



Case Report / Olgu Sunumu

## Erişkin bir visseral leishmaniazis olgusu: Tanı ve tedavi seçeneklerinin irdelenmesi

### An adult case with visceral leishmaniasis: the evaluation of the diagnosis and treatment options

Hatice Köse, Fatih Temoçin

Yozgat Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Turkey

#### Özet

Leishmaniazis, leishmania protozoonunun sebep olduğu bir hastalıktır. Kutanöz leishmaniazis ülkemizde endemik olmasına rağmen, visseral leishmaniazis sporadik olarak görülür. Yirmi bir yaşında ateş, halsizlik, iştahsızlık şikayetleri ile başvuran hastamızın yapılan tetkiklerinde hepatosplenomegali, pansitopeni ve hipergamaglobulinemi saptanmıştır. Visseral leishmaniazis tanısı serolojik olarak konulmuş ve lipozomal amfoterisin B ile başarılı olarak tedavi edilmiştir. Hastamız visseral leishmaniazisin hatırlanması, tanı ve tedavi seçeneklerinin irdelenmesi için bildirilmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Ateş; hepatosplenomegali; pansitopeni; protozoon.

#### Abstract

Leishmaniasis is a disease caused by the protozoon Leishmania. Even though cutaneous Leishmaniasis is endemic in our country, visceral leishmaniasis is seen as sporadic. Hepatosplenomegaly, pancytopenia, and hypergammaglobulinemia were diagnosed in the examinations of a 21-year-old boy having fever, weakness, and anorexia. The diagnosis of visceral leishmaniasis was determined serologically, and it was treated successfully with liposomal amphotericin B. The patient is being reported for the discussion of visceral leishmaniasis diagnosis and the treatment options.

**Keywords:** Fever; hepatosplenomegaly; pancytopenia; protozoon.

Leishmaniazis, phlebotomus veya lutzomyia cinsi tatarcık sineği ile bulaşan, leishmania protozoonunun sebep olduğu bir hastalıktır. Kutanöz, mukozal (mukokutanöz) ve visseral (kala-azar) formları vardır.<sup>[1]</sup> Ülkemiz kutanöz leishmaniazis (KL) için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından endemik bölge olarak bildirilmektedir.<sup>[2]</sup> Fakat visseral leishmaniazis (VL), Akdeniz, Ege ve İç Anadolu bölgelerinde özellikle çocuklarda sporadik olarak görülmektedir.<sup>[3]</sup> VL'da semptomlar ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik iken laboratuvar bulgularında anemi, lökopeni, trombositopeni ve hipergamaglobulinemi görülür.<sup>[1]</sup> Bu yazıda, serolojik olarak tanı konulan ve liposomal amfoterisin B ile başarılı olarak tedavi edilen bir olgu sunulmuştur. Tanı sırasında invaziv girişim uygulanmayan ve tedaviye dramatik yanıt veren olgumuz, özellikle tanı ve tedavi seçeneklerinin irdelenmesi amacıyla bildirilmiştir.

#### Olgu Sunumu

Yirmi bir yaşına erkek hasta üç haftadır süren yüksek ateş, üşüme titreme, kuru öksürük ve karın ağrısı şikâyetleriyle başvurdu. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı: 39 °C, arteriyel tansiyon: 120/70 mm/hg, kalp atım hızı:100/dk, solunum sayısı 16/dk saptandı. Batın muayenesinde karaciğer kot altında 5 cm, dalak ise 7 cm yumuşak kıvamlı ve ağrısız palpe edildi. Diğer sistem muayeneleri olağandı. Hastanın öyküsünden Çorum ili Alaca ilçesinde ikamet ettiği, yaklaşık 1 yıl yaşadığı Kıbrıs'tan 3 ay önce döndüğü öğrenildi. İnsidental olarak batın ultrasonografisinde dalak büyüklüğünün saptanması (140 mm) nedeniyle iki aydır tetkik edildiği ve o dönemde hiçbir şikâyeti olmadığı öğrenildi. Dış merkezde yapılan tetkiklerinde tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin normal sınırlar içinde



olduğu görüldü. Ateş, üşüme titreme, kuru öksürük ve karın ağrısı şikayetlerinin 3 hafta önce başladığını belirtilen hasta, enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı. Takiplerinde kontinü karakterde ateşi olan hastanın yapılan tetkiklerinde WBC (Lökosit): 1.500 / $\mu$ L (4.8-10.8), %58 nötrofil, %35 lenfosit, %7 monosit, hemoglobin: 9.2 g/dL (14-18), trombosit: 43000/  $\mu$ L (130.000-400.000), albümin: 2.7 g/dL (3.5-5.2), total protein: 5.6 g/dL (6.6-8.3), ALT (alanin aminotransferaz): 96 u/L (0-50), AST (aspartat aminotransferaz): 145 u/L (0-50), GGT (gama glutamil transferaz): 57 u/L (0-55), LDH (laktik dehidrogenaz): 914 u/L (0-248), ALP (alkalen fosfataz): 109 u/L (30-120), CRP (C-reaktif protein): 14.9 mg/dL (0-0.8) saptandı. Batın ultrasonografisinde hepatosplenomegali (karaciğer 190 mm, dalak 195 mm) saptandı. Ayırıcı tanı için gönderilmiş olan brusella, Ebstein Barr virüs, sitomegalovirüs, Rubella, Toxoplazma, HIV, sifiliz ve Kırım Kongo kanamalı ateşine yönelik yapılan serolojik testler negatif saptandı. Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Ekokardiyografisinde vejetasyon saptanmadı. Ateş, pansitopeni, hepatosplenomegali, hipoalbuminemi, hipergamaglobulinemi olan hastanın leishmania ELISA (enzim linked immunosorbant assay) IgM + IgG: pozitif, leishmania spp IgG IFAT (immunfloresan antikor testi): 1/1000 titrede pozitif, leishmania spp Dipstick: negatif saptandı. Hastaya visseral leishmaniazis tanısıyla lipozomal amfoterisin B 1x3 mg/kg/gün IV (intravenöz) 1-5, 14 ve 21. günlerde verildi. Hastanın 72 saatte ateş yanıtı alındı. 14. günde lökosit, trombosit ve albumin değerleri, 21. günde karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer boyutu, 28. günde hemoglobin değeri normal sınırlarda görüldü. 28. günde tek patolojik bulgu dalak boyutunun 143 mm olması idi (Tablo 1). Hasta şikâyetsiz takiplerine devam etmektedir.

## Tartışma

Leishmaniazis beş kıta, 88 ülkede endemik olarak görülmektedir ve 350 milyon kişi risk altındadır. Tahmini yıllık yeni vaka VL için 500.000, KL için 1500000'dir. Ülkemizde VL Ege, Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde sporodik olarak görülmektedir.<sup>[3]</sup>

Hastalığın inkübasyon süresi birkaç (2-8) ay olmasına rağmen 10 günden kısa ya da bir yıldan uzun da olabilir.<sup>[1]</sup> Subakut veya kronik vakalarda sinsi başlangıçlı ateş, güçsüzlük, kilo kaybı, hepatosplenomegaliye bağlı karın şişliği görülebilir. Ateş intermittan, günde iki pik yapan remittan veya daha nadiren kontinü vasıfta olabilir. Endemik bölgelerde bu semptomlar haftalar veya aylarca devam edip VL kliniğine ilerleyebilir.<sup>[1]</sup> Hastamızda insidental olarak splenomegali saptanmış ve o dönemde asemptomatik olduğu öğrenilmiştir. Fakat beş hafta sonra ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve öksürük başlamıştır. Kliniğimizde yapılan takiplerinde ateşin kontinü vasıfta olduğu görülmüştür. Anti HIV negatif saptanmış, immüsupresyona sebep olacak ilaç kullanımı veya ek hastalığı olmadığı öğrenilmiştir. Olgumuzda da olduğu gibi, hastalığın asemptomatik bir döneminin olduğu unutulmamalı ve tek başına splenomegali bile visseral leishmaniazisi akla getirmelidir.

Laboratuvar bulgularında anemi, lökopeni, trombositopeni ve hipergamaglobulinemi görülür. Globulin/albumin oranı art-

**Tablo 1. Hastanın laboratuvar tetkikleri**

| Tedavi günleri | WBC (PNL) (4.8-10.8 $\times 10^3/\mu$ L) | Hg (14-18 g/dL) | Plt (130-400 $\times 10^3/\mu$ L) | Total protein (6.6-8.3 g/dL) | Albumin (3.5-5.2 g/dL) | ALT (0-50 u/L) | AST (0-50 u/L) | GGT (0-55 u/L) | LDH (0-248 u/L) | ALP (30-120 u/L) | CRP (0-0.8 mg/dL) | Ultrason                         |
|----------------|--|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|-------------------|----------------------------------|
| 1. gün         | 1.500 (800)                              | 9.2             | 43                                | 5.6                          | 2.7                    | 96             | 145            | 57             | 914             | 109              | 14.9              | Karaciğer:190 mm, Dalak:195 mm   |
| 2. gün         | 1.600 (100)                              | 9.5             | 24                                | 5.9                          | 2.8                    | 164            | 205            | 69             | 1134            | 116              | 16.6              |                                  |
| 3. gün         | 1.500 (60)                               | 9.5             | 32                                | 5.7                          | 2.7                    | 164            | 166            | 94             | 989             | 191              | 18.1              |                                  |
| 4. gün         | 1000 (500)                               | 8.3             | 51                                | 5.8                          | 2.7                    | 156            | 142            | 105            | 691             | 182              | 10.9              |                                  |
| 5. gün         | 1800 (700)                               | 10.6            | 74                                | 6.5                          | 2.8                    | 140            | 93             | 118            | 568             | 205              | 7.57              |                                  |
| 6. gün         | 3000 (1600)                              | 9.8             | 89                                | 6.7                          | 2.6                    | 138            | 91             | 110            | 445             | 217              | 3.66              |                                  |
| 14. gün        | 4.200 (2100)                             | 12.2            | 264                               | 8.4                          | 4                      | 99             | 56             | 87             | 179             | 157              | 0.419             | Karaciğer: 182 mm, Dalak: 170 mm |
| 21. gün        | 4.400 (2300)                             | 13.3            | 208                               | 8.4                          | 4.1                    | 50             | 31             | 69             | 140             | 141              | 0.274             | Karaciğer: 138 mm, Dalak: 149 mm |
| 28. gün        | 6.400 (3200)                             | 14.2            | 226                               | 7.9                          | 4.4                    | 44             | 29             | 51             | 147             | 117              | 0.248             | Kc: normal, Dalak: 143 mm        |

miştir ve eritrosit sedimatasyon hızı genellikle yüksektir.<sup>[1]</sup> Hastamızda pansitopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, hipergamaglobulinemi vardı, fakat eritrosit sedimatasyon hızı normal sınırlar içerisindeydi.

VL tanısında parazitolojik, serolojik ve moleküler yöntemlerden faydalanılabilir. Parazitolojik tanı spesifitesinin yüksek olması nedeniyle altın standart yöntemdir. Dalak, lenf nodu ve kemik iliği aspiratlarının boyalı preparatları incelenerek amastigot formları görülebilir. Örnek alımı ağırlıdır ve kanama görülebilir. Dalak aspiratının %93.1-98.7, kemik iliğinin %52-85 ve lenf nodunun ise %52-58 oranlarında sensitivitesi bildirilmiştir.<sup>[4]</sup> Serolojik olarak IFAT, ELISA, immunoblotting, immunokromatografik strip test ve antijen saptama yöntemlerinden faydalanılabilir. IFAT ile enfeksiyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan antikolar saptanır, sensitivitesi %96, spesifitesi %98'dir. ELISA yöntemiyle rK 39 antijeni kullanıldığında sensitivite %100, spesifite %96'dır. Antikor titreleri aktif hastalık ile koreledir, takibi ile tedavi yanıtı ve klinik relaps tahmin edilebilir. İmmunokromatografik strip testte rK 39 antijeni kullanılır ve sensitivite %93.9, spesifitesi %95.3'dür. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) temelli tanı testleri de kullanılabilir.<sup>[4]</sup> Ülkemizden yapılmış bir çalışmada 24 VL olgusunda rK 39 ELISA yönteminin, kemik iliği aspiratının kültür ve mikroskopisinden daha duyarlı olduğu kanıtlanmıştır.<sup>[5]</sup> Biz de hastamızın tanısını serolojik olarak ELISA ve IFAT yöntemi ile koyduk. Serolojik tanı yönteminden faydalandığımız için kemik iliği aspirasyonu veya dalak aspirasyonu gibi invaziv girişimlere gerek kalmamıştır.

Tedavide lipozomal amfoterisin B, pentavalan antimom bileşikler, miltefosin, pentamidin, amfoterisin B deoksikolat ve paromomisin kullanılabilir seçeneklerdir. VL'in klasik tedavi seçeneği 5 değerli antimom bileşikler olmasına rağmen, direnç gelişimi (Hindistan'da %40), kardiyak, renal, gastrointestinal yan etkileri ve 28 günlük tedavi süresi kullanımını kısıtlamaktadır. Amfoterisin B deoksikolat ise nefrotoksiktir ve 1 mg/kg/gün 15 gün süreyle kullanılması önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B VL tedavisinde güvenle kullanılabilir, pahalı olması gelişmekte olan ülkelerde kullanımını kısıtlamaktadır.<sup>[1]</sup> Fakat hastanede yatış süresini kısaltması ve yan etkilerinin az olması

nedeniyle ilaç maliyeti karşılanabilir.<sup>[6]</sup> İmmunkompetan bireylerde 1-5, 14 ve 21. günlerde 3 mg/kg/gün, immünyetmezliği olan bireylerde ise 1-5, 10, 17, 24, 31 ve 38. günlerde 4 mg/kg/gün kullanılması önerilmektedir.<sup>[1]</sup> Biz de hastamızın tedavisinde yan etkilerinin az olması, güvenli olması, tedavi süresinin kısa olması ve hastane yatışını da kısaltacağını düşünerek lipozomal amfoterisin B kullandık. Hastanın tedavisi tamamlamış ve şikayetsiz takiplerine devam etmektedir.

Sonuç olarak ülkemizde ateş, pansitopeni ve hepatosplenomegalisi olan hastalarda mutlaka VL hatırlanmalıdır. Hastalığın tanısında, serolojik testlerin duyarlılığının yüksek olması nedeniyle, her zaman kemik iliği ve/veya dalak aspirasyonuna gerek kalmamaktadır. Lipozomal amfoterisin B, diğer tedavi seçeneklerine göre, yan etkilerinin az olması ve tedavi süresinin daha kısa olması nedeniyle, iyi bir tedavi seçeneğidir.

**Çıkar çatışması:** Bildirilmemiştir.

## Kaynaklar

1. Magill AJ. Leishmania Species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous, and Mucosal Leishmaniasis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Philadelphia; 2015. p. 3091-107.
2. World Health Organization. Leishmaniasis. Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis, 2015. [http://apps.who.int/neglected\\_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html](http://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html). Erişim tarihi: 15.04.2017.
3. Ok UZ, Balcioglu IC, Ozkan AT, Ozensoy S, Ozbel Y. Leishmaniasis in Turkey. Acta Tropica 2002;84:43-8.
4. Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2011;105:1-6.
5. Ozensoy S, Ozbel Y, Turgay N, Alkan MZ, Gul K, Gilman-Sachs A, et al. Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. Am J Trop Med Hyg 1998;59:363-9.
6. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. Q J Med 1994;87:75-81.