

تأثیر واکنش آلرژیک موضعی به گلوکانتیم داخل ضایعه‌ای بر روند بهبود لیثمانیوز جلدی

سمن افخمی اردکانی^۱، وحید مشایخی قویونلو^۲، بیتا کیافر^۳، رضا مرتضایی^۱، یحیی شاهرخی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: تزریق سیستمیک یا داخل ضایعه‌ای گلوکانتیم در درمان لیثمانیوز جلدی، گاهی منجر به بروز واکنش آلرژیک موضعی می‌گردد. هدف از اجرای این مطالعه، بررسی تأثیر واکنش آلرژیک موضعی به گلوکانتیم در روند بهبود بیماری لیثمانیوز جلدی بود.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مقطعی گذشته‌نگر، داده‌های پرونده‌ی بیماران مبتلا به لیثمانیوز جلدی که در درمانگاه پوست بیمارستان امام رضا (ع) از تاریخ اسفند ۱۳۸۴ تا اسفند ۱۳۸۹ تحت درمان موضعی با گلوکانتیم قرار گرفته بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. تمام مواردی که به گلوکانتیم واکنش آلرژیک موضعی نشان داده بودند، به عنوان گروه مورد و همچنین، مواردی از لیثمانیوز جلدی که هیچ‌گونه واکنش آلرژیک به درمان نشان ندادند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. بیماران در دوره‌های پی‌گیری بعدی از نظر میزان بهبودی بعد از تزریق گلوکانتیم مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین تعداد تزریق مورد نیاز جهت دستیابی به بهبودی کامل در بیماران آلرژیک به گلوکانتیم $3/76 \pm 6/54$ و در بیماران گروه شاهد $5/14 \pm 9/77$ عدد بود و بین این دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد ($P = 0/002$). مدت زمان رسیدن به بهبودی کامل در بیماران دارای واکنش آلرژیک موضعی به گلوکانتیم، به طور غیر معنی‌داری از نظر آماری، کوتاه‌تر بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد بیمارانی که واکنش آلرژیک موضعی به گلوکانتیم را بروز می‌دهند، تا دستیابی به بهبودی کامل در مقایسه با بیماران غیر آلرژیک، نیاز به تعداد تزریق کمتری دارند.

واژگان کلیدی: گلوکانتیم؛ لیثمانیوز جلدی؛ واکنش آلرژیک

ارجاع: افخمی اردکانی سمن، مشایخی قویونلو وحید، کیافر بیتا، مرتضایی رضا، شاهرخی یحیی. تأثیر واکنش آلرژیک موضعی به گلوکانتیم داخل ضایعه‌ای بر روند بهبود لیثمانیوز جلدی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۳): ۶۶-۶۲

مقدمه

آنتی‌موان‌های پنج ظرفیتی، داروهای انتخابی خط اول برای درمان لیثمانیوز محسوب می‌شوند. درمان داخل ضایعه‌ای، اغلب درمان انتخابی برای بیماری پوستی محدود است. به دنبال تزریق گلوکانتیم (یک آنتی‌موان پنج ظرفیتی)، واکنش‌های آلرژیک مانند اریتم، ورم و خارش در محل تزریق همراه با تهوع، سرگیجه و ضایعات گسترده‌ی کهیری و یا وزیکول، ممکن است بروز کند (۱-۳).

تحریک این چنینی سیستم ایمنی، می‌تواند به عنوان درمان کمکی همراه با درمان استاندارد، مد نظر قرار گیرد؛ به طوری که ایمونوتراپی با دیفنیل سیکلوپروپتون موضعی (DPCP یا DP) به عنوان یک درمان

کمکی برای کرایوتراپی زگیل ویروسی، باعث کاهش جلسات کرایوتراپی (۴) و یا استفاده از کرم ایمنی‌کیمود ۵ درصد در کودکان تحت کرایوتراپی برای بیماری مولوسکوم کنتازیوزوم، باعث افزایش تحریک ایمنی موضعی آن‌ها شد (۵).

نتایج این مطالعات حاکی از آن است که برانگیختن پاسخ ایمنی با استفاده از عوامل موضعی، می‌تواند اثربخشی درمان استاندارد را افزایش دهد و یا خود به عنوان یک روش درمانی مستقل برای بیماری‌های مختلف عمل کند. بنابراین، اگر یک عامل درمانی، پاسخ ایمنی موضعی را از طریق واکنش‌های آلرژیک تحریک کند، ممکن است بر پاسخ به درمان استاندارد تأثیر بگذارد (۴-۵).

۱- دستیار، گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- دانشیار، گروه پوست، مرکز تحقیقات سالک جلدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: وحید مشایخی قویونلو؛ دانشیار بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات سالک جلدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تمام بیماران حاضر در این مطالعه فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه را تکمیل کردند و هیچ یک از داده‌ها، با نام بیماران قابل شناسایی نبود.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در گروه‌های آلرژیک به گلوکانتیم (مورد) و غیر آلرژیک (شاهد) به ترتیب $15/11 \pm 30/25$ و $23/20 \pm 61/57$ سال بود و اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر سن وجود داشت ($P = 0/006$). $37/3$ درصد بیماران گروه مورد و $44/0$ درصد بیماران گروه شاهد مذکر بودند و از نظر توزیع جنسیت، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P = 0/427$).

شایع‌ترین محل ضایعه در بیماران آلرژیک به گلوکانتیم به ترتیب شامل اندام فوقانی ($37/1$ درصد)، دست ($24/2$ درصد) و سر ($19/3$ درصد) بود؛ در حالی که در بیماران غیر آلرژیک، محل‌های شایع به ترتیب شامل سر ($47/9$ درصد)، اندام فوقانی ($23/1$ درصد) و دست ($12/4$ درصد) بود. از نظر محل ضایعه، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مورد و شاهد وجود داشت ($P = 0/003$) (شکل ۱).



شکل ۱. نمای دو نمونه واکنش آلرژیک موضعی به گلوکانتیم

به نظر می‌رسد آن دسته از بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی که به تزریق موضعی گلوکانتیم واکنش آلرژیک نشان می‌دهند، ممکن است روند بهبودی سریع‌تری داشته باشند و اغلب به درمان بیشتری نیاز نداشته باشند. هدف از انجام این مطالعه، ارزیابی روند پاسخ به درمان به دنبال تزریق موضعی داروی گلوکانتیم و همچنین، مقدار داروی مصرفی تا بهبودی کامل این دسته از بیماران در مقایسه با گروه شاهد بود.

روش‌ها

این مطالعه در سال ۱۳۹۳ به صورت مقطعی گذشته‌نگر در مرکز تحقیقات سالک دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. تمام بیماران لیشمانیوز جلدی که بین سال‌های ۸۹-۱۳۸۴ در درمانگاه لیشمانیوز بیمارستان امام رضا (ع) مشهد تحت درمان موضعی با مگلوامین آنتی‌موان (گلوکانتیم) قرار گرفته بودند و دارای پرونده‌ی کاملی بودند، وارد مطالعه شدند. آن دسته از بیمارانی که برای پی‌گیری تلفنی در دسترس نبودند، از مطالعه خارج شدند. کلیه ۵۱ بیماری که بعد از درمان دارویی با گلوکانتیم تزریقی دچار واکنش آلرژیک موضعی شده بودند و پرونده‌ی آنان کامل بود، به صورت سرشماری، نمونه‌گیری و تحت عنوان گروه مورد، وارد مطالعه شدند. ۱۰۰ بیمار بدون آلرژی موضعی به گلوکانتیم به تعداد دو برابر نمونه‌های مورد- به صورت نمونه‌گیری تصادفی ساده، به عنوان گروه شاهد، وارد مطالعه شدند. سیر بالینی و تغییرات ضایعات بر اساس آن چه درمانگر در پرونده‌ی بیماران قید نموده بود، تعیین و استخراج شد.

ابتدا، داده‌های مربوط به سن، جنس، زمان بروز ضایعه‌ی پوستی، محل ضایعه، تعداد تزریق قبل از ایجاد واکنش آلرژیک و تظاهرات بالینی واکنش آلرژیک از پرونده‌ی بیماران استخراج شد. سپس، داده‌های مربوط به دوره‌ی بالینی بیماری شامل شروع ضایعات و نیز اتمام دوره‌ی بیماری، بر اساس زمان ثبت بهبودی کامل توسط درمانگر و اعلام خاتمه‌ی درمان، بر اساس مستندات موجود در پرونده‌ی بیماران جمع‌آوری گردید. همچنین، برای اطمینان از عدم عود ضایعات، پی‌گیری تلفنی با بیماران صورت گرفت.

میانگین و انحراف معیار برای متغیرهای کمی و فراوانی برای متغیرهای کیفی گزارش شد. پس از آزمایش طبیعی بودن توزیع داده‌ها، با استفاده از آزمون Lilliefors، از آزمون‌های Mann-Whitney یا t برای تجزیه و تحلیل داده‌های کمی و از آزمون χ^2 برای تجزیه و تحلیل متغیرهای کیفی اسمی استفاده شد. در این مطالعه، از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ (IBM Corporation, Armonk, NY) و STATISTICA نسخه ۱۰ استفاده شد. همچنین، $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

موضعی به عنوان درمان کمکی همراه با کرایوتراپی، تعداد جلسات مورد نیاز کرایوتراپی را کاهش داد (۴). بنابراین، تحریک پاسخ ایمنی موضعی، به صورت عمدی یا تصادفی، می‌تواند منجر به بهبودی سریع‌تر بیماران شود.

واکنش ازدیاد حساسیت پوستی نوع ۴، نوعی واکنش آسیب‌رسان التهابی با واسطه‌ی سیتوکاین‌ها می‌باشد که از فعال شدن سلول‌های T به خصوص سلول‌های CD8+ T helper 1 (یا Th1) به وجود می‌آید (۶). از طرف دیگر، در لشمانیا، پاسخ قوی Th1 با تولید اینترفرون گاما و اینترلوکین ۱۲ منجر به بهبود سریع‌تر بیماری می‌گردد و نبود پاسخ Th1 یا ایجاد پاسخ Th2 با پیشرفت بیماری مرتبط می‌باشد (۷-۹). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که واکنش موضعی به تزریق داخل ضایعه‌ی گلوکانتیم که نوعی واکنش نوع ۴ ازدیاد حساسیت می‌باشد، می‌تواند از طریق فعال‌سازی سلول‌های T به ویژه سلول‌های CD8+ (Th1) منجر به ایجاد پاسخ ایمنولوژیک و تسریع درمان بیماری گردد. از نظر سن، تفاوت‌هایی بین دو گروه مورد و شاهد دیده شد، اما احتمال می‌رود این تفاوت سنی، مسؤول کاهش تعداد تزریق‌های مورد نیاز برای رسیدن به بهبودی کامل نباشد؛ چرا که گروه بیماران غیر آلرژیک به گلوکانتیم، جوان‌تر از بیماران آلرژیک به گلوکانتیم بودند و انتظار می‌رود که پاسخ ایمنی در افراد جوان‌تر، مؤثرتر باشد، اما در این مطالعه، مشاهده شد که این گروه جوان‌تر، جهت رسیدن به بهبودی کامل، نیاز به تزریق بیشتری دارند.

محدودیت مهم این مطالعه، گذشته‌نگر بودن آن است و این که جزئیات واکنش آلرژیک موضعی از جمله شدت آن و تغییرات اندازه‌ی ضایعات در جلسات درمانی، به صورت جلسه به جلسه در پرونده‌ی بیماران در دسترس نبود و برخی از بیماران نیز به دلیل عدم دسترسی و امکان پی‌گیری بعد از درمان از مطالعه حذف شدند. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، این فرضیه‌ی درمانی برای سایر عفونت‌ها آزمایش شود. همچنین، مقایسه‌ی القای ایاتروژنیک پاسخ ایمنی و بروز طبیعی آلرژی به دارو، می‌تواند نشان دهد که کدام یک از این دو، از نظر تسریع بهبود بیماری مؤثرتر است.

نتیجه‌گیری

داده‌های حاصل از این مطالعه حاکی از آن است که در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی که به دنبال تزریق گلوکانتیم، واکنش آلرژیک بروز کرده بود، تعداد تزریق‌های مورد نیاز دارو تا دست‌یابی به بهبودی کامل، کمتر بود. اگر چه مدت زمان لازم برای رسیدن به بهبودی نیز در گروه آلرژیک به گلوکانتیم (۸۲ روز) نسبت به گروه غیر آلرژیک به گلوکانتیم (۱۱۱ روز) کمتر بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

شایع‌ترین تظاهر بالینی لیشمانیوز در گروه مورد به ترتیب ندولوپلاک (۳۶/۷ درصد)، پلاک زخمی (۳۰/۶ درصد) و پاپولونودول (۲۰/۴ درصد) و در گروه شاهد به ترتیب ندولوپلاک (۴۳/۰ درصد)، پلاک زخمی (۲۴/۰ درصد) و پاپولونودول (۱۸/۰ درصد) بود. تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = ۰/۳۸۷$).

برای بیماران آلرژیک به گلوکانتیم از زمان بروز ضایعه تا زمان دریافت اولین درمان، میانگین $۵/۹۴ \pm ۵/۹۸$ ماه طول کشید. این مدت، برای بیماران بدون آلرژی به گلوکانتیم $۶/۴۶ \pm ۶/۱۱$ ماه بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه، مشاهده نشد ($P = ۰/۶۲۳$). میانگین زمان بین اولین تزریق گلوکانتیم و جلسه‌ی پی‌گیری برای بیماران آلرژیک به گلوکانتیم $۴۸/۵۰ \pm ۷۶/۶۵$ روز بود؛ در حالی که در بیماران گروه شاهد، این مدت $۶۹/۲۲ \pm ۱۰۰/۶۴$ روز بود و بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت ($P = ۰/۰۲۸$).

میانگین زمان سپری شده از اولین تزریق تا رسیدن به بهبودی کامل برای گروه مورد، $۱۷/۳۸ \pm ۸۲/۵۰$ و برای گروه شاهد $۷۹/۵۷ \pm ۱۱۱/۱۸$ روز بود و از نظر آماری، تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۱۱۱$).

میانگین زمان اولین تزریق تا رسیدن به حداقل ۵۰ درصد بهبودی برای بیماران آلرژیک به گلوکانتیم، $۲۹/۵۷ \pm ۵۹/۷۷$ و در بیماران غیر آلرژیک $۶۳/۱۷ \pm ۹۴/۴۳$ روز بود و بین این دو گروه، از نظر آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($P = ۰/۰۱۲$).

میانگین تعداد تزریق مورد نیاز جهت دست‌یابی به بهبودی کامل در بیماران آلرژیک به گلوکانتیم $۳/۷۶ \pm ۶/۵۴$ و در بیماران گروه شاهد $۵/۱۴ \pm ۹/۷۷$ عدد بود و بین این دو گروه، تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد ($P = ۰/۰۰۲$).

میانگین تعداد تزریق مورد نیاز جهت دست‌یابی به حداقل ۵۰ درصد بهبودی برای بیماران آلرژیک به گلوکانتیم، $۳/۵۹ \pm ۷/۳۱$ و برای بیماران غیر آلرژیک $۴/۶۹ \pm ۹/۶۸$ عدد بود و از این نظر، تفاوت آماری معنی‌داری بین این دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۱۲۱$).

بحث

داده‌های حاصل از این مطالعه، حاکی از آن است که در بیماران مبتلا به لیشمانیوز جلدی که به دنبال تزریق گلوکانتیم، واکنش آلرژیک بروز کرده بود، تعداد تزریق‌های مورد نیاز دارو تا دست‌یابی به بهبودی کامل، کمتر بوده است. همسو با نتایج این مطالعه، نتایج مطالعه‌ی Al-Mutairi و همکاران در کنترل عفونت مولوسکوم کتسازویوزوم نیز حاکی از آن است که تحریک پاسخ ایمنی موضعی، می‌تواند به اندازه‌ی کرایوتراپی در این بیماری مؤثر باشد (۵). علاوه بر این، Choi و همکاران نیز دریافتند که در بیماران مبتلا به زگیل‌های ویروسی تحریک پاسخ ایمنی

علوم پزشکی مشهد و بیماران گرامی که در انجام این طرح همکاری داشتند، ابراز می‌نمایند. مطالعه‌ی حاضر، با هزینه‌ی شخصی نویسنده انجام شد و هیچ گونه حمایت مالی دریافت نکرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه، برگرفته از پایان‌نامه‌ی کد ۹۱۰۵۶۲ می‌باشد و توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد مورد تأیید قرار گرفت. نویسندگان کمال تشکر را از مرکز تحقیقات سالک جلدی دانشگاه

References

1. Brasileiro A, Martin-Ezquerro G, Garcia-Martinez P, Pujol RM, Gimenez-Arnau AM. Allergic reactions to meglumine antimoniate while treating cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(1): e59-e60.
2. Cordoba S, Gandolfo CM, Aguado M, Huerta-Brogera M, Romero A, Martinez-Moran C, et al. Delayed allergic skin reactions due to intralesional meglumine antimoniate therapy for cutaneous leishmaniasis. *Allergy* 2012; 67(12): 1609-11.
3. Calvopina M, Cevallos W, Paredes Y, Puebla E, Flores J, Loo R, et al. Intralesional infiltration with meglumine antimoniate for the treatment of leishmaniasis recidiva cutis in Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97(5): 1508-12.
4. Choi JW, Cho S, Lee JH. Does immunotherapy of viral warts provide beneficial effects when it is combined with conventional therapy? *Ann Dermatol* 2011; 23(3): 282-7.
5. Al-Mutairi N, Al-Doukhi A, Al-Farag S, Al-Haddad A. Comparative study on the efficacy, safety, and acceptability of imiquimod 5% cream versus cryotherapy for molluscum contagiosum in children. *Pediatr Dermatol* 2010; 27(4): 388-94.
6. Vocanson M, Hennino A, Rozieres A, Poyet G, Nicolas JF. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy* 2009; 64(12): 1699-714.
7. Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, Paes-Oliveira M, Conceicao-Silva F, Modlin RL. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest* 1993; 91(4): 1390-5.
8. Da-Cruz AM, De Oliveira MP, De Luca PM, Mendonca SC, Coutinho SG. Tumor necrosis factor- α in human American tegumentary leishmaniasis. *Mem Ins. Oswaldo Cruz* 1996; 91(2): 225-9.
9. Carvalho LP, Passos S, Schriefer A, Carvalho EM. Protective and pathologic immune responses in human tegumentary leishmaniasis. *Front Immunol* 2012; 3: 301.

The Effect of Local Allergic Reaction to Intralesional Glucantime on Recovery Course of Cutaneous Leishmaniasis

Saman Afkhami-Ardakani¹, Vahid Mashayekhi-Goyonlo², Bita Kiafar², Reza Mortezaei¹,
Yahya Shahrokhi³

Original Article

Abstract

Background: Systemic or intralesional injection of Glucantime in treatment of cutaneous leishmaniasis, sometimes leads to a local allergic reaction. This study aimed to evaluate the effect of local allergic reaction to intralesional Glucantime on recovery course of cutaneous leishmaniasis.

Methods: In a retrospective cross-sectional study, the data of patient records of cases with cutaneous leishmaniasis, who underwent local treatment with Glucantime in Imam Reza dermatology clinic, Mashhad, Iran, from March 2006 to March 2011, were evaluated. All cases that showed a localized allergic reaction to Glucantime were selected as the case group and the cases of cutaneous leishmaniasis without any allergic reaction to treatment were selected as control group. Patients were evaluated in subsequent follow-up periods for improvement after Glucantime injection.

Findings: The mean number of injections needed for complete recovery was 6.54 ± 3.76 in patients with topical allergic reaction and 9.77 ± 5.14 in control group; there was a statistically significant difference between two groups ($P = 0.002$). The time to complete recovery in patients with topical allergic reaction to Glucantime was insignificantly shorter.

Conclusion: This study showed that patients with local allergic reaction to Glucantime require fewer numbers of injections to achieve complete recovery than non-allergic patients.

Keywords: Glucantime; Cutaneous leishmaniasis; Allergic reaction

Citation: Afkhami-Ardakani S, Mashayekhi-Goyonlo V, Kiafar B, Mortezaei R, Shahrokhi Y. **The Effect of Local Allergic Reaction to Intralesional Glucantime on Recovery Course of Cutaneous Leishmaniasis.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(563): 62-6.

1- Resident, Department of Dermatology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Associate Professor, Cutaneous Leishmaniasis Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- General Practitioner, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Vahid Mashayekhi-Goyonlo, Associate Professor, Cutaneous Leishmaniasis Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Email: mashayekhiv@mums.ac.ir