

علم الطفيليات Parasitology (ب 306)

Blood & Tissue Flagellates

و من اهم الامثلة عليها هو جنس اللشمانيا *Leishmania* و هي نوعين:

➤ اللشمانيا الجلدية Cutaneous leishmaniasis

➤ اللشمانيا الاحشائية Visceral leishmaniasis

1. اللشمانيا الجلدية Cutaneous leishmaniasis

و التي يحدثها ما يسمى بمعقد الـ *Leishmania tropica complex* و الذي يحوي على انواع اهمها :

1. *Leishmania tropica*

2. *Leishmania major*

يصيب هذين النوعين الانسان و بصورة عامة يسمى المرض الناتج عن الاصابة

➤ بالبترة الشرقية oriental sore

➤ حبة بغداد Baghdad boil

➤ Delhi boil

➤ اللشمانيا الجلدية cutaneous leishmaniasis

اما المضائف الخازنة فهي الكلاب و القوارض ، تنتشر الاصابة بهذين النوعين في غرب و وسط افريقيا و اسيا و الهند و روسيا و ايران .

يمتلك هذين النوعين نفس دورة الحياة و نفس الاعراض السريرية

الشكل و دورة الحياة Morphology & Life Cycle

دورة الحياة تكون متشابهة في كل اجناس طفيلي اللشمانيا . تبدأ دورة الحياة بلسعة حشرة ذبابة الرمل Sand fly من جنس *Phlebotomus papatasi* للانسان حيث تعتبر الحشرة هنا مضيفا متوسطاً و تقوم بحقن الطور المعدي بعد لسعها للانسان و هو طور Promastigote الذي يكون انبوبي الشكل ذو نواة وسطية و سوط امامي ، و حال دخول هذا الطور الى الدم المحيطي للانسان يدخل الى خلايا النظام الشبكي البطاني الوعائي reticuloendothelial system أي macrophage و يتحول الى طور اخر هو amastigote الذي يكون كروي الشكل و يعيش داخل الخلايا ، حيث يتكاثر هذا الطور بالانشطار الثنائي الى ان تصل اعداد الطفيلي الى حد يفوق تحمل الخلية البلعمية macrophage المصابة حيث تنفجر هذه الخلية محررة اعداد كبيرة من طور amastigote الذي يحتل خلايا macrophage جديدة ، و عندما تلسع الحشرة انسان مصاب و تأخذ وجبة الدم الحاوي على amastigote يتحول هذا الطور داخل الحشرة خلال (3 – 4) ايام الى طور promastigote ثم يتضاعف هذا الطور في المعى الاوسط للحشرة mid gut ثم يتحرك نحو البلعوم pharynx و اخيرا الى الغدد اللعابية و عندها تصبح الحشرة معدية أي جاهزة لنقل العدوى و هكذا تعاد دورة الحياة .

الامراضية Pathogenesis

الامراضية للنوعين تكون متشابهة حيث عندما يتقدم الـ promastigote نحو البشرة dermis و بعد دخوله الى macrophage و تحوله الى طور amastigote و تكاثره داخل macrophage و كل ذلك يؤدي الى انفجار macrophage و خروج الطفيلي و احتلاله خلايا جديدة و بعدها فان اعداد كبيرة من هذه الخلايا تكون في المنطقة المصابة . بعدها تتكون عقدة موضعية nodule بسبب تفاعلات تكوين الورم الحبيبي بعدها يتكون تقرح ulcer و الذي يبدأ عندما يقل او يثبط compromised تجهيز الدم للمنطقة بواسطة التحطيم المحث من قبل الطفيلي . تبدأ الافة الالتهابية lesion بشكل تنخر في الوسط و الحافات تكون حاوية على macrophage المحتملة مترشحة مع غيرها من الخلايا مثل plasma cells و

giant cells . و عموماً فإن الافة تبدأ بهيئة بقعة او لطخة macula ثم بهيئة بثرة papule ذات مركز مرتفع و حافات مغطاة بالبشرة epidermis ، .

• *L. tropica*

- تسبب المرض المزمن chronic disease
- تكثر الاصابة بها في المناطق الاكثر كثافة بالسكان أي الحضرية urban
- الافة تكون جافة و تبقى لأشهر او سنة.
- ان الاصابة او المرض يسمى اللشمانيا الجلدية الجافة المدنية Dry or Urban cutaneous leishmaniasis
- ان عملية الشفاء تستغرق فترة اطول أي اكثر من سنة لانها تمتد الى الانسجة العميقة ، و ان الاصابة عادة ما تكون في الوجه و ان التقرح يحدث بعد عدة اشهر
- فترة الحضانة شهرين – ثلاثة سنوات .

• *L. major*

- فتسبب المرض الحاد acute disease
- هذا النوع يكثر في المناطق الاقل كثافة بالسكان أي الريفية rural
- الافة تكون رطبة .و الشفاء يتم خلال ستة اشهر ، و لا تمتد هنا الاصابة الى الانسجة العميقة و تحتوي الـ macrophage هنا على عدد قليل من amastigote أي ان التقرح هنا لا يمتد الى الانسجة او الاغشية المخاطية
- يسمى المرض الناتج باللشمانيا الجلدية الريفية الرطبة Wet or Rural cutaneous leishmaniasis و الاصابة هنا تحدث في الاطراف السفلى
- فترة الحضانة هنا اقصر و اقل فترة هي اسبوعين .

التشخيص Diagnosis

يتم التشخيص للنوعين السابقين للشمانيا بأخذ مسحة من منطقة الجلد المصاب بالقشط و عادة ما تكون من حافات الحبة او البثرة و من ثم تصبيغها بالـ Giemsa stain و البحث عن amastigote

العلاج Treatment

يستخدم Pentostam و الذي يكون اقل سمية من Pentavalent antimonial compound

2. اللشمانيا الاحشائية Visceral leishmaniasis

Leishmania donovani

اكتشف هذا الطفيلي من قبل العالم William Leishman سنة 1900 في مسحة طحال جندي توفي بحمى في منطقة Dum – Dum و سمي المرض محلياً بالـ Dum – dum fever او Kala – azar أي الحمى السوداء black fever اما العالم Charles Donovan فوجد نفس الطفيلي سنة 1903 في خزعة طحال biopsy لذلك سمي الطفيلي تيمناً باسم العالمين . و تسبب الاصابة بهذا الطفيلي مرضاً يدعى باللشمانيا الاحشائية visceral leishmaniasis او Dum – dum fever او Kala – azar او death fever او tropical splenomegaly ، وقد اكتشف حديثاً ان هناك عدد من الانواع المسببة للشمانيا الاحشائية اضافة الى *L. donovani* و تختلف من الناحية البايوكيميائية و السريرية و في مناطق انتشارها و هي *L. infantum* و *L. chagasi* و تسمى جميعها *L. donovani complex* .

الشكل و دورة الحياة Morphology & Life cycle

لا يمكن تمييز amastigote و promastigote لهذا النوع عن بقية أنواع اللشمانيا اعتماداً على المظهر حيث ان طور الـ amastigote يعيش في خلايا النظام الشبكي البطاني reticuloendothelial system للاحشاء مثل الكبد و الطحال و الامعاء و العقد اللمفاوية المساريقية و نخاع العظم كما يوجد طور amastigote ايضاً قرب كل انسجة و سوائ الجسم . اما دورة الحياة هنا فتكون مشابهة للشمانيا الجلدية عدا كونها تتواجد في الاحشاء .

الامراضية Pathogenesis

سريرياً تكون الاصابات ما بين عديمة الاعراض الى الشديدة ، فترة حضانة المرض من 10 ايام الى اكثر من سنة لكنها عادة ما تكون (2 - 4) اشهر .
تبدأ الاصابة بعد لسعة الحشرة و حقن طور Promastigote في الدم . و المرض عادة يبدأ بحرارة متدرجة ثم يتبعها فقر دم anemia ثم انتفاخ البطن خاصة في منطقة الكبد و الطحال ثم الموت في الحالات التي لم يتم معالجتها خلال (2 - 3) سنة . و في بعض الاحيان تكون الاعراض حادة تصل الى رعشة و حرارة و الموت يحدث خلال (6 - 12) اشهر و من الاعراض و التداخلات الاخرى هو النزف و الادمة في الوجه و النزف في الاغشية المخاطية و صعوبة التنفس و الاختناق ، و ان سبب الموت الآني يكون بسبب الاحتلال من قبل الطفيلي المتكاثر و التي لا يستطيع الجسم محاربتها ، و نتيجة لاصابة خلايا ال-macrophage للكبد و الطحال و نخاع العظم و تحطيمها و اصابة غيرها و هي من الاعضاء المنتجة للدم ولذلك يكون عليها تعويض النقص الحاصل فيها و كذلك فرط التنسج hyperplasia فيحصل انتفاخ ينتج عنه ما يسمى بانتفاخ الكبد و الطحال hepatomegaly او splenomegaly .

التشخيص و العلاج Diagnosis & Treatment

التشخيص هنا يعتمد على ايجاد طور amastigote في الانسجة و الافرازات ، و التشخيص عن طريق مسحات من الدم و الانف و نخاع العظم و غيرها من الانسجة .

العلاج يكون باستخدام Pentostam أي العلاج يكون مشابه لعلاج اللشمانيا الجلدية
 عدا انه يقترح هنا فترة علاج تستمر لـ 28 يوم بدلاً من 20 يوم .

Trypanosoma

هذا الجنس يضم طفيليات تصيب معظم او كل اصناف الفقريات و معظمها يعيش في
 الدم و السوائل النسيجية و حتى الانسجة مثل *T. cruzi* و تقسم الـ Trypanosomes الى
 مجموعتين اعتماداً على تطور الطفيلي في الحشرة الناقلة حيث اذا كان النوع يتطور في الجزء
 الامامي من القناة الهضمية يقال بأنه يعود الى مجموعة Anterior station او انها تسمى
 Salivaria ، واذا كان النوع يتطور في المعى الخلفي للمضيف اللاقري يقال بأنه يعاني
 تطوراً يسمى Posterior station او Stercoraria .

1. Anterior station :Salivaria

African Trypanosomiasis

Trypanosoma brucei

يوجد لهذا النوع ثلاث من تحت النوع هي :

1. *Trypanosoma brucei brucei*

2. *Trypanosoma brucei gambiense*

3. *Trypanosoma brucei rhodesiense*

و جميعها متماثلة مظهرياً لكنها تختلف في اصابتها لانواع مختلفة من المضائف و تسببها
 بتأثيرات مرضية مختلفة نوعاً ما.

1. *Trypanosoma brucei brucei*

يصيب هذا الطفيلي الابقار و الجمال و الخنازير في افريقيا بينما لا يصيب
 الانسان و ذلك لانه يثير استجابة مناعية متمثلة بتأثير المتمم complement على
 الطفيلي وبالتالي موت الطفيلي و مسبباً مرضاً يعرف بالـ nagana

Trypanosoma brucei gambiense .2

تسبب الاصابة بها مرضا يسمى مرض النوم المزمن chronic sleeping sickness و توجد الاصابة غرب و وسط افريقيا و الحشرة الناقلة لهذا المرض هي Tse – tse fly من نوع *Glossina palpalis* و الذي يعني الذبابة المحطمة للاغنام و الماشية باللغة الافريقية .

الشكل و دورة الحياة Morphology & Life cycle

تبدأ دورة الحياة عندما تلسع ذبابة Tse-tse الانسان الذي يحتوي دمه على trypomastigote الذي تمتصه الحشرة و يذهب للنهاية الخلفية للمعي الاوسط حيث يتضاعف في المعى الاوسط للحشرة لمدة عشرة ايام و في نهاية هذه الفترة فان هذا الشكل الانبوبي المنتج يهاجر للمعي الامامي بحيث يبقى لمدة (12 – 20) يوم ثم يهاجر بعدها للمقدمة نحو المرئ و البلعوم و ثم تدخل الغدد اللعابية و فيها يتحول الى طور epimastigote و الذي يكون مغزلي الشكل و نواته تقع بالقرب من الناحية الامامية و ال-kinetoplast تقع بين النواة و النهاية الامامية للجسم . هذا الطور يكون اما متصلاً بخلايا الجسم او حراً في الجزء الحشوي lumen و بعد عدة اجيال يتحول الى طور metacyclic trypomastigote و الذي يكون طور صغير منتفخ stumpy يفقد السوط الحر و هو الطور المتواجد في الحشرة و المعدي للانسان بحيث عندما تتغذى الحشرة على دم الانسان تنتقل الالاف من هذا الطور المعدي الى دم الانسان خلال لسعها له .

و في المضيف الفقري او الانسان يتضاعف الطفيلي الى طور trypomastigote و الذي يكون مغزلي الشكل ذو نواة وسطية و kinetoplast بالقرب من نهاية الجسم و ينطلق منها السوط أي من الخلف الى الامام و الذي يتضاعف في الدم و اللمف و في حالة مرض النوم الافريقي المزمن فان الطفيلي يحتل الجهاز العصبي المركزي CNS و يتضاعف به عن طريق الانشطار الثنائي و يدخل الفراغات بين خلايا الدماغ ، و بصورة عامة تشمل دورة الحياة في المضيف الفقري ثلاثة اشكال و هي الشكل الاسطواني المعروف ب slender trypomastigote و الحاوي على سوط حر طويل ثم الشكل الوسطي intermediate trypomastigote و اخيراً الشكل القصير stumpy trypomastigote و الذي لايملك سوطاً حراً و كلها تمتلك kinetoplast كبيرة في نهاية الجسم او قرب النهاية الخلفية للجسم .

الامراضية Pathogenesis

في المضيف الفقري يعيش الطفيلي في الدم و العقد للمفاوية و الطحال و سائل النخاع الشوكي و هو لا يحتل او يعيش داخل الخلايا لكن يعيش في فراغات النسيج الرابط للعديد من الاعضاء و فراغات النسيج الشبكي للطحال و العقد للمفاوية و كذلك تتواجد في الاوعية للمفاوية .

و عموماً فان الاصابة في حالة المرض المزمن او الحاد تبدأ ببثرة chancre في منطقة اللسعة و حقن الـ metacyclic trypomastigote حيث يختفي هذا التقرح عادة بعد اسبوع الى اسبوعين بعدها يدخل الطفيلي الى الدم و اللmf و يحتل كل اعضاء الجسم تقريباً . و بصورة عامة فان العقد للمفاوية تنتفخ و تحتقن خاصة في الرقبة و الاقدام و ان انتفاخ العقد عند قاعدة الجمجمة قد تميز على انها علامة من علامات الموت المؤكد و تسمى بـ Winter bottom's sign و من ثم تزداد اعراض المرض من حرارة و ضعف و صداع و انتفاخ العقد للمفاوية و ضعف عام و فقدان للوزن ، .

و عندما تحتل *T. brucei gambiense* الجهاز العصبي المركزي تسبب مرض النوم الافريقي المزمن ثم تزداد حالة النوم حتى تصل الى انها تحصل خلال الاكل او الوقوف ثم الاغماء و الموت ممكن ان ينتج من احد الاسباب منها نقص التغذية و التهاب الرئة و فشل القلب و غيرها حيث ان الموت قد يحصل بعد سنين تصل الى سبعة سنوات أي ان تطور المرض يكون بطيئاً .

3. *Trypanosoma brucei rhodesiense*

تسبب مرضاً يعرف بمرض النوم الافريقي الحاد acute African sleeping sickness و توجد الاصابة وسط و شرق افريقيا.

شكل الطفيلي و دورة الحياة تكون مماثلة للنوع السابق لكن الامراضية هنا تكون حادة و سريعة و قد يحدث الموت خلال سنة من الاصابة ، حيث ان الطفيلي هنا نادراً ما يهاجم الجهاز العصبي على عكس *T. brucei gambiense* لأنها تسبب امراضية سريعة تؤدي الى الموت لأنها تصل سريعاً الى القلب و تؤدي الى الموت خلال بضعة اشهر و لا تسبب اعراض امراض الجهاز العصبي لحدوث الموت السريع قبل ان تتطور الاعراض .

التشخيص و العلاج Diagnosis & Treatment

التشخيص يكون بالبحث عن طور trypomastigote في الدم و الـ CSF و نخاع العظم او في بعض الاحيان يتم التشخيص عن طريق الفحوصات السيرولوجية .
 اما العلاج هو Suramin و Petamidine اما اصابات الدماغ فعلاجها مركب يسمى (DFMO)_ Difluoromethylornithine و قد لوحظ بان الاخير علاجاً فعالاً للمراحل الاولى و المتقدمة من المرض .

2. Posterior station : Stercoraria American Trypanosomiasis

Trypanosoma cruzi

تسبب الاصابة بهذا الطفيلي مرضاً يدعى بالـ Chagas disease او American trypanosomiasis تنتشر الاصابة بالمرض في جنوب و وسط امريكا حيث تصيب 12 – 19 مليون شخص و من المضائف المعرضة للاصابة هي الانسان و الكلاب و عدداً من اللبائن الحشرة الناقلة للمرض هي bed bug او reduviid bug او Triatomine Bug .

الشكل و دورة الحياة Morphology & Life cycle

تشمل دورة الحياة طور trypomastigote في الدم المحيطي و يكون مغزلي الشكل طوله (16 – 20) μm و نهايته الخلفية مستدقة و السوط الحر طويل نوعاً ما و الغشاء المتموج ضيق و الـ kinetoplast طرفية او شبه طرفية و تكون اكبر من بقية الانواع بحيث يلتف الجسم حولها و عندما يموت الطفيلي يكون بهيئة علامة الاستفهام .
 تبدأ دورة الحياة عندما تتغذى الحشرة اذ عادة ما تترك خروجها على جلد المضيف بحيث يكون الخروج حاوي على metacyclic trypanomastigote و الذي يدخل جسم المضيف الفقري خلال لسعة الحشرة و حك الجلد الملدوغ او خلال الاصابع عند حك لسعة الحشرة بحيث يتم تلوث الاصابع بفضلات الحشرة الحاوية على الطفيلي . اما اللبائن الخازنة فممكن ان تصاب باكلها للحشرة المصابة . و بالرغم من تواجد طور trypomastigote في الدم فانه لا يتكاثر حتى يدخل الى الخلايا و يتحول الى طور amastigote و من اكثر الخلايا التي يتم احتلالها هي reticuloendothelial cells للطحال و الكبد و اللمف و خلايا

العضلات الهيكلية و القلبية و الملساء و كذلك نخاع العظم و المشيمة ممكن ان تصاب في بعض الاحيان و الجهاز العصبي و الجلد و الـ intestinal mucosa .

و عند دخول الطفيلي الخلايا يفقد الغشاء المتموج و السوط و عن طريق الانشطار الثنائي المتكرر ينتج العديد من amastigote التي تؤدي الى انفجار و تحلل الخلية ، و عندما تطلق تهاجم خلايا اخرى . و في خلايا العضلات تتكون حبوب شبيهة بالاكياس و بداخلها الطفيليات تعرف بالـ Pseudocyst او cyst – like pockets و كذلك يمكن رؤية اشكال وسطية هي (promastigote و epimastigote) في الفراغات بين انسجة و قسم من هذه الاشكال تكمل تحولها سريعا الى trypomastigote و تجد طريقها الى الدم .

و عندما تلسع الحشرة الانسان المصاب تأخذ طور trypomastigote من الدم فيذهب الطفيلي الى الجزء الخلفي من الحشرة ثم المعى الاوسط بحيث يتحول الى epimastigote قصير و يتكاثر بالانشطار الطولي و تنتج metacyclic trypomastigote قصيرة تظهر في مستقيم الحشرة بعد (8 – 10) ايام بعد الاصابة ، و هذه تنتقل مع خروج الحشرة و بإمكانها اصابة اللبائن اذا اخترقت الاغشية المخاطية او الجروح في الجلد .

الامراضية Pathogenesis

ان دخول metacyclic trypomastigote الى الانسجة تحت الجلدية يؤدي الى حدوث تفاعل التهابي موضعي خلال (1 – 2) اسبوع من الاصابة فانها تنتشر الى الغدد اللمفاوية الطرفية و تبدأ بالتكاثر او التضاعف في الخلايا التي ابتلعها حيث ان amastigote يعاني انقسامات متكررة مما ينتج الـ pseudocyst و بعد بضعة ايام تتحول الى trypomastigote و تخرج من pseudocyst بعد انفجاره محتلة معظم انسجة الجسم و تحديداً خلايا العضلات و الخلايا العصبية و تتكرر هذه العملية في الخلايا المحتلة الجديدة.

و يظهر مرض 'Chagas بطورين هما الطور الحاد Acute و المزمن chronic :

➤ الطور الحاد Acute phase عادة ما يلاحظ عند الاطفال بعمر اقل من 5 سنوات و يمتاز بانه سريع التطور و هو ينشأ بعد حقن الطور المعدي خلال الجروح الملوثة بفضلات الحشرة حيث ان الالتهاب الموضعي يسبب انتفاخ صغير يسمى بالـ Chagoma مع انتفاخ العقد اللمفاوية الطرفية فحوالي 50% من الحالات يدخل الطفيلي عبر ملتحمة العين مسبباً الاستسقاء edema لجفن العين و الملتحمة و انتفاخ العقد اللمفاوية للمنطقة و تسمى هذه الحالة بـ Romana's sign و هنا ممكن ان يتم احتلال مدى واسع من الخلايا بحيث

ممکن ان يحدث الموت خلال اسابيع من حدوث اصابة بسبب حدوث فقر الدم و خلل عصبي و رعشة و ألم في العضلات و عجز القلب .

➤ **الطور المزمن Chronic phase** فعادة ما يوجد في البالغين و هو الطور الذي يكون فيه المرض طويل الامد و ان اعراض المرض المزمن تأتي من الخلل بالجهاز العصبي المركزي و المحيطي و الذي يستغرق سنين و بعض المرضى يكونوا عديمي الاعراض ثم يحدث فشل القلب المفاجئ و حوالي 70% من حالات الموت بالقلب في البالغين الشباب . حيث ان التحطيم هنا للخلايا يحدث نتيجة السموم المفرزة من قبل الـ amastigote و ضمن كل الاعضاء المصابة هناك نظامين هما الاكثر تأثراً هما الامعاء و القلب ، حيث يبدو ان amastigote ينتج سموم هي neurotoxin التي على ganglia ثم تعطل عمل conducting system في كل من القناة الهضمية او القلب ، و هذا التأثير يحتاج لفترة طويلة لكي يكون مسبباً لمشاكل صحية حيث ان الخلايا العضلية قابليتها على التقلص ففي القناة الهضمية تسبب حالتين هما Megaesophagus و Megacolon حيث ان العضلات الملساء لا تتقلص و تبقى محتويات الامعاء غير متحركة و تصبح صعوبة في البلع بالنسبة للمريض و صعوبة في افراغ المحتويات في القولون عندما تتأثر الامعاء الغليظة . و اذا تأثرت عضلات القلب و فشلت في التقلص حيث ان الخلايا تمتد و بالتالي يزداد حجم عضلة القلب و تقل قابليتها في ضخ الدم و بالتالي يحدث فشل القلب

التشخيص و العلاج Diagnosis & Treatment

يتم التشخيص بالبحث عن طور trypomastigote بمسحات الدم و CSF و الانسجة الميتة و اللمف و البحث عن amastigote في خزع العضلات muscle biopsy . او احياناً يكون التشخيص سيروولوجياً او بملاحظة الاعراض و العلامات السريرية .

اما العلاج المستخدم فهو Nifurtimox او Benznidazole