

## درمان لیشمانیوز جلدی مقاوم به گلوکانتیم با درمان توأم آلپورینول و تری کلرو استیک اسید ۵۰ درصد؛ گزارش سه مورد

گیتی صادقیان<sup>۱</sup>، فاطمه سخنوری<sup>۲</sup>

### گزارش مورد

#### چکیده

**مقدمه:** لیشمانیوز، بیماری قابل انتقال از حشرات است و در مجموع، ۸۸ کشور درگیر آن می‌باشند. در این بیماری و در صورت عدم بهبودی با داروی انتخابی گلوکانتیم از روش‌های درمانی دیگری مانند کرایوتراپی و ترموتراپی و یا داروهایی مانند آلپورینول، پنتامیدین و آمفوترسین استفاده می‌شود. از جمله درمان‌های دیگر که در مطالعات انجام شده تأثیر به‌سزایی در درمان داشته است، استفاده از محلول تری کلرو استیک اسید (TCA یا Trichloroacetic acid) با غلظت ۵۰ درصد می‌باشد.

**گزارش مورد:** در این مطالعه، سه مورد (دو زن و یک مرد) مبتلا به لیشمانیوز جلدی مقاوم به گلوکانتیم با درمان توأم آلپورینول و TCA ۵۰ درصد گزارش شدند. **نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج، استفاده از این دو دارو به صورت هم‌زمان، می‌تواند در موارد مقاوم به گلوکانتیم و همچنین، به عنوان یک درمان جایگزین مطرح گردد.

**واژگان کلیدی:** لیشمانیوز جلدی، گلوکانتیم، تری کلرو استیک اسید ۵۰ درصد، آلپورینول

**ارجاع:** صادقیان گیتی، سخنوری فاطمه. درمان لیشمانیوز جلدی مقاوم به گلوکانتیم با درمان توأم آلپورینول و تری کلرو استیک اسید ۵۰ درصد؛

گزارش سه مورد. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۰۵): ۱۳۲۲-۱۳۱۸

#### مقدمه

لیشمانیوز، بیماری قابل انتقال از حشرات است و در مجموع، ۸۸ کشور درگیر آن می‌باشند که ۷۵ مورد آن کشورهای در حال توسعه هستند. بیماری به اشکال احشایی، جلدی و جلدی-مخاطی دیده می‌شود و سالیانه ۱-۱/۵ میلیون نفر مبتلا به لیشمانیوز جلدی بروز می‌کند (۱). لیشمانیوز جلدی، شیوع بالایی در ایران دارد. در بین سال‌های ۱۳-۲۰۱۲، در مجموع ۳۷۰۰۱ مورد بیماری گزارش شده است که حاکی از بروز ۲۵ در ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت است. ۷۲ درصد این موارد، در مناطق آندمیک زندگی می‌کنند (۲). ماهیت مقاومت دارویی انگل، به طور دقیق شناخته نشده است. بعضی از سویه‌های انگل لیشمانیا به طور ذاتی نسبت به درمان مقاوم هستند (۳-۴).

برخی از محققین، این مقاومت دارویی را به تفاوت‌های فارماکوکینتیک دارو یا تفاوت‌های سیستم ایمنی بیمار نسبت می‌دهند، در حالی که برخی دیگر استفاده از دزهای ناکافی و یا مکرر دارو را مسؤول عدم بهبودی و بروز مقاومت آزمایشگاهی قلمداد می‌کنند.

(۳). در صورت عدم بهبودی بیماری با داروی انتخابی (ترکیبات آنتی‌مون)، از روش‌های درمانی مانند کرایوتراپی و ترموتراپی استفاده می‌شود و یا داروهای دیگری مانند آلپورینول، پنتامیدین و آمفوترسین تجویز می‌شوند (۵). از جمله درمان‌های دیگر که در مطالعات انجام شده تأثیر به‌سزایی در درمان داشته است، استفاده از محلول محلول تری کلرو استیک اسید (TCA یا Trichloroacetic acid) با غلظت ۵۰ درصد است. در بین درمان‌های جایگزین، آلپورینول خوراکی ارزان و مقرون به صرفه است. این دارو، در محیط آزمایشگاهی بر سویه‌های مختلف انگل مؤثر می‌باشد و به علت راه تجویز مناسب، استفاده از آن توصیه می‌شود (۶).

آلپورینول با انحراف سنتز نوکلئوتیدهای حیاتی و مهار بازهای پورین که برای ادامه‌ی حیات انگل ضروری است، موجب انهدام انگل می‌شود (۷-۸). در منطقه‌ی هایپراندمیکمانند اصفهان، نشان داده شد که تجویز آلپورینول به همراه گلوکانتیم تأثیری بیش از گلوکانتیم به تنهایی در درمان لیشمانیوز مازور داشته است و حتی

۱- متخصص پوست، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: گیتی صادقیان

Email: gity\_sadeghian@yahoo.com

گلوکانتیم دریافت کرده بود و به دنبال عدم بهبود، یک دوره نیز با فلوکونازول و آزیترومایسین درمان شده بود که نتیجه‌ای نداشت. در زمان مراجعه، ضایعه‌ای با اندازه‌ی ۵ × ۶ سانتی‌متر مربع به شکل پلاک اریتماتو بر روی بازوی سمت راست به همراه ندول‌های اقماری و فرم اسپوروتریکوئید و ایندوراسیون +++ داشت. درمان با محلول TCA ۵۰ درصد شروع شد. هفته‌ی دوم، بیمار ویزیت شد که عدم بهبود داشت. شروع درمان با آلپورینول به میزان ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۶ هفته همراه با محلول TCA ۵۰ درصد، هفته‌ی سوم بهبود نسبی با کوچک‌تر شدن اندازه‌ی ضایعه دیده شد و درمان ادامه یافت. در هفته‌ی چهارم، بهبود نسبی با کوچک‌تر شدن اندازه‌ی ضایعه، برطرف شدن فرم اسپوروتریکوئید و ایندوراسیون ++ دیده شد. به بیمار توصیه شد درمان را ادامه دهد. بیمار، دو هفته‌ی بعد، با ایندوراسیون ۰ مراجعه کرد و بهبود کامل داشت.

مورد سوم: زن، ۶۰ ساله، ساکن اصفهان (ورزنه) و محل آلودگی ورزنه بود. زمان شروع بیماری، ۶ ماه قبل از مراجعه، پذیرش اول با ضایعه‌ای با فرم اریزپلوئید با ایندوراسیون +++ بر روی بینی مراجعه کرد. وی در قبل از مراجعه به این مرکز، ۴۰ عدد آمپول گلوکانتیم دریافت کرد و پس از آن، درمان با آنتی‌بیوتیک هم برای وی انجام شده بود، با وجود درمان ضایعه‌ی اولیه که به شکل پلاک بوده بزرگ‌تر شده و به شکل اریزپلوئید در آمده بود. شروع درمان با آلپورینول به میزان ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۶ هفته همراه با محلول TCA ۵۰ درصد بود. یک هفته پس از شروع درمان بهبود نسبی با کوچک‌تر شدن ضایعه مشاهده شد. درمان ادامه یافت و دو هفته‌ی بعد بیمار مراجعه کرد. ضایعه‌ی کوچک‌تر شد و ایندوراسیون ++ بود. درمان ادامه یافت. سه هفته بعد، بیمار مراجعه کرد و بهبود کامل داشت.

### بحث

بیماری لیشمانیوز (سالک) بیماری خودبه‌خود بهبود یابنده‌ای است که بر حسب نوع آن، ۹۰ درصد بیماران در عرض ۶ ماه تا یک سال بهبودی می‌یابند. با وجود بهبود خودبه‌خودی بیماری، اسکار بر جای مانده از این بیماری، می‌تواند مشکلات روحی و اجتماعی زیادی را برای این بیماران ایجاد کند. استفاده از آلپورینول در درمان بیماری، از سال‌ها قبل مرسوم بوده است و آلپورینول، به صورت همراه با ترکیبات آنتی‌موان، نتایج خوبی در بهبود بیماری داشته است. در مطالعه‌ی تأثیر آلپورینول به همراه استیوگلوکونات، مشاهده شد که مصرف استیوگلوکونات به تنهایی میزان بهبود ۳۹ درصد داشته است و هم‌زمانی مصرف آن با آلپورینول، این میزان را به ۷۱ درصد رساند (۹). همچنین، در مطالعه‌ی دیگری که جهت بررسی تأثیر هم‌زمان

می‌توان دز مصرف گلوکانتیم را به میزان نصف استفاده نمود (۹). مصرف TCA ۵۰ درصد به تنهایی و یا همراه با گلوکانتیم در مطالعات انجام شده، تأثیر قابل مشاهده‌ای در درمان بیماران داشته است. در مطالعات انجام شده در مقاطع مختلف و اشکال متفاوت، تأثیر TCA ۵۰ درصد بر درمان قابل مشاهده است (۱۱-۱۰). در مطالعه‌ی دیگری که بر روی یک مورد سالک لوپوئید انجام گردید، بهبود قابل ملاحظه‌ای با درمان موضعی با TCA ۵۰ درصد دیده شد (۱۰).

در مطالعه‌ی حاضر، سه بیمار که از طریق اسمیر مستقیم و دیده شدن جسم لیشمن زیر میکروسکوپ مثبت اعلام شدند و به درمان گلوکانتیم پاسخ ندادند، تحت درمان با ترکیب آلپورینول و TCA ۵۰ درصد قرار گرفتند.

### گزارش مورد

مورد اول: زن، ۳۹ ساله، ساکن اصفهان و آلوده شده در مناطق سالک‌خیز اطراف اصفهان بود. زمان شروع بیماری، ۱/۵ ماه قبل از آزمایش، پذیرش اول ضایعه به صورت ندول اریتماتو بر روی انگشت شست پای راست با اندازه‌ی ۵/۰ × ۱ سانتی‌متر و ایندوراسیون +++ بود که درمان با محلول TCA ۵۰ درصد شروع شد. در ویزیت دوم، بیمار بهبودی نداشت، اندازه‌ی ضایعه بزرگ‌تر شده بود و درمان به شکل سیستمیک با آمپول گلوکانتیم شروع شد. بیمار، پس از تزریق ۵ آمپول با وجود بهبود نسبی، به دارو حساسیت نشان داد و درمان قطع شد و برای بیمار بار دیگر درمان با محلول TCA ۵۰ درصد شروع گردید. در ویزیت هفته‌ی چهارم، عدم بهبودی سبب گردید ادامه‌ی درمان با محلول TCA ۵۰ درصد انجام شود. هفته‌ی پنجم، بیمار عدم بهبودی داشت و ادامه‌ی درمان با TCA ۵۰ درصد انجام شد. هفته‌ی ششم، دو عدد ندول جدید روی پای راست ایجاد و درمان با آنتی‌بیوتیک (آزیترومایسین و فلوکونازول) شروع شد. به همراه محلول TCA ۵۰ درصد، هفته‌ی هفتم بیمار عدم بهبود داشت و ایجاد فرم اسپوروتریکوئید مشاهده گردید. درمان با آلپورینول به میزان ۱۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۶ هفته همراه با محلول TCA ۵۰ درصد (به صورت موضعی با سواپ هفته‌ای یک بار تا سفید شدن ۱ میلی‌متر حاشیه‌ی اطراف ضایعه) شروع گردید. هفته‌ی هشتم (هفته‌ی اول پس از شروع درمان با آلپورینول) بیمار ویزیت شد و بهبود نسبی داشت، فرم اسپوروتریکوئید برطرف و ایندوراسیون ++ شد. هفته‌ی نهم (دو هفته پس از شروع درمان با آلپورینول)، بهبود کامل مشاهده گردید. مورد دوم: مرد، ۳۶ ساله، ساکن اصفهان و محل آلودگی فرودگاه شهید بهشتی اصفهان بود. زمان شروع بیماری، ۵ ماه قبل از مراجعه بود. در پذیرش اول، بیمار قبل از مراجعه به مرکز، ۴۰ عدد آمپول

احتمالی آن در از بین بردن انگل یا منابع تغذیه‌ای آن می‌باشد. همچنین، تحریک کلاژن‌سازی و کاهش اسکار، علت دیگری در استفاده از TCA ۵۰ درصد موضعی در درمان سالک است. در مطالعه‌ی نیلفروش‌زاده و همکاران در زمینه‌ی تأثیر TCA ۵۰ درصد به همراه گلوکانتیم سیستمیک و آلپورینول در درمان فرم لوپوئید لیشمانیا در یک مورد، بهبود قابل ملاحظه‌ای دیده شد و پس از یک سال پی‌گیری، علامت قابل مشاهده‌ای نیز بر روی صورت بیمار دیده نشد (۱۰). در مطالعه‌ی دیگری که تأثیر TCA ۵۰ درصد در مقایسه با تزریق موضعی گلوکانتیم بررسی شد، تأثیر این دو درمان یکسان گزارش شد ( $P < 0/050$ ) (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر، از درمان توأم آلپورینول و TCA ۵۰ درصد در سه مورد مقاوم به درمان با گلوکانتیم استفاده گردید. با توجه به نتایج حاصل از درمان این سه مورد، استفاده از این دو دارو به صورت هم‌زمان می‌تواند در موارد مقاوم به گلوکانتیم و همچنین، به عنوان یک درمان جایگزین به خصوص در موارد عدم دسترسی به آمپول گلوکانتیم مطرح گردد.

### تشکر و قدردانی

از کلیه‌ی همکاران مرکز تحقیقات پوست و سالک و بیمارانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد. این مطالعه، با حمایت مالی مرکز تحقیقات بیماری‌های پوستی و سالک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد.

آلپورینول و مگلو مین آنتی‌موان انجام شد، مشاهده گردید که تأثیر هم‌زمان دو دارو، بسیار مؤثرتر از مصرف تنه‌ای گلوکانتیم است ( $P = 0/050$ ) (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری که در جهت بررسی تأثیر آلپورینول هم‌زمان با مگلو مین آنتی‌موان با دز پایین انجام شد، تأثیر هم‌زمان دو دارو از تأثیر مگلو مین آنتی‌موان با دز بالا بر روی انگل لیشمانیا ماژور بسیار بیشتر بوده است (۱۳).

مطالعه‌ای بر تأثیر آلپورینول بر پروماستیگوت‌های لیشمانیا تروپیکای مقاوم به گلوکانتیم نیز نشان داد که مکانیسم‌های مقاومت به گلوکانتیم منجر به تغییرات مورفولوژیک و سرعت رشد در پروماستیگوت‌ها شده و آلپورینول موجب کاهش درصد رشد و تعداد در هر دو نوع انگل نوع مقاوم و غیر مقاوم تروپیکا شده است، اما حساسیت پروماستیگوت‌های لیشمانیا تروپیکای مقاوم آزمایشگاهی به آلپورینول بیش از انواع غیر مقاوم بوده است. بر اساس نتایج این مطالعه، آلپورینول به عنوان داروی خوراکی و مقرون به صرفه در درمان نوع غیر مقاوم لیشمانیوز ماژور توصیه می‌گردد، اما استفاده از این دارو به تنهایی در انواع مقاوم توصیه نمی‌شود (۱۴).

TCA ۵۰ درصد به طور معمول به عنوان داروی پیلینگ کننده‌ی پوست مصرف می‌گردد (۱۱). از سوی دیگر، ترکیب TCA ۵۰ درصد به صورت هم‌زمان با داروهای دیگر در درمان سالک نتایج بسیار خوبی داشته است. اثربخشی دارو به علت نفوذ TCA ۵۰ درصد در اپیدرم، درم و محل ارتشاح ماکروفاژهای حاوی انگل و در نتیجه، اثرات

### References

- Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27(5): 305-18.
- World Health Organization. Cutaneous leishmaniasis: control in selected countries of the WHO Eastern Mediterranean and African Regions. Report of an interregional network meeting, Casablanca, Morocco, 23-24 June 2014. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
- Grogl M, Thomason TN, Franke ED. Drug resistance in leishmaniasis: its implication in systemic chemotherapy of cutaneous and mucocutaneous disease. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47(1): 117-26.
- Gramiccia M, Gradoni L, Orsini S. Decreased sensitivity to meglumine antimoniate (Glucantime) of *Leishmania infantum* isolated from dogs after several courses of drug treatment. *Ann Trop Med Parasitol* 1992; 86(6): 613-20.
- Berman JD. Treatment of New World cutaneous and mucosal leishmaniases. *Clin Dermatol* 1996; 14(5): 519-22.
- Martinez S, Marr JJ. Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med* 1992; 326(11): 741-4.
- Saenz RE, Paz HM, Johnson CM, Marr JJ, Nelson DJ, Pattishall KH, et al. Treatment of American cutaneous leishmaniasis with orally administered allopurinol riboside. *J Infect Dis* 1989; 160(1): 153-8.
- Marr JJ, Berens RL. Antileishmanial effect of allopurinol. II. Relationship of adenine metabolism in leishmania species to the action of allopurinol. *J Infect Dis* 1977; 136(6): 724-32.
- Martinez S, Gonzalez M, Vernaza ME. Treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol and stibogluconate. *Clin Infect Dis* 1997; 24(2): 165-9.
- Nilforoushzadeh MA, Sadeghian G, Jaffary F, Ziaei H, Shirani-Bidabad L, Mahzoni P. Successful treatment of lupoid cutaneous leishmaniasis with Glucantime and topical trichloroacetic acid (a case report). *Korean J Parasitol* 2008; 46(3): 175-7.
- Nilforoushzadeh MA, Jaffary F, Reiszadeh MR. Comparative effect of topical trichloroacetic acid and intralesional meglumine antimoniate in the treatment of acute cutaneous leishmaniasis. *Int J Pharmacol* 2006; 2(6): 633-6.
- Esfandiarpour I, Alavi A. Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimoniate (Glucantime)

- in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2002; 41(8): 521-4.
13. Momeni AZ, Reiszadae MR, Aminjavaheri M. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a combination of allopurinol and low-dose meglumine antimoniate. *Int J Dermatol* 2002; 41(7): 441-3.
14. Shamsi Meymandi S, Dabiri S, Bahreini M. Effect of Allopurinol on L. Major Promastigots resistant to Glucantim in vitro. *J Kerman Univ Med Sci* 2003; 10(3): 158-65. [In Persian].

## Treatment of Glucantim<sup>™</sup>-Resistant Cutaneous Leishmaniasis Using Combination Therapy of Allopurinol and Trichloroacetic Acid (TCA) 50%; Report of Three Cases

Giti Sadeghian<sup>1</sup>, Fatemeh Sokhanvari<sup>2</sup>

### Case Series

#### Abstract

**Background:** Leishmaniasis is a disease transmitted by insects and in total, 88 countries are involved. If there is no remission with Glucantim as a choice of drug, other treatments such as cryotherapy and thermotherapy methods are used or other drugs such as allopurinol, pentamidine and amphotericin are prescribed in this disease. The use of trichloroacetic acid (TCA) 50% solution is another effective treatment.

**Case Report:** We report three cases (two women and one man) of cutaneous leishmaniasis resistant to Glucantim treated with combination therapy of allopurinol and TCA 50%.

**Conclusion:** According to the results, the use of combination therapy of allopurinol and TCA 50% could be used as one of the alternative treatments in Glucantim<sup>™</sup>-resistant cutaneous leishmaniasis.

**Keywords:** Cutaneous leishmaniasis, Glucantim, Allopurinol, Trichloroacetic acid (TCA) 50%

**Citation:** Sadeghian G, Sokhanvari F. Treatment of Glucantim<sup>™</sup>-Resistant Cutaneous Leishmaniasis Using Combination Therapy of Allopurinol and Trichloroacetic Acid (TCA) 50%; Report of Three Cases. J Isfahan Med Sch 2017; 34(405): 1318-22.

1- Dermatologist, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- General Practitioner, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Giti Sadeghian, Email: gity\_sadeghian@yahoo.com