

Dalak İnfarktı ve Pentavalan Antimonial Bileşiklere Direnç Gelişen Viseral Leishmaniasis: Olgu Sunumu

Visceral Leishmaniasis with Splenic Infarction and Resistance to Pentavalent Antimonials: A Case Report

Ayşen TÜREDİ YILDIRIM¹, Hüseyin GÜLEN¹, Yeşim YİĞİT², Ahmet ÖZBİLGİN³, Serkan BAŞTEMİR³, Fatih DÜZGÜN⁴

¹Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

³Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁴Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hafsa Sultan Hastanesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye



ÖZET

Visseral leishmaniasis uzamış ateş, splenomegali, hepatomegali, hipergamaglobülinemi, ilerleyici anemi ve pansitopeni ile karakterize protozoal bir enfeksiyondur. Dalak infarktı bu hastalığın seyrinde nadir görülen bir bulgudur. Çalışmada, visseral leishmaniasis tanısı alan ve izlemi sırasında sodyum stiboglukonat tedavisine direnç ve dalak infarktı gelişen dört yaşındaki kız hasta sunuldu. Tedavinin üçüncü gününde sol üst yan ağrısı gelişmesi üzerine çekilen batin ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi tetkikleri ile dalak infarktı saptandı. Tedavinin birinci haftasının sonunda klinik yanıt alınmasına rağmen, yirminci gününde yüksek ateş ile birlikte karaciğer ve dalak boyutlarında artış izlendi. Pentavalan antimonial bileşiğe direnç geliştiği için lipozomal amfoterisin-B tedavisine geçildi ve klinik yanıt alındı. Primer hastalığın tedavisini takiben, dalak infarktı herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin birinci ayın sonunda düzeldi. Olgu visseral leishmaniasisin seyrinde ilaç direnci ve dalak infarktı nadir görüldüğü için sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Dalak infarktı, ilaç direnci, Leishmaniasis, Visseral

ABSTRACT

Visseral leishmaniasis is a protozoan infection that is characterized by a prolonged fever, splenomegaly, hepatomegaly, hypergammaglobulinemia, progressive anemia, and pancytopenia. Splenic infarct is a rare problem, which is seen over the course of this disease. In this study, a four-year-old female patient diagnosed with visceral leishmaniasis who developed resistance to sodium stibogluconate as well as a splenic infarct is presented. Abdominal ultrasonography and computerized tomography, which were used because of the development of left upper abdominal pain on the third day of the treatment, revealed a splenic infarct. Despite the clinical improvement at the end of the first week, enlargement in the liver and the spleen along with high fever were reported on the twentieth day of the treatment. Because of the resistance to pentavalent antimonial drug, amphotericin B liposomal treatment was administered and a positive clinical response was observed. Following the treatment of only the primary disease, the splenic infarct resolved at the end of the first month without any complications. This case is presented as both drug resistance and splenic infarct are rarely seen during the course of visceral leishmaniasis.

Key Words: Splenic infarction, Drug resistance, Leishmaniasis, Visceral

GİRİŞ

Kala-azar olarak da bilinen viseral leishmaniasis (VL) başlıca *Leishmania donovani* ve *Leishmania infantum*'un sebep olduğu sistemik protozoal bir enfeksiyondur. Uzamış ateş, splenomegali, hepatomegali, hipergamaglobülinemi, ilerleyici anemi ve pansitopeni ile karakterizedir. Splenik infarkt ise viseral leishmaniasisli olgularda çok nadir görülen bir bulgudur (1,2).

Viseral leishmaniasis tedavisinde ilaçlara karşı direnç önemli bir sorun oluşturmaktadır. Pentavalan antimonial bileşiklere direnç geliştiğinde, günümüzde alternatif tedavi seçeneği amfoterisin B'dir (3). Burada pentavalan antimonial bileşik ile tedavi edilirken direnç gelişen ve sonrasında lipozomal amfoterisin B ile başarılı bir şekilde tedavi edilen, aynı zamanda izlemi sırasında dalak infarktı gelişen bir olgu nadir görülmesi nedeni ile sunulmuştur.

OLGU

Dört yaşındaki kız hasta, bir haftadır devam eden ateş yüksekliği ve bir aydır mevcut olan karın şişliği nedeni ile başvurdu. Fizik muayenesinde soluk görünümdeydi ve karaciğer kot altında 4 cm, dalak 6 cm palpe ediliyordu (Şekil 1). Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 4.8 g/dl, RBC: $2.86 \times 10^6/\text{mm}^3$, WBC: $2600/\text{mm}^3$, plt: $84.000/\text{mm}^3$ bulundu. Periferik yaymada atipik hücre gözlenmedi. Biyokimyasal tetkiklerinde; albumin: 2.5 mg/dl, globülin: 4.2 mg/dl, sedimentasyon: 89 mm/saat, bulundu. Pansitopeni nedeni ile yapılan kemik iliği aspirasyonunda leishmania amastigotları görüldü (Şekil 2A, B). Leishmania antikor titresi indirekt fluoresan antikor testi (IFAT) ile 1/256 olarak ölçüldü Leishmania için hazırlanan besiyerine ekilen kemik iliği kültüründe Leishmania spp. üred. Bunun üzerine pentavalan antimonial bileşiklerden sodyum stiboglukonat 20mg/kg/gün, günde bir kez olacak şekilde intravenöz olarak başlandı. Tedavinin üçüncü günü sol yan ağrısı gelişti. Batın ultrasonografisinde (USG) ve bilgisayarlı tomografisinde (BT); dalak superiorundaki 3 cm'lik hipoekoik alan dalak infarktı olarak yorumlandı (Şekil 3). Apse komplikasyonunu önlemek amacıyla profilaktik olarak tedaviye sefepim ve ornidazol eklendi. Tedavinin birinci haftasının sonunda ateş yüksekliği, ikinci haftanın sonunda ise pansitopeni tablosu ve karaciğer dalak büyüklüğü düzeldi. Ancak sodyum stiboglukonat tedavisinin 20. gününde hastanın ateşi tekrar yükseldi, karaciğer ve dalak boyutlarında büyümeyle birlikte tekrar pansitopeni gelişti (Hb: 8.8 g/dl, WBC: $4100/\text{mm}^3$, plt: $103.000/\text{mm}^3$). Tekrarlanan Kİ aspirasyon yaymasında leishmanianın amastigot formlarının görülmesi ve leishmania antikor titresinin 1/1024 olarak ölçülmesi üzerine hastalık reaktivasyonu olarak yorumlandı. Pentavalan antimonial bileşiğe direnç geliştiği düşünülen hastaya lipozomal amfoterisin B tedavisi intravenöz yolla 1 ile 5. günler arasında, 14. ve 21. günlerde, 3 mg/kg/gün dozunda, toplam yedi doz olarak verildi. Tedavinin ikinci günde ateş yüksekliği, birinci ayının sonunda, karaciğer, dalak boyutları ve hemogram bulguları tamamen normale döndü. Batın USG'de dalaktaki hipoekoik nodüllerin de kaybolduğu gözlemlendi. Hasta poliklinik kontrollerine gelmek üzere şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

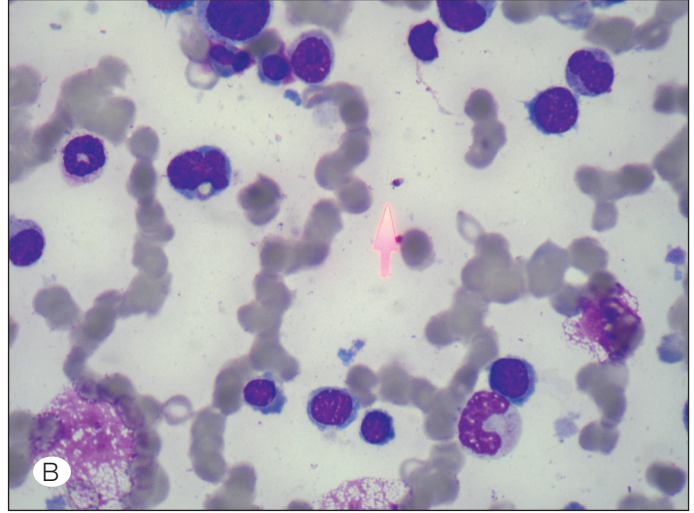
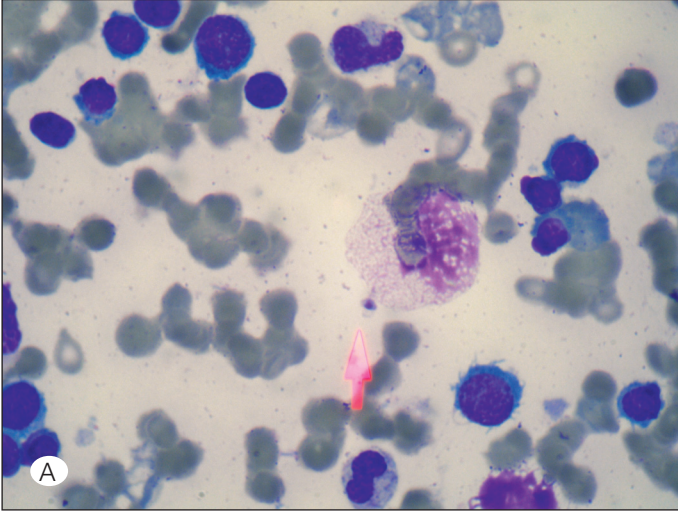
Splenik infarkt leishmaniasisli olgularda çok nadir görülen bir bulgudur. Sıklıkla endokardit veya portal ven trombozlu hastalarda emboliye bağlı görülen bir tablodur. Günümüze kadar literatürde çok az olgu bildirilmiş ve çoğu da yetişkindir (4-6). Bunların dışında daha çok malarya gibi diğer parazitik enfeksiyonların bir komplikasyonu olarak da gelişebilmektedir. Malaryada parazitle dolu olan eritrositlerin mikrovasküler alanda sekestrasyonu ve retikuloendotelial sistemin hiperplazisine bağlı iskemi, dalak infarktının başlamasına sebep olabilir. Visseral leishmaniasisin de, splenik infarkt gelişiminde malarya ile aynı predispozan faktörleri paylaşıyor olması olasıdır (7,8). Temel semptom hastaların %67'sinde görülen sol üst kadranda ağrısıdır. Olguların %20'sinde splenektomi gerektiren dalak rüptürü ve

hemoraji gelişebilir. Apse ve splenik psödokist gelişimi diğer komplikasyonlardır. Olguların çoğunluğunda hidrasyon, analjezi ve yakın izlem gibi konservatif tedaviler yeterlidir. Komplikasyon gelişen hastaların yaklaşık 1/3'ünde cerrahi girişime gereksinim duyulur (9). Hastamız tedavinin üçüncü günü sol yan ağrısı gelişmesi sonucu çekilen görüntüleme tetkikleri sonucunda splenik infarkt tanısı almıştı. Primer hastalığın lipozomal amfoterisin B ile tedavisi sonucunda, dalaktaki infarkt alanları komplikasyon gelişmeden tamamen kaybolmuştu.

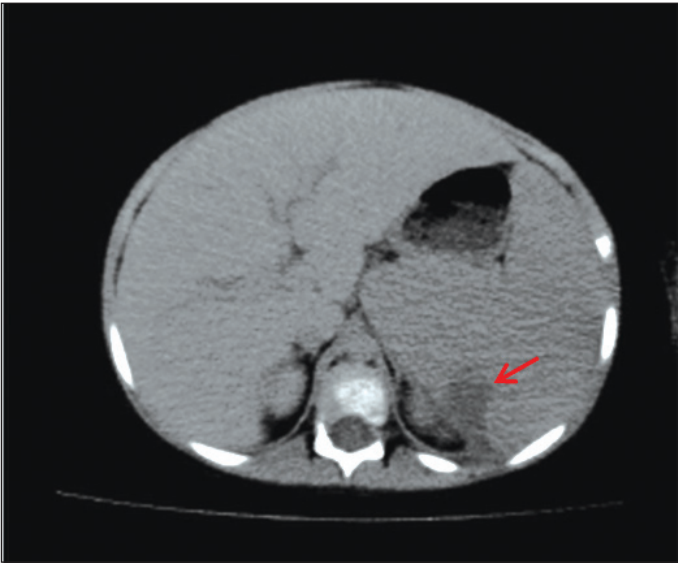
Viseral leishmaniasis tedavisinde, uzun yıllar pentavalan antimonial bileşikleri tüm dünyada en sık tercih edilen ilaçlar olmuştur. 1980'lerde konvansiyonel amfoterisin B ve daha az toksik ve daha etkin olan lipozomal amfoterisin B kullanıma girmiştir. Sonrasında intramüsküler olarak kolayca uygulanabilen ve etkili bir parenteral ilaç olan paramomisin ve ardından VL için oral ilaç seceneği olan milfostin geliştirilmiştir (10). Bu ilaçların etkinlikleri, konağın immün durumuna, parazite ait faktörlere ve ilaç farmakokinetiklerine göre değişebilmektedir. Birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen ilaç direnci, özellikle antimonial ilaçlara olan direnç, leishmaniasis tedavisinde önemli bir problemdir (11). İlaça karşı direnç ülkelere göre farklılık gösterir. Arnavutlukta yapılan bir çalışmada, pentavalan antimonial bileşikler, 0-14 yaş arası VL'li 1210 olguda, 20 mg/kg/gün dozunda 21-28 gün süre ile kullanılmış ve %99 kür elde edilmiştir (12). Bununla birlikte Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise, direnç oranlarının arttığı, hatta bazı bölgelerinde %60'a kadar yükseldiği görülmüştür. Bu nedenle Hindistan'da VL tedavisinde artık lipozomal amfoterisin B tercih edilmektedir (13). Klasik



Şekil 1: Fizik muayene bulguları.



Şekil 2: A,B) Kemik iliği aspirasyonunda Leishmania amastigotları.



Şekil 3: Splenik infarktın batın BT görüntüsü.

amfoterisin B'ye göre daha az toksik olan lipozomal amfoterisin B visseral leishmaniasis tedavisinde güvenilir ve etkindir. Tedaviye yanıtız VL olgularında 2 mg/kg/gün 10 günlük tedavi ile %100 etkinlik, 3 mg/kg/gün beş günlük tedavi ile % 90.9 etkinlik ve 3 mg/kg/gün yedi günlük tedavi ile %100 etkinlik gösterilmiştir (14). Hastamızda tedavinin seyri sırasında pentavalan antimonial bileşiğe karşı direnç gelişmiş ve lipozomal amfoterisin B tedavisi ile (3 mg/kg/gün dozunda, 7 günlük) klinik yanıt sağlanmıştır.

Sonuç olarak; VL'nin seyrinde sol yan ağrısı gelişen hastalarda dalak infarktı düşünülmeli, komplikasyon gelişmediği sürece ek tetkik ve cerrahi tedavi gerekmediği, primer hastalığa yönelik tedavi ile düzeleceği bilinmelidir. Bununla birlikte VL'nin tedavisinde, pentavalan antimonial bileşiklere dirençin tedavi başarısızlığı ile sonuçlanacağı ve bu olgularda lipozomal amfoterisin B tedavisinin uygun bir seçenek olduğu akıld tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005;366:1561-77.
- Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* 2012;7:e35671.
- Agrawal S, Rai M, Sundar S. Management of visceral leishmaniasis: Indian perspective. *J Postgrad Med* 2005;51 Suppl 1:S53-7.
- Celestini A, Paglia F, Dell' Unto O, Guarisco R, Puoti C. Rare splenic complications and specific serology: Decisive diagnostic tools in two cases of visceral leishmaniasis. *Italian Journal of Medicine* 2011;5:274-7.
- Singh BJ, Kumar A. Splenic infarctions in mixed infection with kala azar and falciparum malaria. *J Assoc Physicians India* 1991;39:293.
- Lydakic C, Basta M, Siafakas NM, Schiza S. Asymptomatic spleen infarctions in a patient with visceral Leishmaniasis. *European Journal of Radiology Extra* 2003;46:50-2.
- Cinquetti G, Banal F, Rondel C, Placade D, de Saint Roman C, Adriamanantena D, et al. Splenic infarction during Plasmodium ovale acute malaria: First case reported. *Malar J* 2010; 9:288.
- Kim A, Park YK, Lee JS, Chung MH, Kim ES. A case of symptomatic splenic infarction in vivax malaria. *Korean J Parasitol* 2007;45: 55-8.
- Jaroch MT, Broughan TA, Hermann RE. The natural history of splenic infarction. *Surgery* 1986;100:743-50.
- Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol* 2006;61:223-74.
- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in Leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:111-26.
- Petrela R, Kuneshka L, Foto E, Zavalani F, Gradoni L. Pediatric visceral leishmaniasis in Albania: A retrospective analysis of 1,210 consecutive hospitalized patients (1995-2009). *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e814.
- Thakur CP, Narayan S, Ranjan A. Epidemiological, clinical & pharmacological study of antimony-resistant visceral leishmaniasis in Bihar, India. *Indian J Med Res* 2004;120:166-72.
- Bodhe PV, Kotwani RN, Kirodian BG, Pathare AV, Pandey AK, Thakur CP, et al. Dose-ranging studies on liposomal amphotericin B (L-AMP-LRC-1) in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans*