرط للعاب. يتميز داء الكلب الهائج بفرط النشاط والتهيّج ورهاب الماء ورهاب الهواء وزيادة إفراز اللعاب، واضطراب الجهاز العصبي اللاإرادي. يحدث رهاب الماء عند شرب الماء، وهو تشنج مؤلم في البلعوم والحنجرة. أما رهاب الهواء فينجم عن تيارات الهواء على الوجه، فتزاد ردود فعل جذع الدماغ. وعادةً ما يؤدي توقف القلب والتنفس إلى وفاة المريض في غضون أيام قليلة.

يُسبب داء الكلب الشللي شللاً ارتخائي يتفاقم مع الوقت ويتم تشخيصها في مراحل متأخرة. يتميز هذا الشكل بالشلل المبكر للحلق وعضلات المضغ، وعادة ما يكون مصحوبًا بغزارة سيلان اللعاب وعدم القدرة على البلع وهبوط الفك السفلي شائع في الكلاب. هذه الحيوانات ليست شرسة، ونادراً ما تحاول العض. ينتشر الشلل بسرعة إلى جميع أجزاء الجسم، ويتبعه دخول المريض في غيبوبة ثم يحدث الموت.، ويبلغ متوسط مدة البقاء على قيد الحياة في داء الكلب الشللي أكثر من داء الكلب الهائج، حيث تصل إلى أكثر من أسبوعين.

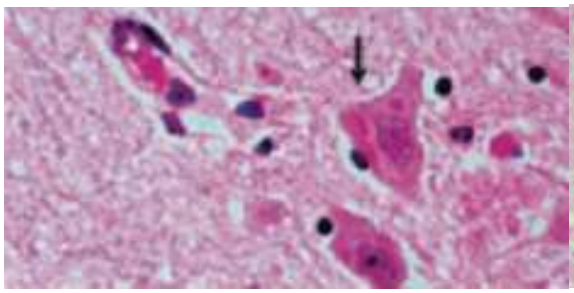
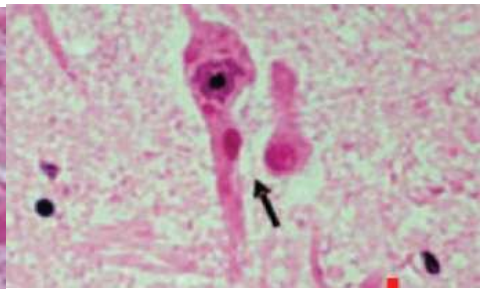
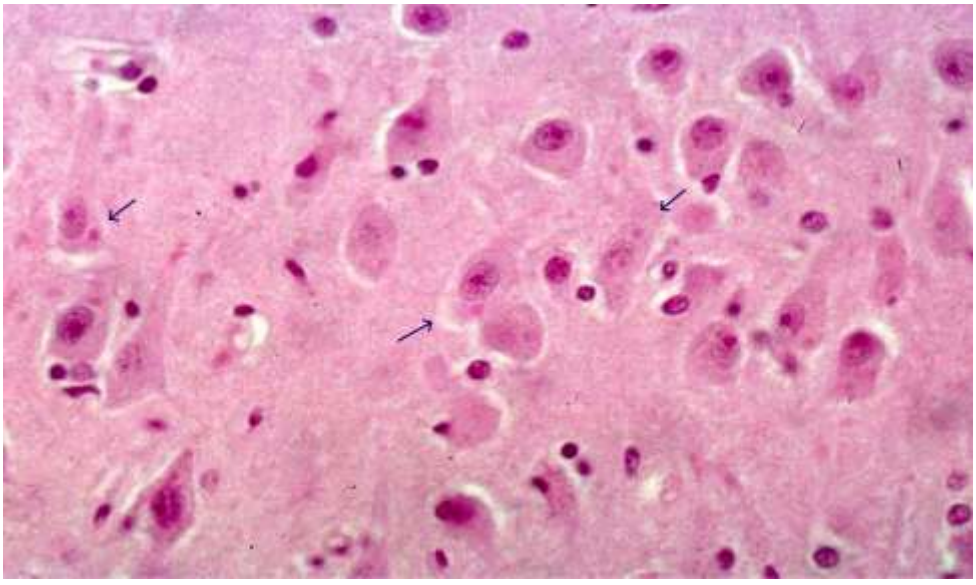
داء الكلب قاتل في أغلب الأحيان بمجرد ظهور الأعراض السريرية، ولم يتم توثيق سوى أقل من 20 حالة نجاة في جميع أنحاء العالم، وكان معظمهم قد عانوا من أعراض شديدة.

يتبع داء الكلب في الأبقار نفس النمط العام. ومن أكثر العلامات السريرية شيوعًا عند الأبقار علامة مميزة الزئير (إطلاق صرخة عميقة عالية) وقد يستمر هذا بشكل متقطع حتى قبيل الموت بقليل. تظهر على الخيول والبغال علامات هياج شديد قد يعضون أو يضربون بشراسة، وغير قابلة للسيطرة.

الآفات

لا توجد آفات ظاهرة للعيان. آفات داء الكلب مجهرية ومحدودة في الجهاز العصبي المركزي. قد لا يكون من السهل التعرف عليها باستثناء النخر المبكر للخلايا العصبية مع تكون أجسام احتوائية هيولية محددة في الخلايا العصبية المصابة. في بعض الحالات يوجد التهاب دماغي منتشر يتميز بتضخم الأوعية الدموية، تظهر عقيدات التهام الخلايا العصبية النحرة بشكل خاص في جذع الدماغ والحصين والعقدة الثلاثية التوائم.

تم اكتشاف الأجسام الاحتوائية الهيولية الكروية في عام 1903 وقد أطلق نيغري على هذه الأجسام اسم "أجسام نيغري" تتواجد في الغالب في الحصين ولكنها أكثر عدداً في خلايا بوركينجي لدى الماشية. لا تنتج بعض سلالات فيروس داء الكلب الأجسام الاحتوائية، مما يشير إلى أن أجسام نيغري ليست ضرورية لتكاثر الفيروس.

تحتوي أجسام نيغري على غشاء محدد مميز، وقد تكون محاطة بهالة ضيقة وواضحة، يتراوح قطرها من 2 إلى 8 ميكرون، يوجد واحد أو أكثر منها في الخلية العصبية، قد تكون موجودة بالكامل داخل جسم الخلية أو في التغصنات.

التشخيص:

يمكن تشخيص داء الكلب بناءً على الأعراض إذا كانت نموذجية. وينبغي عزل الحيوانات المشتبه بإصابتها بداء الكلب بسبب سلوكها غير الطبيعي إذا كان الحيوان مصابًا بداء الكلب فسوف ينفق خلال عشرة أيام. ويجب تأكيد التشخيص عن طريق الفحص المخبري.

التشخيص بعد الوفاة Post-Mortem Diagnosis:

– يُعدّ اختبار الأجسام المضادة الفلورية المباشرة (dFA) المعيار الذهبي لتشخيص داء الكلب بعد الوفاة، ويُجرى على عينة من نسيج الدماغ، وهو مُوصى به من قِبل منظمة الصحة العالمية والمنظمة العالمية لصحة الحيوان. يكشف هذا الاختبار عن المستضدات الفيروسية في عينات الدماغ باستخدام أجسام مضادة لداء الكلب مُوسومة

بالفلوريسين، وتظهر النتائج في غضون ساعات قليلة، وتتجاوز حساسية الاختبار وخصوصيته 95%. أما مواقع أخذ العينات الموصى بها فهي جذع الدماغ والمخيخ والحصين.

– الفحص نسيجي لأجسام نيغري في مقاطع الأنسجة مع النتائج متوفر خلال 48 ساعة. وعيب هذه التقنية بعدم احتواء الأدمغة على أجسام نيغري بـ 30% من الحيوانات المصابة.

التشخيص قبل الوفاة:

– يُعد التشخيص قبل الوفاة أكثر صعوبةً نظرًا لانخفاض الحمل الفيروسي وتذبذبه في الأنسجة المتاحة في المراحل السريرية المبكرة. وقد يتطلب الأمر أخذ عدة عينات وإجراء اختبارات متكررة للحصول على حساسية كافية. يُستخدم تفاعل البوليميراز المتسلسل للنسخ العكسي (PCR–RT) كأداة رئيسية للتشخيص قبل الوفاة، حيث يُمكنه تحديد وجود الحمض النووي الريبي الفيروسي في اللعاب، والسائل النخاعي، وخزعات الجلد من قاعدة العنق.

– يمكن أيضاً التشخيص عن طريق حقن معلقات الدماغ المشتبه بها في مزارع الأنسجة أو حقن الفئران.

– ظهرت في الآونة الأخيرة تقنية صباغة جديدة تعتمد على البيروكسيداز ومضاد البيروكسيداز–peroxidase anti peroxidase، ويمكن إجراؤها على الأنسجة المدمجة في البارافين في الكلاب التي يُشتبه بإصابتها بداء الكلب.





أمراض الاعتلال الدماغي
Encephalopathy diseases

مرض الرَاعُوش
مرضي سكريبي **Scrapie disease**

تعريف Introduction:

الراعوش مرض بطيء مترقي تنكسي Degenerative disease مميت، ويصيب المرض الجهاز العصبي المركزي ويؤدي لقصور وظيفي للأعصاب الحسية والحركية. فترة حضانة طويلة 2 . 5 سنوات ويسبب النفوق عادة، والشفاء نادراً ما يحدث بعد ظهور الأعراض، كما ينتقل المسبب من الأم للمواليد.

عرف مرض سكريبي في الأغنام البريطانية ودول أوروبا الغربية منذ أوائل القرن السابع. هذا المرض هو من أحد مجموعة أمراض تصيب الإنسان والحيوانات يشار إليها باعتلال الدماغ الإسفنجي المنتقل Transmissible spongiform encephalopathies (TSEs). تضم هذه المجموعة اعتلال الدماغ الأسفنجي البقري BSE ومرض الضعف المزمن Chronic wasting disease (CWD) ومرض كروتزفيلد جاكوب Creutzfeldt–Jacob disease (CJD). لا يوجد مؤشر للآن أن المرض يشكل خطراً على الصحة العامة ولا ينتقل للإنسان.

يأتي اسم مرض سكريبي ليصف تغيرات سلوك الحيوان على شكل رعاش Tremors، وحكة Rubbing شديدة لدرجة حك الحيوان جلده في الحائط أو الأشجار والأسوار فيتقصف الصوف وتتعرى مساحات واسعة من الجلد. في الحالات المتقدمة يحصل عدم تناسق المشي ثم شلل وينفق الحيوان بعد عشرة أيام إلى عدة أشهر.



العامل المسبب The causative agent:

تشير بعض التقارير أن المسبب أصغر من أصغر حمات معروفة ولم يوصف بشكل كامل، ولكن هنالك عدة مقترحات. أولها أن المسبب هو بيرون Prion (Pree–on) (جزيئات بروتينية متغيرة منطوية غير عادية تسبب العَدْوَى). والثاني أن المسبب حمات بملامح غير عادية، أما الثالث فيعتقد أن المسبب هو Virino وهو قطعة صغيرة جداً من الدنا (DNA) تعمل عمل الحمات محاطة بغطاء بروتيني مقاوم للعديد من المعقمات والظروف البيئية، حتى أنه لا تتأثر بالحرارة أو عمليات التعقيم Sterilization. يعمل الفيريون كحمة لا تحرض على تشكل مناعة محسوسة يمكن التحري عنها أو رد فعل التهابي في الأغنام والماعز.

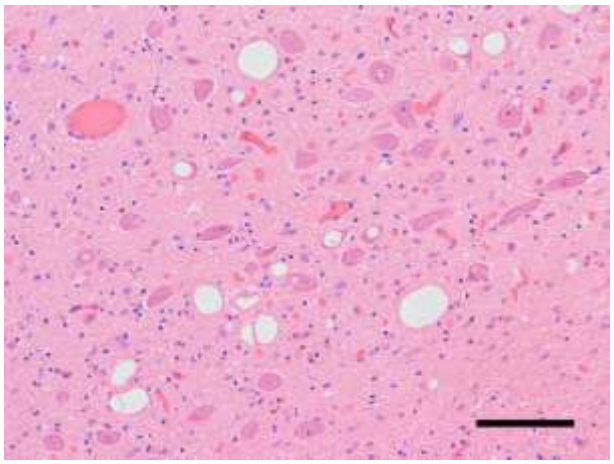
الإمراض Pathogenesis:

هنالك عدة أراء حول إمراضية الرَاعُوش، ومنها أن البريون يبقى في المرعى قادراً على الخمج لمدة 3 سنوات وتصاب الحيوانات السليمة بدخول العامل المسبب عن طريق الجلد من خلال الجروح أو السحجات، ومن المحتمل أن يخترق البريون الأغشية المخاطية للفم ثم ينتقل ليتكاثر في العقد اللمفاوية والطحال والحبل الشوكي والدماغ. ومن غير المعروف كيف يصل المسبب الجهاز العصبي بعد عدة سنوات وربما عن طريق الأعصاب المحيطية أو عن طريق الدم ثم الحبل الشوكي فالدماغ.

الأعراض التشريحية Postmortem changes:

لا يوجد تغيرات عيانية عند تشريح الحيوان بقصة حقلية بأعراض مرض سكريبي سوى مساحات واسعة من الجلد خالية من الصوف أما في الدماغ فلا يظهر أي تغيرات عيانية. مجهرياً تتوضع التغيرات في جذع الدماغ Brain stem والنخاع الشوكي وخاصة المهاد Thalamus على شكل انكماش العصبونات وتفجيها Vaculation وتضخم الخلايا النجمية وتكاثرها. الفجوات في الخلايا العصبية كبيرة ووحيدة أو صغيرة متعددة لا مركزية تدفع أجسام نيسل ومكونات الخلية الأخرى إلى أحد جوانب الخلية.

يمكن تشخيص مرض سكريبي في الحيوان الحي بأخذ خزعة من الأنسجة اللمفاوية من داخل الجفن الثالث، وهذا الاختبار معتمد في وزارة الزراعة الأمريكية. وعادة يشخص مجهرياً بفحص أنسجة الدماغ أو بالاختبارات التحري عن بروتين البريون غير العادي في أنسجة الدماغ.



التشخيص التفريقي Differential diagnosis:

يوجد العديد من الأمراض التي تعطي أعراضاً مشابهة لمرض سكريبي، لكن استخدام الأضداد الوحيدة النسيل أو متعددة النسيل لتقصي بروتين البريون Prion في المقاطع النسيجية باستخدام كيمياء المناعة النسيجية Immunohistochemistry

- التهاب الرئة المترقي Ovine progressive pneumonia
- داء الليستيريا Listeriosis
- داء الكلب Rabies

اعتلال الدماغ الإسفنجي البقري
Bovine spongiform encephalopathy

مقدمة Introduction:

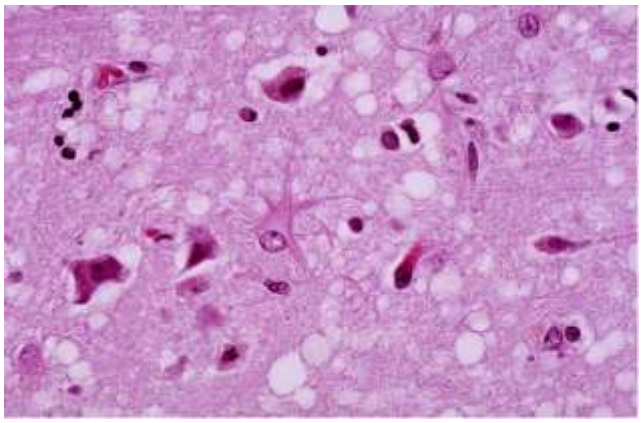
اعتلال الدماغ الإسفنجي البقري معرف باسم مرض البقرة المجنونة Mad cow وقد يطلق عليه أيضاً شكل متغير من مرض كروتسفيلد جاكوب Anew variant Creutzfeld-Jakob disease. منشأ المرض غير معروف لكن أول ما عرف المرض في بريطانيا عام 1986. فترة حضانة المرض طويلة تمتد من أربعة إلى ستة سنوات، ويعتقد أن الأبقار تخمج نتيجة تناولها أعلاف طحين لحم وعظم لأغنام مصابة بمرض سكريبي. السبب الرئيسي للاعتلال غير معروف لكن أجمع العلماء أن الأبقار تخمج بنوع من بروتين غير طبيعي سمي بالبريون Prion، وهو مقاوم للحرارة حتى 600 درجة مئوية. يتواجد البريون في كل أنسجة الجسم الحي وحتى الدم، ثم يصبح خمجي ويتراكم في الأنسجة العصبية مثل الدماغ والحبل الشوكي.



الأعراض والصفة التشريحية Clinical signs and postmortem changes:

من أكثر العلامات الحقلية للمرض عدم تناسق الحركة، بحيث تعاني من عدم القدرة على المشي أو النهوض، كما تكون الأبقار عصبية المزاج وعدوانية، وحين تظهر الأعراض على الحيوان ثم يمرض ويمرض أكثر حتى النفوق. خلال هذه الفترة من المرض يحصل قلة إنتاج الحليب وفقدان الوزن بالرغم من أن الشهية طبيعية.

مجهرياً تنحصر الآفات في المادة الرمادية حيث تظهر فجوات صغيرة في العصبونات، ومع تقدم المرض، يأخذ النسيج المظهر الإسفنجي. كما يشاهد فقدان العصبونات ودباق Gliosis ثم ضمور الدماغ، وبدون دلائل على رد فعل التهابي.



ثامناً الحمى النزلية الخبيثة

Malignant catarrhal fever (MCF)

تعريف Introduction:

هو عبارة عن مرض خمجي حاد يصيب الأبقار، وتعد الأغنام حاملة للمرض ومصابة تحت إكلينيكياً دون ظهور الأعراض عليها. يتصف المرض حقلياً بحمى (40 . 41 درجة مئوية) وقلة البيض Leukopenia وافرازات غزيرة أنفية مخاطية قيحية. من المؤشرات التشخيصية أيضاً توذم الجفون وافرازات عينية وعتامة القرنية.

إمراضياً فترة حضانة المرض من 9 . 44 يوم ليظهر المرض على شكل التهاب الأوعية الدموية العام مع التهاب العين والمنخر النزلي المخاطي القيحي وتآكلات Erosion في مخاطية الأنف والفم بالإضافة إلى التهاب العضلات والتهاب الدماغ والتهاب الجلد واعتلال العقد اللمفاوية وتضخمها.

يسبب المرض الحمات الحلئية Herpersvirus ذات دنا مزدوج وتتكاثر في أنوية الخلايا المصابة.

الحمات الحلئية وترافق الأنسجة اللمفانية والطحال والخلايا البيضاء.



الإمراض The pathogenesis:

من المعتقد أن وجود الأغنام المخموجة بشكل تحت إكلينيكي مع الأبقار بمكان واحد عامل مهم في نقل العدوى للأبقار وطريقة دخول الحمات الثوي غير معروفة. تجريبياً عند حقن الحمات في الأبقار فإنها تتجه إلى الأنسجة اللمفاوية كالعقد اللمفاوية والطحال وعقد باير المعوية، وتتكاثر الحمات في الخلايا اللمفاوية وتحطمها مما يؤدي إلى استنزاف المراكز الإنتاشية Germinal centers. يحرض هذا الاستنزاف لإنتاج خلايا لمفاوية متوسطه وكبيرة الحجم (غير ناضجة) التي تتمركز حول الشرايين والأوردة الصغيرة مسببة تنكس وبالتالي تشكيل خثرات دموية بها. هذا التغير الوعائي يمنع وصول الأغذية للأنسجة الظهارة مؤدياً إلى تنكسها أولاً Degeneration ثم نخرها. تتوسف هذه الخلايا وتترك تآكلات ظهارة مميزة.

الصفات التشريحية Postmortem lesions:

لا يوجد آفات في الحالات الحادة فعدد الإصابات في المناطق المتفرقة قليلة ولكن في المناطق الموبوءة Epizootic قد تصل نسبة الإصابة إلى 40% ونسبة نفوق 75 – 90%. معظم الآفات محصورة في المنخر وجهاز التنفس والعين والعقد اللمفانية وأقلها في الأمعاء.

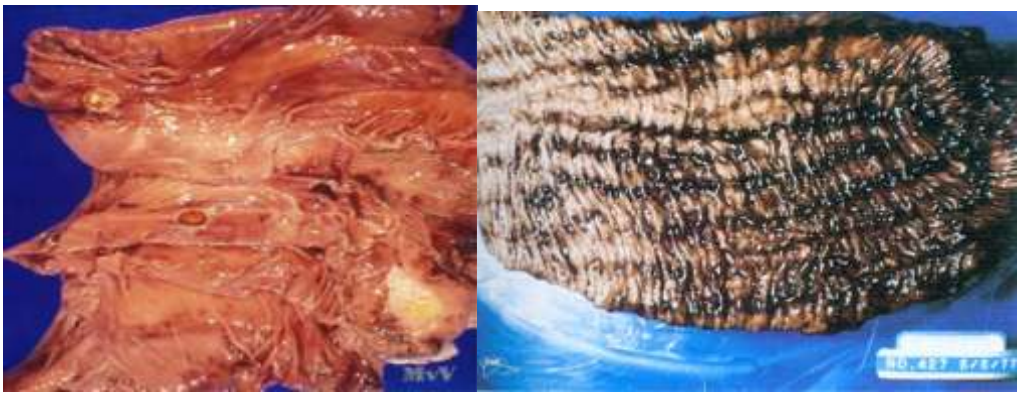
- عيانياً:

1 . الرأس: الجفون ملتصقة بسبب النضح القيحي، وعند فتحها تكون غائرة نتيجة التجفاف مع وجود عتامة القرنية وقد تتقرح لاحقاً. يتراكم على المخطم نضح التهابي يمتد إلى فتحتي المنخر الذي يحوي تآكلات غير منتظمة مغطاة بطبقة مخاطية قيحية. غالباً ما يمتد الالتهاب من الأنف إلى الجيوب جانب الأنفية والحلق والرغامى على شكل غشاء فبريني.



2 . جهاز الهضم: تنتشر التقرحات (1مم) في معظم تجويف الفم واللسان وتمتد إلى البلعوم والمريء والكرش والشبكية والمنفحة. تتوذم الأمعاء مع وجود نزف حبري وعلامات زيبرا (تخطط) في القولون.

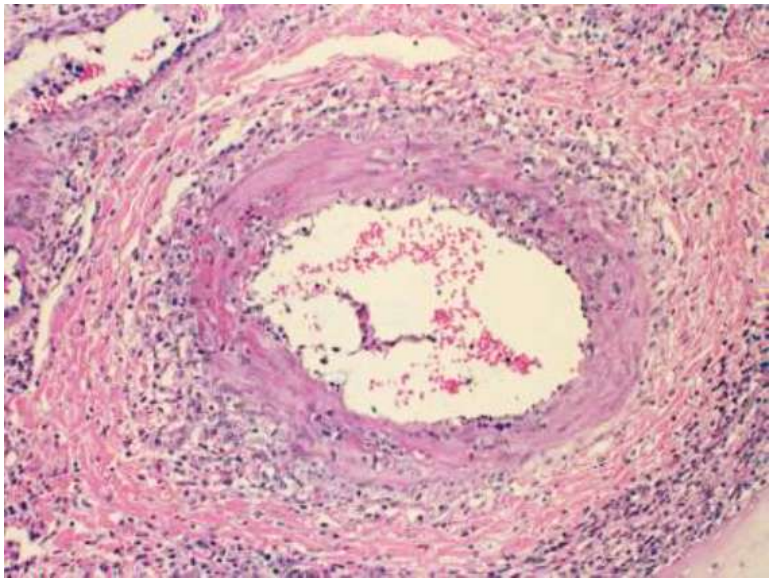
3 . الأعضاء المختلفة: يوجد بؤر بيضاء رمادية في قشرة الكلية مع تضخم الكبد والعقد اللمفانية (خاصة الرأسية).



4 . الجلد: يلاحظ احتقان الجلد الأكزيمي Eczematous مع انتصاب الشعر الرطب وتساقطه أحياناً.

- مجهرياً:

التغيرات المجهرية الأساسية عبارة عن التهاب الأوعية الدموية النخري في الأعضاء المصابة. ففي الشرينات والأوردة الصغيرة لكل هذه الأعضاء تكون الطبقة الوسطى Tunica media والطبقة الخارجية Adventitia متضخمة ومنتخرة مع تقطع بعض الألياف الكولاجينية. بالإضافة إلى ذلك يحصل ارتشاح الخلايا الالتهابية مثل البلاعم واللمفاويات والخلايا المصورية والحمضات في جدر الأوعية الدموية وحولها. أما في قشرة الكلية فالمناطق الرمادية عبارة عن تجمعات لخلايا وحيدات النواة التي تجتمع ايضاً حول المناطق البابية الكبدية. أما في الأمعاء (الدقيقة والغليظة) فهنالك توذم واحتقان النسيج تحت المخاطي مع زيادة الحمضات وهذا غير مميز للمرض.



التشخيص التفريقي:

- ✓ الإسهال الحموي البقري BVD.
- ✓ التهاب الأنف و الرغامى الخمجي البقري IBR.
- ✓ مرض اللسان الأزرق BT.
- ✓ طاعون المجترات RP.
- ✓ الحمى القلاعية FMD. تفرق الحمى القلاعية بغياب الآفات الحويصلية في الحمى النزلية الخبيثة.