

لیشمانیوز احشایی با شروع تب و اسهال خونی "گزارش یک مورد"

چکیده

*دکتر سیدمرتضی هاشمی I

دکتر مهرداد حق‌ازلی II

لیشمانیوز (Leishmaniasis) یک بیماری پروتوزوئری است که توسط جسم لیشمن (Leishman body) و از طریق پشه خاکی (Phlebotomus) به انسان منتقل می‌شود. این بیماری مزمن می‌تواند، پوست، مخاط و احشا را درگیر نماید. نوع پوستی آن در ایران شایع است اما فرم احشایی آن در بعضی از نقاط ایران مانند کردستان، لرستان و خوزستان به صورت اندمیک دیده می‌شود. بیماری که در این مقاله معرفی می‌شود پسری ۱۸ و اهل لرستان بود که مبتلا به نوع احشایی لیشمانیوز بوده است. بیماری وی با تب، اسهال خونی و سرفه به مدت یک هفته شروع شده بود که بتدریج این علائم از بین رفته بودند. فرم احشایی لیشمانیوز، ریه، غدد لنفاوی، کلیه، کبد، طحال، مغز استخوان (سیستم رتیکولوآندوتلیال) و دستگاه گوارش را درگیر می‌کند. تظاهرات گوارشی بیماری نادر بوده و در گزارشهای موجود به شروع بیماری با اسهال خونی کمتر اشاره شده است.

کلیدواژه‌ها: ۱- لیشمانیوز احشایی ۲- اسهال خونی ۳- اسپلنومگالی

مقدمه

پروتوزوئرها در داخل سلولهای مونسیت - پلی مرفونوکلئرها و سلولهای اندوتلیال و همچنین در پوست، مغز استخوان و پولپ طحال زندگی می‌کنند و کشت آن در ۲ مرحله صورت می‌گیرد. در ابتدا روی آگار و بعد در محیط (Novy-Nicolle-Neal) N.N.N بعد از ۲۱ روز پروآمستیگوت رشد می‌کند اما با تلقیح به Hamster که یک نوع موش است در مدت ۳-۵ روز رشد کرده و ۶-۳ ماه پس از تلقیح به پریئون، جانور فوت می‌کند (۲).

معرفی بیمار

بیمار جوان ۱۸ ساله، اهل لرستان و چوپان بود که در تاریخ ۷۹/۱۱/۱۸ در بیمارستان بستری شد. علائم بیمار از ۲ ماه قبل از بستری با تب، اسهال خونی، لرز، تهوع و

لیشمانیوز یک بیماری مشترک بین انسان و حیوان است که توسط پروتوزوئرها لیشمانیا منتقل می‌گردد. نوع داخل سلولی آن آماستیگوت (Amastigote) و نوع خارج سلولی آن که دارای فلاژل است، پروآمستیگوت (Proastigote) نامیده می‌شود. بیماری توسط پشه خاکی (فلبوتوم) انتقال یافته و محدود به پوست [Leishmania Cutis(L.C)]، یا محدود به مخاط [Leishmania Mucosa(L.M)] یا احشایی [Leishmania Visceral(L.V)] می‌باشد (۱). لیشمانیا تروپیکای نوع مکزیک محدود به پوست و نوع برزیلی محدود به پوست و مخاط است و لیشمانیا دنوانی فقط احشا (سیستم رتیکولو آندوتلیال) را درگیر می‌کند که کالآزار (Kala Azar) نامیده می‌شود. لیشمانیا دنوانی بیضی یا گرد بوده و اندازه آن ۳-۲ میلیمتر می‌باشد. این

(I) استادیار بیماریهای داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسئول)

(II) متخصص بیماریهای داخلی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

اسکلرای بیمار زرد بود و ملتحمه رنگ پریده داشت. لنفادنوپاتی مشاهده نشد. معاینه ریه طبیعی و در معاینه قلب یک سوفل (II/VI) سیستولیک در LSB بدون انتشار وجود داشت. در معاینه، شکم حساس نبود اما طحال بزرگ و ۱۳ سانتیمتر زیر لبه دنده لمس می‌شد و اندازه کبد در خط میدکلاویکولر ۱۳ سانتیمتر بود.

در توشه رکتال یافته غیرطبیعی وجود نداشت. معاینه عصبی نیز طبیعی بود.

در بررسی لام خونی محیطی لنفوسیت‌های آتیپیک ۸٪، لنفوسیت ۳۹٪، سلولهای چند هسته‌ای ۴۲٪، باند ۳٪، بازوفیل ۱٪، منوسیت ۷٪، هیپوکرومی و آنیزوسیتوز و همچنین ترومبوسیتوپنی همراه با پلاکتهای بزرگ مشاهده گردید. یافته‌های آزمایشگاهی در طی بستری بیمار در جدول شماره ۱ آورده شده است.

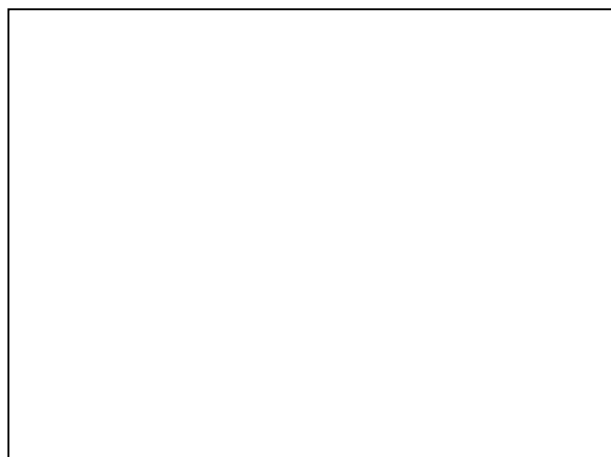
استفراغ، دردهای مبهم شکمی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن به میزان ۵ کیلوگرم، سرفه‌های خشک و دردهای مفصلی در هر دو زانو و آرنجها و برخی از مفاصل کوچک انگشتان آغاز شده بود.

استفراغ بیمار حاوی خون و صفرا نبوده و با خوردن غذا ارتباطی نداشته است. اسهال بیمار آبکی، همراه با رگه‌های خون و بدون بلغم بود که در روز ۶ تا ۷ بار تکرار می‌شد اما تنسموس وجود نداشت.

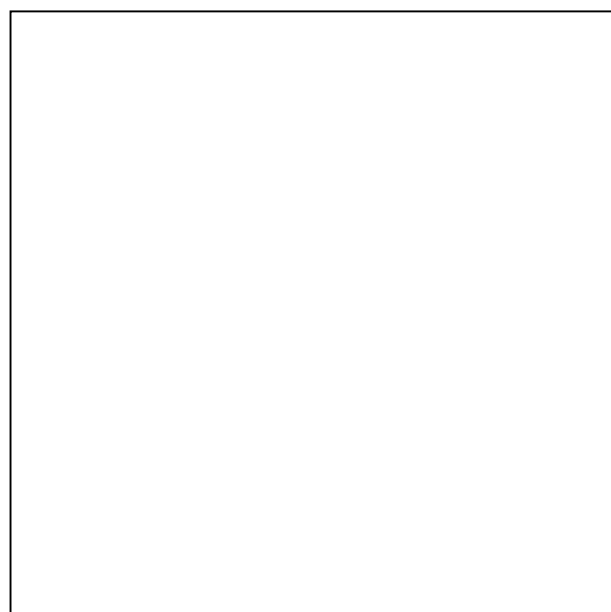
اسهال بیمار پس از یک هفته خودبخود قطع شده بود و علائم مفصلی نیز بدون درمان خاصی برطرف شده بودند. در بدو مراجعه علائم حیاتی شامل فشار خون، ۱۳۰/۸۰ میلیمتر جیوه، تعداد تنفس ۱۵ تنفس در دقیقه و دهانی، درجه حرارت بدن ۳۸/۳ و ضربان قلب ۹۰ ضربان در دقیقه بود.

جدول شماره ۱- یافته‌های آزمایشگاهی مربوط به بیمار

| Variables | قبل از بستری | در زمان بستری | ۱۴ روز بعد | در زمان ترخیص |
|--|--------------|---------------|------------|---------------|
| WBC(N/I) | ۲۸۰۰ | ۱۸۰۰ | ۲۰۰۰ | ۳۲۰۰ |
| Hb(gr/dl) | ۱۰ | ۷/۸ | ۷/۶ | ۸/۴ |
| Hct(%) | - | ۲۳/۲ | ۲۲/۵ | ۲۷ |
| MCV(fl) | ۸۱ | ۷۷/۵ | ۷۹/۷ | ۸۸/۲ |
| McH(pgr) | - | ۲۶/۳ | ۲۶/۹ | ۲۷/۵ |
| McHc(gr/dl) | - | ۳۳/۹ | ۳۳/۸ | ۳۱/۱ |
| PLT(n/l) | - | ۹۶۰۰۰ | ۶۳۰۰۰ | ۲۲۶۰۰۰ |
| ESR(mm/hr) | - | ۴۳ | ۴۰ | ۵۵ |
| CRP | - | +++ | - | - |
| Total Bilirubin(mg/dl) | ۲/۵۸ | ۰/۵ | ۰/۷ | - |
| Direct Bilirubin | ۰/۳۹ | - | - | - |
| ALT(u/l) | ۱۵۸ | ۱۰۷ | ۸۴ | - |
| AST(u/l) | ۱۰۸ | ۹۱ | ۱۲۳ | - |
| Stool OB/OP | - | - | - | - |
| AIKLalin Phosphatase (NL up + 0300)(u/L) | - | ۲۰۱ | ۲۲۲ | - |
| Na ⁺ (meg/L) | - | ۱۳۷ | ۱۴۰ | - |
| K ⁺ (meg/L) | - | ۴/۷ | ۴/۴ | - |
| BUN(mg/dL) | - | ۷ | ۸ | - |
| Creatinin(mg/dl) | - | ۰/۷ | ۰/۸ | - |



شکل شماره ۱- سونوگرافی طحال قبل از درمان



شکل شماره ۲- نمای پاتولوژیک کولون

سیر بالینی: همان گونه که ذکر شد بیمار یک مرد جوان با تب طول کشیده و علائم یاد شده همراه با پان سیتوپنی و اختلال در تستهای کبیدی بود.

در تشخیص افتراقی چنین وضعیتی بدخیمیهای خونی و بیماریهای عفونی مدنظر قرار گرفت.

کشت خون در ۳ نوبت منفی بود و عکس قفسه سینه طبیعی گزارش شد.

سرولوژی از نظر آزمایشهای راییت و ویدال و HIV(ELISA) در ۲ نوبت منفی بود.

در سونوگرافی شکم ابعاد طحال ۱۸*۱۷۲ میلیمتر همراه با ضایعات هیپواکو متعدد گزارش گردید که مطرح کننده لنفوم یا بیماریهای گرانولوماتوز می باشد(شکل شماره ۱).

با توجه به علائم بالینی و شک به لیشمانیوز احشایی بررسی سرولوژیک انجام گردید که تیترا آنتی‌بادی ضد *Leishmania donovani* با تیترا ۱:۶۴۰ (مقدار طبیعی کمتر از ۱:۲۰) مثبت شد(۳).

بیوپسی کبد طبیعی بود و در کولونوسکوپی تا سکوم مخاط ظاهر طبیعی داشتند، ساختار غدد مخاطی حفظ شده بود و ارتشاح PMN در اپی‌تلیوم و کریپتها مشاهده شد اما شواهدی به نفع حضور لیشمن‌بادی وجود نداشت(شکل شماره ۲) چند ساعت بعد از کولونوسکوپی بیمار دچار تنگی نفس، تاکی‌کاردی و درد شدید در سمت چپ قفسه سینه همراه با هیپوتانسیون وضعیتی گردید که عکس قفسه سینه نشان دهنده پنوموتوراکس سمت چپ بود.

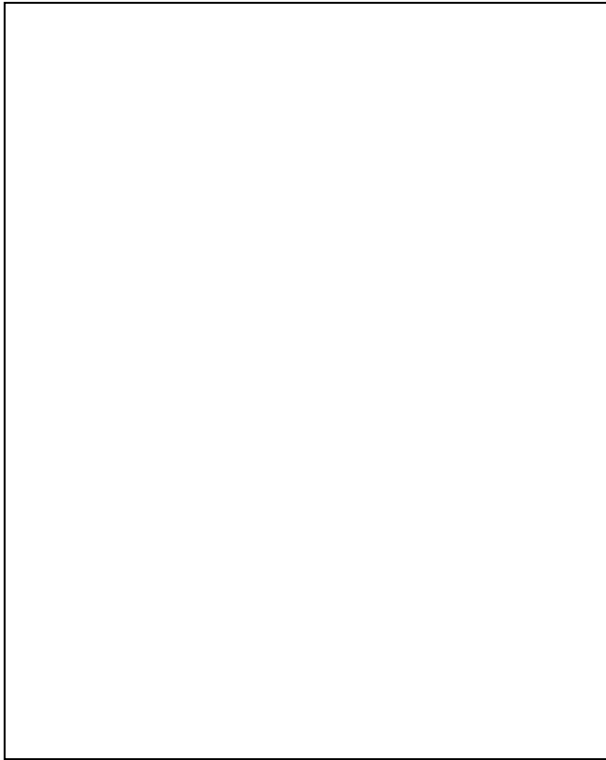
با توجه به وضعیت بالینی Chest tube گذاشته شد. در عکس ساده شکم هوای آزاد در صفاق یا در جدار کولون وجود نداشت.

در سی‌تی‌اسکن قفسه سینه نیز هوا در مدیاستن دیده نشد.

با توجه به موارد فوق به نظر می‌رسد که علت پنوموتوراکس به احتمال زیاد به دنبال کولونوسکوپی و در اثر پارگی کولون و ورود هوا از طریق صفاق و خلف صفاق به داخل پلور نبوده است بلکه احتمالاً به صورت اولیه (spontaneous Pneumothorax) یا در اثر پارگی بول ریوی ناشی از پنومونیت لیشمانیایی ایجاد شده است.

بررسی اولیه آسپیراسیون مغز استخوان از نظر سلولی طبیعی گزارش شد اما در بررسی مجدد برخی از پاتولوژیستها معتقد به وجود اجسام لیشمن در داخل ماکروفاژها بودند (در رابطه با لام مغز استخوان بین

نحوه انتقال در شکل شماره ۴ نشان داده شده است دوره کمون بیماری ۴ تا ۶ ماه و گاهی بیش از ۱۰ سال طول می‌کشد اما بطور متوسط این زمان یک هفته تا یک ماه می‌باشد(۵).



شکل شماره ۴- سیکل زندگی لیشمانیا در انسان

پس از ابتلا به این بیماری و بهبودی در اثر درمان، شخص مصونیت پیدا می‌کند اما این مصونیت فقط در مقابل همان لیشمانیا می‌باشد(۶).

از نظر آسیب‌شناسی ضایعات گرانولوماتوز همراه با ماکروفاژهای زیاد محتوی آماستیگوت در مغز استخوان، طحال، کبد، دستگاه گوارش و غدد لنفاوی مشاهده می‌شود اما در بعضی مواقع انگل ممکن است به حدی در این نسوج کم باشد که دیده نشود(۵).

تب از علائم اولیه بیماری است که ریتم خاصی ندارد و ممکن است به 41°C نیز برسد. گاهی مواقع تب در زمان عصر شدیدتر می‌شود.

پاتولوژیستها اتفاق نظر وجود نداشت) با توجه به این مطلب و همچنین بررسی سرولوژیک، بیمار با تشخیص لیشمانیوز احشایی تحت درمان قرار گرفت. ۲۴ ساعت بعد از شروع درمان تب بیمار کاهش یافت و سپس قطع شد.

۱۰ روز بعد از پاسخ بالینی بیمار در تاریخ ۷۹/۱۲/۱۵ مرخص گردید(بیمار به مدت ۲۸ روز در این مرکز بستری بوده است).

بیمار در اردیبهشت ماه سال ۱۳۸۰ (۸۰ روز بعد از شروع درمان) جهت پیگیری مراجعه نمود که از نظر بالینی وضعیت وی خوب بود و هیچ شکایتی نداشت.

CBC طبیعی شده بود و در اولتراسونوگرافی اندازه کبد و طحال طبیعی گزارش گردید(شکل شماره ۳).



شکل شماره ۳- سونوگرافی طحال ۸۰ روز بعد از درمان

بحث

لیشمانیوز احشایی در تمام نقاط دنیا به صورت اندمیک دیده می‌شود. در ایران نیز این بیماری به صورت اندمیک در لرستان وجود دارد(۴).

آماستیگوت پس از گزش حیوانات آلوده و انسان توسط پشه فلبوتوم، وارد روده آن شده و پس از ۱۰ روز به پروآماستیگوت تبدیل و وارد غدد بزاقی پشه می‌شود که به دنبال گزش از طریق پوست وارد جریان خون و سپس سیستم رتیکولوآندوتلیال می‌شود.

اما با وجود درجه حرارت بالا، بیمار حالت توکسیک ندارد. ممکن است در مراحل اولیه یعنی در طی هفته اول بیمار علاوه بر تب به علت درگیری ریه و دستگاه گوارش، سرفه خشک و تهوع، استفراغ و اسهال نیز مراجعه نماید(۷).

در بیمار معرفی شده نیز سرفه و اسهال وجود داشت. اسهال بیمار آبکی همراه با رگه‌های خون بود که پس از یک هفته بدون درمان قطع شده و در آزمایش‌های اولیه در مدفوع عامل پاتولوژیک خاصی دیده نشده بود.

قابل ذکر است که اسهال خونی در لیشمانیوز احشایی فوق‌العاده نادر است(۷) اما در تشخیص افتراقی اسهال خونی و تب باید به فکر لیشمانیوز احشایی نیز بود.

این بیمار به علت ادامه تب، کاهش وزن، اسپلنومگالی و هیپاتومگالی مختصر (۱۴ سانتیمتر) بستری شد و در ابتدا بیمار به عنوان F.U.O تحت بررسی قرار گرفت.

پس از انجام آزمایش‌های اولیه، اسپیراسیون مغز استخوان برای افتراق درگیری مغز استخوان از پرکاری طحال انجام شد.

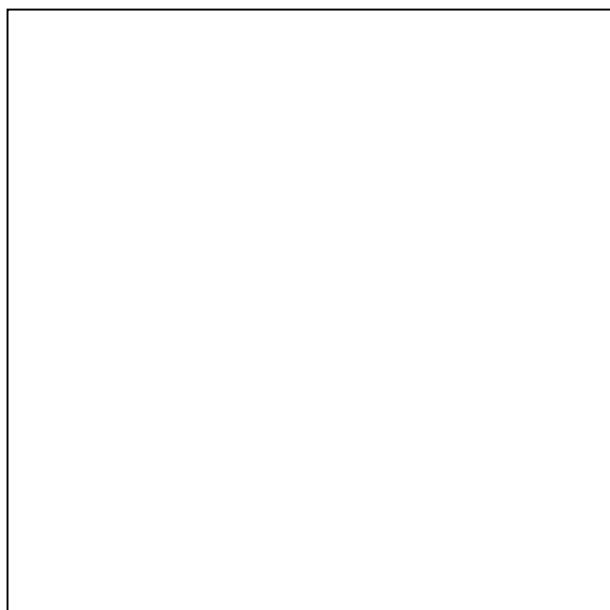
مغز استخوان فعال و در مرحله اول از نظر لیشمن بادی منفی گزارش گردید.

در بررسی مجدد لامها برخی از پاتولوژیستها معتقد به وجود آماستیگوت بودند و برخی نیز وجود آن را رد کردند.

با توجه به علائم بالینی و شک به لیشمانیوز آزمایش سرولوژیک درخواست شد که تیتراژ آنتی‌بادی ضد لیشمانیا با مقادیر زیاد ثبت شد.

این امر سبب شد تا از انجام پونکسیون طحال صرف نظر گردد. قابل ذکر است که در اسپیراسیون طحال، اجسام لیشمن در ۱۰۰٪ موارد و در اسپیراسیون مغز استخوان در ۵۰ تا ۷۰٪ موارد دیده می‌شوند.

بنابراین با دیده نشدن اجسام لیشمن در اسپیراسیون مغز استخوان بیماری لیشمانیوز رد نمی‌شود(شکل شماره ۵).



شکل شماره ۵- اسپیراسیون مغز استخوانی

در طی بررسی بیمار آندوسکوپی نیز انجام گردید که واریس مری دیده نشد.

بیوپسی کبد از نظر ضایعات گرانولوماتوز انجام شد که در بررسی میکروسکوپی ضایعات گرانولوماتوز تأیید نگردید.

نمونه‌های بافت کبد از نظر جسم لیشمن نیز بررسی شدند که منفی بودند.

قابل ذکر است که در لیشمانیوز احشایی در ۵۰٪ موارد اجسام لیشمن در کبد دیده می‌شوند با توجه به اسهال خونی برای بیمار کولونوسکوپی نیز انجام شد که مخاط کولون طبیعی و گزارش پاتولوژیستها در مورد بیوپسی کولون Non specific colitis بود.

پس از آماده شدن بررسیهای سرولوژیک که با تیتراژ ۱:۶۴۰ مثبت شده بود، بیمار با تشخیص لیشمانیوز احشایی تحت درمان با ترکیبات آنتی‌مان ۵ ظرفیتی به میزان ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۸ روز قرار گرفت.

در ابتدا تب بیمار قطع و سپس حال عمومی بیمار از جمله اشتهای وی بهبود یافت.

لیشمانیوز احشایی را نیز مدنظر داشت و با انجام تستهای CFT و IFAT مورد بررسی قرار داد لازم به ذکر است که تیترا بالاتر از ۱:۲۸ مطرح کننده این تشخیص می‌باشد (۵ و ۱۳).

منابع

1- Goldman Bennet, CECLIL, text book of medicine, Leishmaniasis, 21st ed., USA., Philadelphia, 2000, PP: 1958-1963.

2- Bhakuni V., Singha UK., Dutta GP., Killing of leishmania donovani amastigotes by poly ICLC in hamsters, J. Interfer. Cyto. Res, 1996, 16(4): 321-325.

3- Ashfrod DA., Bozza M., Comparison of the polymerase chain reaction and serology for the detection of canine visceral leishmaniasis, Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995, 53(3): 251-5.

۴- دکتر فریدون عزیزی، دکتر الف - ندیم، اپیدمیولوژی و کنترل بیماریهای شایع در ایران، چاپ اول، تهران، ناشر وزارت بهداشت، تهران، ۱۳۷۹، ۵۲۴-۵۳۲.

5- Wenistock JV., eds. Gastroenterology clinics of North America, Parasitic disease of the liver and Intestines, 1996, PP: 535-557.

6- Simona Stager, Deborah F., Smith and paul M., Kaye, Immunization with a recombinant Stage-Regulated surface protein from leishmania donovani induces protection against visceral leishmaniasis(2001).

7- Gangneux JP., Sulahian A., Garin YJF., Therapy of visceral leishmaniasis due to leishmani infantum: Experimental assessment of Am Bisomal antimicrob. Agents Chemother, 1996, 40(5): 1214-1218.

8- Aebischer T., Moody SF., Handman E: Persistence of virulent leishmania major in murine cutaneous leishmaniasis: A possible hazards for the host. Infect Immuno, 1993, 61: 220.

9- Karande SC., Boby KF., Lahiri KR., Successful treatment of antimony-resistant visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (L-AmpB-LRC) in a child. Trop Doct, 1995, 25(2): 80-1.

در نوع مخاطی و پوستی لیشمانیوز درمان به مدت ۲۰ روز کافی می‌باشد و در نوع پوستی تزریق داخل جلدی در اطراف ضایعه علاوه بر تزریقات داخل جلدی و وریدی باید صورت گیرد (۸).

۸۲ روز بعد از پایان درمان بیمار مجدداً مورد معاینه قرار گرفت که حال عمومی خوب و ۱۰ کیلوگرم افزایش وزن داشت.

طحال قابل لمس نبود و در سونوگرافی مجدد نیز اندازه آن طبیعی گزارش شد.

سایر آزمایشها به علت عجله داشتن بیمار برای برگشت به شهر خود انجام نشد.

لازم به ذکر است در صورتی که ترکیبات ۵ ظرفیتی آنتیموان موثر نباشد می‌توان از آمفوتریسین B یا بدون اینترفرون به مدت ۸ هفته استفاده کرد (۹).

عوارض جانبی آنتیموان ۵ ظرفیتی شامل درد محل تزریق، درد مفاصل، میالژی، پانکراتیت حاد، تهوع و استفراغ، بالا رفتن آنزیمهای کبدی و تغییرات ST و T در ECG و همچنین در مصرف بیش از حد دارو، مرگ ناگهانی می‌باشد (۵ و ۱۰).

به عنوان نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت که لیشمانیوز احشایی در ایران اندمیک می‌باشد و ممکن است به صورت موارد غیر معمول نظیر نوع حاد توکسیک همراه با خونریزی شدید به علت نکروز کبد (FHF) بروز کند.

در نوع لنفاتیک تب وجود ندارد و بیمار با بزرگی غدد لنفاوی مراجعه می‌کند (۱۱).

نوع نازوفارنکس با بزرگی لوزه‌ها و ضایعات زگیل مانند در مخاط شروع می‌شود.

گاهی اوقات بعد از درمان کاله آزار ضایعات پوستی به صورت پاپولهای پیگمانته ظاهر می‌شوند که در بیوپسی آنها آماستیگوت دیده می‌شود اما در احشا ضایعه‌ای وجود ندارد (۱۲).

بنابراین در صورتی که بیماری با تب و اسپلنومگالی مراجعه کند علاوه بر تشخیص افتراقیهای معمول باید

10- Mukhopadhyay R., Kapoor, Madhubala R., Anti-Leishmanial effect of a potent S-denosylmethionine decarboxylase inhibitor: CGP 40215 A. *Pharmacological Research* 1996, 33(1): 67-70.

11- Addy M., Nansy A., Evaluation of direct agglutination test in the diagnosis of sub-clinical kala azar and lymphatic leishmaniasis, *J. Protozoology, Res.* 1995, 5(1): 1-9.

12- Abdel Hameed AA., Harith AE., Abdel-Rahim IM: Potential of a direct agglutination test (DAT) for detection of visceral leishmaniasis in a known endemic area in Sudan. *Trop Med Parasit*, 1989, 40: 470.

13- Bhattacharyya R., Das K., Sen S., Development of a genus specific primer set for detection of Leishmania parasites chain reaction, *FEMS Microbiology Letters*, 1996, 135(2-3): 195-200.

**VISCERAL LEISHMANIOSIS THAT PRESENTED WITH FEVER AND BLOODY DIARRHEA
“A CASE REPORT”**

^I
*M. Hashemi, MD ^{II}
M. HaghAzali, MD

ABSTRACT

Leishmaniasis is a protozoal disease that transfer to human by phlebotomus with leishman body. It is a chronic disease that infects skin, mucosa and viscera. Cutaneous form is common in Iran but visceral form is endemic in Kordestan, Lorestan and Khozestan. It is a case report of visceral type of leishmaniasis from Lorestan. His disease onset was fever, bloody diarrhea and cough, that sustained for a week and then relief spontaneously. In visceral Leishmaniasis, lung, lymphnodes, kidneys, liver, bone marrow (reticuloendothelial system) and GI tract will be infected but GI symptoms have been seen rarely, specially bloody diarrhea is not reported as a symptom in onset of disease.

Key Words: 1) Visceral Leishmaniasis 2) Bloody diarrhea 3) Splenomegaly

I) Assistant professor of Internal medicine, Hazrat Rasool Akram Hospital, Niayesh st., Sattarkhan Ave, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Corresponding author).

II) Internist, Hazrat Rasool Akram Hospital, Niayesh st., Sattarkhan Ave, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.