

مورد نگاری

نوروبورلیوز در جریان تب راجعه و گزارش یک مورد

* اشرف توانائی ثانی^۱ MD، امین بجدی^۲ MD، سارا رستگاری^۳ MD، محمدرضا کرامتی^۴ MD

^۱ استادیار بیماریهای عفونی، ^۲ متخصص بیماریهای عفونی، ^۳ دستیار تخصصی بیماریهای عفونی، ^۴ استادیار آسیب‌شناسی

دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۸۵/۱/۲۸ - تاریخ پذیرش: ۸۵/۴/۴

خلاصه

مقدمه: تب راجعه بیماری اسپیروکتی است که توسط گونه‌های مختلف بورلیا ایجاد می‌شود. تب راجعه به عنوان یک عفونت خونی شناخته می‌شود و با حملات تب و لرز و اسپیروکتیمی مشخص می‌گردد ولی به ندرت مشاهده شده که تمایل به درگیری سیستم عصبی دارد. این گزارش با هدف معرفی یک بیمار مبتلا به نوروبورلیوز که در جریان تب راجعه تشخیص داده شده است می‌باشد.

معرفی بیمار: بیمار معرفی شده در این مقاله، خانم ۲۲ ساله افغانی است که با تابلوی بالینی مننژیت و حملات مکرر تب و لرز مراجعه در مرداد ماه ۱۳۸۴ کرده است. در اقدامات تشخیصی انجام شده، طرح مننژیت آسپتیک در بزل مایع نخاعی کمری داشته و در اسمیر خون محیطی بیمار در نوبت سوم، اسپیروکت گزارش شد. بیمار با تشخیص مننژیت در جریان تب راجعه، تحت درمان با سفتریاکسون وریدی قرار گرفت و با تجویز اولین دوز سفتریاکسون دچار واکنش جاریش هرگز هایمر شد. بیمار به مدت ۱۴ روز تحت درمان با سفتریاکسون وریدی قرار گرفت و پس از طبیعی شدن مایع مغزی نخاعی در پایان درمان، با حال عمومی خوب و بدون علائم تحریک مننژ ترخیص شد.

نتیجه گیری: در مناطق آندمیک تب راجعه در بیمارانی که با تابلوی مننژیت آسپتیک مراجعه می‌کنند، علاوه بر علل شایع آن بایستی به فکر تب راجعه نیز بود.

کلمات کلیدی: بورلیا، تب راجعه، نوروبورلیوز

* مشهد، بیمارستان امام رضا (ع)، گروه بیماریهای عفونی، نویسنده رابط - Email: atavanaii @ Yahoo.com

مقدمه

تب راجعه، بیماری اسپیروکتی است که توسط گونه های مختلف بورلیا ایجاد می شود (۱). دو شکل اپیدمیولوژیک مشخص دارد: تب راجعه اپیدمیک یا نوع شپشی و تب راجعه آندمیک یا نوع کنه ای (۲،۱). تب راجعه به عنوان عفونت خونی به خوبی شناخته شده است نه به عنوان عفونت سیستم عصبی مرکزی و در مقالات و آخرین رفرنس ها درصد عوارض عصبی تب راجعه را حدود ۳۰ - ۱۰٪ گزارش کرده اند (۳). درگیری سیستم عصبی مرکزی در نوع کنه ای ۹٪ و در نوع شپشی ۳۰٪ می باشد (۱). هدف از گزارش این بیمار که تشخیص مننژیت بورلیائی (نوروبوریوز) برای وی مطرح شد، راجعه و بخصوص نوع کنه ای (۹٪) و این که در موارد مختلف بوریوزیس مشاهده شده طی چند سال اخیر در بخش عفونی بیمارستان امام رضا (ع)، درگیری عصبی وجود نداشته است بوده است.

معرفی بیمار

بیمار خانم ۲۲ ساله افغانی (اهل کابل) می باشد که از حدود شش ماه قبل در ایران اقامت دارد. بیمار سه ماه قبل از مراجعه (در تیرماه ۸۴) به افغانستان سفر می کند و حدود دو ماه در آنجا اقامت داشته است (تیرماه و مردادماه ۸۴). در موقع مراجعه از سردرد شدید و منتشر به همراه تهوع و استفراغ از یک هفته قبل شاکی بوده و تب بالا و لرز نداشت. علاوه بر آن از کاهش وزن مختصر و کاهش اشتها نیز شکایت داشت. بیمار در معاینه تب با درجه پائین (۳۷/۵ درجه سانتی گراد) و سفتی گردنی شدید داشت، معاینه فوندوسکوپ طبیعی بوده، هپاتواسپلنومگالی، بشورات جلدی و نکته خاصی در معاینات سایر سیستم های دیگر مشاهده نشد. با توجه به سردرد شدید، تهوع و استفراغ و ردور گردنی شدید، با تشخیص احتمالی مننژیت بستری شد. به دلیل زمان نسبتاً طولانی سردرد، درخواست سیتی اسکن مغزی بدون ماده حاجب شد که طبیعی بود. پس از آن جهت بیمار بزل مایع نخاعی کمتری انجام شد و همزمان با آن سایر آزمایشات لازم درخواست شد که پاسخ آنها به صورت زیر می باشد:

در پونکسیون مایع مغزی - نخاعی: گلوکز = ۶۲، پروتئین = ۷۵، گلبولهای سفید = ۱۳۰۰، نوتروفیل = ۳۰٪، لنفوسیت = ۷۰٪، خون: گلبولهای سفید = ۷۰۰۰، پلی مورفونوکلنار: ۶۴٪، لنفوسیت = ۳۴٪، هماتوکریت = ۵۷٪ هموگلوبین = ۱۸/۷، اوره = ۱۰، کراتی نین = ۰/۸، سدیم = ۱۳۶، پتاسیم = ۴۲، قند خون = ۱۲۶. در اسمیر گرم مایع مغزی نخاعی ارگانسیم مشاهده نشد و طرح مننژیت آسپتیک برای آن مطرح شد.

در رادیو گرافی قفسه سینه نکته خاصی مشاهده نشد. و در الکتروکاردیوگرام بیمار طبیعی بود.

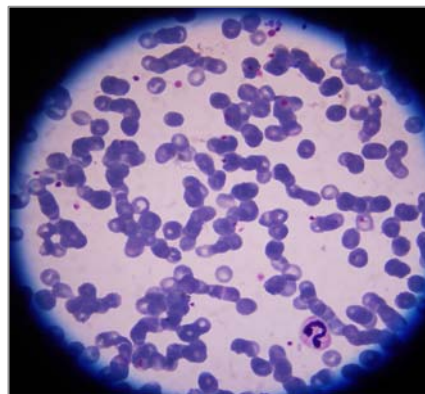
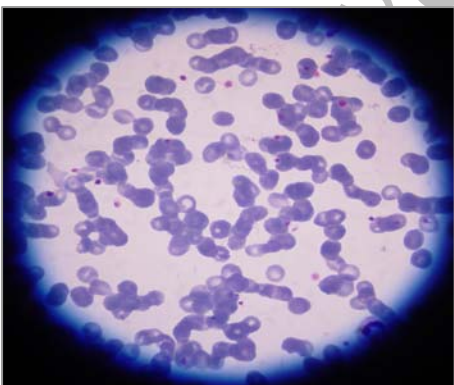
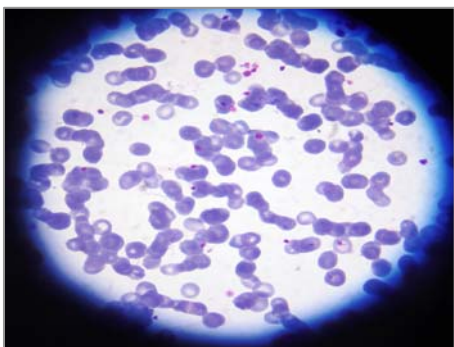
در شرح حال دقیق تری که از بیمار گرفته شد، سابقه شروع حملات تب و لرز تکان دهنده را ۲۰ روز پس از اقامت در افغانستان می داد که بنا به گفته بیمار از تیرماه ۸۴ تا مهرماه ۸۴، سه نوبت آن را تجربه کرده و هر بار حدود یک هفته و ابتدا هر روز و سپس طرح روز در میان پیدا کرده و با تشخیص بالینی مالاریا (ولی بدون انجام لام خون محیطی جهت بررسی مالاریا) در دو نوبت تحت درمان با کلروکین قرار می گیرد ولی بهبودی کامل نداشته و سومین حمله تب و لرز خود را یک هفته قبل از مراجعه به ما ذکر می کرد. جهت تکمیل بررسی ها، شمارش سلولی، سدیماناسیون در دو نوبت درخواست شد. به دلیل سابقه تب و لرز، اسمیر خون محیطی از نظر مالاریا و بورلیا انجام شد. بدلیل ازمان سردرد و با توجه به مهاجرت بیمار از منطقه آندمیک سل، بررسی از نظر نوروبورکولوز و نوروبروسولوز منطقی به نظر می رسید لذا آزمایشات سل، 2ME، رایت^۱ سرم درخواست شد و بر روی نمونه مایع مغزی نخاعی بیمار، بررسی باسیل اسید فاست به روش استوارت و TB-PCR انجام شد. به دلیل سردرد شدید و تهوع و استفراغ، جهت کاهش فشار داخل مغزی، از سرم مانیتول ۲۰٪ استفاده شد. با توجه به مطرح شدن مننژیت آسپتیک، حال عمومی بیمار و طرح لنفوسیت در مایع مغزی نخاعی، جهت درمان بیمار آنتی بیوتیک شروع نشد و در

¹ PPD Test, 2ME, Wright

مایع مغزی نخاعی نیز، نتیجه منفی داشت. اسمیر خون محیطی بیمار از نظر مالاریا و بوریلیا در دو نوبت منفی شد ولی با توجه به گزارش آزمایشگاه مبنی بر اشکال غیرطبیعی گلبولهای سفید خون، توصیه به درخواست مجدد اسمیرخون محیطی شد. پس از چهار روز دریافت مسکن و سرم مانیتول، علائم تحریک منتهز در بیمار تخفیف یافت. در ابتدا تصور می شد که بیمار مبتلا به مننژیت ویرال می باشد تا این که سدیمانتاسیون مساوی ۴۸ گزارش شد و در حین بررسی لام خون محیطی (با رنگ آمیزی گیمسا)، اسپیروکت گزارش شد (شکل ۱).

ابتدای بستری تا آماده شدن سایر نتایج آزمایشات، فقط تحت درمان حمایتی (مسکن و سرم مانیتول) قرار گرفت. نتایج آزمایشات بعدی به شرح زیر می باشد: گلبولهای سفید = ۶۲۰۰، هموگلوبین = ۱۲/۶ گرم در دسی لیتر، هماتوکریت = ۳۸٪، منفی = 2ME، رایت = منفی، سی راکتیو پروتئین = منفی، PPD = منفی، استریل = B/CX₂، MCHC = ۳۲، MCV = ۲۹، MCV = ۹۰، ۱۶۶۰۰۰، p = ۴۷٪، لنفوسیت = ۳۵٪، منوسیت = ۱۴٪، ائوزینوفیل = ۲٪، بازوفیل = ۱٪، RDW = ۱۳/۱.

در بررسی مایع مغزی نخاعی از نظر باسیل اسید فاست به روش استوارت، ارگانسیم مشاهده نشد. بررسی TB-PCR در



شکل ۱ - اسمیر خون محیطی بیمار مورد مطالعه

بیماری، بیمار با تشخیص بوریلیوز تحت درمان با سفتریاکسون وریدی قرار گرفت. حدود یک ساعت و نیم پس از شروع اولین دوز سفتریاکسون، بیمار دچار حمله تب بالا (۴۰°C)، لرز شدید، ابتدا فشارخون بالا و سپس پایین افتادن فشارخون شد (واکنش جاریش - هرگز هایمر). که با اقدامات

با توجه به این دو یافته، تشخیص بوریلیوز برای بیمار مطرح شد. بیمار مجدداً تحت بزل مایع مغزی نخاعی قرار گرفت و مایع مغزی نخاعی بیمار در دو نوبت از نظر بوریلیا (با رنگ آمیزی گیمسا) بررسی شد که نتایج منفی داشت. با توجه به درگیری سیستم عصبی مرکزی به صورت مننژیت در حین

علائم عصبی شامل: آنسفالوپاتی، آنسفالیت، مننژیت، همی‌پلژی، درگیری اعصاب کرانیال از جمله پارالزی عصب فاسیال، آفازیا، آتاکسی، و علائم عصبی روانی نیز در تب راجعه کنه‌ای و شپشی گزارش شده است. یک مورد میلیت ترانسورس در یک بیمار با تب راجعه نوع شپشی^۲ در ایران گزارش شده است (۳).

علائم مانیا و افزایش فعالیت حرکتی در برخی بیماران مبتلا به تب راجعه نوع کنه‌ای^۳ در ایران و آفریقای غربی گزارش شده است (۳). مننژیسموس و سردرد شدید به طور شایع با تب راجعه نوع شپشی گزارش شده ولی یک مورد از عفونت با بورلیا در مایع مغزی نخاعی بیمار مبتلا به تب راجعه نوع شپشی دیده شده است (۳). در بررسی که در شهرستان زنجان (از سال ۷۷ - ۱۳۷۰) بر روی علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی تب راجعه، انجام شده بود، تمامی کودکان مبتلا دچار تشنج شده بودند ولی موردی از مننژیت گزارش نشده بود (۵). در مطالعه دیگری در شهرستان قزوین (از سال ۷۵ - ۱۳۷۲) بر روی علائم بالینی و بررسی اپیدمیولوژی بیماری تب راجعه، شایع ترین علت مراجعه، تب بالا بوده و موردی از درگیری عصبی گزارش نشده است (۶).

در مقاله‌ای آمده است که برخی از انواع بورلیا که تب راجعه نوع کنه‌ای را سبب می‌شوند، عصب دوست^۴ هستند. یافته‌های بالینی که از این نتیجه‌گیری حمایت می‌کنند، مشاهده علائم عصبی به طور نادر در طی تب راجعه، نشان دادن مستقیم اسپیروکت در سیستم عصبی مرکزی و شکست بسیاری از درمان‌های آنتی بیوتیکی که نفوذ خوبی به سد خونی مغزی ندارند، می‌باشند (۳). تشخیص قطعی تب راجعه براساس نشان دادن بورلیا در خون محیطی بیماران تب دار می‌باشد. ولی ارگانسیم به ندرت در مرحله بدون تب دیده می‌شود (۱). بیمار فوق نیز در زمان مثبت شدن لام خون محیطی از نظر بورلیا، تب بالا نداشت (T: ۳۷/۵ °C).

حمایتی و اکسیژن‌تراپی کنترل شد. بیمار ۱۴ روز تحت درمان با سفتریاکسون وریدی با دوز ۲ گرم هر ۱۲ ساعت قرار گرفت و همان طور که انتظار می‌رفت، حمله دیگری از واکنش جاریش هرگز هایمز نداشت. در انتهای درمان بیمار مجدداً تحت پونکسیون کم‌ری قرار گرفت که پاسخ آن به صورت زیر می‌باشد:

قند = ۴۴، قند همزمان خون = ۸۵، پروتئین = ۳۰، گلبولهای سفید = منفی.

بیمار با حال عمومی خوب، بدون علائم تحریک مننژ، بدون سردرد، تهوع و استفراغ و با طبیعی شدن مایع مغزی نخاعی ترخیص شد.

بحث

تب راجعه بیماری اسپیروکتی است که توسط گونه‌های مختلف بورلیا ایجاد می‌شود (۱) و دو نوع اپیدمیولوژیک دارد: تب راجعه اپیدمیک یا نوع شپشی که در شرایطی مانند جنگ و قحطی ایجاد می‌گردد و تب راجعه آندمیک یا نوع کنه‌ای که به صورت موارد تک‌گیر مشاهده می‌شود (۱، ۳، ۴).

تب راجعه نوع شپشی اغلب همراه با یک بار عود می‌باشد و حالیکه نوع کنه‌ای با عودهای مکرر همراه است (۱). بیمار معرفی شده دچار حملات متعدد تب و لرز (سه نوبت) بوده و در شرایط بهداشتی مناسبی قرار داشته، در ضمن مورد دیگری در اطرافیان او دیده نشده بود، لذا بیشتر با نوع کنه‌ای مطابقت دارد.

مشخصه بالینی تب راجعه دو یا بیشتر از دو حمله تب و لرز و علائم سیستمیک مانند سردرد و میالژی می‌باشد که تب بیمار با دوره‌های بهبودی جایگزین می‌شود (۳). در بیمار فوق نیز این مسئله صادق بود. در ابتدا برای بیمار مالاریای مقاوم به کلروکین (با توجه به سفر به افغانستان) نیز مطرح می‌شد. ولی فواصل بهبودی طولانی در بین حمله‌های تب و لرز، با آن مغایرت داشته و در ضمن علائم مننژیت و طرح مایع مغزی نخاعی بیمار حاکی از مننژیت آسپتیک بود که با مالاریا مغایرت داشت.

² Louse - borne relapsing fever

³ Tick - borne relapsing fever

⁴ Nrecurrentis Borrelia

تقریباً در حد طبیعی بود و طرح مننژیت لنفوسیترا داشت که در جریان بورلیوزیس مشاهده می شود.

و در مجموع با توجه به مشاهده اسپروکت (بورلیا) در اسمیر خون محیطی، وجود علائم تحریک مننژ و تغییرات مایع مغزی-نخاعی به صورت فوق و رد سایر تشخیص های افتراقی تشخیص نوروبورلیوزیس، برای بیمار ما قطعی می شود.

برخلاف بیماری لایم (توسط بورلیا بورگدورفری ایجاد می شود) که شایع ترین روش تشخیصی آن بررسی ایمونواسی برای آنتی بادی می باشد، آزمایشات سرولوژیک برای تب راجعه، به طور وسیعی در دسترس نبوده و قابل اعتماد نمی باشند (۳). ضمناً در مواردی که تشخیص بیماری تب راجعه از بیماری لایم از نظر اپیدمیولوژیک و بالینی مقدور نمی باشد، بررسی واکنش زنجیره پلی مرز برای ژن فلاژلین^۶ استفاده می شود (۳، ۷). در صورتی که علائم و نشانه های مننژیت یا آنسفالیت یا این که علائم بالینی یا رادیولوژیک افزایش فشار داخل مغزی وجود داشت، انجام بزل مایع مغزی نخاعی در تب راجعه لازم است (۳).

تعداد سلول و پروتئین بالا در مایع مغزی نخاعی، معمولاً اندیکاسیون استفاده از آنتی بیوتیک وریدی مانند پنی سیلین-جی، سفوتاکسیم یا سفتریاکسون برای ۱۴ روز یا بیشتر را دارد (۳، ۱).

در این بیمار نیز از سفتریاکسون وریدی با دوز ۲ گرم هر ۱۲ ساعت برای ۱۴ روز استفاده کردیم. بیمار همراه با تجویز اولین دوز آنتی بیوتیک وریدی دچار حمله تب بالا (C: ۴۰ °T)، لرز تکان دهنده، ابتدا فشارخون بالا و سپس فشارخون پائین شد که همان واکنش جاریش-هرگز هایمر^۷ می باشد.

به نظر می رسد این واکنش یک نوع تشدید یافته حمله بیماری، در افراد درمان نشده است و در فرم شپشی تب راجعه که با پنی سیلین درمان می شود، شدیدتر است (۱، ۸). همچنین درصد قابل ملاحظه ای از بیماران مبتلا به نوع کنه ای تب راجعه دچار این واکنش می شوند. این واکنش همراه با لرز شدید،

اسپروکت در ۷۰٪ موارد با استفاده از میکروسکوپ با زمینه تاریک در اسمیر رنگ آمیزی نشده خون و یا در لام نازک و ضخیم اسمیر رنگ آمیزی شده به روش رایت یا گیمسا، قابل رویت می باشد. رنگ آمیزی آکریدین-اورنج^۵ و استفاده از میکروسکوپ فلئوئورسانت، شانس تشخیص را بالاتر می برد (۱). در بیمار ما اسپروکت در لام خون محیطی رنگ آمیزی شده به روش گیمسا مشاهده شد و بدین صورت تشخیص بورلیوزیس برای او قطعی شد (۱).

لکوسیتوز و افزایش سدیمانتاسیون در جریان بورلیوزیس شایع است (۱)، که در بیمار فوق نیز سدیمانتاسیون مساوی دیده شد.

درگیری عصبی در بیماری تب راجعه با حضور یک یا بیشتر از یکی از موارد زیر قطعی می گردد:

علائم و نشانه های التهاب مننژ، مانند مننژیتسموس یا درگیری پارانشیم مغز.

علائم و نشانه های مشخصه اختلال عمل حسی یا حرکتی، اعصاب مغزی، ریشه های نخاعی یا اعصاب محیطی.

تغییرات مایع مغزی نخاعی، به خصوص تعداد گلبول سفید بالاتر از ۵ عدد یا پروتئین بالاتر از ۰/۴۵ گرم در دسی لیتر در مایع مغزی نخاعی بیمار

پیدا کردن اسپروکت در مایع مغزی نخاعی یا بافت مغز.

شواهد التهاب مننژ یا پارانشیم مغزی در بررسی آسیب شناسی.

اختلالات عصبی روانی که ارتباطی به تب بیمار نداشته باشد (۳).

در درگیری مننژ در جریان بورلیوزیس، پلئوسیتوز مایع مغزی نخاعی در حد ۲۲۰۰-۵ سلول در میلی متر مکعب بوده، افزایش پروتئین تا حد ۱۶۰ میلی گرم در دسی لیتر و قند آن در حد طبیعی می باشد (۱). در بیمار فوق تعداد سلول مایع مغزی نخاعی ۱۳۰۰ سلول در میلی متر مکعب با ارجحیت لنفوسیت (۷۰٪)، پروتئین کمی بالا (۷۵ میلی گرم در دسی لیتر) و قند آن

⁶ Flagellin gene

⁷ Jarisch - herxheimer

⁵ Acridine-Orange

می دهد (۹). بیمار فوق نیز با بروز این واکنش، توسط اکسیژن درمانی، آمپول هیدروکورتیزون وریدی و استامینوفن کنترل شد و همان طور که انتظار می رفت در دوره های بعدی تجویز آنتی بیوتیک، این واکنش تکرار نشد.

نتیجه گیری

بنابراین به نظر می رسد در مناطق آندمیک تب راجعه در بیمارانی که با تابلوی منتهی آسپتیک مراجعه می کنند، علاوه بر علل شایع آن مانند ویروس ها، بایستی به فکر تب راجعه نیز بود. همچنین احتمال بروز واکنش جاریش- هرگز هایمر در حین درمان، بایستی مدنظر قرار گیرد.

افزایش درجه حرارت بیمار، لکوپنی و ابتدا هیپرتانسیون و سپس هیپوتانسیون می باشد که ظرف ۲ ساعت از شروع درمان، آغاز می شود و مقارن با از بین رفتن اسپیروکتمی برطرف می شود (۱، ۹).

واکنش جاریش هرگز هایمر با افزایش گذرا در IL-6, TNF- α , و IL-8 همراه می باشد و با تجویز قبل از درمان آنتی بادی Anti TNF- α (که در حال حاضر در ایران موجود نمی باشد) قابل پیشگیری است و تجویز قبل از درمان هیدروکورتیزون موثر نمی باشد (۱). ولی چنانچه هیدروکورتیزون و استامینوفن در همان زمان تجویز آنتی بیوتیک، استفاده شود، حداکثر دمای بدن را کاهش



References:

- 1- Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Borrelia Species (Relapsing fever)*. In: Kyu Y R, Warren D, Johnson J. Principles and practice of infectious disease. 6th ed. Polizzano F; 2005. Vol. 4. 2795 – 2797.
- 2 - Pichon B, Rogers M, Egan D, Gray J. Blood - meal analysis for the identification of reservoir hosts of tick - born pathogens in Ireland. *Vector Born Zoonotic Dis* 2005 summer; 5(2): 172 - 180.
- 3- Cadavid D, Barbour A. Neuroborreliosis during relapsing fever: review of the clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in humans and experimental animals. *CID J*. 1998 Jan; 151 - 160.
- 4- Goldman L, Ausiello D. Relapsing fever. In: Hughes M, Perti W: Cecil textbook of medicine. 22th ed. Murphy K; 2004. Vol.2. 1933 - 1934.
- ۵- قوامی، ب. مقدم زرنندی ر. ع: علایم بالینی و یافته های آزمایشگاهی بیماری تب بازگرد آندمیک در شهرستان زنجان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان، ش ۳۰ - ۳۱ (بهار و تابستان ۱۳۶۹): ۲۹.
- ۶- محمدزاده، ق. قریشی، ق: تب راجعه در کودکان مرکز آموزشی درمانی قدس قزوین (۷۵ - ۱۳۷۲). مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین، سال اول. ش ۱ (دوره جدید): ۳۸.
- 7- Brahim H, Perrier - Gros - Claude JD, Postic D, Baranton G, Jambou R. Identifying relapsing fever borrelia , Senegal. *Emerging infectious diseases*. 2005 Mar; Vol.11.No.3 474 - 475.
- 8 - Negussie Y, Remick DG, Deforge LE, Kunkel SL, Eynon A, Griffin GE. Detection of plasma tumor necrosis factor, interleukins 6, and 8 during the jarisch - herxheimer reaction of relapsing fever. *J Experimen Med* Vol. 175, 1992: 1207 - 1212.
- 9 - L Kasper D , S Fauci A , longo D , Braunwald E , L Hauser S , Jam16 th ed eson J. Relapsing fever. In: T Dennis D, B Hayes E. Harrison,s Principles of Internal Medicine .16 th.ed . Randolph T; 2005. Vol.1.991 - 994.