

بررسی لیشمانیوز احشایی کودکان در مرکز پزشکی کودکان تبریز

دکتر صدیقه حسین پور سخا^۱ دکتر محمد ابراهیم رهبانی^۲

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری لیشمانیوز احشایی در شمال شرقی آذربایجان به صورت آندمیک وجود دارد که در اکثر موارد کودکان خردسال را مبتلا می‌کند. هدف از این مطالعه شرح مشخصات بیماری لیشمانیوز احشایی کودکان در منطقه آذربایجان و ارزیابی روشهای درمانی تازه است.

روش بررسی: پرونده بیمارستانی ۵۰ کودک مبتلا به لیشمانیوز احشایی که از شهریور ماه ۱۳۷۲ تا دی ماه ۱۳۷۷ در مرکز پزشکی کودکان تبریزستری شده بودند از نظر اپیدمیولوژی، بالینی، آزمایشگاهی و روشهای درمانی به طور گذشته‌نگر مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: کودکان مبتلا به لیشمانیوز احشایی در اغلب موارد ساکن مغان، کلیبر و اهر بودند و یا سابقه مسافرت به مناطق فوق را داشتند (۶۶٪). سن بیماران بین ۶ ماه تا ۱۲ سال بود و ۱۱ نفر (۲۲٪) در موقع پذیرش کمتر از یک سال داشتند. نسبت پسر به دختر ۱/۱۷ بود. تب و اسپلنومگالی به ترتیب در ۱۰۰ و ۹۸٪ بیماران وجود داشت و هیپاتومگالی در ۶۰٪ بیماران موجود بود. آنمی، لکوپنی و ترومبوسیتوپنی بخصوص در کودکان کم سن شایع بود. ESR در تمام بیماران بالاتر از حد طبیعی بود و در ۳۰٪ موارد بیشتر از ۱۰۰ mm/h بود.

آسپیراسیون مغز استخوان در تمام موارد انجام گرفته بود، آزمایش مستقیم میکروسکوپی از نظر لیشمانیا در ۴۱ مورد (۸۲٪) مثبت گزارش شده بود. آزمایش آگلوتیناسیون مستقیم (DAT) Direct Agglutination Test در ۳۰ بیمار مثبت و در ۲ بیمار منفی بود. تمام بیماران تحت درمان مگلو مین آنتی مونات (گلوکانتیم) قرار گرفته بودند. عدم پاسخ به درمان در ۲ مورد وجود داشت. یک مورد به دومین دوره درمان با گلوکانتیم پاسخ داده بود و مورد دیگر با آمفوتریسین B درمان شده بود. تمام بیماران در نهایت بهبود یافته بودند.

نتیجه گیری: بیماران مبتلا به لیشمانیوز احشایی در منطقه آذربایجان به درمان کلاسیک با آنتی موان پنج ظرفیتی پاسخ مطلوب می‌دهند، در موارد مقاوم می‌توان از آمفوتریسین B و یا ترکیبات لیپیدی جدید آن استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: لیشمانیوز احشایی، لیشمانیا انفانتوم، آنتی موان، آمفوتریسین B

-
- ۱- استادیار گروه کودکان - مرکز پزشکی کودکان - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - نویسنده رابط
 - ۲- استادیار گروه کودکان - مرکز پزشکی کودکان - دانشگاه علوم پزشکی تبریز

مقدمه

لیشمانیوز احشایی (کالآزار) به وسیله گونه‌های مختلف لیشمانیا (دونووانی، انفانتوم، شاگاسی) ایجاد می‌شود که هر کدام توزیع جغرافیایی خاصی دارند (جدول ۱). در مواردی از بیماری نیز لیشمانیا تروپیکا و لیشمانیا Major که انواع جلدي بیماری را ایجاد می‌کنند، ایزوله گردیده است و گاهی عفونتهای مادرزادی و یا از طریق ترانسفوزیون خون مشاهده شده است (۲و۱). در حوزه مدیترانه، آسیای مرکزی و ایران لیشمانیوز احشایی به وسیله لیشمانیا انفانتوم توسط پشه خاکی (فلبوتوم) منتقل می‌شود و بیشتر کودکان خردسال و افراد با نقص ایمنی مانند بیماران مبتلا به HIV و یا پیوند اعضا را مبتلا می‌کند (۲و۱).

جدول ۱، انواع لیشمانیای ایجاد کننده لیشمانیوز احشایی

انواع	انتشار جغرافیایی
لیشمانیا انفانتوم	حوزه مدیترانه، شامل اروپای جنوبی و آفریقای شمالی، ایران و آسیای مرکزی
لیشمانیا دونووانی لیشمانیا شاگاسی	هندوستان و آفریقای شرقی آمریکای جنوبی و مرکزی

یافته ها

مشخصات اپیدمیولوژیک. سن بیماران از ۶ ماه تا ۱۲ سال بود. بیماری در کودکان زیر ۲ سال بسیار شایع بود (جدول ۲). ۱۱ نفر از بیماران (۲۲٪) در موقع پذیرش کمتر از یک سال داشتند. ۲۷ بیمار پسر و ۲۳ نفر دختر بودند. از نظر محل سکونت اکثر بیماران ساکن مغان، کلیبر و اهر بودند (۶۶٪) و بقیه در تبریز، آذرشهر، خوی، سراب، مشکین شهر، جلفا و شاهین دژ سکونت داشتند (جدول ۳).

جدول ۲، توزیع سنی کودکان مبتلا به کالآزار

سن	تعداد بیماران (درصد)
زیر یک سال	۱۱ (۲۲)
۱-۲ سال	۲۴ (۴۸)
۲-۴ سال	۸ (۱۶)
۴-۶ سال	۶ (۱۲)
۱۰-۱۲ سال	۰ (۰)
۱۰-۱۲ سال	۱ (۲)

جدول ۳، توزیع جغرافیایی کودکان مبتلا به کالآزار

محل	تعداد بیماران (%)
مغان	۱۳ (۳۶)
کلیبر	۱۱ (۲۲)
اهر	۹ (۱۸)
آذرشهر	۲ (۶)
تبریز	۲ (۶)
خوی	۲ (۶)
سراب	۲ (۴)
مشکین شهر	۲ (۴)
جلفا	۱ (۲)
شاهین دژ	۱ (۲)

علائم بالینی و بیولوژیک. تب و اسپلنومگالی به ترتیب در ۱۰۰ و ۹۸٪ بیماران وجود داشت و هیپاتومگالی در ۶۰٪ موجود بود. علائم دیگر شیوع کمتری داشتند (جدول ۴). لیشمانیوز در موقع پذیرش تنها در ۵۰٪ موارد تشخیص احتمالی داده شده بود.

تشخیص لیشمانیوز احشایی در دوره شیرخواری مشکل است و به علت طولانی بودن دوره کمون و علائم اولیه غیر اختصاصی ممکن است به تاخیر بیافتد. گرچه تظاهرات بیماری تقریباً در تمام دنیا یکسان است ولی پاسخ به درمان متفاوت است. در حال حاضر به علت افزایش موارد مقاوم بیماری به درمان استاندارد با آنتی موان پنج ظرفیتی در بعضی نقاط دنیا از جمله اروپا، هندوستان و شرق آفریقا داروهای دیگری مانند آمفوتریسین B و ترکیبات لیپیدی جدید آمفوتریسین، آمینوسیدین و پنتامیدین مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱-۵).

در ایران گرچه بیماری کالآزار تقریباً از تمام نقاط کشور گزارش شده است، شمال شرقی آذربایجان و اردبیل از کانونهای اصلی به شمار می‌روند (۷و۶). با توجه به گزارشهای متعددی که در مورد مقاومت دارویی نسبت به درمان استاندارد با ترکیب پنج ظرفیتی آنتی موان وجود دارد، مطالعه‌ای به منظور بررسی بیماری لیشمانیوز احشایی از نظر اپیدمیولوژی، بالینی، بیولوژیک، روشهای درمانی و میزان موارد مقاوم به درمان استاندارد در مرکز پزشکی کودکان تبریز به‌طور رتروسپکتیو انجام گردید.

مواد و روش تحقیق

پرونده ۵۲ بیماری که با تشخیص لیشمانیوز احشایی از شهریور ۱۳۷۲ تا دی ماه ۱۳۷۷ در مرکز پزشکی کودکان بستری شده بودند، به طور رتروسپکتیو مورد مطالعه قرار گرفت، معیار تشخیص بر اساس وجود لیشمانیا در نمونه‌های آسپیره مغز استخوان و یا مثبت بودن آزمایش آگلوتیناسیون

مشکین شهر به علت نزدیکی به مراکز درمانی اردبیل کمتر به مرکز پزشکی کودکان مراجعه می‌کنند، نکته قابل توجه مراجعه ۲ بیمار از شهرستان خوی بود که سابقه مسافرت به مناطق اندمیک را نداشتند.

از نظر سنی ۴۴ بیمار (۸۸٪) در محدوده سنی ۶ ماه تا ۴ سال قرار داشتند و ۱۱ بیمار (۲۲٪) در موقع بستری کمتر از یک سال داشتند. در مطالعه‌ای که در جنوب فرانسه در کودکان مبتلا به عفونت لیشرمانیا انفانتوم انجام گرفته است، میزان ابتلا در کودکان زیر ۵ سال و یک سال به ترتیب ۸۴٪ و ۱۷٪ بوده است و در مطالعه‌ای که در مشکین شهر بر روی ۱۸۰۸ مورد لیشرمانیوز احشایی به عمل آمده است ۱۵٪ موارد زیر یک سال و ۷۲٪ بیماران بین ۱ تا ۴ سال داشتند که تقریباً نتایج مشابهی با مطالعه ما داشته است (۳،۷).

تب و اسپلنومگالی تقریباً در تمام بیماران وجود داشت و هیپاتومگالی در ۶۰٪ بیماران موجود بود، ولی بزرگی قابل توجه غدد لنفاوی در هیچ‌کدام از بیماران مورد مطالعه مشاهده نگردید که با مطالعه‌ای که در شیراز بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به کالآزار از جنوب و جنوب غرب ایران انجام گرفته است تفاوتی نداشت ولی در تحقیقی که در مشکین شهر به عمل آمده است لنفادنوپاتی در ۳٪ بیماران گزارش شده است (۶،۷).

با توجه به علایم آزمایشگاهی، پان سیتونی و علایم التهاب از یافته‌های بسیار شایع بود به طوری که ۹۴٪ بیماران وجود داشت و به نظر می‌رسد به علت مراجعه دیررس و تاخیر در تشخیص بیماری باشد. ESR در تمام بیماران بالاتر از حد طبیعی و در ۳۰٪ موارد بیشتر از ۱۰۰ mm/h بود.

تشخیص بیماری کالآزار با دیدن پارازیت در بافتهای آلوده (معمولاً طحال و مغز استخوان) صورت می‌گیرد و در مواردی که انگل در بافتهای مورد بررسی مشاهده نگردد می‌توان از کشت نمونه‌های بافتی استفاده کرد. آزمایشهای سرولوژیک مثل ELISA، فلوروسنت غیر مستقیم و آگلوتیناسیون مستقیم و همچنین انجام PCR برای تشخیص بسیار مفید می‌باشند. تست ELISA با آنتی ژن رکامینانت k39 حساسیت و ویژگی ۱۰۰٪ دارد (۳،۵،۸،۹).

در بیماران ما در آزمایش میکروسکوپی مغز استخوان، لیشرمانیا در ۴۱ مورد (۸۲٪) گزارش شده بود و آزمایش آگلوتیناسیون مستقیم (DAT) که به طور گسترده استفاده می‌شود در ۳۲ بیمار انجام شده بود و در ۳۰ مورد مثبت بود، آزمایش DAT در بررسیهای متعددی که انجام شده است از حساسیت حدود ۹۵٪ برخوردار است (۱۰،۱۱).

قابل ذکر است در حال حاضر میزان موارد مقاوم لیشرمانیوز به درمان کلاسیک با آنتی موان پنج ظرفیتی در حال افزایش است، گرچه میزان مقاومت در بسیاری از نقاط دنیا کمتر از ۱۰٪ است ولی در بعضی از مناطق نظیر هندوستان مقاومت اولیه و عود در ۵۰-۲۵٪ موارد گزارش می‌شود که سبب استفاده از داروهای جایگزین نظیر آمفوتریسین B و ترکیبات لیپیدی جدید آن، آمینوسیدین وانترفرون شده است (۳،۴،۵). آمفوتریسین B با دوز ۱-۰/۵ mg/kg در روز یا یک روز در

سیتونی در بیماران یافته شایعی بود. ۴۷ بیمار (۹۴٪) هموگلوبین کمتر از ۱۰ gr/dl داشتند و در ۴ مورد مقدار آن کمتر از ۵ gr/dl بود. لوکونی ($4000/mm^3 <$) در ۱۸ بیمار (۳۶٪) وجود داشت که در سه نفر تعداد لکوسیتها کمتر از $2000/mm^3$ بود و ترومبوسیتونی نیز در ۲۵ مورد (۷۰٪) موجود بود که در ۱۵ مورد (۳۰٪) تعداد آن پایین‌تر از $50000/mm^3$ بود.

پروتئینهای خون در ۱۸ بیمار اندازه‌گیری شده بود که در ۸ مورد مقدار آلبومین پایین‌تر از حد طبیعی بود و در ۱۵ بیمار مقدار گلوبولین بیشتر از حد طبیعی بود. تمام بیماران ESR بالاتر از حد طبیعی داشتند (۱۰۰٪)، و در ۱۵ بیمار (۳۰٪) مقدار آن بالاتر از ۱۰۰ mm/h بود.

آسپیراسیون مغز استخوان در تمام موارد انجام گرفته بود، در آزمایش مستقیم میکروسکوپی، لیشرمانیا در ۴۱ مورد (۸۲٪) گزارش شده بود.

تست آگلوتیناسیون مستقیم (DAT) در ۳۲ بیمار انجام شده بود، در ۲۰ مورد مثبت ($1 / 3200 <$) و در ۲ مورد منفی بود. از ۲۸ بیماری که تست فرمول ژل به عمل آمده بود، در ۲۳ مورد مثبت و ۵ مورد منفی بود.

درمان و پیش آگهی: تمام بیماران ابتدا تحت درمان مگلوکومین آنتی‌مونات (گلوکانتیم) با دوز ۶۰-۸۰ mg/kg/day ۱۷-۲۰ mgSbvkg/day به مدت ۱۵-۲۰ روز قرار گرفته بودند، ۴۸ بیمار (۹۶٪) به اولین دوره درمان پاسخ مناسب داده بودند، شکست درمانی در ۲ مورد (۴٪) وجود داشت، یک مورد به دومین دوره درمان با گلوکانتیم پاسخ داده بود و بیمار دیگر تحت درمان با آمفوتریسین B قرار گرفته بود که با دوز اولیه ۲۰ mg/kg/day شروع شده بود و بتدریج به ۱۴ mg/kg/day افزایش یافته بود، طول مدت درمان ۱۴ روز بود. تمام بیماران در نهایت بهبود یافته بودند.

جدول ۴، یافته‌های بالینی کودکان مبتلا به کالآزار

علائم بالینی	تعداد بیماران (درصد)
تب	۵۰ (۱۰۰)
اسپلنومگالی	۴۶ (۹۸)
هیپاتومگالی	۳۰ (۶۰)
لاغری	۱۴ (۲۸)
استفراغ	۱۲ (۲۴)
اسهال	۹ (۱۸)
خونریزی	۷ (۱۴)
ادم	۳ (۶)

بحث

لیشرمانیوز احشایی در شمال شرقی آذربایجان و اردبیل، چهارمحال و بختیاری، خوزستان و فارس به صورت اندمیک وجود دارد (۶). در استان آذربایجان شرقی و اردبیل، حومه مشکین شهر، اردبیل، خلخال، مغان، کلیبر و اهر از مناطق اندمیک به‌شمار می‌روند.

در بررسی ما اکثر بیماران را ساکنین منطقه مغان، حومه کلیبر و اهر تشکیل می‌دادند. چون تعداد زیادی از بیماران مناطق اندمیک از جمله شهرستان

بهبود ۹۷٪ همراه بوده است. پارامومایسین با آنتی موآن اثر سینرژیک داشته و به نظر می رسد همراه با سایر داروهای ضد لیشمانیا شروع مقاومت را به تاخیر می اندازد. به علت استفاده محدود از این دارو شیوع عوارض جانبی و مقاومت به آن معلوم نیست (۳، ۴، ۵). ایمونوتراپی با انترفرون نیز سبب افزایش اثرات آنتی موآن می شود (۳، ۴، ۵).

نتیجه گیری

در مطالعه ما ۹۸٪ بیماران به درمان استاندارد لیشمانیوز احشایی با ترکیب پنج ظرفیتی آنتی موآن پاسخ مناسب داده بودند و تنها یک مورد به علت عدم پاسخ به دومین دوره درمان با گلوگانتیم تحت درمان آمفوتریسین B قرار گرفته و بهبود یافته بود که با نتایج بررسیهایی که قبلاً انجام شده است مطابقت دارد (۶، ۷) و نشان می دهد میزان موارد مقاوم لیشمانیوز احشایی به درمان استاندارد با آنتی موآن پنج ظرفیتی در منطقه آذربایجان نادر بوده، در صورت مقاومت می توان از آمفوتریسین B و یا ترکیبات لیپیدی جدید آن که با عوارض جانبی کمتری همراه است استفاده کرد. متأسفانه پیگیری بیماران از نظر عود به علت عدم مراجعه مرتب امکان پذیر نگردید.

References:

1. Meyerhoff A. U.S. Food and drug administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis J 1999; 28: 42-48
2. Feigin RD, Cherry GD. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed., Saunders Philadelphia, 1996; P: 2452-2455
3. Minodier P, Plarroux R, Garnier JM, Unal D, Perrimond H, Duman H. Pediatric visceral leishmaniasis in southern France. The pediatric Infectious Diseases. 1998, 17(8): 701- 704
4. Berman J. Chemotherapy of leishmaniasis: Recent advances in the treatment of visceral disease. Current Opinion in Infectious Diseases J 1998; 11: 707-710
5. Jebbari H, Davidson R. Recent advances in leishmaniasis. Current Opinion in Infectious Diseases J 1998; 11,535-539
6. البرزی ع، کریمی ع، رخشانی ع، محمودی م. روش نوین در درمان بیماری کالآزار. مسائل رایج طب اطفال. چاپ اول، جلد سیزدهم، تهران، انتشارات چهر، سال، ۱۳۷۰ صفحات ۴۳۷ تا ۴۵۷

میان در ۲۰-۱۴ دوز با بهبود ۱۰۰٪ همراه است (۷)، ولی به علت توکسیسیته کلیوی امروزه ترکیبات جدیدی از آمفوتریسین که در آنها دزوکسی-کولات با سایر لیپیدها جایگزین گردیده، ساخته شده است. این ترکیبات توسط سیستم رتیلولواندو تلیال که محل جایگزینی اورگانسیم است بخوبی جذب شده ولی جذب آن توسط کلیه بسیار اندک است (۱-۵). آمفوتریسین B لیپوزومال (AmBisom) ترکیب جدیدی از آمفوتریسین B است که نه تنها در درمان لیشمانیوز احشایی در حوزه مدیترانه که عفونت با لیشمانیا انفانتوم شایع است، موثر می باشد بلکه بر روی سایر گونه های لیشمانیا در مناطق جغرافیایی دیگر نظیر هندوستان که معمولاً لیشمانیا دو- نوآنی عامل بیماری است تاثیر خوبی دارد. تحمل دارو بسیار خوب بوده و عوارض جانبی قابل توجهی ندارد (۴، ۵). آمینوسیدین (پارامومایسین) آمینوگلیکوزیدی است که در درمان لیشمانوز احشایی با موفقیت به کار رفته است، گرچه تفاوت پارامومایسین با نئومایسین B از نظر جایگزینی CH_2-OH_2 با CH_2-NH_2 بر روی یکی از سه گروه قند نئومایسین است، ولی پارامومایسین اثرات وسیع ضد انگلی دارد که در نئومایسین و سایر آمینوگلیکوزیدها موجود نیست. فرم تزریقی پارامومایسین با دوز 20 mg/kg/day به مدت ۲۱ روز با

7. سلیمانزاده، ق، ادرسیان غ، انوری ث، ندیم الف، ویژگیهای بالینی کالآزار درمشکین شهر، گرمی و مغان از استان اردبیل، مجله نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۷۶، ۱۵ (۱)، صفحات ۳۱ تا ۳۸
8. Behraman RE, Kliegman RM, Jensen's HB. Nelson's Textbook of Pediatrics. 16th ed. Saunders Philadelphia. 2000; P: 1041-1044
9. Ibrahim ME, Lanbson B, Yousif AO, Deifalla NS, Alnaiem DA, Ismail A, et al. Kala - Azar in a high transmission, Focus: An ethnic and geographic dimention. Am J Trop Med Hyg, 1999; 61(6): 941-944
10. Sinha R, Sehgal S. Comparative evaluation of serological tests in Indian kala-azar. J Trop Med Hyg 1994; 97: 333-340
۱۱. قرشی ض، اکبری ز، ارزش DAT در تشخیص لیشمانیوز احشایی بررسی ۵ ساله در بیمارستانهای کودکان شهر تبریز طی سالهای ۷۵-۱۳۷۱، مجله پژوهش در پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی، ۱۳۷۸، ۲۳، شماره (۱)، صفحات ۵۱ تا ۵۵