مطالعه ایمنی‌شناسی درباره لیشمانیوز مقاوم و مزمن

مجلهٔ نظام پزشکی
سال ششم ، شمارهٔ ۴ ، صفحه ۲۷۳ ، ۲۵۳۶

دکتر حیدر آخوند زاده*

لیشمانیوز پوستی بشکل فاژدنیسم مزمن در گزارش‌های پزشکی بندرت دیده میشود درحالیکه سالك یکی‌ازبیماریهای نسبتاً شایع و بومی کشور ما و بسیاری ازکشورهای آسیائی است.
سالك یعنی کمترازیکسال و دلیل این نامگزاری آنست که دوران این بیماری‌دراشکال‌عادی معمولاً کمترازیکسال بطول می‌انجامد و غالباً حتی بی‌درمان بهبود مییابد ولی در بعضی موارد مدت سیر بیماری طولانی‌ترمی‌شود وعارضه پوست سالها طول میکشد.
بعضی اشکال‌بالینی لیشمانیوز بنام لوپوئید غالباً مزمن میشودولی در این اشکال جسم لیشمن را نمیتوان در زخم براحتی پیداکرد واکثراً پاسخ آزمایشگاه برای جستجوی جسم لیشمن منفی‌است.
در سالك مرطوب که بیشتر در مناطق روستائی دیده میشود شکل بالینی بیماری غالباً بصورت زخم جلد تظاهر میکند.
در سال ۲۵۳۲ بیماری به ما مراجعه کردکه گرفتار زخم‌های گسترده و وسیعی در بازو و ساق پای چپ بود که از نظر وسعت زخمها و مدت ادامه بیماری‌کاملاً استثنائی بنظرمیرسید.
این بیمار باتشخیص سالك مرطوب‌مدت ۸ سال انواع درمانهای متداول سالك‌را بی‌اخذ نتیجه مثبت انجام داده‌بود. بعنوان مثال فقط بذکر ۳۲۰ آمپول گلوکانتیم که بوسیله متخصصین مختلف پوست تزریق شده بود، اشاره مینماید.

برای روشن کردن‌علت مزمن‌شدن بیماری‌که خود مسبب‌ناتوانی عملی‌گشته و مانع انجام وظائف شغلی بیمار شده بود، تحقیقاتی در زمینه ایمونولوژیائی بعمل آوردیم که نتایج آن دراینجا گزارش میشود :

شرح حال بیمار

گروهبان حسن.ب، ژاندارم، ۳۲ ساله، دربهمن‌ماه سال۲۵۳۲ برای درمان سه زخم گسترده اندامهای چپ به ما مراجعه کرد. مدت ۸ سال بودکه بیمار گرفتار سه‌زخم وسیع‌بود که یکی تقریباً تمام سطح قدامی خارجی وخلفی بازوی چپ را فراگرفته ودو زخم دیگرزیرزانوی چپ و روی سان پای چپ نورداشت.
زخمهای بازو و زیر زانوی چپ سطحی ولی زخم ساق پای چپ کاملاً عمقی و تا سطوح عضلانی پیشرفته بود.
شروع زخمها بصورت ضایعه پاپولی‌کوچکی بوده است و بیمار طی چندهفته خدمت خود درنوار مرزی ایران و عراق دراستان خوزستان بآن گرفتار شده بود. این پاپولها با وجود درمانهای متداول متعدد، زخمی شده و درعرض ۸ سال به‌ابعاد فوق‌الذکر رسیده بود. منظره پوست اطراف زخم طبیعی بود وقوام قاعده زخم سفت نبود. باوجود منظرهٔ چرکی‌زخمها، هیچگونه‌میکربی در کشتهای مختلف پیدا نشد ولی در جستجوهای متعدد تعداد بی‌شمار جسم لیشمن در زخمها ملاحظه گردید.
در عرض ۸ سال گذشته بیمار توسط چند تن ازمتخصصان پوست تحت‌درمانهای متداول‌قرار گرفته‌بود(تزریق‌زیرضایعه‌ای امتین‌ـ تزریق فوآدین‌ـ تزریق سیکلوگوانیل پاموات ۵ بارـ تجویز فلاژیل و بالاخره تزریق۳۲۰ آمپول گلوکانتیم...).
تشخیص افتراقی زخم سلی ، سرطان و زخمهای اختصاصی دیگر توسط بافت برداری رد شد . تشخیص افتراقی شکل غیر تناسلی «دونوانوز جلدی‌مالك لئودو دونوان» نیز ازراه منفی بودن‌کشت در جنین جوجه و پاساژ در محیطهای اختصاصی‌کنارگذاشته‌شد.

* تهران ـ خیابان تخت جمشید ـ شماره ۳۶۵ .

جستجو ازنظر قارچ منفی بود وجستجوی مستقیم وکشت درمحیط لونشتین و تزریق به خوکچه نیز از نظر BK منفی بود.
بافت برداری ازکنار زخمها و از وسط آنها نمایشگر یك‌ضایعه گرانولوماتوی‌غیراختصاصی بود. ضمناً تعداد زیادی جسم‌لیشمن داخل و خارج سلولی نیز در بافت دیده شد.
آزمایشهای‌متداول‌مانندفرمول‌وشمارش‌گلوبولی، سرعت رسوب گلبولی«سدیمانتاسیون»، گلیسمی، اورمی، اوریسمی... وغیره‌طبیعی بود. الکتروفورز پروتئین‌های خون نیز نتیجه طبیعی‌نشان داد.
ترشح زخمها ازطریق جلدی به ده موش از نوع Souris تزریق شدکه منجر بایجاد سالك‌تجربی گردید. هجده روز پس‌از تزریق ازترشح زخم سالکی موشها به ده موش دیگر پاساژ داده شدکه درآنها نیز زخم سالکی ایجاد شد (از ده موش مورد تزریق هر ده موش گرفتارسالك تلقیحی شدندکه نخستین ضایعه در یك‌موش در روز هجدهم و بقیه بین روزهای هجده تا بیست و هشتم بعداز تزریق ظاهر شدند).

با توجه به مطالب یاد شده تشخیص سالك مرطوب بشکل بالینی فاژدنیسم مطرح گردید ولی با در نظرگرفتن بی‌اثر بودن کلیه درمانهای متداول دو سئوال پیش می‌آمد:

۱ـ نحوه درمان مؤثر کدامست؟
۲ـ علت کهنه شدن بیماری چیست؟

درمان

بعلت بی‌اثر بودن کلیه درمانهائیکه در مدت ۸ سال گذشته توسط همکاران‌مختلف بکاررفته بود، تصمیم گرفته‌شداز آنتی‌بیوتیك‌جدیدی بنام مونومایسین برای درمان بیمارمان استفاده کنیم. متأسفانه تنها نمونه‌ای از این آنتی‌بیوتیك‌که در اختیار ما قرارگرفت، بیش از یکسال از تاریخ اعتبارآن گذشته بود این دارو بمقدار روزی ۴ آمپول ۵۰۰ میلی‌گرمی ازراه تزریق عضلانی (هرشش ساعت یك تزریق) بمقدارکلی جمعاً ۵۰ تزریق بکار برده شد. با وجودکهنه شدن دارو اثر آن برق آسا بود و بسرعت تعداد جسم لیشمن را در زخمهاکم‌کرد، بطوریکه در تزریقات آخر بهیچوجه در زخمها جسم لیشمن وجود نداشت. منفی شدن جسم لیشمن درزخمها توسط نمونه برداریهای منظم هر سه روزیکبار بررسی می‌شد. در پایان درمان وضع زخمها بقرار زیر بود:
زخم زیر زانوی چپ کاملا جوش خورده (اپیدرمیزه شده بود) و ۸۰٪ زخم بازوی‌چپ نیز التیام یافته بود. ولی زخم ساق پای چپ بیش‌از۳۰٪ بهبود نیافته بود. پانسمان بااسترونیل‌بوتی‌لیك درجوش‌خوردن‌این‌زخم وسیع وعمیق‌بی‌نهایت مؤثرواقع گردید. (لازم به توضیح است که این دارو را در موارد زخمهای ناشی از زخم بستر«Escarre de décubitus» نزد بیمارانیکه بعلت پاراپلژی‌مدتها بستری‌هستند نیز باموفقیت‌کامل بکار برده‌ایم).
پس‌از سه ماه بستری بودن‌بیمار بهبود یافته مرخص گردید، ولی ششماه بعد با تاولهای کوچکی در روی جا زخم «سیکاتریس» زخمهای سابق مراجعه‌کرد. در دو نمونه برداری توانستیم در داخل‌آنها جسم‌لیشمن‌را پیداکنیم. بیماراز بستری شدن‌خودداری کرد.

ضایعات بیمار بسرعت و درمدت چند هفته بصورت فاژدنیسم‌قبلی درآمد و دراین مرحله بیمار به‌سازمان ملی انتقال خون معرفی شد تاتحت‌درمان باتزریقات‌ترانسفرفاکتور (ازکشت‌لنفوسیتهای بیمارانیکه‌جدیداً ازسالك بهبودیافته‌اند، تهیه میشود) قرارگیرد. کلیه زخمها فقط با تزریق ترانسفر فاکتور از قرار هفته‌ای دو تزریق و بی‌هیچگونه درمان دیگر بهبودکامل یافت.

مسئله ازمان بیماری

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

روش‌ها و نتایج به دست آمده

الف ـ روش تجربی‌که قبلا توضیح داده شد
ب ـ مطالعه ایمونولوژیائی

۱ـ ایمونیته ئومورال

دراندازه‌گیری میزان ایمونوگلوبولین‌ها با روش ایمونودیفوزیون مانسینی (۱۹۶۴) بابکاربردن استاندارد ۶۷/۶۹ سازمان بهداشت‌جهانی، مقدارایمونوگلوبولین‌های بیماردرحدطبیعی بود.
IgG=205 U.I/ml, IgM=252 U.I/ ml, IgA=129U.I/ml
اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌ها با فراکسیون - Frac «tionnement نشان دادکه این ایمونوگلبولین‌ها به‌قسمت گاما- دوگلوبولین‌ها بستگی دارد.

اندازه‌گیری پادتن‌های ضد لیشمانیا با روش ایمونوفلوئورسانس غیرمستقیم: بعنوان‌پادگن ازجسم لیشمن‌های جدا شده اززخمهای بیماروجسم لیشمن‌نگهداری‌شده درمحیط‌کشت .N.N.N استفاده شد. عیار (تیتر) پادتن ضد جسم لیشمن $\frac{۱}{۲۵۰}$ و دو ماه بعد از شروع درمان $\frac{۱}{۵۰۰}$ بودنتایج بدست‌آمده دردوآزمایشگاه مختلف بررسی شدکه تقریباً مشابه هم بود.

۲ـ ایمونیته سلولی

انترادرموراکسیون باپادگن لیشمانیائی منفی بود. این‌آزمون بعد از درمان با مونومیسین نیز منفی باقی ماند ولی بعد از تزریق ترانسفرفاکتور مثبت گردید.

ـ فرمول و شمارش گلوبولی طبیعی بود.

ـ انترادرموراکسیون باتوبرکولین منفی‌بود ولی‌واکسیناسیون با B.C.G بعد از سه ماه تست جلدی را مثبت نمود.

ـ انترادرموراکسیون با .C.C.B (پادگن باکتریائی مرکب از میکربهائی‌که در برنش‌هـای بیمـاران مبتلا به برنشیت دیده میشود)، باکاندیدین و تریکوفیتون مثبت بود.

ـ پاچ تست بامحلولD.N.C.B(دی نیتروکلروبنزن) مثبت بود.

روش ما دراینمورد بسیار ساده است:

در مرحله اول دوپاچ تست از محلولهای $\frac{۱}{۱۵۰}$ و $\frac{۱}{۱۰}$ D.N.C.B روی پوست بازوی‌بیمار بعمل میآوریم‌معمولاآزمون‌پاچ‌تست $\frac{۱}{۱۵۰}$ درحال عادی‌منفی‌است ولی‌محل‌پاچ‌تست $\frac{۱}{۱۰}$ بشدت قرمزوگاهی حتی‌تاولی میشود. سه‌هفته بعد یك پاچ تست دیگر بامحلول $\frac{۱}{۱۵۰}$ انجام میدهیم اگر ایمونیته‌سلولی بیمار سالم باشد تست آخر، این‌بار مثبت میشود.

بررسی لنفوسیت‌های T و B با روش تشکیل رزت: میدانیم‌که T لنفوسیتها اگر در مجاورت‌گلبول قرمزگوسفند قرارگیرند با آنهـا تشکیل رزت میدهند ولی B لنفوسیتها نمیتواننـد با گلوبولهای مذکور مستقیماً رزت تشکیل بدهند و برای این‌کار لازم‌است‌که قبلاگلبولهای قرمزرا باهمولیزین، سپس باکمپلمان مجاورکنیم و در مرحله دوم‌گلوبولهـای قرمز را بعد از شستن با B لنفوسیت مجاور میکنیم تا تشکیل رزت بدهند.

در این مطـالعه بعنوان شاهد از افراد سالم بخش استفاده شد و نتیجه تشکیل رزت با T و B لنفوسیتهای بیمار وشاهد درجدول زیر خلاصه شده است:

شاهد	بیمار	Rosette formation
٪۶۰ ـ ٪۵۰	٪۳۰	T. Lymphocytes
٪۳۷	٪۳۶	B. Lymphocytes

بررسی لنفوسیتهای‌بیمار نشان دادکه تعداد B لنفوسیتهای‌بیمار در حد عادی است ولی از تعداد T لنفوسیتها کاسته شده است.

بحث

بیمارما گرفتار فاژدنیسم‌لیشمانیائی‌مقاوم به کلیه درمانهای‌متداول بود. زخمهـای بیمار هشت سال تمام به پیشرفت خود ادامه داده است. این مسئله نمیتواند تنها به عدم حساسیت نوع جسم لیشمن زخمهای بیمار به‌داروهای بکار رفته مربوط باشد، زیرا اگر دفاع بدن او بی‌نقص بود میبایست این ژرم‌ها کمترازیکسال در اثردفاع بدن ازبین بروند حال اگرزخمها بیش‌از ۸ سال بسیر خود ادامه داده‌است، نشانه آنستکه ایمونیته یا دفاع بدن بطور اختصاصی در مقابل جسم لیشمن سالم نیست.

اشکال‌مزمن لیشمانیوز پوستی‌گزارش شده‌است (اشکال لوپوئید) ولی در این اشکال معمولا درضایعه، جسم لیشمن یافت نمیشود، درحالیکه درزخمهای بیمار ما تعداد بیشماری جسم لیشمن‌وجود داشت. از طرف دیگر شکل بالینی زخمهای بیمار ما با اشکال لوپوئیدکاملا متفاوت بود.

در بعضی حـالات استثنائی لیشمانیوز پوستی چند ساله دیده شده ولی زخمها کوچك و درمـان نشده بودند و همه آنها براحتی باگلوکانتیم درمان شده‌اند. متأسفانه در هیچکدام ازاین‌حالات وضع ایمونیته بیماران بررسی نشده است.

Convit وهمکارانش(۴) درسال۱۹۷۲ اختلال‌ایمونولوژیائی در سالك منتشررامطالعه کرده‌اند. نارسائی‌ایمونیته دربیمارمامیتواند مربوط به ایمونیته سلولی، ئومورال یا هردو باشد.

طبیعی‌بودن میزان ایمونوگلوبولین‌ها و بالارفتن عیارپادتن‌های ضد جسم لیشمن در خون بیمار نشانه آنستکه ایمونیته ئومورال بیماراختلال مهمی‌پیدانکرده‌است وبدن بیمارقادر به‌ترشح‌پادتن‌های مربوط میباشد. در اینجا این سئوال مطرح میشودکه اگر ایمونیته ئومورال بیمار طبیعی است، آیا پادتن‌هـای مهارکننده یـا مسدودکننده (Anticorps blocants) مسئول کهنه شدن بیماری‌نیست؟ دراین حالت پادتن‌های مهارکننده‌که ازسلولهای باکفایت‌ایمونولوژیائی (C. I. C) ترشح‌میشوند، سبب‌پوشانیدن سیت‌های آنتی ژنیك جسم لیشمن می‌گردنـد و خاصیت پادگنی آنرا مسدودکرده و مانع میشوندکه بدن را تحریك کرده سبب بکارافتادن دستگاه ایمونیته بشوند. بعبارت‌دیگر سلولهای‌مسئول دفـاع بدن پیامهـای آنتی‌ژنیك را بعلت مسدود بودن سیت‌های پادگن از اجسام لیشمن دریافت نمیکنند تا درمقابل آن به‌دفاع بپردازند، متأسفانه‌بعلل‌تکنیکی‌اندازه‌گیری‌پادتن‌های مهارکننده در حال حاضر برای ما عملی نگردید ولی با توجه بدلایلی که درزیراشاره میشود بنظر نمیرسدکه این‌وضع سبب ازمان بیماری شده باشد.

صرف‌نظر ازمسئله پادتن‌های مهارکننده احتمالاً باید قبول کرد که ایمونیته ئومورال‌بیمار فعالیت‌طبیعی دارد. دراینصورت باید نقص ایمونیته سلولی را مسئول مزمن شدن بیماری قلمدادکرد. کاهش لنفوسیتهای T ومنفی بودن آزمون جلدی لیشمانین‌مؤید این نظریه می‌باشد.

آیا نقص ایمونیته سلولی اختصاصی علیه جسم لیشمن وجود دارد؟ چنین امکانی هست زیرا آزمون منفی لیشمانین هم مؤید آن بوده است ومخصوصاً تأثیرمثبت وبسیارمؤثر تزریق «ترانسفرفاکتور» در درمان اختصاصی فائزدنیسم سالکی بیمار دلیل قاطعی براثبات این نظریه است. نکته جالبتر اینکه آزمون لیشمانین نیز بعداز بهبود با ترانسفر فاکتور مثبت گردید.

سئوال‌دیگری که پیش‌میآید این است که آیا نقص ایمونیته‌سلولی بیمار کلی بوده و در تمام سطوح خود تظاهر کرده است؟ به‌نظر نمیرسد کـه چنین احتمالی وجود داشته باشد زیرا در اینصورت میبایست کلیه آزمون‌های مربوط به ایمونیته سلولی منفی باشد درحالیکه‌آزمونهایD.N.C.B، کاندیدین،C.C.Bوتریکوفیتون مثبت بود وتوبرکولین نیز بعداز واکسیناسیون با B.C.G مثبت گردید.

با توجه به مطالب گفته شده، ما بیشتر به یك اختلال اختصاصی ایمونیته درمقابل جسم لیشمن معتقدیم. سایر یافته‌های میکروبیولوژیائی نیز مؤید این نظریه است :

نبودن عفونتهای منتشر پوستی و پاك بودن زخم‌های مزمن بیمار از هر نوع ژرم بیماری زای غیرلیشمانیائی، نشانه‌هـائی هستند که مبین طبیعی بودن کلی دستگاه ایمونیته سلولی و نقص اختصاصی دستگاه دفاع سلولی بدن در مقابل جسم لیشمن میباشد.

آخرین احتمالی که برای توجیه مزمن ومقاوم شدن سالك بیمار میتوان پیداکـرد ، عبارتست از افسردگی ایمنی (Depression immunitaire) درچنین‌حالتی بعلت‌زیادی تعداد پادگن،دستگاه دفاعی بدن را فلج کرده مانع بروز واکنشهای ایمونولوژیائی به نفع بدن وبرای سرکوب‌کردن پادگن میشوند. این کیفیت نیز باتوجه به‌زیادی بیش از حد تعداد جسم لیشمن در زخمهای‌بیمار قابل توجیه است وشاید علت تأثیر موقت مونومیسین ازبین‌بردن سریع تعداد زیاد اجسام لیشمن بوده است که دفاع بدن بیمار را موقتاً از افسردگی ایمنی رهائی بخشیده است.

خلاصه

در این مقاله شرح حال بیماری راگزارش کرده‌ایم کـه گرفتار زخمهای گسترده ومقاوم لیشمانیائی بوده است. پس از انجام یك رشته تحقیقات ایمونولوژیائی علت مزمن شدن بیمـاری را یك نقص‌اختصاصی‌ایمونیته سلولی درمقابل جسم‌لیشمن‌معرفی می‌کنیم. مونومیسین‌نیز اثرات جالبی دردرمان سالك بیمار از خودنشان داده‌است ولی درمان اختصاصی نارسائی‌ایمنی سلولی درفائزدنیسم سالکی عبارتست از تزریق «ترانسفرفاکتور» بیماریکه در دوره نقاهت بعد از درمان سالك بسر می‌برد.

نگارنده وظیفه‌خود میداند ازهمکاران دانشکده بهداشت دانشگاه تهران و ایمونولوژی دانشگاه ملی و دانشگاه پهلوی و سازمان ملی انتقال خون که درانجام بعضی از آزمایشهای بیمار یاد شده و تهیه ترانسفر فاکتور اظهار لطف کرده‌اند ، سپاسگزار باشد.

REFERENCES :

1- Akhound - zadeh, H.: Déficit immunitaire in «De l'immunologie á ll allergologie» publication. No 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 immumological 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 refrence preparation «lancet II, 1232, 1972».

6- Fattin, E.: les nouveaux traitements de Saleke. «Thèse de 62 pages.» 1971.