

OLGU BİLDİRİMİ

Yüksek Ateş, Pansitopeni, Masif Splenomegali Ayırıcı Tanısında Bir Genç Kala-Azar Olgusu ve Lipozomal Amfoterisin B İle Başarıyla Tedavisi

Vildan ÖZKOCAMAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Visseral Leishmaniazis (VL), leishmania cinsinden protozoan olan parazitin neden olduğu kronik bir hastalıktır. Hastalık aralıklı ateş hepatosplenomegali ve pansitopeniyle karakterizedir. Semptomların başlangıcı dereceli ya da anidir. Kesin tanısı kültürde organizmaların izolasyonu, dokuda amastigotların gösterilmesine bağlıdır. Amastigotlar Wright ve Giemsa boyalarında kemik iliği aspiratlarında vakaların %54-86'sında görülmektedir. Tedavide Lipozomal amfoterisin B'nin VL'e etkili olduğu bilinmektedir. Biz burada 0.8 mg/kg/gün (total doz 2300 mg) lipozomal amfoterisin B ile başarıyla tedavi edilen VL'li bir olguyu bildiriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Visseral Leishmaniazis. Splenomegali. Amfoterisin B.

Successful Treatment With Lipozomal Amphotericin B And A Young Kala Azar Cases In Differential Diagnosis Of Fever, Pancytopenia, Massive Splenomegaly

SUMMARY

Visseral leishmaniasis (VL) is a chronic infectious disease caused by a protozoan parasite of the genus Leishmania. It is characterized by intermittent fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia. The onset of symptoms may be gradual or sudden. The definitive diagnosis depends on the demonstration of amastigotes in tissue or isolation of the organism in culture. In 54-86 percent of the cases, amastigotes are seen Wright or Giemsa-stained bone marrow aspirations. Liposomal amphotericin B is known to be effective against VL. Here we report a VL case who were successfully treated using 0.8 mg/kg/day liposomal amphotericin B (total dose, 2300 mg).

Key Words: Visseral leishmaniasis. Splenomegaly. Amphotericin B.

Kala-azar genç yetişkinlerde rastlanan genellikle sinsi başlangıç ve kronik seyirli bir hastalıktır. Visseral Leishmaniazis (VL) sivrisinekle geçen, köpeklerin rezervuar olduğu protozoal bir enfeksiyondür. Mononükleer fagositleri infekte ettikten sonra zorunlu hücre içi paraziti olan amastigot formunu alır. Klinik olarak visseral, kutanöz ve mukozal formları mevcuttur. HIV'li hastalarda ve organ transplantasyonlarından sonra fırsatçı patojen olarak ortaya çıkabilir. Kliniğinde ateş, masif olabilen splenomegali, hepatomegali, anemi, lökopeni, hipergammaglobulinemi ve kilo kaybı çoğunlukla olmaktadır^{1,2,3}. Çoğu hastada derin bir kaşeksi dikkat çekmektedir Bu durum katabolik ve anorektik etkileri bilinen tümör nekrozis faktör üretimi ve kaşektinle ilişkilidir. Kesin tanı dokuda amastigot formlarının gösterilmesi veya kültürde üretilmesi ile konur⁴.

Semptomların başlangıcı yavaş ya da ani olabilir. Subakut ya da kronik vakalarda sinsi bir başlangıçla semptomlar haftalarca ya da aylarca ısrar edebilir. Ateş aralıklı, sürekli olabilir ve nispeten iyi tolere edilir. Tanı için uzamış bir ateş, halsizlik, kilo kaybı, belirgin splenomegali, anemi, lökopeni ve hipergammaglobulinemi karşısında visseral leishmaniazis mutlaka düşünülmelidir. Kesin tanı dokuda amastigot formların gösterilmesi veya kültürde organizmanın izolasyonu ile konur. Kemik iliği aspirasyonu emniyetli bir tanısal işlemdir. Vakaların %54-86'sında Wright-Giemsa boyasıyla amastigot formları gösterilebilmektedir⁴. Splenik biyopsi daha sensitif bir tanı metodudur. Bazı merkezlerde rutin yapılmaktadır, ancak yaşamı tehdit eden hemorajiler gözlenebilir. Karaciğer biyopsisi tanıyı daha az ortaya koymaktadır. Lenf nodu aspirasyonu ya da biyopsisi lenf nodu büyümesi olan hastalarda tanı koydurucu olabilmektedir. Kemik iliğinde vakaların sadece %78'inde direkt mikroskopide leishmania identifiye edilebilmiştir¹. Bu çalışmada 5 aydan beri halsizlik, ateş, karında sol kadranda dolgunluk hissi şikayetleri ile başvuran ve fizik muayenede ileri derecede cilt ve mukozalarda solukluk, splenomegali, orta derecede hepatomegali ve çevre kanında pansitopeni ve belirgin poliklonal gammopati saptanan ve benzer bulgularla seyredabilen çeşitli hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılarak, kemik iliği aspirasyonunda makrofajlar içinde

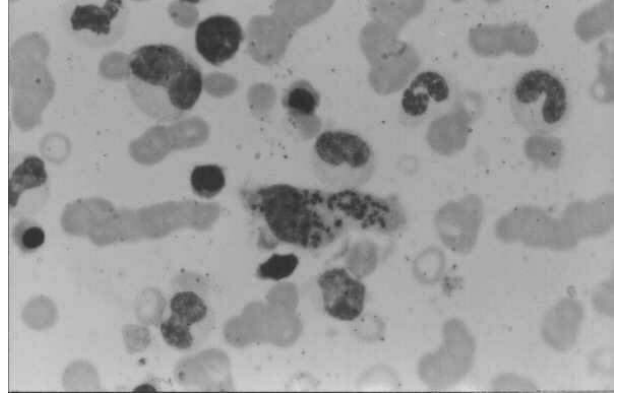
Geliş Tarihi: 12.12.2002
Kabul Tarihi: 20.12.2003

Uzm. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı
16059 Görükle/ Bursa
Tel (iş): (224) 442 84 00 - 71087-1089
Tel (ev): (224) 452 43 24
E-mail: vildanoz@uludag.edu.tr

amastigot formunda leishmania parazitinin gösterilmesiyle visseral leishmaniazis (kala-azar) tanısı konan ve 2 aylık lipozomal amfoterisin-B ile tüm klinik ve laboratuvar bulgularında tam düzelme elde edilen bir olgu sunulmaktadır.

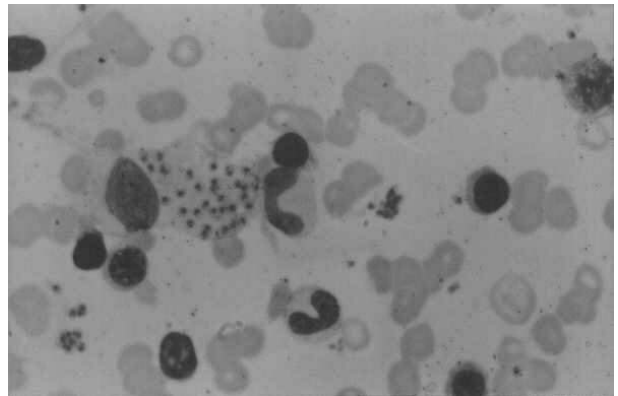
Olgu

Yirmi iki yaşında, erkek hasta, 5 aydır olan halsizlik, sıkıntı, karında solda dolgunluk hissi, aşırı terleme yakınmaları ile müracaat etti. Kilo kaybı mevcut olup cilt lezyonu ve kanama diyatezi semptomları tanımlamıyordu. Olgunun daha öncesine ait belirgin bir yakınması ve kronik bir hastalığı yoktu. Son 1 haftadır süren 38.8°C'ye yükselen ateş tanımlamaktaydı. Fizik muayenesinde genel durumu iyi olduğu, cilt ve mukozalarda soluklukluğun bulunduğu tesbit edildi. Batın muayenesinde sol medioklavikular hat üzerinde kosta kavsini 22 cm geçen yüzeyi yumuşak ve ağrısız splenomegali ile medioklavikular hat üzerinde kosta kavsini 3 cm geçen hepatomegali dışında patoloji saptanmadı. Periferik kan tetkikinde lökosit: 2160/mm³, Hb 7.9 gr/dl, trombosit 133.000/mm³, MCV 77, retikülosit %3, sedimentasyon 125 mm/saat olarak tesbit edildi. Periferik kan yaymasının incelenmesinde lökosit formülü normal olduğu, eritrosit morfolojik özelliklerinde hipokrominin bulunduğu, trombosit morfolojik özelliklerinin normal olduğu belirlendi. Biyokimyasal parametrelerinde üre: 30 mg/dl, kreatinin 0.8 mg/dl, ürik asit: 6.8 mg/dl, Na 138 meq/l, K 4.3 meq/l, Ca 9.1 mg/dl, total protein 11.4 g/dl, albumin 3.4 g/dl, globulin 8 g/dl, total bilirubin 0.5 mg/dl, direk bilirubin 0.3 mg/dl, AST 25 UI/l, ALT 16 UI/l, ALP 189 UI/L, laktat dehidrogenaz 246 UI/l değerinde saptandı. Protein elektroforezinde; Alb: %24.7, α₁ globulin %4.5, α₂ globulin %7, β globulin %7.5, γ globulin %56.2 değerinde tesbit edildi ve elektroforetik olarak poliklonal gammopati gözlemlendi. IgG 6330 mg/dl (650-1600), IgM 396 mg/dl (50-300), IgA 247 mg/dl (45-380) değerlerinde saptandı. Brusellöz, salmonelloz, tularemi, toksoplazmoz, sitomegalovirüs ve enfeksiyöz mononükleoz ve HIV'e yönelik testleri negatif olarak belirlendi. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda; kemik iliğinin hücreden zengin olduğu, plazma hücrelerinde sınırlı sayıda bir artışın bulunduğu, granülositer serinin bazı elemanlarında ve bazı makrofajlarda amastigot formunda leishmania paraziti dikkati çekti (Resim 1,2). Kemik iliği aspiratından 3 N besiyerine kültür ekimi yapıldı, ancak üreme olmadı. Kemik iliği aspirasyon yayma preparatlarında amastigot formlarının gösterilmesi ile kesin tanı kondu. Kala-azar tanısı alan hastaya; pentavalan antimon bileşikler tedarik edilememesi ve son yıllarda lipozomal amfoterisin B'nin visseral leishmaniasis'te etkili olduğu gösterilmesi nedeniyle lipozomal amfoterisin B tedavisi (0.8 mg/kg/gün, 5 hafta her gün, 3 hafta gūnaşırı, 8 hafta süre ile total 2300 mg doz) altına alındı ve başarıyla uygulandı. Tedavinin 2. haftasında sitopenileri düzeldi ve 3. haftada hepatosplenomegalisi kayboldu. Hasta halen tedavisiz olarak 5. ayında izlenmektedir.



Resim 1:

*Kemik iliği aspiratında, makrofaj içinde amastigot formunda leishmania paraziti.
(May-Grünwald, Giemsa, X100)*



Resim 2:

*Kemik iliği aspiratında, hem makrofaj hem de dışında amastigot formunda leishmania paraziti.
(May-Grünwald, Giemsa, X100)*

Tartışma

Visseral leishmaniazis sivrisineklerle geçen yaygın protozal bir enfeksiyondür. Parazit karaciğer, dalak ve kemik iliği makrofajlarında hücre içinde çoğalır. Visseral leishmaniasis Asya, Afrika, Güney Avrupa ve Güney Amerika'da 80'den fazla ülkede görülebilmektedir. Leishmania donovani esas patojen olup, Hindistan, Sudan, Bangladeş, Nepal ve Brezilya gibi 5 ülkede yılda 500 bin yeni vaka bildirilmektedir^{5,6}. Özellikle Sudan ve Hindistan'da yaygın görülmektedir. Tüm dünya vakalarının %40-50'si tek başına Hindistan'dan bildirilmektedir. Türkiye'de Kala-azar'ın kutanöz formlarının daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Visseral formu erişkin grupta nadir olup, dah çok olgu bildirimleri şeklinde kalmaktadır⁷. Elli yıldır 1990'a kadar, Kala-azar tedavisi hem çocuk, hem yetişkinlerde pentavalan antimon bileşikleriyle sınırlı iken, son dekadlarda yeni tedavi seçenekleri ortaya konmuş ve amfoterisin B'nin lipid formülasyonları da etkili bulunmuştur^{5,6,8-11}.

Kala-azar'da ilk tedavi seçeneği pentavalan antimon bileşikleridir. Yirmi mg/kg, günde 1 kez, 28 gün iv ya da im önerilmektedir. Uzun süreli kür oranları %90'ların üzerinde bildirilmekte olup, nüks veya tedaviye

Kala-Azar

rezistans da gelişebilmektedir⁶. Stibogluconate sodium (Pentostam) ya da meglumine antimoniate da (Glucantime) kullanılabilir¹². Kullanılan doz 20 mg/kg/gün, 20-28 gün pentostam ile primer cevapsızlık %10'dan az bildirilmiştir⁶. Nüks oranı da %10'dan azdır. Başlangıçta cevapsız olan hastalar ikinci bir tedaviye cevap verebilmektedir. Antimon bileşiklerine cevap vermeyen hastalar amfotericin B deoxycholate ile, 0.5 mg/kg/gün ya da 1 mg/kg/gün 8 hafta süreyle başarıyla tedavi edilebilir⁶. Yapılan tedavi deneyimlerinde antileismanial ajan olarak amfoterisin B en aktiflerinden biridir. Bir mg/kg/gün 20 gün, gūnaşırı 15 infüzyon (30 gün) %98'in de ilk seferde, antimon bileşkelere cevapsız olgularda ise %90'ın üzerinde kür sağlanmaktadır⁶. Tedavide hedef fagositozu arttırmak yoluyla enfekte doku makrofajları aracılığıyla olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde kısa süreli uygulamalarda bile klinik cevap, düşük doz ya da tek dozla tedaviler denenmiştir. Antifungal tedavide 3.75 mg/kg Ambisome^R (lipozomal amfoterisin B) ya da 5 mg/kg Abelcet^R (lipid kompleks amfoterisin B) 5 günlük periyotta, yüksek düzeyde etkin bulunmuştur. Diğer tedavi seçenekleri arasında, aminosidine ve paramomisin sulfat gibi aminoglikozid ile tedavi süresinin kıaldığı belirlenmiş ve antimon bileşiğiyle kombine im enjeksiyon günde bir kez uygulanması önerilmektedir⁶. Oral kemoterapi hexadecylphosphocholine (miltefosine) ise, visseral enfeksiyonlarda ilk etkili oral tedavi olarak ortaya konmuştur. Miltefosine, erişkinlerde 28 gün, 30 mg, günde 2 kez uygulanması önerilmektedir⁶.

Tedaviye cevap ve konak immün mekanizmaları; akkiz rezistans, aktive sitokinler (IL-12, IL-2, IFN-gama, GM-CSF, TNF)'in rolü ile gerçekleşmektedir. Leishmaniazis tedavisinin etkinliğini test eden laboratuvar tetkikleri yoktur. Deneysel tedavi yaklaşımları IFN-8 ve IL-12 genleri transfekte dendritik hücreler ve lipozomlar yoluyla makrofajlara yönelen ajanlar olan IFN-8, GM-CSF'dir⁶. Etken organ biyopsileri ya da yaymalarda mononükleer hücreler içinde ortaya konabilir, bronkoalveoler lavaj sıvısı, plevral efüzyonlar ya da oral, farinks, mide, ince barsak biyopsisi gibi beklenmeyen alanlardan da amastigot formları gösterebilir. Besiyerinde hareketli promastigotlar birkaç gün ile 1-4 hafta içinde saptanabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu bazı spesifik testlerin oldukça hassas olduğu gösterilmiş olup, leishmania türüne spesifik oligonukleotid belirleyiciler olarak kullanılabilir. İndirekt immünflorosan antikor ve ELİSA testleri yaygın kullanılmaktadır. Son olarak daha spesifik olan leishmanial antijenlerin gösterilmesine odaklanan çalışmalar sürdürülmektedir. Leishmania deri testi olarak bilinen montenegro testi ilerleyici visseral leishmaniaziste negatiftir. Başarılı tedaviden sonra çoğu kişide pozitif olmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmasına rağmen aktif hastalığı ortaya koymada değeri yoktur⁴.

Ayırıcı tanıda akut hastalık durumunda malarya, tifoid ateş, tifus, akut chagas hastalığı, akut siştomezis, miliyer tüberküloz ve amebik karaciğer absesi göz önüne alınmalıdır. Subakut ve kronik hastalıkta ise, brusellozis, histoplazmozis, infeksiyöz mononükleoz, lenfoma, lösemi, agnojenik miyeloid metaplazi,

hepatosplenik sistozomiazis ve uzamış salmonella bakteriyemisi düşünölmelidir^{2,4}.

Splenektomi çoğunlukla gerekli olmayıp nadiren uygulanmaktadır. Tedavi sonrası hipersplenizm bulguları devam ediyor ise düşünölebilir. Tedaviden sonra başarıyı gösteren kesin kriterler ve testler olmamakla birlikte, ateşin kaybolması, tekrar kilo alımı, anemi, lökopeni ve trombositopeninin düzelmesi ve splenomegalinin kaybolması belirleyici olabilir. Başarılı tedaviden sonra bile splenik aspiratlarda amostigotların görölebildiği bildirilmektedir. Tedavinin tamamlanmasından sonraki 6 ay süre içinde genellikle klinik olarak hastalık nüksedebilmektedir⁴. Lipozomal amfoterisin B ile en yaygın yan etki infüzyonla ilişkili olaylar olmaktadır¹³. Renal transplant alıcılarında visseral leishmaniazis nadirdir. Total doz 23-40 mg/kg lipozomal amfoterisin B ile leishmaniazis başarıyla tedavi edilmektedir¹⁴. Elli altısı çocuk 88 immünyetmezlikli hastada 20 mg/kg lipozomal amfoterisin B total doz 21 gün 1-1.3 mg/kg/gün, 10 gün, 3 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B visseral leishmaniazis tedavisinde etkilidir¹⁵. Visseral leishmaniazis indolylquinoline derivelere ve sodium antimon gluconatla kombine tedavi seçenekleri de uygulanabilir. Lipozomal amfotericin B ile başarıyla tedavi edilen HIV enfeksiyonu ile birlikte mukokütanöz leishmaniazis olguları da mevcuttur^{16,17}. Lipozomal Amfotericin B genellikle iyi tolere edilir ve en sık bildirilen yan etkiler hipokalsemi, nefrotoksite ve infüzyonla ilişkili reaksiyonlardır^{13,18}.

Sonuç olarak taktim ettiğimiz nadir görölen kala-azar olgusunda; lipozomal amfoterisin B (0.8 mg/kg/gün 5 hafta hergün, 3 hafta gūnaşırı ile toplam 8 hafta süre ile total 2300 mg) başarıyla uygulanmış ve hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularıyla tamamen iyileştiği belirlenmiştir. Hasta halen olası nüksler açısından poliklinik takibinin 5. ayında ve ilaçsız olarak izlenmektedir.

Kaynaklar

1. Minodier P, Garnier JM. Childhood visceral leishmaniasis in Provence. Arch Pediatr 2000;7: 572- 7.
2. Büyükaşık Y, İleri NS, Haznedaroğlu IC, Demiroğlu H, Dündar S. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient living in the Mediterranean region. Postgrad Med J 1998;74: 237-9.
3. Colovic MD, Jankovic GM, Colovic NR, Martinovic VC. Kala-azar and myelodysplastic syndrome in the same patient. Haema 2002;5:246-8.
4. Pearson RD, Sousa AQ. Leishmania species:Visceral (Kala-Azar), cutaneous and mucosal leishmaniasis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principal and practice infectious diseases. Fourth Edition. Livingstone:Churchill Co, 1995. 2428-38.
5. C.Petit, V.Yardley, F.Gaboriau, J.Bolard, and S.L.Croft. Activity of a Heat-Induced Reformulation of Amphotericin B Deoxycholate (Fungizone) against Leishmania donovani. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:390-2.
6. Henry W Murray. Clinical and Experimental Advances in Treatment of Visceral Leishmaniasis. Antimicrob Agents Chemother 2001;45: 2185-97.
7. Martin S, Gambel J, Jackson J, Anonson N, Gupta R, Rowton E, Perich M, McEvoy P, Bermon J, Magill A, Hoke C. Leishmaniasis in the United States military. Mil Med 1998;163:801-7.

8. Croft SL, Davidson RN, Thornton EA. Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:111-8.
9. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB, Penpinello R, Scott S, Raimondi F, Cascio A. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in mediterranean visceral leishmaniasis: a multicentre trial. *Q J Med* 1994;87:75-81.
10. Rodriguez Wilhelmi P, Panizo C, Ruza E, Rocha E. Treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in three immunocompromised patients. *Med Clin* 2001;116:37-8.
11. Amato V.S, Nicodemo A.C, Amate J.G, Boulos M and Amato Neto V. Mucocutaneous leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Antimicrobial Chemother* 2000;46:341-2.
12. Pal C, Raha M, Basu A, Roy KC, Gupta A, Ghosh M, Sahn NP, Banerjee S, Mandal NB, Bandyopadhyay S. Combination therapy with indolyquinoline derivative and sodium antimony glucanate cures established visceral leishmaniasis in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:259-61.
13. Brogden RN, Goa KL, Coukell AJ. Amphotericin-B colloidal dispersion. A review of its use against systemic fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998;56:365-83.
14. Boletis JN, Pefanis A, Stathakis C, Helioti H, Kostakis A, Giamarellou H. Visceral leishmaniasis in renal transplant recipients: successful treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clin Infect Dis* 1999;28:1308-9.
15. Davidson RN, Di martino L, Gradoni L, Giacchino R, Gaeta GB, Pempinello R, Scoth S, Cascio A, Castagnola E, Maisto A, Gramiccia M, di Caprio D, Wilkinson RJ, Bryceson AD. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome) *Clin Infect Dis* 1996;22:938-43.
16. Borrelli P, Imperato A, Murdaca G, Scudeletti M. Liposomal amphotericin B as first line and secondary prophylactic treatment for visceral leishmaniasis in a patient infected with HIV. *Ann Ital Med Int* 2000;15:169-71.
17. Torre-Cisneros J, Villmveva JL. Efficacy of liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in patients coinfectd with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995;20:191.
18. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998;55:585-612.