

بهبودی کامل ضایعه لیشمانیوز جلدی مزمن با درمان ترکیبی گلوکانتیم سیستمیک، فلوکونازول خوراکی و محلول اسیدتری کلرواستیک ۵۰ درصد:

گزارش یک مورد

دکتر محمدعلی نیلفروش زاده^۱، دکتر الهه هفت برادران^۲، دکتر امیرحسین سیادت^۳

۱-استادیار گروه پوست، مرکز آموزش و پژوهش بیماری های پوست و جذام دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات بیماری های پوست و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۲-پزشک عمومی، ۳-متخصص پوست، مرکز تحقیقات بیماری های پوست و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

بیماری لیشمانیوز جلدی (سالک) یک بیماری اندمیک و گسترده در سطح ایران است و برای بهبودی این بیماری در دنیا هنوز درمان قطعی وجود ندارد. اسکار نازیبایی که از این بیماری به جا می ماند، به عنوان یک مشکل جدی روحی روانی برای این بیماران قلمداد می شود. لیشمانیوز مزمن که در آن ضایعه بیش تر از ۲ سال طول می کشد، یکی از نادرترین شکل کلینیکی لیشمانیوز جلدی است که در ۷-۵ درصد بیماران دیده می شود. در این مقاله مرد ۴۶ ساله ای معرفی می شود که به علت پدید آمدن ضایعه جلدی وسیع لیشمانیوز روی نیمه راست صورت و بینی به مرکز تحقیقات پوست و سالک مراجعه کرده بود. ضایعه به شکل پلاک اریتماتوی پوسته دار و برجسته بود و در زمینه آن پاپول های متعدد دیده می شد. در اسمیر مستقیم به عمل آمده از پوست بیمار، لیشمانیوز تأیید شد. بیمار تحت درمان تزریق سیستمیک گلوکانتیم، محلول ۵۰ درصد TCA و فلوکونازول خوراکی قرار گرفت و ظرف ۴ ماه بهبودی کامل حاصل شد.

واژه های کلیدی: لیشمانیوز جلدی، گلوکانتیم سیستمیک، فلوکونازول خوراکی، محلول اسید تری کلرواستیک

فصلنامه بیماری های پوست پاییز ۱۳۸۶؛ دوره ۱۰(۳): ۲۴۰-۲۴۴

وصول مقاله: ۸۵/۱۱/۲۱ پذیرش: ۸۶/۴/۷

معرفی بیمار

(روزانه ۲ عدد) تزریق کرده بود. از ۲ ماه قبل از مراجعه بیمار، درمان رها شده بود. بیمار سابقه مهاجرت به مناطق اندمیک سالک نداشت و سابقه ابتلای قبلی به سالک را نیز انکار می کرد. محل سکونت بیمار در منطقه خوراسگان اصفهان بود و در منزل از توری فلزی و پشه بند استفاده می کرده است.

بیمار تحت درمان آمپول گلوکانتیم روزانه ۲ عدد به همراه کپسول فلوکونازول ۵۰ میلی گرم روزانه ۲ عدد و پیلینگ ضایعه با محلول ۵۰ درصد TCA هر دو هفته یک بار قرار گرفت. بیمار هر هفته تحت پی گیری قرار گرفت و در هر جلسه میزان

بیمار مرد ۴۶ ساله بود که از ۳/۵ سال پیش روی نیمه راست صورت دچار ضایعه التهابی وسیعی شده بود. ضایعه از پلک چشم راست تا نیمه راست بینی و چانه و گونه راست بیمار را درگیر کرده بود. ضایعه به شکل پلاک اریتمای پوسته دار و برجسته با حاشیه مشخص و ادماتو بود (تصویر شماره ۱). بیمار سابقه بیماری زمینه ای خاصی نداشت. در اسمیر مستقیم به عمل آمده، لیشمانیوز جلدی تأیید شده بود در زمان مراجعه بیمار به مرکز تحقیقات پوست و سالک تعداد ۱۰۰ عدد آمپول گلوکانتیم

مؤلف مسوول: دکتر محمدعلی نیلفروش زاده - اصفهان، خیابان خرم، پس از چهارراه شهیدان، مجتمع مراکز تحقیقاتی صدیقه طاهره (س)، طبقه سوم، مرکز تحقیقات بیماری های پوستی و سالک

پست الکترونیک: sdlrc@mui.ac.ir

کرد و به این روش درمانی تا زمانی که بهبودی کامل حاصل شد، ادامه داد. بیمار پس از ۴ ماه بهبودی کامل بدون هیچ اسکاری پیدا کرد و تنها مختصری ادم زیر چشم باقی ماند (تصویر شماره ۲).

ایندوراسیون، اریتم و اندازه ضایعه بررسی شد. بیمار تحت درمان ۳ دوره ۲۰ روزه تزریق گلوکانتیم سیستمیک قرار گرفت. در طی ۳ ماه درمان، هر دو هفته TCA ۵۰ درصد تا ۵ بار زده شد. به علاوه کپسول فلوکونازول ۵۰ میلی گرم روزانه ۲ عدد مصرف



تصویر شماره ۱- ضایعه التهابی سالک روی نیمه راست صورت بیمار



تصویر شماره ۲- بهبودی ضایعه سالک بیمار پس از درمان ترکیبی با گلوکانتیم سیستمیک، فلوکونازول خوراکی و محلول ۵۰ درصد TCA

بحث

بیماری لیشمانیوز جلدی (سالک) یکی از بیماری‌های بومی ایران و یک معضل بزرگ بهداشتی درمانی در سطح کشور است به طوری که در برخی از روستاها در ۷۰ درصد جمعیت، جوشگاه سالک مشاهده می‌شود (۱).

Rhombomys opimus مخزن اصلی این بیماری است. فلbotوموس سرزانتی و فلbotوموس انصاری، مهم‌ترین عوامل انتقال‌دهنده هستند (۳-۱). تاکنون اقدام‌های پیش‌گیری از جمله کنترل جوندگان بی‌فایده بوده است (۳).

برای این بیماری درمان‌های متعددی پیشنهاد شده است ولی هنوز درمان قاطعی برای آن وجود ندارد. مهم‌ترین درمانی که تاکنون برای سالک پیشنهاد شده است ترکیب‌های آنتی‌موان پنج ظرفیتی (گلوکانتیم و پنتوستام) است (۵-۱). لیشمانیوز مزمن راجعه یا لوپوئید لیشمانیوز، یکی از نادرترین اشکال بالینی لیشمانیوز جلدی است که حدوداً در ۷-۵ درصد از بیماران دیده می‌شود. این ضایعه‌ها اغلب در اثر *L. tropica* بوجود می‌آید (۶).

در شکل مزمن، ضایعه بیش‌تر از ۲ سال باقی می‌ماند. ولی در *L. recidvans*، ضایعه بهبود می‌یابد و بعد از چند ماه یا چند سال فعالیت دوباره ضایعه دیده می‌شود. از لحاظ بالینی در اشکال مختلف ظاهر می‌شود. در این شکل از بیماری، پاپول‌های قهوه‌ای مایل به قرمز یا قهوه‌ای مایل به زرد در حاشیه یا در وسط جوشگاه یک ضایعه قدیمی لیشمانیوز جلدی به وجود می‌آید. این پاپول‌ها به تدریج به هم می‌پیوندند و تشکیل پلاکی می‌دهند که بسیار شبیه به ضایعه جلدی لوپوس و لگاریس - حتی از نظر ایجاد ندول‌های ژله‌سیبی (apple jelly nodule) - است. ضایعه‌ها معمولاً در تابستان بدتر می‌شوند و حتی ممکن است زخمی شوند یا تشکیل حلقه‌های متمرکز بدهند (۷).

تاکنون برای شکل لوپوئید و شکل مزمن درمان‌های متعددی پیشنهاد شده است که اثربخشی متفاوتی داشته‌اند. تزریق عضلانی

گلوکانتیم همراه با آلوپورینول (۸)، تزریق موضعی آمفوترپسین (۹)، تجویز تریامسینولون داخل عضلانی (۱۰)، لوامیزول (۱۱)، داپسون (۱۲) و کرایوتراپی (۱۳) از جمله روش‌های درمانی مطرح شده هستند.

پژوهش‌ها نشان داده که کرایوتراپی، پاراموایسین و گلوکانتیم موضعی در درمان لوپوئید لیشمانیوز مؤثر بوده و در طی زمان، میزان موفقیت نیز افزایش یافته است (۱۴).

با وجودی که مکانیسم اصلی گلوکانتیم کاملاً شناخته شده نیست، آنتی‌موان‌ها، آنزیم‌های گلیکوتیک و اکسیداسیون اسیدهای چرب را در آماستیگوت لیشمانیا مهار می‌کنند و این مهار در شبکه آدنوزین تری فسفات (ATP) و گوانوزین تری فسفات (GTP) به دوز وابسته است (۱۵).

داروهای ضدقارچی آزول در محیط آزمایشگاه علیه لیشمانیا تأثیر داشته است (۱۸-۱۶). آن‌ها رشد لیشمانیا را در محیط کشت با مهار سیتوکروم P-۴۵۰ واسطه α -۱۴-دی متیلاسیون لانوسترول، بلوک سنتز ارگوسترول و در نتیجه α -۱۴-استرول متوقف می‌کنند (۱۹).

TCA Peeling یک روش درمانی مناسب برای درمان بسیاری از ضایعه‌های پوستی از جمله ضایعه‌های اپیدرم و درم است. TCA قادر است اپیدرم و درم را تا سطح بالای ضمایم اپیدرم تخریب کند (۲۲-۲۰).

غلظت مواد شیمیایی سوزاننده در قدرت نفوذ این مواد در زخم دارای نقش تعیین‌کننده است، به طوری که TCA با غلظت بالاتر از ۳۰ درصد زخم‌های عمیق‌تری ایجاد می‌کند (۲۱). در زخم‌های ناشی از لیشمانیوز پوستی استفاده از مواد سوزاننده قوی‌تر احتمال پاسخ درمانی به‌تری را به همراه دارد. با توجه به تسریع رژنراسیون سلولی در عرض ۲ هفته بعد از استفاده از TCA در زخم، کاربرد این ماده در زخم‌های ناشی از لیشمانیوز پوستی می‌تواند روند درمان این بیماری را متحول کند (۲۲).

فلوکونازول می‌تواند به عنوان خط دوم درمان لیشمانیوز مطرح شود (۲۵). با توجه به اثربخشی گلوکانتیم سیستمیک، فلوکونازول خوراکی و TCA در تحقیق‌های متفاوت، درمان ترکیبی آن‌ها در مورد این بیمار مبتلا به لیشمانیوز مزمن به کار برده شد که با موفقیت همراه بود.

TCA Peeling غالباً با عوارضی کم و بهبودی سریع نتیجه می‌دهد و نتایج آن نیز طولانی مدت است (۲۳). برای بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی فلوکونازول با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۶ هفته نسبت به گروه پلاسبو سبب بهبودی سریع‌تر بدون عوارض جانبی بیش‌تر بوده و در لیشمانیوز جلدی ناشی از *L. major* درمانی مطمئن و مفید است (۲۴). به علاوه

References

- ۱- اردهالی ص، رضایی خ، ندیم ا. انگل لیشمانیا و لیشمانیوزها. تهران، مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۶۴: ۱۴۹-۱۶۰.
- ۲- مومنی ع، امین جواهری م، تجدیدی م، امام جمعه م. بررسی آثار درمانی و عوارض جانبی گلوکانتیم در بیماری سالک. مجله نبض ۱۳۷۲؛ شماره ۲: ۱۰-۵.
- ۳- اصلیلان ع. لیشمانیوز جلدی و روش‌های درمانی و پیشگیری آن. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ ۱۳۷۱: ۱۹-۱۸.
- 4-Jolliffe DS, Evans DA, Bryceson A. Cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 1986; 114: 745-46.
- 5-Lerner EA, Grevelink SA. Leishmaniasis. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU (eds). *Cutaneous medicine and surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders company; 1996: 1163-70.
- 6-Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrew's disease of the skin*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000: 528.
- ۷- نیلفروش زاده م، صادقان گ. لیشمانیوز جلدی. دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ ۱۳۸۱: ۸۳.
- 8-Momeni AZ, Aminijavaheri M. Treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1995; 129-33.
- 9-Gahor S. Treatment of leishmaniasis recidivans with local injection of amphotericin B. *Dermatol Int* 1967; 8: 1170-93.
- 10-Gahor S. Treatment of cutaneous leishmaniasis by triamcinolone. *J Am Acad Dermatol* 1982; 8: 1170-73.
- 11-Buler D. Levamisole and immune response phenomena in cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 1070-73.
- 12-Dogra J, Behari B, Misra SN. Dapsone in treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1998; 25: 398-99.
- 13-Bossiomny A, Meshad ME, Talaat M, et al. Cryosurgery in cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 1982; 107: 467-70.
- ۱۴- نیلفروش زاده م، رئیس زاده م، جعفری ف، انصاری ن. بررسی اثر درمانی کرایوتراپی، پارامومایسین و گلوکانتیم موضعی در درمان لوپوئید لیشمانیوز و لیشمانیوز مزمن. پژوهنده ۱۳۸۲؛ ۳۶: ۱۶-۴۱۳.
- 15-Sing S, Sira Kumar R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. *J Infect Chemother* 2004; 10: 307-15.
- 16-Beach DH, Goad LJ, Holz GG Jr. Effects of antimycotic azoles on growth and sterol biosynthesis of leishmania promastigotes. *Mol Biochem Parasitol* 1988; 31: 149-62.
- 17-Berman JD, Gallalee JV. In vitro antileishmanial activity of inhibitors of steroid biosynthesis and combinations of antileishmanial agents. *J Parasitol* 1987; 73: 671-73.
- 18-Berman JD. Activity of imidazoles against *Leishmania tropica* in human macrophage cultures. *Am J Trop Med Hyg* 1981; 30: 566-69.

- 19-Hart DT, Lauwers WJ, Willemsens G, et al. Perturbation of sterol biosynthesis by itraconazole and ketoconazole in *Leishmania mexicana* infected macrophages. *Mol Biochem Parasitol* 1989; 33: 123-34.
- 20-Bridestine JB, Dolezal JF. Standardizing chemical peel solution formulation to avoid mishaps. Great fluctuation in actual concentration of trichloroacetic acid. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 813-16.
- 21-Isoda M, Veda S, Tsukahara K. New formulation of chemical peel agent: histological evaluation in sun-damaged skin model in hairless mice. *J Dermatol Science* 2001; 27: 560-67.
- 22-Glogan RG, Matrasso SL. Chemical peels, trichloroacetic acid and phenol. *Dermatol Clin* 1995; 13: 263-76.
- 23-Cho SB, Park CO, Chung WG, et al. Histometric and histochemical analysis of the effect of trichloroacetic acid concentration in the chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1231-36.
- 24-Alrajhi AA, Ibrahim EA, De vol EB, et al. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002; 346: 891-95.
- 25-Minodier P, Noel G, Blanc P, et al. Management of cutaneous leishmaniasis in adults and children. *Med Trop* 2005; 65: 487-95.