

## لشمانیازیس احشایی در کودکان

ماندانا رفیعی<sup>۱</sup>، بهزاد جدیری<sup>۲</sup>

یافته / سال ششم / شماره ۲۳

### چکیده

**مقدمه:** لیشمانیوز احشایی بیماری مزمنی است که به صورت خاص کودکان زیر ۵ سال را نوع *L. Infantum* و کودکان بزرگتر و بالغین جوان را در ناحیه آفریقا و آسیا نوع (*L. Donovanii*) مبتلا می کند. هدف از این مطالعه بررسی یافته های اپیدمیولوژی کلینیکوپاتولوژی، پاسخ درمانی بیماران مبتلا به لیشمانیوزیس و مقایسه آن با سایر مناطق آندمیک دنیا بود.

**مواد و روشها:** این بررسی به صورت توصیفی صورت گرفت. ۴۰ نفر از بیماران که با تشخیص لیشمانیوز احشایی در فاصله سالهای ۱۳۷۹-۱۳۸۱ در بیمارستان کودکان بستری شده بودند در این مطالعه وارد شدند. تشخیص بیماری به کمک بررسی مغز استخوان و تست الگوتیناسیون سیستم (DAT) مثبت صورت گرفته بود. افراد نمونه از نظر علائم بالینی تنها و یافته های آزمایشگاهی و روشهای درمانی مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته ها:** در طی مدت ۳ سال بررسی، از شهریور ۷۹ لغایت شهریور ۸۱ تعداد ۴۰ مورد بیمار مبتلا به لیشمانیوز احشایی در این مرکز بستری شده بودند، متوسط شیوع سنی ۲۲/۵ ماهگی بود. تب واسیلنومگالی در تمامی موارد، هپاتومگالی در ۲۹ مورد (۷۲/۵٪) و ایکتر در ۸ مورد (۲۰٪) وجود داشت. ۹۰٪ بیماران هموگلوبولین کمتر از ۱۰ داشتند و ترومبوسیتوپنی در ۷۵٪ موارد مشاهده شد و بررسی مغز استخوان در تمام بیماران انجام شد که در ۹۲/۵٪ موارد مثبت بود و تست DAT در ۷۲٪ موارد مثبت گزارش شد. ۳ بیمار با علائم هیپرتانسیون پورت به صورت ایکتر و هپاتواسپلنومگالی مراجعه نموده بودند. تمامی بیماران تحت درمان با مگلو مین آنتی مونات (گلوکانتیم) قرار گرفتند. فقط یک مورد فوت به علت عدم پاسخ به درمانهای مختلف و عود مکرر وجود داشت.

**نتیجه گیری:** بیماری لیشمانیوز احشایی در سنین شیرخوارگی می تواند به صورت علائم درگیری کبدی خود را نشان دهد. این بیماری در منطقه آذربایجان به درمان با آنتی موان پاسخ می دهد. داروهای گران قیمتی چون آفوتربیسین B باید برای موارد عود یا مقاوم به درمان در نظر گرفته شوند.

**واژه های کلیدی:** لیشمانیوز احشایی، گلوکانتیم، کودک

۱- استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز، گروه کودکان (فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد)

۲- رزیدنت گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

## مقدمه

وتحليل داده ها با استفاده از روش های آمار توصيفی توسط نرم افزار SPSS صورت گرفت.

## یافته ها

از مجموع ۴۰ بیمار مورد بررسی ۲۴ بیمار مذکر، ۱۶ بیمار مونث بودند. ۳۸ بیمار در محدوده سنی زیر ۶ سال قرار داشتند و تنها ۲ مورد ۸ و ۹ ساله بودند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- توزیع سنی کودکان مبتلا به لشمانيوز احشايي

سن	تعداد	درصد
زیر یکسال	۱۵	۳۷
سال ۱-۲	۱۴	۳۵
سال ۲-۳	۵	۱۲/۵
سال ۳-۴	۲	۵
سال ۴-۶	۲	۵
سال ۶-۸	۰	۰
سال ۸-۱۰	۲	۵
سال ۱۰-۱۲	۰	۰

از نظر محل سکونت بیشترین تعداد مراجعین از شهرهای کلیبر، مشکین شهر، اهر و روستاهای اطراف این شهرستانها بود. ۳ مورد از شهر تبریز و ۱ مورد از شهرستان میانه و بقیه از شهرستانهای اطراف تبریز بودند.

تب از شایعترین علائم بالینی در بیماران بود و تمامی بیماران دارای تب  $38.5/5^{\circ}C$  و بالاتر بودند. علت مراجعه در ۱۶ بیمار دیستانتسیون شکم و در ۱۱ مورد کاهش وزن بود. بی اشتهايي در ۱۵٪ و تهوع و استفراغ در ۵٪ بیماران وجود داشت. در تمام بیماران اسپلنومگالی وجود داشت. بزرگی کبد در ۲۹ مورد گزارش گردید. در ۸ مورد ایکتراه همراه با سایر علائم مشاهده شد. کاهش تعداد لکوسیتها و گلبولهای قرمز یافته شایعی در تمام بیماران بود.

۹۰٪ بیماران هموگلوبولین کمتر از  $10\text{ gr/dl}$  داشتند. لکوسیت کمتر از ۴۰۰۰ در ۴۰٪ بیماران مشاهده شد. ترمبوسیتوپنی در ۷۵٪ بیماران ایجاد شده بود. پروتئینهای خون

لشمانيوز احشايي (VL) یک عفونت پارازیتی است که در دنیای قدیم توسط لشمانيا دونووانی<sup>۲</sup> و در دنیای جدید توسط لشمانيا آمازوننیس<sup>۳</sup> ایجاد می شود. لشمانيوز احشايي بنام کالازار<sup>۴</sup> (در زبان هندی به معنی سم سیاه) نیز نامیده می شود. این بیماری در مناطق تروپیکال و ساب تروپیکال شایع است. VL یک بیماری مزمن است که بصورت تب، هیپاتواسپلنومگالی، آنمی، لکوپنی وضعف پیشرونده که در صورت عدم درمان منجر به مرگ می شود ظاهر می شود. عامل انتقال پشه خاکی و در بیشتر مواقع سگ سانان عامل اصلی انتقال (*Reservoir*) هستند (۱، ۲، ۳).

بیماری لشمانيوز احشايي در منطقه آذربایجان شرقی و اردبیل شایع بوده و درگیری بیشتر در گروه سنی کودکان می باشد (۲). این مسئله منطقه را جهت مطالعات اپیدمیولوژیک لشمانيوز ایده آل می سازد. در این مطالعه ما بصورت گذشته نگر بیماران مبتلا به لشمانيوز مراجعه کننده به این مرکز را از نظر بررسی اپیدمیولوژیک جهت شناسایی چگونگی بروز علائم بالینی و پاسخ درمانی مورد مطالعه قرار داده ایم.

## مواد و روشها

در طی این مطالعه که به صورت توصیفی و گذشته نگر صورت گرفته است، بیمارانی که با احتمال لشمانيوزیس از شهریور ۷۹ لغایت شهریور ۸۱ در بیمارستان کودکان تبریز بستری شده بودند بررسی شدند. تشخیص لشمانيوز با توجه به بررسی مغزاستخوان و تست آگلوتیناسیون مستقیم مثبت (DAT)<sup>۵</sup> داده شد و بیمارانی که با حدس لشمانيوز تحت درمان قرار گرفته بودند از مطالعه حذف شدند. در مجموع ۴۰ بیمار وارد مطالعه شده و از نظر اپیدمیولوژی، علائم بالینی مخصوصا تستهای کبدی و سایر یافته های آزمایشگاهی و پاراکلینیک و روشهای درمانی مورد مطالعه قرار گرفتند. تجزیه

1. Visceral leishmaniasis 4. Kalazar  
2. Leishmania Donovanii 5. Direct agglutinin  
3. Leishmania Amazonensis

به تمام انواع لشمانیا می باشند و ۵۰۰۰۰۰ مورد از تمام انواع جدید لشمانیوز احشایی در هر سال ایجاد می شود (۴).  
در بیماران مورد بررسی ۳۸ بیمار (۹۵٪) در محدوده سنی زیر ۶ سال قرار داشته اند در حالیکه در گروه سنی یکسال و زیر یکسال ۱۵ نفر (۳۷/۵٪) بیماریابی شده است. در مطالعه انجام شده در سالهای در سال ۷۲ تا ۷۷ در همین مرکز ۲۲٪ بیماران زیر یکسال و ۴۸٪ در فاصله سنی ۲ - ۱ سال قرار داشتند (۲).  
در بررسی توسط کدیور و همکاران در شیراز کودکان مبتلا در گروه سنی ۳/۵ ماه تا ۷ سال قرار داشتند (۳). در حالیکه در بررسی دیگری در ترکیه که در سالهای ۱۹۸۱ تا ۲۰۰۱ انجام شده است، متوسط سنی ۳ سال و در مطالعه دیگر در جنوب یونان در سالهای ۱۹۸۶ تا ۱۹۹۸ بیماران مبتلا به لشمانیوز احشایی متوسط سنی ۲/۵ سال داشته اند (۵، ۶).

در مالت مرکز مدیریتانه در سالهای ۱۹۸۰، ۱۹۹۸ سن متوسط ظهور بیماری ۳۴ ماه بوده است (۷). بنابراین به نظر می رسد سن ابتلا در کودکان ایرانی مخصوصا استان آذربایجان شرقی واردبیل پایین تر از مناطق دیگر باشد.

با وجود اینکه در منابع مختلف هیچگونه ارجحیت جنسی ذکر نشده است؛ ولی در بررسی این مرکز ۶۰٪ بیماران را جنس مذکر تشکیل داده اند که شاید به علت تمایل فرهنگی خانواده ها برای پیگیری درمانی و بستری فرزندان ذکور باشد. تنها در یک مطالعه در کنیادار تمام گروه های سنی ۴۷/۳٪ بیماران مذکر و ۲۵/۷٪ مونث ذکر شده است (۸).

تب واسپیلنومگالی در ۱۰۰٪ بیماران مشاهده شد و هیاتومگالی در ۷۷/۵٪، که این یافته ها با مطالعات قبلی در سالهای ۷۷ - ۱۳۷۲ در همین مرکز مطابقت دارد (۲).  
در بررسی انجام شده در ترکیه نیز تب واسپیلنومگالی در ۱۰۰٪، در جنوب یونان در ۹۵٪ موارد و در جنوب فرانسه تب در ۹۰٪

در ۱۹ بیمار اندازه گیری شد که در ۱۰ مورد آلبومین کمتر از ۲/۵ gr/dl و در ۱۲ مورد گلوبولین افزایش یافته بود. تمام بیماران ESR<sup>۱</sup> بالاتر از ۳۰ داشتند. آسپیراسیون مغز استخوان در همه بیماران انجام گرفته بود و در ۹۲/۵٪ موارد لشمانیا گزارش گردیده بود. تست اگلوتیناسیون مستقیم (DAT) در ۷۲/۵٪ بیماران مثبت گزارش گردید.

افزایش آنزیم های کبدی به صورت افزایش SGOT<sup>۲</sup>، SGPT<sup>۳</sup> در ۴۸٪ موارد ۳ - ۲ برابر نرمال و اختلال PT<sup>۴</sup> در ۲۸٪ موارد و اختلال PTT<sup>۵</sup> در ۱۰٪ بیماران مشاهده گردید. درسونوگرافی انجام شده در ۲۹ بیمار هیپاتواسپیلنومگالی و ۵ مورد منحصرا اسپیلنومگالی گزارش شده بود. در ۳ مورد از بیماران آسیت نیز وجود داشت. در این ۳ بیمار تابلو ارجاع بصورت ایکترو هیپاتواسپیلنومگالی، آسیت، افزایش آنزیم های کبدی و PT، PTT مختل و تابلو بالینی هیپرتانسیون پورت بود. هر ۳ بیمار در گروه سنی زیر ۲ سال قرار داشتند.

تمام بیماران تحت درمان با مگلو مین آنتی موانات (گلوکانتیم) با دوز ۸۰-۶۰ mg/dl/day - ۲۰-۱۷ mg sbr kg/day به مدت ۲۰ روز قرار گرفتند. ۹۵٪ بیماران به اولین دوره درمانی بصورت کوچک شدن طحال و کاهش واکنش دهنده های مرحله حاد و ESR<sup>۵</sup> و برطرف شدن آنمی و ترومبوسیتوپنی پاسخ مناسب دادند. یک بیمار پس از اتمام دوره درمانی به علت عود مجدد تحت درمان با آمفوتریسین B قرار گرفت و در ۱ مورد (کودک ۹ ساله) پس از چندین دوره درمانی با داروهای مختلف (گلوکانتیم - آمفوتریسین B، زایلوریک) و عدم پاسخ ناگزیر اسپیلنوکتومی انجام گردید و متاسفانه سال بعد فوت شد.

## بحث

استان آذربایجان شرقی و اردبیل و حومه مشکین شهر، اردبیل، خلخال، مغان، کلیبر، اهر از مناطق آندمیک لشمانیوز احشایی به شمار می روند. طبق آمار تقریبی سازمان بهداشت جهانی تقریباً ۱۲ میلیون نفر در ۸ کشور در معرض ابتلا

1. Erythrocyte sedimentation rate
2. Aspartate aminotransferase (AST)
3. Alanine aminotransferase (ALT)
4. Prothrombin
5. Partial thromboplastin

لنفادنوپاتی تنها در ۴٪ موارد گزارش شده است (۷). از نظر هماتولوژی آنمی یافته شایعی بود (۹۰٪). (لکوپنی ۴۰٪، ترومبوسیتوپنی ۷۵٪). در مطالعات دیگر نیز یافته هاتقریبا مشابه می باشد. (۶، ۷، ۸، ۹). تشخیص لشمانيبا با دیدن آماسیگوت های داخل سلولی در مغز استخوان داده می شود. تست DAT نیز هنگامیکه قویا مثبت است می تواند بیانگر ابتلا به بیماری باشد. استفاده از روشهای سرولوژیک IFAT<sup>۳</sup> (فلورسنت غیر مستقیم) و انجام PCR<sup>۴</sup> و اخیرا تست ELISA<sup>۵</sup> با آنتی ژن رکامیننت و K39 روشهای دیگر تشخیصی می باشند (۱۱، ۱۲).

در بیماران این مرکز، بررسی مغز استخوان در ۹۲/۵٪ و تست DAT در ۷۲/۵٪ موارد مثبت بود (۲). مطالعه مالت حساسیت روش بررسی مغز استخوان را ۹۴/۷٪ و تست IFAT را ۹۵٪ و حساسیت هر دو بایکدیگر در تشخیص بیماری ۹۷/۵٪ ذکر نموده است (۷). در بررسی دیگری در جنوب فرانسه مغز استخوان در ۷۸٪ موارد مثبت بوده است (۱۳). در ترکیه در سالهای ۱۹۸۱ تا ۲۰۰۱ بررسی مغز استخوان در ۹۵٪ موارد منجر به شناسایی بیماران شده است (۵).

درمان اختصاصی لشمانيبا با آنتی موان پنج ظرفیتی (گلوکانتیم) می باشد. ارزانی و قابلیت استفاده آن بصورت سرپایی آنرا در درده اول درمانی قرار داده است؛ ولی نیاز به تزریق و فاصله زمانی ۲۰ تا ۲۸ روز در بعضی از منابع برای تکمیل دوره درمانی و ظهور موارد مقاوم به درمان مخصوصا در هند سبب توجه به داروهای چون آمفوتریسین B مخصوصا نوع لیپیدی آن که اثر آن با دوز ۱۵mg/kg در ۱۰۰٪ موارد موثر گزارش گردیده شده است. مطالعات جدید موارد مثبتی از

واسپلنومگالی در ۱۰۰ درصد موارد وجود داشته است (۴، ۶، ۹). در بررسی از عربستان سعودی هپاتیت و DIC<sup>۱</sup> جزو عواملی که پیش آگهی بد به همراه داشته است، گزارش شده است. در مطالعه ای دیگر در این کشور شیوع هپاتومگالی در ۱۰۰ درصد موارد ذکر شده است (۱۰، ۱۱). به نظر می رسد هرچه سن ابتلا کمتر باشد، همراهی درگیری کبد وطحال بیشتر بوده و برخلاف یافته های کتابهای مرجع که علائمی چون هیپر تانسینون پورت و درگیری کبد در مراحل آخر بیماری ذکر می شود. این علائم زودتر قابل مشاهده است.

با توجه به نتایج این مطالعه افزایش آنزیمهای کبدی و آلکالین فسفاتاز در ۴۸٪ بیماران و اختلال PT در ۲۸٪، PTT در ۱۰٪ موارد مشاهده شده بود. در گزارشات متعددی از کشور عربستان تستهای کبدی در ۳۲/۲٪ بیماران مختل بوده است و از افزایش آنزیمهای کبدی به عنوان یک فاکتور پیش آگهی دهنده یاد شده ۴ مورد در طول دوره درمانی فوت شده اند که همگی آنها دارای ایکتر و افزایش قابل ملاحظه در آنزیمهای کبدی بوده اند (SGPT > 1000) (۱۰، ۱۱). در بررسی این مرکز بیماران مبتلا به افزایش آنزیمهای کبدی پاسخ مناسبی به درمانهای روتین داده اند و کاهش ایکتر و کوچکتر شدن کبد وطحال معمولا پس از یک هفته درمان با گلوکانتیم مشاهده شده است.

در مطالعه این مرکز ۴ مورد عفونت اضافه شده به بیماری زمینه ای شامل ۲ مورد پنومونی و ۱ مورد UTI<sup>۲</sup> و ۱ مورد سپتی سمی وجود داشت. در مطالعه مالت از ۱۴۵ بیمار مبتلا به لشمانيبا و ۸۱ بیمار کودک فقط در ۹ مورد عفونت های ثانویه مشاهده گردیده است که شایع ترین آن UTI بوده است (۷). در مطالعه دیگری توسط کدیور و همکاران از ۵۴ بیمار در ۲۲ مورد عفونتهای ثانویه گزارش شده است و شایع ترین عامل انتر و باکتریاسه بوده است (۳).

بزرگی غدد لنفاوی در هیچکدام از بیماران مشاهده نشده که بانیجه مطالعات انجام شده در همین مرکز توسط حسین پورسنا تطبیق داشته است (۲). در مطالعه انجام شده در مالت

1. Disseminated intravascular coagulation
2. Urinary tract infection
3. Indirect fluorescence assay test
4. Polymerase chine reaction
5. Enzyne – linkrd immunosorbent assay

بیشتر جهت بررسی سویه های مختلف لشمانیا مورد نظر خواهد بود و در مناطق آندمیک هنگام برخورد با ایکتروهپاتومگالی در شیرخواران باید در کنار سایر تشخیص های افتراقی لشمانیازیس را نیز مدنظر قرار داد. از سوی دیگر در حال حاضر در گروه سنی کودکان به نظر می رسد پن تواستام<sup>۱</sup> هنوز در خط اول درمانی قرار دارد و داروی گران قیمت Liposomal amphotericin B باید برای موارد مقاومت یا عود مکرر در نظر گرفته شود. به نظر می رسد اولویت بندی بودجه تحقیقاتی در جهت تهیه واکسن برای حیوانات و انسان در رده اول مطالعات و اقدامات پیشگیری کننده باید قرار گیرد.

داروهای خوراکی چون مایلت فوساین<sup>۱</sup> نیز گزارش نموده اند (۹). در حال حاضر توجه به استفاده از انتروفرون و نیز تهیه واکسن روبه افزایش می باشد (۱، ۱۴).

به نظر می رسد در جامعه مورد بررسی و در گروه سنی کودکان درمان با گلوکانتیم با توجه به ارزانی و در دسترس بودن و پاسخ خوب درمانی و موارد نادر مقاومت، هنوز در خط اول درمانی قرار دارد؛ ولی توجه به داروهای آنتی لشمانیاز خوراکی و نیز تهیه واکسن می تواند در کنترل بیماری موثر باشد. با توجه به اینکه علاوه بر علائم شایع بیماری ایکتروهپاتومگالی در گروه سنی پایین بیشتر خود را نشان داده است دقت بیشتر و امکانات

## References

1. Melby PC Leshmania sis.in:behrman RE ,Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Text Book of Pediatrics.17<sup>th</sup> Ed. Philadelphia ,USA Saunders, 2004; (xvi) (261):1130-1133
- ۲- حسین پورسختا ص، رهبانی م ا. بررسی لشمانیوز احشایی کودکان در مرکز پزشکی کودکان تبریز. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ۱۳۸۲، شماره ۵۷: صص ۱۱-۱۵
3. Kadivar MR, Kajbaf TZ, Karimi A, Alborzi A. Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. East Meditter Health J 2000; 6(5-6): 879-83
4. Ghosh M, Bandyopadhyay S. Present status of antileishmanial vaccines. Mol cell biochem, 2003; 253(1-2): 199-205
5. Totan M, Dagdemir A, Muslu A, Albayrak D. Visceral childhood leishmaniasis in Turkey. Acta paediatr, 2002; 91(1): 624
6. Maltezou HC, Sifas C, Mavrikou M, Spyridi P, Stavrinadis C, Karpathiost, Kafetzis DA. Visceral Leishmaniasis during childhood in southern Greece. clin infec Dis, 2000 Nov ; 31(5):1139-43
7. Grech V, Mizzi J, Mangion M, Vella C. Visceral Leishmaniasis in Malta-an 18 year pediatric, population based study, Arch Dis child 2000; 82(5): 381 – 385
8. WHO-Afro east African epidemiological Black Kalazar outbreak in north eastern province, Kenya. Epi/IDS bulletin: Eastern Africa. Aug 2000; 1(8):1
9. Minodier P, Garnier JM. Childhood visceral leishman in provence. Archpediatr. 2000 jan; 7 suppl 3: 572s- 577s
10. Al-juroyyan NA, Al-Nasser MN, Al-Fawaz IM, Al-Ayed IH, AL herbish AS, Al-Mazrou. The haematological manifestations of visceral leishmaniasis in infancy and childhood. J Trop pediater, 1995 jun; 41(3): 143-8
11. Benjamin B, Annobil SH, Bassuni WA. Diagnostic and management problems in childhood Visceral leishmaniasis in south-western Saudi Arabia. Ann Trop pediater, 1994; 14(1): 7-13
12. Sarker CB, Momen A, Jamal MF, Siddiqui NI, Siddiqui FM, Chowdhury S, et al. Immunochromatographic (rk39) strip test in the diagnosis of visceral leishmaniasis in Bangladesh. Mymensingh Med J. 2003 Jul; 12(2): 93-7
13. Rafati S, Nakhaee A, Taheri T, Ghashghaii A, Salmanian AH, Jinenez M and et al. Expression of cysteine protease typ I and II of leishmania infantum and their recognition by sera during canine and human visceral leishmaniasis. Exp parasitol. 2003; 103(3-4): 143-51
14. Murray HW, Brools EB, Devecchio JL, Heinzl FP. Immunoenhancement combined with amphotericin B as treatment for experimental visceral leishmaniasis. Antimicrob agents chemother. 2003 Aug; 47(8): 2513-7