

Antimon tedavisine dirençli, amfoterisin-B'ye yanıt veren bir kala-azar olgusu

A kala-azar patient who is resistant to pentavalent antimonial therapy but responsive to amphotericin B

H.Haldun Emiroğlu(*), Emel Ataoğlu(*), Nilgün Selçuk(**), Uğur Deveci(**), Murat Elevli(***)

Özet

İki haftadan uzun süredir devam eden ateş, cilt solukluğu ve karın şişliği sebebi ile getirilen, İstanbul'da yaşayan 21 aylık bir kız çocuğunda saptanan kala-azar (visceral leishmaniasis) (VL) olgusu sunulmuştur. Olgumuz; uzun müddet ateşi düşmeyen, splenomegali, hepatomegali, sitopeni ve hipergammaglobulinemili hastalarda, endemik bölgelere seyahat öyküsü bulunmasa bile, VL'in hatırlanması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: kala-azar, visceral leishmaniasis, lipozomal amfoterisin B.

Summary

A kala-azar patient who is resistant to pentavalent antimonial therapy but responsive to amphotericin B. We describe a case of visceral leishmaniasis (VL) in a 21-month-old girl in Istanbul. She presented with a history of fever that persisted for more than two weeks. She had no history of travelling to known endemic areas. Our report showed that VL should be strongly suspected in a patient with prolonged fever, marked splenomegaly, hepatomegaly, cytopenia, and hypergammaglobulinemia even if a history of travelling to known endemic areas, is not present.

Key words: kala-azar, visceral leishmaniasis, liposomal amphotericin B.

Giriş

Leishmaniasis tatarcıklar tarafından bulaştırılan ve hücre içi bir protozoon olan değişik Leishmania türlerinin sebep olduğu farklı hastalıklardan oluşan bir grup hastalıktır (1). Phlebotomus kanıtlanmış vektörüdür ve köpekler konakçı rolü oynarlar (2). Leishmania'ların insanda deri, mukoza yüzeyleri ve viseral retikuloendotelial organlarda hastalığa sebep olduğu bilinmektedir (1).

Kala-azar genellikle Yeni Dünya (L. Chagasi) ve Akdeniz bölgesinde (L. Infantum) beş yaşından küçüklerde, Afrika ve Asya'da (L. Donovanii) ise büyük çocuklar ve genç erişkinlerde görülür (1). Ülkemizin batısında infantil Akdeniz viseral leishmaniasis'i ve güneydoğusunda ise kutanöz leishmaniasis (şark çıbanı) bulunduğu uzun süreden beri bilinmektedir (3,4). Kala-azar eradike edilmeye çalışılmasına rağmen, halen önemini korumaya devam etmektedir. Hastalığın dünya çapındaki yıl-

(*) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Uzm.Dr.

(**) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Asistan Dr.

(***) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Prof.Dr.

Yazışma adresi: Dr. Emel Ataoğlu, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul
Tel: (0212) 529 44 00/1593, GSM: 0532 257 59 89, E-mail: emelataglu@atel-elk.com

lık tahmini insidans ve prevalansları sırasıyla, 0.5 milyon ve 2.5 milyondur. Bu vakaların % 90'ının Hindistan, Nepal, Bangladeş ve Sudan'da bulunduğu bilinmektedir (5).

Yaklaşık iki haftadan daha uzun süredir devam eden ateş, cilt solukluğu ve karın şişliği sebebi ile getirilen 21 aylık kız çocuğunda saptanan kala-azar, İstanbul'da görülmesi beklenmeyen bir olgu olduğundan sunulmuştur.

Olgu İzlemi

Anne ve babası Kastamonu'lu ve İstanbul'da yaşayan, VL için endemik bölgeye seyahat öyküsü bulunmayan hastanın öz ve soy geçmişinde önemli bir özellik olmadığı öğrenildi. Yaklaşık iki haftadan daha uzun süredir devam eden ateş, cilt solukluğu ve karın şişliği sebebi ile getirilen 21 aylık kız çocuğunun fizik muayenesinde hepatomegali ve masif splenomegalisinin olduğu anlaşıldı. kardiyak, pulmoner, nörolojik ve genitoüriner sistem muayeneleri normal bulundu. Lenf nodu büyümesi veya iskelet anomalisi saptanmadı.

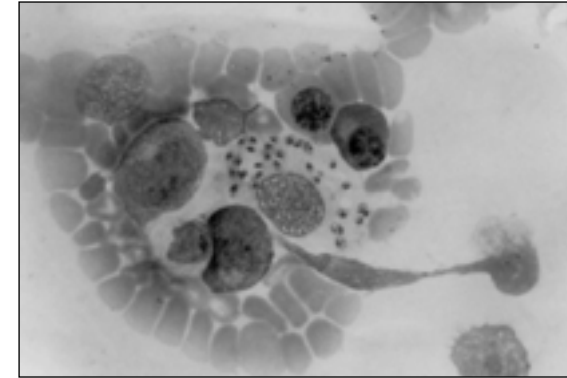
Laboratuvar incelemelerinden, görüntüleme yöntemleri ile yapılan değerlendirmede; direkt göğüs grafisi normal, ultrasonografik batın incelemesi hepatomegali ve masif splenomegali ile uyumlu bulundu. Herhangi bir intraabdominal kitleye rastlanmadı. Biyokimyasal değerlendirmede; serum albumin düzeyinde azalma ve globulin düzeyinde artış saptanırken; glikoz, elektrolitler, kreatinin, kan üre azotu, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri, transaminazlar ve alkalen fosfataz konsantrasyonları normal sınırlarda bulundu. Protein elektroforezinde hipergammaglobulinemi saptandı (belirgin hiperimmunoglobulinemi E ve hafif hiperimmunoglobulinemi M ile birlikte). Tam idrar analizi normal olarak değerlendirildi. hematolojik değerlendirmede azalmış eritrosit, lökosit (nötropeni ile birlikte) ve trombosit sayısı (periferal pansitopeni), artmış eritrosit sedimentasyon hızı, normal serum ferritin, demir ve demir bağlama kapasitesi düzeyleri saptandı. Kemik iliği incelemesinde ise; eritroid hiperplazi, normoblastik maturasyon, azalmış miyeloid hücreler, normal megakaryositler ve sitoplazmalarında Periodic acid- Schiff boyasıyla (PAS) negatif boyanmış cisimcikler (Leishmania amastigotları) bulunan histiyositler saptandı (Resim 1).

Malign enfiltrasyon ve depo hastalıklarını düşündürecek bir bulguya rastlanmadı. Romatolojik değerlendirmede; C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör (RF) pozitif, floresan antinükleer antikor (FANA) ise negatif sonuçlandı. Mikrobiyolojik değerlendirmede; kan kültürü, toksoplazmoz serolojisi, malarya için kalın damla incelemesi, tüberkülin deri testi (PPD) ve viral seroloji (sitomegalovirus, rubella, Ebstein-Barr virus, hepatitis B ve C, insan immun yetmezlik virüsü, parvovirus B19) negatif sonuçlandı. Formol gel, leishmania'ya yönelik hızlı kromatografik test ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle araştırılan anti-leishmanial immunoglobulin G antikorları pozitif bulundu.

Tartışma

Endemik bölgeye gitme öyküsü bulunan uzamış ateş, zayıflık, kaşeksi, belirgin splenomegali, hepatomegali, sitopeni ve hipergammaglobulinemili hastalarda VL'den kuvvetle şüphelenilmelidir. Klinik özellikleri malarya, tifo, miliyer tüberküloz, şistozomiyaz, bruselloz, karaciğer amip absesi, enfeksiyöz mononükleoz, lenfoma ve lösemi ile de benzerlik gösterebilir. Kala-azarda özellikle dalak, kemik iliği ve lenf nodları tutulmaktadır. Amastigotlar, histiyositler ve Kupffer hücrelerinde bol miktarda saptanırlar (1). Ayrıca T helper hücrelerinin tip 1 immun yanıtında azalmaya yol açtığı da bildirilmiştir (6).

Dalak, kemik iliği veya lenf nodundan yapılan aspirasyon örneklerinin yayma veya kültür sonuçları genellikle tanı koydurucudur. Anti-leishmanial anti-



Resim 1: Kemik iliği incelemesinde sitoplazmalarında PAS negatif boyanmış cisimcikler içeren histiyositler görülmektedir.

korların yüksek titrede bulunmasından dolayı, VL'de ELISA, indirect fluorescence assay veya direct agglutination gibi serolojik testler çok kullanışlıdır. Rekombinan K39 antijeninin kullanıldığı ELISA yöntemiyle, sensitivite ve spesifite %100'e yakındır. Klasik kala-azarın laboratuvar bulguları; anemi (hemoglobin 5-8 mg/dl), trombositopeni, lökopeni (2000-3000 hücre/mL), artmış hepatik transaminaz düzeyleri ve genellikle immunoglobulin G'de artma ile birlikte hiperglobulinemiden (>5 g/dL) oluşmaktadır (1).

Anti-leishmanial kemoterapinin 40 yılı aşkın bir süredir dayandığı başlıca ilaçlar; artı beş değerlikli antimon bileşikleridir (sodium stibogluconate ve meglumine antimoniate). Bu ilaçların etkileri, toksisite ve tedavi rejimleri benzerlik göstermektedir. Antimon bileşikleri VL için standart tedavi ilaçları olmakla beraber lipozomal amfoterisin B de, antileishmanial tedavide çok etkili ancak pahalı oluşu ile birlikte önemli yan etkileri bulunmayan alternatif bir seçenektir (2). Antimon bileşikleriyle yapılan tedaviye dirençli, immun yetersizliği bulunmayan bazı çocuklarda kullanılan lipozomal amfoterisin B'nin (AmBisome) (3 mg/kg, 1-5 günler ve onuncu gün) tedavideki başarısının yüksek olduğu (iyileşme oranı %90-100) gösterilmiştir (1,7,8). Kala-azar tedavisi için lipozomal amfoterisin B, Hindistan ve Kenya'da 2 mg/kg, 1 – 4 ve onuncu günlerde; Brezilya'da 2 mg/kg, 1 – 10 günlerde kullanılmaktadır (9).

Hastamız antimoniyal tedaviden (meglumine antimoniate, 20 mg/kg/gün, iki hafta) istenilen olumlu sonucun alınamaması üzerine, uygulanan lipozomal amfoterisin B (AmBisome) (3 mg/kg, 1 – 5 günler ve onuncu gün) rejimi ile başarılı bir şekilde iyileşmiştir.

Olgumuz; uzun süre ateşi kontrol altına alınamayan, splenomegali, hepatomegali, sitopeni ve hipergammaglobulinemili hastalarda, endemik bölgelere seyahat öyküsü bulunmasa da, VL'nin hatırlanması gerektiğini vurgulamaktadır. Böylece VL'nin erken tanısı ile hastanın, hastanede yatış süresi ve bir takım gereksiz tanı-tedavi girişimlerinin en az düzeye indirilebileceği kanısına varılmıştır.

lanması gerektiğini vurgulamaktadır. Böylece VL'nin erken tanısı ile hastanın, hastanede yatış süresi ve bir takım gereksiz tanı-tedavi girişimlerinin en az düzeye indirilebileceği kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. Melby PC. Leishmania. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. WB Saunders Company, 2000: 1041-4.
2. Fenech FF. Leishmaniasis in Malta and the Mediterranean basin. Ann Trop Med Parasitol 1997; 91: 747-53.
3. Ozensoy S, Ozbel Y, Turgay N, et al. Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. AM J Trop Med Hyg 1998; 59: 363-9.
4. Altintas N, Yolasigmaz A, Sakru N, et al. A sero-epidemiological study of visceral leishmaniasis in Izmir District, Turkey. J Egypt Soc Parasitol 1998; 28: 389-94.
5. Bora D. Epidemiology of visceral leishmaniasis in India. Natl Med J India 1999; 12: 62-8.
6. Atta Am, D'Oliveira, Correa J, et al. Anti-leishmanial IgE antibodies: a marker of active disease in visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 426-30.
7. Di Martino L, Davidson RN, Giacchino R, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with lipozomal amfoterisin B. J Pediatr 1997; 131: 271-7.
8. Nyakundi PM, Wasunna KM, Rashid JR, et al. Is one year follow-up justified in kala-azar post-treatment? East Afr Med J 1994; 71: 453-9.
9. Berman JD, Badaro R, Thakur CP, et al. Efficacy and safety of lipozomal amfoterisin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. Bull World Health Organ 1998; 76: 25-32.