

Kala-Azarlı Bir Çocuk Vakası

Bahattin Tunç¹, Hasan Çetin², Habibe Gür Özen³

¹Doç.Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Isparta.

²Yrd.Doç. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Isparta.

³Araş.Gör. Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Isparta.

Özet

İki yaşındaki erkek hasta anemi, trombositopeni, abdominal distansiyon ve ateş şikayetleri ile getirildi. Hastanın kemik iliği aspirasyon incelemesinde amastigot formdaki leishmania protozoonları görülerek kala-azar tanısı konuldu.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, leishmania, kala-azar

Kala-Azar In a Child

Abstract

A two-years-old boy was admitted to our hospital with anemia, thrombocytopenia, abdominal distention and fever. The diagnosis of kala-azar was confirmed by demonstrating markedly increase of amastigote form of *Leishmania donovani* in the bone marrow aspiration sample.

Key Words: Child, leishmania, kala-azar

Viseral leishmaniasis (kala-azar), leishmania parazitinin neden olduğu lenforetiküler sistemin genel bir enfeksiyonu olup ateş, zayıflama, iştahsızlık, belirgin splenomegali ve pansitopeni ile karakterizedir (1-3). Kala-azar, Hindistan ve çevresinde, Afrika, Güney Sudan ve bazı Akdeniz ülkelerinde epidemik olarak görülmektedir. Ülkemizde ise; hastalığa Ege ve Akdeniz bölgelerinde endemik, diğer bölgelerde ise sporadik olarak rastlanmaktadır. Hastalık özellikle malnütrisyonun sık olduğu, kötü sosyo-ekonomik koşullara sahip kırsal bölgelerde daha sık görülmektedir (1-7).

Ülkemizin bazı bölgelerinde halen sporadik olarak görülen bu hastalığın anemi ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiğini yeniden vurgulamak için böyle bir çocuk hastayı yayınlamayı uygun gördük.

Vaka Takdimi

İki yaşındaki erkek hasta, anemi ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) ön tanıları ile kliniğimize gönderildi. Hastanın 20 gündür aralıklı olarak ateşinin yükseldiği, halsizlik ve öksürüğünün olduğu, son iki gündür yakınmalarının arttığı, götürüldüğü hastanede hemoglobininin 2.6 gr/dl bulunduğu, bu durumu araştırmak üzere hematoloji kliniğine sevk edildiği öğrenildi. Hastanın öz ve soy geçmişinde kayda değer önemli bir özelliğinin olmadığı, ailenin çiftçilikle uğraştığı, ailede ve çevrede benzer hasta kişilerin bulunmadığı belirtildi.

Fizik muayenesinde: Ağırlık 11.500 gr (10-25 persentil), boy 85 cm (25-50 persentil), ateş 39°C

(aksiller), nabız 196/dk, TA 110/60 mmHg, solunum sayısı: 64/dakika, nabız 146/dakika idi. Genel durumu orta, halsiz, soluk ve huzursuzdu. Cilt, mukoza ve konjonktivalar belirgin olarak soluktu. Akciğerde bilateral krepan rali mevcuttu. Kalp atımları taşikardik olup, tüm odaklarda 2/6 dereceden sistolik üfürüm vardı. Periferik nabazın filiform ve zayıf, karaciğer ve dalak midklavikular hatta 6-7 cm ele geliyordu. Ciltte peteşi ve purpura yoktu.

Laboratuvar bulguları: Hb: 3.4 gr/dl, Hct: % 9.5, BK: 4200/mm³, trombosit: 81.000/mm³, MCV: 73.6 fl, RDW: % 20.5, RBC: 1.29x10¹²/L, PY'da % 24 parçalı, % 74 lenfosit, % 2 monosit, toksik granülasyonu yok, trombositler seyrek olup 2-3'lü kümeler halinde, eritrosit morfolojisi: hipokrom, mikrositer, anizositoz, poikilositoz mevcut. Retikülosit % 1, kemik iliğinde atipik hücre yok, eritroid seri suprese idi. Makrofajlar içerisinde ve kemik iliği ortamında dağınık olarak amastigot formda leishmania paraziti mevcuttu (Şekil). Serum demiri: 114 µg/dl, serum demir bağlama kapasitesi: 293 µg/dl, transferrin saturasyonu: % 38, ferritin: 520 ng/ml, hemoglobin elektroforezi normal, gaitada gizli kan ve parazit (-), direkt ve indirekt coombs (-), PT: 13.8 saniye, aPTT: 41.3 saniye, fibrinojen: 2.2 gr/L, kalın damla (-), CRP (+++), sedimentasyon: 43 mm/saat, glukoz: 88 mg/dl, üre: 12 mg/dl, kreatinin: 0.5 mg/dl, Na⁺: 128 mEq/L, K⁺: 3.9 mEq/L, Cl: 95 mEq/L, Ca: 7.7 mg/dl, serum alkalin fosfataz: 112 IU/L, GGT: 13 IU/L, AST: 57 IU/L, ALT: 22 IU/L, direkt bilirubin: 0.2 mg/dl, total bilirubin: 0.9 mg/dl, protein: 8.2 gr/dl,

albumin: 2.53 gr/dl, globulin: 5.7 gr/dl, idrar tetkiki: normal. Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) besi yerinde üreme olmadı. PA akciğer grafisinde bilateral parakardiyak infiltrasyon mevcuttu. Batın ultrasonografisinde karaciğer longitudinal hatta 118 mm, dalak 122x44 mm olarak tesbit edildi. Batın içinde lenfadenopati veya serbest sıvı yoktu.



Şekil. Hastanın kemik iliğinde L. donovaninin amastigot şekilleri

Klinik İzlem

Kalp yetmezliği bulgularıyla birlikte hemoglobini 3.4 gr/dl olan hasta servise yatırıldı. Frusemid 1 mg/kg/doz iv yapılarak, farklı zamanlarda 4 defa 5 cc/kg'dan grubuna uygun eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Periferik kan ve kemik iliği yaymalarında blast görülmedi. Anemi nedenini araştırmak için tranfüzyon öncesi; serum demir, demir bağlama kapasitesi, hemogloblin elektroforezi ve ferritin için kan örneği alındı. PA akciğer (AC) grafisinde infiltrasyonu, dinleme bulgusu ve ateşi olan hastaya AC enfeksiyonu tanısı ile Sefuroksim 100 mg/kg/gün 3 dozda iv başlandı ve 7 gün devam edildi. Hastanın kontrol hemoglobini 8 gr/dl'ye yükseldi. Kemik iliği aspirasyonunda amastigot formda leishmania görülen hastaya kala-azar tanısı konuldu ve NNN besi yerine ekim yapıldı. Tedavi için Glucantime+Pentamidine planlandı. Glucantime ilk 3 gün 15 mg/kg/gün, daha sonra 12 gün

30 mg/kg/gün olmak üzere toplam 15 gün İM verildi. Glucantime tedavisinin bitiminden 3 gün sonra Pentamidine gınaşırı olarak 2.5 mg/kg'dan 12 doz İM yapıldı. Tekrarlanan kemik iliği aspirasyonunda leishmanialara rastlanmadı. Glucantime tedavisinin 13. gününde hastanın karaciğer enzimlerinde yükselme oldu ve tedaviye 3 gün ara verildi. Tedavi sonunda hastanın genel durumu düzeldi, Hb: 12.3 gr/dl, BK: 19.500/mm³, trombosit: 298.000/mm³, biyokimyasal tetkikleri normaldi. Karaciğer 3 cm, dalak 5 cm ele geliyordu. Hasta 1 ay sonra kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Kala-azar Leishmania donovani, L. Infantum veya L. chagasi ile meydana gelen intraselüler bir protozoan enfeksiyonudur. Parazitlerin rezervuarı köpek, çakal, tilki gibi hayvanlardır. Dişi tatarcıklar, rezervuarlardan kan emerek leishmania'yı alırlar. Amastigot şeklindeki parazit tatarcık bağırsağında makrofaj içinden çıkarak promastigot şekline dönüşür ve çoğalır. Hastalığın insana bulaşması için promastigotların tatarcıklar tarafından insana enjekte edilmesi gerekmektedir. Nadiren L. donovani'nin kan transfüzyonu yoluyla bulaşabildiği ve konjenital olarak da görülebildiği rapor edilmiştir (1-3).

Leishmania ile her bulaşta hastalık ortaya çıkmamaktadır. Hastalığın ortaya çıkışında; leishmanianın cinsi, tatarcığın enfektif yükü ve konağın immün yanıtı etkili olmaktadır. Mononükleer hücre içinde çoğalan amastigotlar, hematojen yolla retikuloendotelial sisteme yayılırlar. Karaciğer, dalak, lenf nodları ve kemik iliği makrofajlarını enfekte ederek değişik klinik bulgulara neden olurlar (1-7). Kala-azarda inkübasyon süresi, ortalama 3-8 aydır (2,3,5).

Klinik olarak ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, hepatosplenomegali ve pansitopeni ile karakterizedir (1,8-10). Bulgular ani veya yavaş olarak ortaya çıkabilir. Akut vakalarda titreme ile başlayan yüksek ateş sıtma ile karıştırılabilir. Splenomegali sıklıkla izlenir. Dalak ve karaciğer yumuşak kıvamlıdır. Pansitopeni gelişen olgularda anemiye bağlı halsizlik, trombositopeniye bağlı peteşi, purpura ve kanamalar, lökopeniye bağlı sekonder enfeksiyonlar sık izlenir. Anemi, genellikle normokrom normosterdir. Aneminin nedeni, hemoliz, kemik iliğinin leishmania yüklü makrofajlar tarafından istila edilmesi, kanama, splenik sekestrasyon ve hemodilüsyondur (5). Deride kepeklenme, pullanma ve saçlarda dökülme görülebilir. Orta derecede hematüri ve

proteinüri olabilir. Periferik ödem hastalığın geç dönemlerinde görülebilir (1-5). Endemik bölgelerde uzun süren ateş, kilo kaybı, splenomegali, pansitopeni ve hipergamaglobulinemisi olan çocuklarda kala-azar akla gelmelidir. Bu semptomları olmayan hastalarda tanı koymak zordur. Kesin tanı dokulara leishmanianın amastigot formunun gösterilmesi veya kültürde promastigot formlarının üretilmesi ile konur. Tanıda en çok kullanılan metod kemik iliği aspirasyonudur. Giemsa veya Wright boyası ile boyanan kemik iliği aspirasyonunda iyi bir inceleme ile amastigotlar, % 54-86 oranında görülebilmektedir (11). Biz de hastamızın kemik iliği aspirasyon örneklerinde leishmanianın amastigot formunu görerek kala-azar tanısını koyduk. Kala-azar şüphesi olan, ama kemik iliğinde gösterilemeyen olgularda dalak aspirasyonu yapılabilir. Dalak aspirasyonu ve karaciğer biyopsisi hayatı tehdit eden kanamalara neden olabileceği için çok dikkatli yapılmalıdır. Dalak aspirasyonu ile mikroorganizma % 80-96 oranında gösterilebilmektedir. Lenfadenopati varsa, biyopsi alınabilir. Leishmania için alınan kültür örnekleri Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) besiyerine veya kan içermeyen bazı sıvı besiyerlerine (Schneider insect medium) ekilebilir. Promastigotlar oda ısısında kültürde 4 haftada ürerler (1-5).

Son yıllarda leishmanianın tipini belirlemede spesifik izoenzim profilleri veya DNA problemleri da kullanılmaktadır (9). İmmunoblot analiz (12), indirek floresan antikor testi, kompleman fiksasyon testi, hemaglutinasyon ve aglutinasyon testleri de tanıda kullanılabilir. Bu serolojik testlerin Chagas hastalığı, malaria, şistozomiasis ve kutanöz leishmaniasis gibi durumlarda yalancı pozitifliği söz konusudur. Ayrıca HIV ile enfekte kişilerde yalancı negatif sonuç alınabilir (1-5). Montenegro deri testi, progresif kala-azar vakalarında negatiftir. Başarılı bir tedavi ile hastaların çoğunda test pozitifleşir. Aktif hastalığın tanısında yeri olmayan bu deri testi, epidemiyolojik çalışmalarda değerlidir (3,5).

Kala-azar tedavi edilmezse iki yıl içinde ölümlerle sonuçlanır. Ölüm nedeni kontrol edilemeyen kanamalar, anemi, sepsis, pnömoni ve intestinal enfeksiyonlardır. Tedavi ile mortalite oranı % 2-3'dür. Doğu Afrika'da bu oran % 17'ye kadar çıkmaktadır (1,3,4).

Hastalığın tedavisinde destek tedavisi önemlidir. Sekonder enfeksiyonlar derhal tedavi edilmelidir. Tedavide kullanılan ilaçlar; pentavalan antimon bileşikler (pentostam, glucantime), pentamidine, allopurinol, amfoterisin B, gama

interferondur. (1,5,13). Antimon bileşiklerine bağlı en sık görülen yan etkiler: karın ağrısı, anoreksi, bulantı, kusma, miyalji, artralji, baş ağrısı ve halsizliktir (13). Kala-azar tedavisinde ilaçlar yeterli doz ve sürede kullanılmazsa kolayca direnç geliştirebilir. Bu nedenle, başlanan tedavi şeması tam olarak uygulanmalı ve tedaviye ara verilmemelidir (2,3,5,13).

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Bahattin Tunç
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı
32040/Isparta
Tel: (246) 2326657
Fax: (246) 232 9422
E mail: btunc@usa.net

Kaynaklar

- 1-Wyler DJ, Hamer DH, Waldo E. Leishmaniasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 972-4.
- 2-Yalçındağ Ş, Altunkaya N. Leishmaniasis. *Çocukta Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1993; 359-62.
- 3-Kılıç SS. Kala-azar ve diğer leishmania enfeksiyonları. *Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1996; 556-9.
- 4-Marsden PD, Johnson WD. Leishmania. In: Gorbach SL, Bertlett JG, Blocklow NR (eds): *Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992; 1978-84.
- 5-Pearso RD, de Queiroz SA. Leishmania Species: Visceral (kala-azar), Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis. In: Gerald LM (ed). *Principles and Practice of Infection Disease*. Fourth Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1995; 2428-34.
- 6-Hiçsönmez G, Özsoylu Ş. Studies of anemia of kala-azar in 68 childhood cases. Specific antiparasitic chemotherapy is the most effective treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 1977; 16(8): 733-6.
- 7-Hiçsönmez G, Özsoylu Ş. Kala-azar in childhood: a survey of clinical and laboratory findings and prognosis in 44 childhood cases. *Clin Pediatr (Phila)* 1972; 11(8): 465-7.
- 8-Rathore MH, Buksh D, Hassan M. Visceral leishmaniasis in Pakistani children. *South Med J* 1996; 89(5): 491-3.
- 9-Aggarwal P, Handa R, Singh S, Wali JP. Kala-azar--new developments in diagnosis and treatment. *Indian J Pediatr* 1999; 66(1): 63-71.

- 10-Prasa LS. Kala-azar. *Indian J Pediatr* 1999; 66(4): 539-46.
- 11-Benjamin B, Annobil SH, Bassuni WA. Diagnostic and management problems in childhood visceral leishmaniasis in southwestern Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 1994; 14(1): 7-13.
- 12-Salotra P, Raina A, Negi NS. Immunoblot analysis of the antibody response to antigens of *Leishmania donovani* in Indian kala-azar. *Br J Biomed Sci* 1999; 56(4): 263-7.
- 13-Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: Biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. *Rev Infect Dis.* 1988; 10: 560-86.