

# مطالعه ایمنی‌شناسی در باره لیشمانیوز مقاوم و مزمن

مجله نظام پزشکی

سال ششم ، شماره ۴ ، صفحه ۲۷۳ - ۲۵۳۶

\* دکتر حیدر آخوندزاده

## شرح حال بیمار

گروهبان حسن.ب، ژاندارم، ۳۲ ساله، در بهمن ماه سال ۲۵۳۶ که برای درمان سه زخم گسترده اندامهای چپ به ما مراجعه کرد. مدت ۸ سال بود که بیمار گرفتار سه زخم وسیع بود که یکی تقریباً تمام سطح قدامی خارجی و خلفی بازوی چپ را گرفته و دو زخم دیگر زیر زانوی چپ و روی سان پای چپ نوارداشت. ذخمهای بازو و زیر زانوی چپ سطحی ولی زخم ساق پای چپ کاملاً عمقی و تا سطوح عضلانی پیشرفته بود.

شروع زخمهای بصورت ضایعه پاپولی کوچکی بوده است و بیمار طی چند هفته خدمت خود در نوار مرزی ایران و عراق در استان خوزستان با آن گرفتار شده بود. این پاپولها با وجود درمانهای متداول متعدد، زخمی شده و در عرض ۸ سال به ابعاد فوق الذکر رسیده بود. منظره پوست اطراف زخم طبیعی بود و قوام قاعده زخم سفت بود. با وجود منظره چرکی زخمهای هیچگونه میکری در کشتهای مختلف پیدا نشد ولی در جستجوهای متعدد تعداد بی شمار جسم لیشمن در زخمهای ملاحظه گردید.

در عرض ۸ سال گذشته بیمار توسط چند تن از متخصصان پوست تحت درمانهای متداول قرار گرفته بود (تزریق زیر ضایعه ای امین- تزریق فوآدین- تزریق سیکلو گوانیل پاموات ۵ بار- تجویز فلازیل و بالاخره تزریق ۳۲۰ آمپول گلوکاتئیم...).

تشخیص افتراقی زخم سلی، سرطان و ذخمهای اختصاصی دیگر توسط بافت برداری رد شد. تشخیص افتراقی شکل غیر تناслی «دونوانوز جلدی ماک لودو دونوان» نیز از راه منفی بودن کشت در جنبین جوجه و پاساز در محیطهای اختصاصی کثار گذاشده است.

لیشمانیوز پوستی بشکل فائزدنسیم مزمن در گزارش‌های پزشکی بندرت دیده میشود در حالیکه سالک یکی از بیماریهای نسبتاً شایع و بومی کشور ما و بسیاری از کشورهای آسیائی است.

سالک یعنی کمتر از یک سال و دلیل این نامگذاری آنست که دوران این بیماری در اشکال عادی معمولاً کمتر از یک سال بطول می‌انجامد و غالباً حتی بی درمان بهبود می‌یابد ولی در بعضی موارد مدت سیزده بیماری طولانی ترمی شود و عارضه پوست سالها طول می‌کشد. بعضی اشکال بالینی لیشمانیوز بنام لوپوئید غالباً مزمن می‌شود ولی در این اشکال جسم لیشمن را نمیتوان در زخم براحتی پیدا کرد و اکثر آن پاسخ آزمایشگاه برای جستجوی جسم لیشمن منفی است. در سالک مرطوب که بیشتر در مناطق روسیائی دیده میشود شکل بالینی بیماری غالباً بصورت زخم جلد تظاهرة می‌کند.

در سال ۲۵۳۶ بیماری به ما مراجعه کرد که گرفتار زخمهای گسترده و وسیعی در بازو و ساق پای چپ بود که از نظر وسعت زخمهای و مدت ادامه بیماری کاملاً استثنای بیماری می‌رسید. این بیمار با تشخیص سالک مرطوب مدت ۸ سال انواع درمانهای متداول سالک را بی‌اخد تیجه مثبت انجام داده بود. بعنوان مثال فقط بذکر ۳۲۰ آمپول گلوکاتئیم که بوسیله متخصصین مختلف پوست تزریق شده بود، اشاره مینماید.

برای روشن کردن علت مزمن شدن بیماری که خود مسبب ناتوانی عملی گشته و مانع انجام وظائف شغلی بیمار شده بود، تحقیقاتی در زمینه ایمونولوژیائی بعمل آورده ایم که نتایج آن در اینجا گزارش می‌شود:

از زخم بستر «Escarre de décubitus» نزد بیمارانیکه بعلت پاراپلزی مدتها بستری هستند نیز با موقعت کامل بکار برده ایم. پس از سه ماه بستری بودن بیمار بهبود یافته مخصوص گردید، ولی شماه بعد با تأولهای کوچکی در روی جا زخم «سیکاترین» زخمهای سابق مراجعه کرد. در دو نمونه برداری توانستیم در داخل و خارج سلولی نیز در بافت دیده شد.

ضایعات بیمار بسرعت و در مدت چند هفته بصورت فاژدنیسم قبلی در آمد و در این مرحله بیمار بسازمان ملی انتقال خون معرفی شد تا تحت درمان با تزریقات ترانسفر فاکتور (از کشت لنفوسيتهاي بیمارانیکه جدید آغازالک بهبود یافته اند، تهیه میشود) قرار گیرد. کلیه زخمهای فقط با تزریق ترانسفر فاکتور از قرار هفتادی دو تزریق و بی هیچگونه درمان دیگر بهبود کامل یافت.

#### مسئله ازمان بیماری

در این زمینه تحقیقات ایمونولوژیائی انجام گرفت که در زیر گزارش میشود:

#### روشها و نتایج به دست آمده

- الف - روش تجربی که قبل از توضیح داده شد
- ب - مطالعه ایمونولوژیائی

#### ۱- ایمونیته ثومورال

در اندازه گیری میزان ایمونو گلوبولین ها با روش ایمونودیفو- زیون مانسینی (۱۹۶۴) با بکار بردن استاندارد  $67/69$  سازمان بهداشت جهانی، مقدار ایمونو گلوبولین های بیمار در حد طبیعی بود. IgG-205 U.I/ml, IgM-252 U.I/ml, IgA-129U.I/ml اندازه گیری ایمونو گلوبولین ها با فراکسیون - Frac tionnement نشان داد که این ایمونو گلوبولین ها بمقسمت گاما. دو گلوبولین ها بستگی دارد.

اندازه گیری پادتن های ضد لیشمانا با روش ایمونوفلورسانس غیر مستقیم: بعنوان پادگن از جسم لیشمنانی های جدا شده از زخمهای بیمار و جسم لیشمنان گهاری شده در محیط کشت N.N.N استفاده شد. عیار (تیتر) پادتن ضد جسم لیشمنان  $\frac{1}{50}$  و دو ماه بعد از شروع درمان  $\frac{1}{500}$  بود نتایج بدست آمده در دو آزمایشگاه مختلف بررسی شد که تقریباً مشابه هم بود.

#### ۲- ایمونیته سلولی

اترادرموراکسیون با پادگن لیشمنانی منفی بود. این آزمون بعد از درمان با مونومیسین نیز منفی باقی ماند ولی بعد از تزریق ترانسفر فاکتور مثبت گردید.

جستجو از نظر قارچ منفی بود و جستجوی مستقیم و کشت در محیط لونشتین و تزریق به خوکچه نیز از نظر BK منفی بود. بافت برداری از کنار زخمهای از وسط آنها نمایشگر یک ضایعه گرانولوماتوی غیر اختصاصی بود. ضمناً تعداد زیادی جسم لیشمنان داخل و خارج سلولی نیز در بافت دیده شد. آزمایشهاي متداول مانند فرمول و شمارش گلوبولی، سرعت رسوب گلوبولی «سدیماتاسیون»، گلیسمی، اوریسمی، اوریسمی... وغیره طبیعی بود. الکتروفورز پروتئین های خون نیز نتیجه طبیعی نشان داد. ترشح زخمهای از طریق جلدی به ده موش از نوع Souris تزریق شد که منجر با یجاد سالک تجربی گردید. هجده روز پس از تزریق از ترشح زخم سالکی موشها به ده موش دیگر پاساز داده شد که در آنها نیز زخم سالکی ایجاد شد (از ده موش مورد تزریق هر ده موش گرفتار سالک تلقیحی شدند که نجاستین ضایعه در یک موش در روز هجدهم و بقیه بین روزهای هجده تا بیست و هشت بعد از تزریق ظاهر شدند).

با توجه به مطالب یاد شده تشخیص سالک هر طوب بشکل بالینی فاژدنیسم مطرح گردید ولی با در نظر گرفتن بی اثر بودن کلیه درمانهای متداول دو سؤال پیش می آمد:

- نحوه درمان مؤثر کدام است؟
- علت کهنه شدن بیماری چیست؟

#### درمان

بعلت بی اثر بودن کلیه درمانهاییکه در مدت ۸ سال گذشته توسط همکاران مختلف بکار رفته بود، تصمیم گرفته شد از آنی بیوتیک جدیدی بنام مونومایسین برای درمان بیمارمان استفاده کنیم. متأسفانه تنها نمونه ای از این آنی بیوتیک که در اختیار ما قرار گرفت، بیش از یکسال از تاریخ اعتبار آن گذشته بود این دارو بمقدار روزی ۴ آمپول  $500$  میلی گرمی از راه تزریق عضلانی (هر شش ساعت یک تزریق) بمقدار کلی بکار برده شد. با وجود کهنه شدن دارو اثر آن بر قریب آسا بود و بسرعت تعداد جسم لیشمنان را در زخمهای کم کرد، بطوریکه در تزریقات آخر بهبود چوچه در زخمهای جسم لیشمنان وجود نداشت. منفی شدن جسم لیشمنان در زخمهای توسعه نموده بروزیهای منظم هر سه روز یکبار بررسی می شد. در پایان درمان وضع زخمهای بقرار زیر بود:

زخم زیر زانوی چپ کاملاً جوش خورده (اپیدرمیزه شده بود) و  $80\%$  زخم بازوی چپ نیز التیام یافته بود. ولی زخم ساق پای چپ پیش از  $30\%$  بهبود نیافتد. پاسمنان با استر وینیل بوتی لیک در جوش خوردن این زخم وسیع و عمیق بی نهایت مؤثر واقع گردید. (لازم به توضیح است که این دارو را در موارد زخمهای ناشی

دفاع بدن او بی نقص بود میباشد این ژرمها کمتر از یک سال در اثر دفاع بدن اذیان بروند حال اگر زخمها بیش از ۸ سال بسیار خود ادامه داده است، نشانه آنستکه ایموونیتی با دفاع بدن بطور اختصاصی در مقابل جسم لیشمین سالم نیست.

اشکال مزمن لیشمایوز پوستی گزارش شده است (اشکال لوپوئید) ولی در این اشکال عumo لا درضایعه، جسم لیشمین یافت نمیشود، درحالیکه در زخمها بیمار ما تعداد بیشماری جسم لیشمین وجود داشت. از طرف دیگر شکل بالینی زخمها بیمار ما با اشکال لوپوئید کاملاً متفاوت بود.

در بعضی حالات استثنائی لیشمایوز پوستی چند ساله دیده شده ولی زخمها کوچک و درمان نشده بودند و همه آنها بر احتی با گلو کاتایم درمان شده اند. متاسفانه در هیچ کدام از این حالات وضع ایموونیتی بیماران بررسی نشده است.

Convit و همکارانش (۴) در سال ۱۹۷۲ اختلال ایمونولوژیائی در سالک منتشر را مطالعه کرده اند. نارسائی ایموونیتی در بیماران مبتدا و در مرحله اول دو پاچ تست از محلولهای D.N.C.B و ۱۵٪ روی پوست بازوی بیمار بعمل می آوریم معمولاً آزمون پاچ تست در حال عادی منفی است ولی محل پاچ تست ۱٪ بشدت قرمز و گاهی حتی تاولی میشود. سه هفته بعد یک پاچ تست دیگر با محلول ۱۵٪ انجام میدهیم اگر ایموونیتی سلولی بیمار سالم باشد تست آخر، این بار مثبت میشود.

بررسی لنفوسيت های T و B با روش تشکیل رزت: میدانیم که T لنفوسيتها اگر در مجاورت گلوبول قرمز گوسفند قرار گیرند با آنها تشکیل رزت میدهند ولی B لنفوسيتها نمیتوانند با گلوبولهای مذکور مستقیماً رزت تشکیل بدهند و برای این کار لازم است که قبل گلوبولهای قرمزا با همولیزین، سپس با کمپلمان مجاور کنیم و در مرحله دوم گلوبولهای قرمز را بعد از شستن با B لنفوسيت مجاور میکنیم تا تشکیل رزت بدهند.

در این مطالعه بعنوان شاهد از افراد سالم بخش استفاده شد و نتیجه تشکیل رزت با T و B لنفوسيتها بیمار و شاهد در جدول ذیر خلاصه شده است:

Rosette formation	بیمار	شاهد
T. Lymphocytes	%۳۰	%۵۰ - %۶۰
B. Lymphocytes	%۳۶	%۳۷

بررسی لنفوسيت های T و B با روش تشکیل رزت: میدانیم که T لنفوسيتها اگر در مجاورت گلوبول قرمز گوسفند قرار گیرند با آنها تشکیل رزت میدهند ولی B لنفوسيتها نمیتوانند با گلوبولهای مذکور مستقیماً رزت تشکیل بدهند و برای این کار لازم است که قبل گلوبولهای قرمزا با همولیزین، سپس با کمپلمان مجاور کنیم و در مرحله دوم گلوبولهای قرمز را بعد از شستن با B لنفوسيت مجاور میکنیم تا تشکیل رزت بدهند.

در این مطالعه بعنوان شاهد از افراد سالم بخش استفاده شد و نتیجه تشکیل رزت با T و B لنفوسيتها بیمار و شاهد در جدول ذیر خلاصه شده است:

Rosette formation	بیمار	شاهد
T. Lymphocytes	%۳۰	%۵۰ - %۶۰
B. Lymphocytes	%۳۶	%۳۷

بررسی لنفوسيتها بیمار نشان داد که تعداد B لنفوسيتها بیمار در حد عادی است ولی از تعداد T لنفوسيتها کاسته شده است.

### بحث

بیمار ما گرفتار فاژنیسم لیشمایی مقاوم به کلیه درمانهای متدائل بود. زخم های بیمار هشت سال تمام به پیشرفت خود ادامه داده است. این مسئله نمیتواند تنها به عدم حساسیت نوع جسم لیشمین ذخمه های بیمار به داروهای بکار رفته من بوط باشد، زیرا اگر

صرف نظر از مسئله پادتن های مهار کننده احتمالاً باید قبول کرد که ایموونیتی ئومورال بیمار فعالیت طبیعی دارد. در اینصورت باید نقص ایموونیتی سلولی را مسئول مزمن شدن بیماری قلمداد کرد. کاهش لنفوسيتها T و منفی بودن آزمون جلدی لیشماین مؤید این نظریه می باشد.

(Depression) میتوان پیدا کرد، عبارتست از افسردگی ایمنی immunitaire در چنین حالتی بعلت زیادی تعداد پادگان، دستگاه دفاعی بدن را فلچ کرده مانع بروز واکنشهای ایمونولوژیائی به نفع بدن و برای سرکوب کردن پادگان میشوند. این کیفیت نیز با توجه بذیبادی بیش از حد تعداد جسم لیشمین در زخمها بیمار قابل توجیه است و شاید علت تأثیر موقت مو نومیسین ازین بردن سریع تعداد زیاد اجسام لیشمین بوده است که دفاع بدن بیمار را موتاً از افسردگی ایمنی رهایی بخشیده است.

#### خلاصه

در این مقاله شرح حال بیماری راگزارش کرده‌ایم که گرفتار زخمها گسترده و مقاوم لیشمایی بوده است. پس از انجام یک رشته تحقیقات ایمونولوژیائی علت مزمن شدن بیماری را یک نقص اختصاصی ایمونیته سلولی در مقابل جسم لیشمین معرفی می‌کنیم. مو نومیسین نیز اثرات جالبی در درمان سالک بیمار از خود نشان داده است ولی درمان اختصاصی نارسائی ایمنی سلولی در فاژندیسم سالکی عبارتست از تزریق «ترانسفر فاکتور» بیماریکه در دوره نتاهت بعد از درمان سالک بسر می‌برد.

نگارنده وظیفه خود میداند از همکاران دانشگاه بهداشت دانشگاه تهران و ایمونولوژی دانشگاه ملی و دانشگاه پهلوی و سازمان ملی انتقال خون که در انجام بعضی از آزمایشها بیمار یاد شده و تهیه ترانسفر فاکتور اغلهار لطف کرده‌اند، سپاگزار باشد.

آیا نقص ایمونیته سلولی اختصاصی علیه جسم لیشمین وجود دارد؟ چنین امکانی هست زیرا آزمون منفی لیشماین هم مؤید آن بوده است و مخصوصاً تأثیر مثبت و بسیار مؤثر تزریق «ترانسفر فاکتور» در درمان اختصاصی فاژندیسم سالکی بیمار دلیل قاطعی بر اثبات این نظریه است. نکته جالبتر اینکه آزمون لیشماین نیز بعداز بهبود با ترانسفر فاکتور مثبت گردید.

سوال دیگری که پیش می‌ماید این است که آیا نقص ایمونیته سلولی بیمار کلی بوده و در تمام سطوح خود ظاهر کرده است؟ بهنظر نمیرسد که چنین احتمالی وجود داشته باشد زیرا در اینصورت میباشد کلیه آزمون‌های مربوط به ایمونیته سلولی منفی باشد در حالیکه آزمون‌های D.N.C.B,C,C.B, و تریکوفیتون مثبت بود و توبر کولین نیز بعداز واکسیناسیون با G مثبت گردید.

با توجه به مطالب گفته شده، ما بیشتر به یک اختلال اختصاصی ایمونیته در مقابل جسم لیشمین معتقدیم. سایر یافته‌های میکریو- لوژیائی نیز مؤید این نظریه است:

نبودن عفو‌تهای منتشر پوستی و پاک بودن زخم‌های مزمن بیمار از هر نوع ژرم بیماری زای غیر لیشمایی، شانه‌هایی هستند که می‌بین طبیعی بودن کلی دستگاه ایمونیته سلولی و نقص اختصاصی دستگاه دفاع سلولی بدن در مقابل جسم لیشمین میباشد. آخرین احتمالی که برای توجیه مزمن و مقاوم شدن سالک بیمار

#### REFERENCES :

- 1- Akhoud - zadeh, H.: Déficit immunitaire in «De l'immunologie à l'allergologie» publication. № 1538, de l'université de Téhéran 1976.
- 2- Bryceson, A. D. M. - Diffuse cutaneous leishmaniasis, in Ethiopia, II, IV, III, immunological studies, «Trans. of the Royal Soc. of Tropical Med. and Hygien». 64, No 3, 1970.
- 3- Bryceson A. D. M., Bray, R. S. and Dumond, D. C.: Experimental cutaneous leishmaniasis. «Clin. Exp. Immunol.» 16, 189 - 202. 1974.
- 4- Convit, J., Pinardi, M.E, and Rondon, A. J.: Diffuse cutaneous leishmaniasis - A disease due to an immunological defect of the host. «Trans. Royal. Soc. Trop. Med. Hyg», 66, 603 - 1972.
- 5- Rowe, D. S - Concentration of serum immunoglobulines in healthy young adult males estimated by assay against the international reference preparation «lancet II, 1232, 1972».
- 6- Fattin, E.: les nouveaux traitements de Saleke. «Thèse de 62 pages.» 1971.