

## مطالعه ایمنی‌شناسی درباره 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 بهمن‌ماه سال ۲۵۳۲ 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 فرا گرفته و دو زخم دیگر زیر زانوی چپ و روی سان پای چپ نوارد داشت. زخم‌های بازو و زیر زانوی چپ سطحی ولی زخم ساق پای چپ کاملاً عمقی و تا سطوح عضلانی پیشرفته بود.

شروع زخوها بصورت ضایعه پاپولی کوچکی بوده است و بیمار طی چند هفته خدمت خود در نوار مرزی ایران و عراق در استان خوزستان بآن گرفتار شده بود. این پاپولها با وجود درمان‌های متداول متعدد، زخمی شده و در عرض ۸ سال به ابعاد فوق‌الذکر رسیده بود. منظره پوست اطراف زخم طبیعی بود و قوام قاعده زخم سفت نبود. با وجود منظره چرکی زخمها، هیچگونه میکربی در کشتهای مختلف پیدا نشد ولی در جستجوهای متعدد تعداد بی‌شمار جسم لیشتن در زخمها ملاحظه گردید.

در عرض ۸ سال گذشته بیمار توسط چند تن از متخصصان پوست تحت درمان‌های متداول قرار گرفته بود (تزریق زیرضایعه‌ای آمپن-تزریق فوآدین-تزریق سیکلو گوانیل پاموات ۵ بار- تجویز فلاژیل و بالاخره تزریق ۳۲۰ آمپول گلوکانتیم...).

تشخیص افتراقی زخم سلی، سرطان و زخمهای اختصاصی دیگر توسط بافت برداری رد شد. تشخیص افتراقی شکل غیر تناسلی «دونوانوز جلدی‌ماک لئودودونوان» نیز از راه منفی بودن کشت در جنین جوجه و پاساژ در محیط‌های اختصاصی کنار گذاشته شد.

لیشمانیوز پوستی بشکل فازدنیسم 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 یکسال و دلیل این نامگذاری آنست که دوران این بیماری در اشکال عادی معمولاً کمتر از یکسال بطول می‌انجامد و غالباً حتی بی‌درمان بهبود مییابد ولی در بعضی موارد مدت سیر بیماری طولانی‌تری می‌شود و عارضه پوست سالها طول میکشد. بعضی اشکال بالینی لیشمانیوز بنام لوپوئید غالباً مزمن میشود ولی در این اشکال جسم لیشتن را نمیتوان در زخم براحتی پیدا کرد و اکثراً پاسخ آزمایشگاه برای جستجوی جسم لیشتن منفی است. در سالک مرطوب که بیشتر در مناطق روستائی دیده میشود شکل بالینی بیماری غالباً بصورت زخم جلد تظاهر میکند.

در سال ۲۵۳۲ بیماری به ما مراجعه کرد که گرفتار زخم‌های گسترده و وسیعی در بازو و ساق پای چپ بود که از نظر وسعت زخمها و مدت اداه بیماری کاملاً استثنائی بنظر میرسد. این بیمار با تشخیص سالک مرطوب مدت ۸ سال انواع درمان‌های متداول سالک را بی‌اخذ نتیجه مثبت انجام داده بود. بعنوان مثال فقط بذکر ۳۲۰ آمپول گلوکانتیم 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 آوردیم که نتایج آن در اینجا گزارش میشود:

از زخم بستر «Escarre de décubitus» نزد بیمارانی که به علت پاراپلژی مدت‌ها بستری هستند نیز با موفقیت کامل بکار برده‌ایم). پس از سه ماه بستری بودن بیمار بهبود یافته مرخص گردید، ولی ششماه بعد با تاوهای کوچکی در روی جا زخم «سیکاتریس» زخمهای سابق مراجعه کرد. در دو نمونه برداری توانستیم در داخل آنها جسم لیشمن را پیدا کنیم. بیمار از بستری شدن خودداری کرد.

ضایعات بیمار با سرعت و در مدت چند هفته بصورت فاژدنسیم قبلی درآمد و در این مرحله بیمار به سازمان ملی انتقال خون معرفی شد تا تحت درمان با تزریقات ترانسفر فاکتور (از کشت لئوسیت‌های بیمارانی که جدیداً از سالک بهبود یافته‌اند، تهیه میشود) قرار گیرد. کلیه زخمها فقط با تزریق ترانسفر فاکتور از قرار هفته‌ای دو تزریق و بی‌هیچگونه 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 قبلاً توضیح داده شد

ب- مطالعه ایمونولوژیائی

#### ۱- ایمنی‌نیته نومورال

در اندازه‌گیری میزان ایمونوگلوبولین‌ها با روش ایمونودیفوز-زیون مانسینی (۱۹۶۴) با بکار بردن استاندارد ۶۷/۶۹ سازمان بهداشت جهانی، مقدار ایمونوگلوبولین‌های بیمار در حد طبیعی بود.  $IgG=205 U.I/ml, IgM=252 U.I/ml, IgA=129 U.I/ml$  اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌ها با فراکسیون «Frac - tionnement» نشان داد که این ایمونوگلوبولین‌ها به قسمت گاما-دو گلوبولین‌ها بستگی دارد.

اندازه‌گیری پادتن‌های ضد لیشمانیا با روش ایمونوفلوئورسانس غیرمستقیم: بعنوان پادکن از جسم لیشمن‌های جدا شده از زخمهای بیمار و جسم لیشمن نگهداری شده در محیط کشت N.N.N. استفاده شد. عیار (تیترا) پادتن ضد جسم لیشمن  $\frac{1}{40}$  و دو ماه بعد از شروع درمان  $\frac{1}{5}$  بود نتایج بدست آمده در دو آزمایشگاه مختلف بررسی شد که تقریباً مشابه هم بود.

#### ۲- ایمنی‌نیته سلولی

انترادرموراکسیون با پادکن لیشمانیائی 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 لوشنرین و تزریق به خو کچه نیز از نظر BK منفی بود. بافت برداری از کنار زخمها و از وسط آنها نمایشگر يك ضایعه گرانولوماتوی غیر اختصاصی بود. ضمناً تعداد زیادی جسم لیشمن داخل و خارج سلولی نیز در بافت دیده شد. آزمایشهای متداول مانند فرمول و شمارش گلوبولی، سرعت رسوب گلوبولی «سدیما تاسیون»، گلیسمی، اورمی، اوریمی... و غیره طبیعی بود. الکتروفورز پروتئین‌های خون نیز نتیجه طبیعی نشان داد. ترشح زخمها از طریق جلدی به ده موش از نوع Souris تزریق شد که منجر با ایجاد سالک تجربی گردید. هجده روز پس از تزریق از ترشح زخم سالکی موشها به ده موش دیگر پاساژ داده شد که در آنها نیز زخم سالکی ایجاد شد (از ده موش مورد تزریق هر ده موش گرفتار سالک تلقیحی شدند که نخستین ضایعه در يك موش در روز هجدهم و بقیه بین روزهای هجده تا بیست و هشتم بعد از تزریق ظاهر شدند).

با توجه به مطالب یاد شده تشخیص سالک مرطوب بشکل بالینی فاژدنسیم مطرح گردید ولی با در نظر گرفتن بی‌اثر بودن کلیه درمانهای متداول دو سؤال پیش می‌آید:

۱- نحوه درمان مؤثر کدامست؟

۲- علت کهنه شدن بیماری چیست؟

#### درمان

بعلمت بی‌اثر بودن کلیه درمان‌هایی که در مدت ۸ سال گذشته توسط همکاران مختلف بکار رفته بود، تصمیم گرفته شد از آنتی بیوتیک جدیدی بنام مونوماکسین برای درمان بیمارمان استفاده کنیم. متأسفانه تنها نمونه‌ای از این آنتی بیوتیک که در اختیار ما قرار گرفت، بیش از یکسال از تاریخ اعتبار آن گذشته بود این دارو بمقدار روزی ۴ آمپول ۵۰۰ میلی گرمی از راه تزریق عضلانی (هرش ساعت يك تزریق) بمقدار کلی جمماً ۵۰ تزریق بکار برده شد. با وجود کهنه شدن دارو اثر آن برق آسا بود و با سرعت تعداد جسم لیشمن را در زخمها کم کرد، بطوریکه در تزریقات آخر بهیچوجه در زخمها جسم لیشمن وجود نداشت. منفی شدن جسم لیشمن در زخمها توسط نمونه برداریهای منظم هر سه روز یکبار بررسی می‌شد. در پایان درمان وضع زخمها بقرار زیر بود:

زخم زیر زانوی چپ کاملاً جوش خورده (اپیدرمیزه شده بود) و ۸۰٪ زخم بازوی چپ نیز التیام یافته بود. ولی زخم ساق پای چپ بیش از ۳۰٪ بهبود نیافته بود. پانسمان با استروینیل بوتیلک در جوش خوردن این زخم وسیع و عمیق بی‌نهایت مؤثر واقع گردید. (لازم به توضیح است که این دارو را در موارد زخمهای ناشی



دفاع بدن او بی‌نقص بود میبایست این ژرم‌ها کمتر از یکسال در اثر دفاع بدن از بین بروند حال اگر زخم‌ها بیش از ۸ سال بسیر خود ادامه داده است، نشانه آنستکه ایمنی‌زده یا دفاع بدن بطور اختصاصی در مقابل جسم لیشمن سالم نیست.

اشکال مزمن لیشمانیوز پوستی گزارش شده است (اشکال لوپوئید) ولی در این اشکال معمولاً در ضایعه، جسم لیشمن یافت نمیشود، درحالیکه در زخم‌های بیمار ما تعداد بیشماری جسم لیشمن وجود داشت. از طرف دیگر شکل بالینی زخم‌های بیمار ما با اشکال لوپوئید کاملاً متفاوت بود.

در بعضی حالات استثنائی لیشمانیوز پوستی چند ساله دیده شده ولی زخم‌ها کوچک و درمان نشده بودند و همه آنها براحقی با گلوکاتیم درمان شده‌اند. متأسفانه در هیچکدام از این حالات وضع ایمنی‌زده بیمارمان بررسی نشده است.

Convit و همکارانش (۴) در سال ۱۹۷۲ اختلال ایمنی‌زده و لوپوئیدی در سالک منتشر را مطالعه کرده‌اند. نارسائی ایمنی‌زده در بیمارمان میتواند مربوط به ایمنی‌زده سلولی، تومورال یا هر دو باشد. طبیعی بودن میزان ایمنی‌زده گلوبولین‌ها و بالارفتن عیار پادتن‌های ضد جسم لیشمن در خون بیمار نشانه آنستکه ایمنی‌زده تومورال بیمار اختلال مهمی پیدا نکرده است و بدن بیمار قادر به ترشح پادتن‌های مربوط میباید. در اینجا این سؤال مطرح میشود که اگر ایمنی‌زده تومورال بیمار طبیعی است، آیا پادتن‌های مهارکننده یا مسدودکننده (Anticorps blocants) مسئول کهنه شدن بیماری نیست؟ در این حالت پادتن‌های مهارکننده که از سلول‌های با کفایت ایمنی‌زده لوپوئیدی (C. I. C) ترشح میشوند، سبب پوشانیدن سیت‌های آنتی ژنیک جسم لیشمن می‌گردند و خاصیت پادگنی آنها مسدود کرده و مانع میشوند که بدن را تحریک کرده سبب بکار افتادن دستگاه ایمنی‌زده بشوند. بمبارت دیگر سلول‌های مسئول دفاع بدن پناه‌های آنتی ژنیک را بعلت مسدود بودن سیت‌های پادگن از اجسام لیشمن دریافت نمیکند تا در مقابل آن به دفاع بپردازند، متأسفانه بعلت تکنیکی اندازه‌گیری پادتن‌های مهارکننده در حال حاضر برای ما عملی نگردید ولی با توجه بدیالی که در زیر اشاره میشود بنظر نمیرسد که این وضع سبب ازمان بیماری شده باشد.

صرف نظر از مسئله پادتن‌های مهارکننده احتمالاً باید قبول کرد که ایمنی‌زده تومورال بیمار فعالیت طبیعی دارد. در اینصورت باید نقص ایمنی‌زده سلولی را مسئول مزمن شدن بیماری قلمداد کرد. کاهش لنفوسیت‌های T و منفی بودن آزمون جلدی لیشمانین‌ه‌وید این نظریه می‌باشد.

– فرمول و شمارش گلوبولی طبیعی بود.

– اثر ادرموراکسیون باتوبرکولین منفی بود ولی واکسیناسیون با B.C.G بعد از سه ماه تست جلدی را مثبت نمود.

– اثر ادرموراکسیون با C.C.B (پادگن باکتریائی مرکب از میکروبهای که در برنش‌های بیمارمان مبتلا به برنشیت دیده میشود)، باکاندیدین و تریکوفیتون مثبت بود.

– پاج تست با محلول D.N.C.B (دی نیتروکلروبنزن) مثبت بود. روش ما در این مورد بسیار ساده است:

در مرحله اول دوپاج تست از محلول‌های  $\frac{1}{150}$  و  $\frac{1}{100}$  D.N.C.B روی پوست بازوی بیمار بعمل می‌آوریم معمولاً آزمون پاج تست  $\frac{1}{150}$  در حال عادی منفی است ولی محل پاج تست  $\frac{1}{100}$  بشدت قرمز و گاهی حتی تا ولی میشود. سه هفته بعد یک پاج تست دیگر با محلول  $\frac{1}{150}$  انجام میدهم اگر ایمنی‌زده سلولی بیمار سالم باشد تست آخر، این بار مثبت میشود.

بررسی لنفوسیت‌های T و B با روش تشکیل رزت: میدانیم که T لنفوسیتها اگر در مجاورت گلوبولین قرمز گوسفند قرار گیرند با آنها تشکیل رزت میدهند ولی B لنفوسیتها نمیتوانند با گلوبولین‌های مذکور مستقیماً رزت تشکیل بدهند و برای این کار لازم است که قبلاً گلوبولین قرمز را با همولیزین، سپس با کمپلمان مجاور کنیم و در مرحله دوم گلوبولین قرمز را بعد از شستن با B لنفوسیت 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 لنفوسیت‌های بیمار و شاهد در جدول زیر خلاصه شده است:

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

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

#### بحث

بیمارمان گرفتار فازدنیسم لیشمانیائی مقاوم به کلیه درمان‌های متداول بود. زخم‌های بیمار هشت سال تمام به پیشرفت خود ادامه داده است. این مسئله نمیتواند تنها به عدم حساسیت نوع جسم لیشمن زخم‌های بیمار به داروهای بکار رفته مربوط باشد، زیرا اگر



میتوان پیدا کرد، عبارتست از افسردگی ایمنی (Depression immunitaire) درچنین حالتی بعلت زیادتی تعداد پادگن، دستگاه دفاعی بدن را فلج کرده مانع بروز واکنشهای ایمنونولوژیایی به نفع بدن و برای سرکوب کردن پادگن میشوند. این کیفیت نیز باتوجه به زیادتی بیش از حد تعداد جسم لیشمن در زخمهای بیمار قابل توجیه است و شاید علت تأثیر موقت مونومیسین از بین بردن سریع تعداد زیاد اجسام لیشمن بوده است که دفاع بدن بیمار را موتماً از افسردگی ایمنی رهایی بخشیده است.

#### خلاصه

در این مقاله شرح حال بیماری را گزارش کرده‌ایم که گرفتار زخمهای گسترده و مقاوم لیشمانیایی بوده است. پس از انجام يك رشته تحقیقات ایمنونولوژیایی علت مزمن شدن بیماری را يك نقص اختصاصی ایمنونیتة سلولی در مقابل جسم لیشمن معرفی می‌کنیم. مونومیسین نیز اثرات جالبی در درمان سالک بیمار از خود نشان داده است ولی درمان اختصاصی نارسائی ایمنی سلولی در فائزنیسم سالکی عبارتست از تزریق «ترانسفر فاکتور» بیماریکه در دوره نقاهت بعد از درمان سالک بسر می‌برد.

نگارنده وظیفه خود میداند از همکاران دانشکده بهداشت دانشگاه تهران و ایمنونولوژی دانشگاه ملی و دانشگاه پهلوی و سازمان ملی انتقال خون که در انجام بعضی از آزمایشهای بیمار یاد شده و تهیه ترانسفر فاکتور اظهار لطف کرده‌اند، سپاسگزار باشد.

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

سؤال دیگری که پیش می‌آید این است که آیا نقص ایمنونیتة سلولی بیمار کلی بوده و در تمام سطوح خود تظاهر کرده است؟ به نظر نمی‌رسد که چنین احتمالی وجود داشته باشد زیرا در اینصورت میبایست کلیه آزمونهای مربوط به ایمنونیتة سلولی منفی باشد در حالیکه آزمونهای D.N.C.B، کاندیدین، C.C.B و تریکوفیتون مثبت بود و توبر کولین نیز بعد از واکنش‌های با B.C.G مثبت گردید.

با توجه به مطالب گفته شده، ما بیشتر به يك اختلال اختصاصی ایمنونیتة در مقابل جسم لیشمن معتقدیم. سایر یافته‌های میکربیولوژیایی نیز مؤید این نظریه است:

نبودن عفونتهای منتشر پوستی و پاک بودن زخمهای مزمن بیمار از هر نوع ژرم بیماری زای غیر لیشمانیایی، نشانه‌هایی هستند که مبین طبیعی بودن کلی دستگاه ایمنونیتة سلولی و نقص اختصاصی دستگاه دفاع سلولی بدن در مقابل جسم لیشمن میباشد. آخرین احتمالی که برای توجیه مزمن و مقاوم شدن سالک بیمار

#### REFERENCES:

- 1- Akhound - zadeh, H.: Déficit immunitaire in «De l'immunologie à 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 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 refrence preparation «lancet II, 1232, 1972».
- 6- Fattin, E.: les nouveaux traitements de Saleke. «Thèse de 62 pages.» 1971.