

مقاله گزارش مورد

گزارش یک مورد لیشمانیاز روده در زمینه ایدز

دکتر مهسا مولایی^۱، دکتر محمد میناکاری^۲، دکتر رضا مشایخی^۱، دکتر رحیم آقازاده^۳

^۱ استادیار، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ دستیار فوق تخصصی گوارش و کبد، بیمارستان طالقانی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۳ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

در مناطق آندمیک لیشمانیاز احشایی از شایعترین بیماریهای فرصت طلب در افراد HIV* مثبت می باشد. عفونت هم‌زمان HIV و لیشمانیا تاکنون در چندین کشور جهان گزارش شده ولی تاکنون از همراهی این دو و درگیری دستگاه گوارش توسط لیشمانیا در ایران گزارشی نشده است. بیمار آقای ۲۷ ساله‌ای بود که با شکایت دل درد متناوب، بی‌اشتهایی و استفراغ از ۶ ماه قبل مراجعه کرد. او همچنین تب خفیف شبانه، اسهال آبکی و کاهش وزن شدید در این مدت را متذکر بود. بیمار بیکار و از طبقه پایین اجتماعی-اقتصادی بود و سابقه چند ماه زندانی بودن در ۴ سال پیش را ذکر می نمود. در معاینه فیزیکی تب خفیف ۳۸/۱°C و تحلیل شدید داشت. وزن بیمار ۴۱ کیلوگرم و قد وی ۱۶۵ سانتی متر بود و در معاینه دهان کاندیدیاز مشاهده شد. سایر علائم حیاتی طبیعی بود. در آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی، ازوفاژیت کاندیدیایی شدید همراه با پلاک‌های سفید رنگ پراکنده و در دوازدهه ندولاریتی مخاط و همچنین ضایعات کاندیدیایی مشاهده شد. در بررسی پاتولوژی مخاط دوازدهه پرزهای روده باریک به صورت متسع و تا حدی مسطح بودند. لامینا پروپریا توسط تعداد زیاد ماکروفاژهای حاوی میکروارگانسیم انباشته و متسع شده بود. در بررسی دقیق تر ماکروفاژها پر و انباشته از آماستیگوت‌های لیشمن دارای هسته و کینتوپلاست بودند. در آسپیراسیون مغز استخوان بیمار نیز ماکروفاژهای حاوی تعداد زیاد آماستیگوت و همچنین آماستیگوت‌های آزاد شده مشاهده گردید. با انجام آزمایشهای سرولوژی به روش LAT** و IFA*** نتیجه مثبت برای لیشمانیا اینفانتوم به دست آمد. همچنین در آزمایشهای تکمیلی HIV-Ab مثبت و تعداد سلولهای CD4⁺ معادل ۸۰ عدد در میکروولیتتر گزارش شد و تشخیص ایدز و لیشمانیاز احشایی با درگیری روده برای بیمار گذاشته شد و بیمار جهت درمان و اقدامات تکمیلی به مرکز تخصصی درمانی مبتلایان به عفونت HIV اعزام شد.

کلید واژه: ایدز، لیشمانیاز، احشایی

گوارش / دوره ۱۰، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۴، ۱۴۶-۱۴۹

زمینه و هدف

لیشمانیاز بیماری سیستم رتیکولاندوتلیال است که توسط انگل تک‌یاخته‌ای دارای کینتوپلاست از جنس لیشمانیا ایجاد می‌شود. تمام گونه‌هایی که در انسان عفونت ایجاد می‌کنند مخزن حیوانی دارند و به‌وسیله پشه خاکی از جنس فلبوتوموس (phlebotomus) در دنیای قدیم و لوتزومیا (lutzomyia) در دنیای جدید منتقل می‌شوند. انگل در میزبان پستاندار به شکل آماستیگوت و در حشرات ناقل به شکل پروماستیگوت می‌باشد.

لیشمانیاز به اشکال بالینی مختلفی بروز می‌کند که انواع پوستی،

نویسنده مسئول: تهران، خیابان ولنجک، بیمارستان طالقانی، طبقه

ششم، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد

تلفن: ۰۰۲۲۴۱۸۸۷۰۰ نمابر: ۰۲۶۲۹۰۲۲۴

E-mail: molaeimahsa@yahoo.com

مخاطی پوستی و احشایی آن شناخته شده‌تر می‌باشند. نوع و شدت بیماری بسته به گونه بیماری، وضعیت ایمنی میزبان و مواجهه قبلی با بیماری متفاوت است.

لیشمانیاز احشایی دنیای قدیم توسط گونه‌های دونووانی (Donovani) و اینفانتوم (Infantum) ایجاد می‌شود. عفونت معمولاً خفیف و تحت بالینی است، هر چند در برخی افراد به‌خصوص در کودکان و افراد مبتلا به سوء تغذیه درگیری شدید احشا به‌خصوص کبد، مغز استخوان و غدد لنفاوی رخ می‌دهد. لیشمانیاز احشایی همچنین می‌تواند به‌عنوان یک عفونت فرصت طلب در بیماران مبتلا به ایدز تظاهرات غیرمعمول همراه با پاسخ نامطلوب به درمان ایجاد کند.

* Human Immunodeficiency Virus

** Latex Agglutination Test

*** Immunofluorescent Antibody

گزارش مورد

بیمار آقای ۲۷ ساله‌ای بود که با شکایت دل درد متناوب، بی‌اشتهایی و استفراغ از ۶ ماه قبل مراجعه کرد. او همچنین تب خفیف شبانه، اسهال آبکی و کاهش وزن شدید در این مدت را متذکر بود. بیمار بیکار و از طبقه پایین اجتماعی-اقتصادی بود و سابقه چند ماه حبس در زندان در ۴ سال پیش را ذکر می‌نمود. همچنین تریاک به صورت خوراکی و استنشاقی مصرف می‌کرد. بیمار سابقه مصرف دارو و بیماری خاص قبلی را نمی‌داد و استفاده از الکل و رفتارهای مخاطره‌آمیز جنسی را انکار می‌کرد.

در معاینه فیزیکی تب خفیف ($38/1^{\circ}\text{C}$) و تحلیل شدید داشت. وزن بیمار ۴۱ کیلوگرم بود و در معاینه دهان کاندیدیاز دهانی-حلقی مشاهده شد. سایر علائم حیاتی طبیعی بود. زردی صلبیه و پوست نداشت. معاینه قلب و ریه طبیعی بود. شکم در مشاهده طبیعی بود و در لمس شکم بزرگی کبد یا بزرگی طحال نداشت. ادم اندام و آسیت نیز دیده نشد. روی پوست بیمار خالکوبی مشاهده می‌شد. آزمایش‌های بیمار به شرح زیر بودند:

میزان	متغیر
۵۲۰۰	شمارش لکوسیت (per mm^3)
۸۲	پلی‌مورفونوکلر (%)
۱۵	لنفوسیت (%)
۱۱/۵	هموگلوبین (g/dl)
۸۲	MCV (fl) *
۲۴۰۰۰	پلاکت
۲۴	نیتروزن اوره خون (mg/dl)
۰/۹	کراتینین (mg/dl)
۲۴	AST (U/l) **
۱۸	ALT (U/l) ***
۲۲۴	آلکالن فسفاتاز (IU/l)
۲/۳	آلبومین (g/dl)
۱/۲	بیلی‌روبین کل (mg/dl)
۰/۳	بیلی‌روبین مستقیم (mg/dl)
۷۵	قند خون ناشتا (mg/dl)
۱۳۸	سدیم
۳/۲	پتاسیم (meq/l)
۳۲	سرعت رسوب گلبولهای قرمز (mm/h)
۳۴۲	LDH (U/l) ****
۲+	CRP *****

گرافی قفسه سینه و سونوگرافی شکم طبیعی بود. در آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی، ازوفاژیت کاندیدیایی شدید همراه با پلاک‌های سفید رنگ پراکنده دیده شد. معده بدون ضایعه پاتولوژیک خاصی بود. در دوازدهه ندولاریتی منتشر و همچنین ضایعات کاندیدیایی مشاهده شد. در کولونوسکوپی مخاط تمام قسمتهای روده بزرگ از رکتوم تا سکوم طبیعی بود.

در بررسی پاتولوژی نمونه‌های بیوپسی دوازدهه و کولون بیمار نتایج زیر به دست آمد:

در بررسی مخاط پرزهای روده باریک به صورت متسع و تا حدی مسطح (blunt) بودند. لامیناپروپریا توسط تعداد زیاد ماکروفاژهای حاوی میکروارگانیزم انباشته و متسع شده بود. در بررسیهای دقیق تر ماکروفاژها پر و انباشته از آماستیگوت‌های لیشمن دارای هسته و کینتوپلاست بودند (شکل ۱ و ۲). این میکروارگانیزم‌ها در لامینا پروپریای مخاط کولون بیمار نیز به تعداد کمتر مشاهده شدند. در سطح مخاط دوازدهه، مخمر در حال جوانه زدن و هایفای کاندیدا نیز مشاهده شد (شکل ۳).

آسپیراسیون مغز استخوان بیمار جهت رد یا تأیید لیشمانیاز درگیری مغز استخوان گرفته شد. درگیری مغز استخوان با ماکروفاژهای حاوی تعداد زیاد آماستیگوت و همچنین آماستیگوت‌های آزاد شده مشاهده گردید (شکل ۴).

جهت تأیید تشخیص لیشمانیاز، سرم بیمار برای بررسی آنتی‌بادی‌های ضد لیشمن ارسال شد که در آزمایش‌های انجام شده به روش IFA و LAT نتیجه مثبت برای لیشمانیا اینفانتوم به دست آمد. با توجه به حال عمومی بیمار، ضایعات کاندیدیایی منتشر، کاهش وزن شدید و لنفوپنی درخواست HIV-Ab داده شد که مثبت بود، همچنین تعداد سلولهای CD4^+ مساوی 8^+ میکرولیتر گزارش شد و بدین ترتیب تشخیص ایدز و لیشمانیاز احشایی با درگیری روده برای وی گذاشته شد. بیمار جهت درمان و اقدامات تکمیلی به مرکز تخصصی درمانی مبتلایان به عفونت HIV اعزام شد.

بحث

در مناطق آندمیک لیشمانیاز احشایی از شایعترین بیماریهای فرصت طلب در افراد HIV مثبت می‌باشد (۴/۸٪). (۲)، عفونت هم‌زمان HIV و لیشمانیا تاکنون در ۳۳ کشور جهان گزارش شده ولی تاکنون از همراهی این دو و درگیری دستگاه گوارش توسط لیشمانیا در ایران گزارشی نشده است.

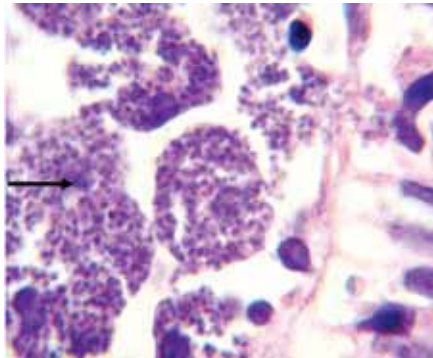
* Mean Corpuscular Volume (femtoliter)

** Aspartate Transaminase

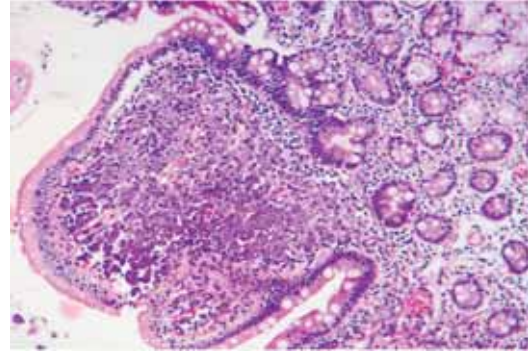
*** Alanine Transaminase

**** Lactate Dehydrogenase

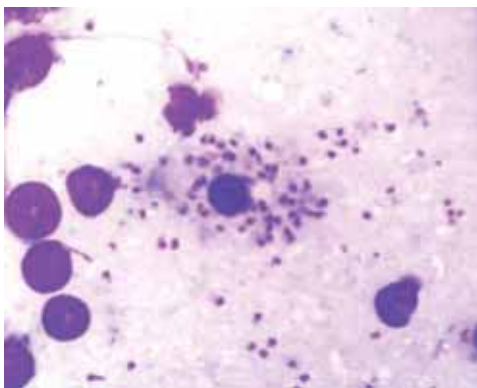
***** C-Reactive Protein



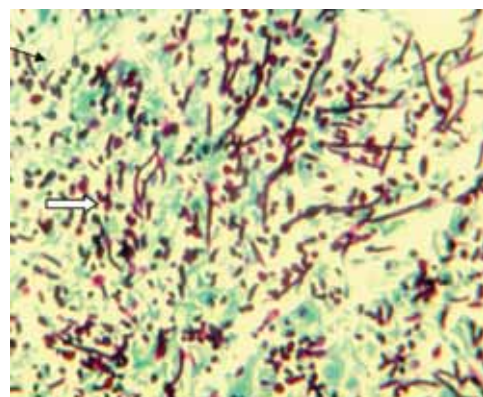
شکل ۲: ماکروفاژهای حاوی آماستیگوت در بیوپسی مخاط، رنگ آمیزی هماتوکسیلین وائوزین، بزرگنمایی ۱۰۰۰×



شکل ۱: بیوپسی مخاط دوازدهه، رنگ آمیزی هماتوکسیلین وائوزین، بزرگنمایی ۴۰۰×



شکل ۴: آماستیگوت‌های لیشمانیا در نمونه آسیب‌ر مغز استخوان (گیمسا، بزرگنمایی ۱۰۰۰×)



شکل ۳: مخمر و هایفای کاندیدا در سطح مخاط دوازدهه، رنگ آمیزی پرئودیک اسید شیف (PAS) بزرگنمایی ۴۰۰× (فلش ضخیم: هایفا، فلش نازک: مخمر)

رنگ آمیزی گیمسا جهت بهتر رؤیت شدن ارگانیزم می‌توان استفاده کرد. (۴)

اگرچه موارد عفونت لیشمانیا در افراد HIV مثبت خصوصیات بالینی کالا آزار کلاسیک را دارند، موارد پوستی و پوستی-مخاطی و همچنین لیشمانیا در محل‌های غیرمعمول به‌طور فزاینده گزارش می‌شوند. لیشمانیا همراه HIV چند خصوصیت بالینی اصلی دارد؛ به‌طوری که درگیری احشایی آن گسترده است و محدود به عضو خاص یا سیستم رتیکولوآندوتلیال نمی‌باشد. درگیری محل‌های غیرمعمول به‌علت انتشار بیشتر و نقص ایمنی سلولی است. از طرفی بیماری در این افراد سیر مزمن و عودکننده دارد، به‌طوری که هر بیمار علی‌رغم درمان دو یا سه دوره عود را تجربه می‌کند و این بیماران پاسخ نامناسب به درمان استاندارد دارند. (۵)، با این وجود فرم‌های غیرمعمول لیشمانیا در افراد با ایمنی طبیعی هم گزارش شده‌اند، لذا به کار بردن اصطلاح تظاهرات آتیپیک مورد اختلاف نظر است.

عفونت پیشرفته HIV همراه با علائم تب، بزرگی کبد و/یا بزرگی طحال، هیپرگاماگلوبولینمی و پان‌سیتوپنی است، گرچه در بیماران

اکثریت موارد لیشمانیا احشایی در افراد HIV منفی در دوران کودکی بروز می‌کند ولی همراهی لیشمانیا و ایدز موجب تغییر در شیوع سنی و تابلوی بالینی آن شده است. استفاده از سوزن مشترک در معتادان تزریقی به‌عنوان یک راه جایگزین انتقال انسان به انسان لیشمانیا پیشنهاد شده است. ۸۰٪ بیماران HIV مثبت دچار لیشمانیا احشایی را مردان تشکیل می‌دهند که مواجهه شغلی بیشتر و شیوع بیشتر اعتیاد تزریقی موجب افزایش شیوع در این جنس شده است.

بیشتر افراد HIV مثبت به عفونت با لیشمانیا اینفانتوم یا دونووانی مبتلا می‌شوند. سایر گونه‌ها مانند ل. برازیلینسیس، ل. اتیوپیکا، ل. تروپیکا و ل. ماژور نیز در مناطق جغرافیایی مربوط به خودشان گزارش شده‌اند.

در بررسی هیستولوژی ماکروفاژهای حاوی آماستیگوت به‌طور مشخص در لامینا پروپریا دیده می‌شوند و در مواردی که متعدد باشند باعث مسطح شدن پرزهای روده باریک می‌شوند. معمولاً ارتشاح التهابی ثانویه به عفونت در مخاط دیده نمی‌شود. آماستیگوت‌ها به شکل گرد تا بیضی و دارای هسته و کینتوپلاست می‌باشند. از

۵۰٪ این موارد مشاهده می‌شود که این درصد نسبت مستقیم با تعداد نفوسیت‌های CD4 دارد. میزان آنتی‌بادی ضد لیشمن ۵۰ بار از موارد با سیستم ایمنی سالم کمتر است. به علت طبیعت پلی‌پارازیتیک لیشمانیا در بیماران مبتلا به ایدز ردیابی آماستیگوت‌ها و آنتی‌ژن‌های لیشمانیا در خون محیطی امکان‌پذیر است. تشخیص به روش وسترن بلات و PCR* نیز در دسترس می‌باشند که در ترکیب با ELISA** و DAT*** نتایج بسیار رضایت‌بخشی داشته‌اند. استاندارد طلایی تشخیصی در عفونت هم‌زمان HIV و لیشمانیا جداسازی بافتی انگلی و کشت آن می‌باشد.

برای درمان بیماران از ترکیبات آنتیموان پنج ظرفیتی (مگلو مین آنتیمونات ۲۰ mg/Kg/day) یا آمفوتریسین B (۰/۷ mg/Kg/day) می‌توان استفاده نمود که ترکیبات آنتیموان به دلیل ارزاتر بودن ارجحند. درمان لیشمانیاز احشایی هم‌زمان با ایدز باید تا ۴ هفته ادامه یابد در حالی که در سایر مواقع ۲۱ روز درمان کافی است. (۸)، پاسخ به درمان در بیماران HIV(+) کمتر و عوارض آن بیشتر است. (۹)، ۲۰ تا ۶۰ درصد بیماران در سال اول پس از پایان درمان دچار عود می‌شوند. درمان استاندارد در این شرایط تکرار می‌شود که اثری مشابه موارد اولیه دارد. پیشگیری اولیه بر ضد لیشمانیا در بیماران HIV(+) لازم نیست ولی برای پیشگیری ثانویه می‌توان از مگلو مین آنتیمونات یا سدیم استیوگلوکونات استفاده نمود. (۱۰)

* Polymerase Chain Reaction

** Enzyme Linked Immunosorbent Assay

*** Direct Agglutination Test

References

1. Fritsche TR, Smith JW. Medical Parasitology. In: Henry JB, editors. Clinical diagnosis and management by laboratory methods, 20th ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 1209-10.
2. Lopez-Velez R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97 Suppl 1: 143-7.
3. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 298-319.
4. Janoff EN, Smith PD. Perspectives on gastrointestinal infections in AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 451-63.
5. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: Current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 494-501.
6. Zimmer G, Huillou L, Gauthier T, Iten A, Savaga EP. Digestive leishmaniasis in acquired immunodeficiency syndrome: A light and electron microscopic study of two cases. *Mod Pathol* 1996; 9: 966-9.
7. Hofman V, Marty P, Perrin C, Saint-Paul MC, Le Fichoux Y, Michiels JF, et al. The histological spectrum of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* MON-1 in acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 2000; 31: 75-84.
8. Laguna F, López-Vélez R, Pulido F, Salas A, Torre-Cisneros J, Torres E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a randomized trial comparing meglumine antimoniate with amphotericin B. Spanish HIV-Leishmania Study Group. *AIDS* 1999; 13: 1063-9.
9. Delgado J, Macias J, Pineda JA, Corzo JE, Gonzalez-Moreno MP, de la Rosa R, et al. High frequency of serious side effects of meglumine antimoniate given without an upper limit dose for the treatment of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type-1-infected patients. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 766-9.
10. Ribera E, Ocana I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med* 1996; 100: 496-501.

Case Report: Intestinal Leishmaniasis in a Patient with AIDS

Molaei M

Taleghani Hospital, Research
Center of Gastroenterology
and Liver Disease, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences

Minakari M

Taleghani Hospital, Research
Center of Gastroenterology
and Liver Disease, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences

Mashayekhi R

Taleghani Hospital, Research
Center of Gastroenterology
and Liver Disease, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences

Aghazadeh R

Taleghani Hospital, Research
Center of Gastroenterology
and Liver Disease, Shahid
Beheshti University of Medical
Sciences

Corresponding Author:

Mahsa Molaei M.D., Research
Center of Gastroenterology and
Liver Disease, 6th Floor,
Taleghani Hospital, Velenjak
Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 22418870
Fax: +98 21 22402639
E-mail:
molaeimahsa@yahoo.com

ABSTRACT

In endemic regions visceral leishmaniasis is one of the most common opportunistic infections in HIV positive patients. Simultaneous infection with leishmania and HIV has been reported in some countries but there's no such report from Iran in medical literature.

Patient was a 27-year-old man admitted with chief complaints of intermittent abdominal pain, anorexia and vomiting since 6 months ago. He also mentioned mild night fevers, watery diarrhea and severe weight loss during this time. He was of low socioeconomic status, was unemployed and had a history of imprisonment 4 years ago. Physical examination revealed low-grade fever (T=38.1°C) and severe cachexia (Weight=41 Kg, Height=165 cm). Oropharyngeal candidiasis was evident in oral examination. In upper GI endoscopy, candidal esophagitis and duodenal nodularity were seen. Candidal plaques were also visible in duodenal mucosa. Microscopic evaluation of duodenal biopsy material showed partial blunting of the villi. Abundant macrophages containing intracytoplasmic microorganisms had infiltrated and expanded the lamina propria. High magnification view revealed leishmania amastigotes with nuclei and kinetoplasts. Leishman bodies were also observed in bone marrow aspiration specimen. Serologic studies (latex agglutination and Immunofluorescence antibody) were positive for *Leishmania infantum*. Serology for HIV antibody was also positive. CD4+ cell count was 80/μl. The diagnosis was acquired immunodeficiency syndrome with simultaneous visceral leishmaniasis involving intestinal mucosa. *Govaresh/* Vol. 10, No. 3, Autumn 2005; 146-149

Keywords: AIDS, Leishmaniasis, Visceral