

Kronik Hepatit B-*Leishmania* Koinfeksiyonu

Chronic Hepatitis B and *Leishmania* Coinfection

Tuna Demirdal, Ümmü Sena Sarı, Salih Atakan Nemli, Serap Ural, Sibel El

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Demirdal T, Sarı ÜS, Nemli SA, Ural S, El S. Chronic Hepatitis B and Leishmania Coinfection. Türkiye Parazit Derg 2017; 41: 177-9.

ÖZ

Visseral leishmaniasis, dünyanın pek çok bölgesinde endemik olarak görülen, tedavi edilmediği takdirde yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon hastalığıdır. Ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, pansitopeni gibi semptom ve bulgular nedeniyle kronik karaciğer hastalıkları ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmada kronik hepatit B enfeksiyonu olduğu bilinen, karaciğer biyopsisi ile rastlantısal olarak tanı konulan bir visseral leishmaniasis olgusu sunulmuştur. Visseral leishmaniasis, bir enfeksiyon hastalığı olarak kronik karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Visseral leishmaniozis, Kronik hepatit B, Karaciğer biyopsi

Geliş Tarihi: 10.11.2016

Kabul Tarihi: 03.08.2017

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis is an endemic disease in many parts of world, and if untreated, it is a potentially life-threatening infectious disease. It is similar to chronic liver disease because of signs and symptoms such as fever, weight loss, hepatosplenomegaly, and pancytopenia. In this study, we present a case of visceral leishmaniasis, which is known to be a chronic hepatitis B infection, that was coincidentally diagnosed with liver biopsy. Visceral leishmaniasis should be considered as an infectious disease in the differential diagnosis of chronic liver diseases.

Keywords: Visceral leishmaniasis, Chronic hepatitis B, Liver biopsy

Received: 10.11.2016

Accepted: 03.08.2017

GİRİŞ

Visseral leishmaniasis (kala-azar ya da Dum-Dum ateşi), insana tatarcık sineklerinin (*Phlebotomus*) sokmasıyla bulaşan, *Leishmania* genusuna ait birçok protozoal parazitin neden olduğu, zoonotik bir enfeksiyondur. Etkenin rezervuarı enfekte insanlar ve köpeklerdir (1). Hastalık, dünyada tropikal ve subtropikal bölgede yaşayanlar için halen ciddi bir sağlık sorunudur. Her yıl 90'dan fazla ülkede yaklaşık 200.000-400.000 kişi bu hastalığa yakalanmaktadır. Retüküloendotelyal sistemi etkileyen VL (visseral leishmaniasis)'in kronik seyirinde, hepatosplenomegali, ateş, halsizlik ve kilo kaybı görülür. Anemi, lökopeni, trombositopeni, hipoalbuminemi ve hiper-gamaglobulinemi önemli laboratuvar bulgularıdır (2). Kronik karaciğer hastalıkları seyirinde de benzer bulgular karşımıza çıkabilir. Özellikle kronik karaciğer hasarının son dönem yansıması olan karaciğer sirozu ayırıcı tanısında, VL göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Bu çalışmada, kronik hepatit B tanısıyla karaciğer biyopsisi yapılan ve bu sırada VL tanısı konulan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yetmiş yaşında erkek hasta, iki aydır var olan kilo kaybı ve terleme şikâyetleri ile iç hastalıkları polikliniğine başvurmuş. Hastanın laboratuvar bulgularında; karaciğer enzim yüksekliği, HbsAg pozitifliği, hipoalbuminemi, anemi ve lökopeni saptanmış. Kantitatif serum HBV DNA düzeyi negatif bulunmuş. Sorgulamasında alkol kullanım öyküsü olmadığı öğrenilmiş. Hasta tanı amaçlı karaciğer biyopsisi yapılmak üzere gastroenteroloji kliniğine gönderilmiş.

Hastanın bir hafta sonra, şikâyetlerinde gerileme olmaması nedeniyle kliniğimize başvurusunda kilo kaybı, halsizlik ve terleme şikâyetleri devam etmekteydi. İzmir'in Bornova ilçesinde ikamet eden hastanın anamnezinde seyahat öyküsü yoktu. Fizik muayenede; ateş: 36°C, nabız: 80 atım/dk

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ümmü Sena Sarı, E.mail: ummusenasari@gmail.com

DOI: 10.5152/tpd.2017.5134

©Telif hakkı 2017 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine www.tparazitolog.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 Turkish Society for Parasitology - Available online at www.tparazitolog.org

ve ritmik, tansiyon arteryel: 130/60 mmHg, solunum sayısı: 16/ dakika olup, batin muayenesinde splenomegali saptandı. Diğer sistem muayeneleri olağandı. Laboratuvar incelemelerinde; lökosit sayısı: 3550/mm³, (%56 nötrofil, %1 lenfosit, %1,7 bazofil, %15 monosit), trombosit sayısı: 203.000/mm³, hemoglobin: 9,5 g/dL, açlık kan glukozu: 235 mg/dL, AST: 110 IU/mL, ALT: 107 IU/mL, albümin: 2,2 g/dL, globülin: 4,2 g/dL, AFP: 3,8 ng/mL, eritrosit sedimentasyon hızı: 67 mm/saat, C-reaktif protein: 9,3 mg/dL idi. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) ile yapılan serolojik incelemede; HBsAg: (+), anti-HBs: (-), HBeAg: (-), Anti-HBe: (+), anti-HBc IgG: (+), anti-HCV: (-), Delta antijeni: (-), Delta antikoru: (-), HBV DNA: negatif idi. Batin ultrasonografi-sinde; karaciğer parankiminde grade 2 hepatosteatoz, dalak ve karaciğer boyutunda artış görüldü. Karaciğer biyopsi örneklerinin patolojik incelemesinde, kronik hepatit B enfeksiyonu lehine bulguların yanı sıra makrofajlar içinde leishmania amastigotlarına rastlandı.

Patolojik tanı kliniğe ulaşıncaya, hastaya lipozomal amfoterisin-B tedavisi başlandı. İlk 5 gün 200 mg/gün, daha sonra 14. gün ve 21. gün 50 mg/gün şeklinde uygulandı. Tedavi ile birlikte hastada dramatik olarak klinik iyileşme gözlemlendi. Sedimentasyon, CRP ve karaciğer enzim seviyeleri geriledi. Hastanın bir ay sonraki kontrol muayenesinde herhangi bir yakınması yoktu. Laboratuvar bulgularının normal seviyelere geldiği görüldü. Kronik HBV enfeksiyonu tanısıyla izlemine devam edildi.

TARTIŞMA

Visseral leishmaniasis (VL), ülkemizin de içinde bulunduğu geniş bir coğrafyada endemik olarak görülmektedir. Bu bölgelerde, yaklaşık 350 milyon kişi risk altında yaşamaktadır. Her yıl yaklaşık 20.000 kişi VL nedeniyle ölmektedir (2). Yüksek mortalite riski göz önüne alınarak, özellikle endemik bölgelerde, ayırıcı tanıda akla getirilmesi gereken bir enfeksiyon hastalığıdır.

Ülkemizde daha çok çocukluk çağında ve sporadik olarak görülmesi, erişkin vakalarda tanıda gecikmeye neden olmaktadır (4). Kurşun ve arkadaşlarının (5) çalışmasında hastalığın başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin ortalama 75 gün olduğu bildirilmiştir. Hematolojik maligniteler, organ transplantasyonu, immünsüpresif ilaç kullanımı ve karaciğer sirozu gibi altta yatan durumlar, bulguların VL lehine yorumlanmasını geciktirmektedir (5, 6).

Türkiye’de VL’nin Akdeniz tipi görülmekte ve sıklıkla 2-12 yaş çocuklarda enfeksiyona yol açarken, erişkinlerde daha nadir olup genellikle immun yetmezlikli olgularda görülmektedir (7). Son yıllarda, birçok ülkede artan HIV enfeksiyonu ve organ transplantasyonuna paralel olarak, VL olgularında artış bildirilmiştir (8, 9). Ülkemizde henüz bildirilen HIV/Leishmania ko-enfeksiyonuna rastlanmamıştır. Yine Türkiye’de böbrek transplantlı bir olguda, tekrarlayan VL atakları ölümlü sonuçlanmıştır (10). Olgumuzda ise, beklenenin aksine altta yatan bir immünsüpresif durum tespit edilmemiştir.

Farklı coğrafi bölgelerde, Kala-azar, Dum Dum ateşi, Assam ateşi, infantil splenomegali gibi farklı isimlerle anılan hastalık, ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali, pansitopeni ve hipergamaglobulinemi ile karakterizedir. Bu bulgular nedeniyle sıtma, salmonelloz, bakteriyel endokardit başta olmak üzere nadiren kronik karaciğer

hastalıkları ile karıştırılabilir (1). Kronik karaciğer hastalıklarının nihai evresi olan karaciğer sirozu, dekompanseasyon gelişmemiş ise sessiz seyirli olabilir. Batı dünyasında en sık siroz nedeni alkol ve hepatit C iken, doğuda kronik hepatit B’dir. VL hastalarında hepatit virüslerine ait bulguların varlığı tanıyı daha da güçleştirebilir (6, 11). Zamanında ve doğru tanı bu hastalar için hayat kurtarıcı olurken, tanıda gecikme ne yazık ki ölümlü sonuçlanabilir (11, 12). Etiyolojik nedenlerin aydınlatılması ve fibrozisin belirlenmesi için, karaciğer sirozu tanısında, karaciğer biyopsisi halen altın standart yöntemdir (3). Visseral leishmaniasis tanısında da kullanılan bir tanı yöntemi olması nedeniyle karaciğer biyopsisi, VL ve kronik karaciğer hastalıkları ayırımında faydalı olmaktadır (11). Olgumuz, kliniğimize başvurusundan önce, kilo kaybı, hepatosplenomegali, HbsAg pozitifliği, anemi, lökopeni, hipoalbuminemi, hipergamaglobulinemi bulguları nedeniyle kronik viral hepatit B tanısı almış ve karaciğer biyopsisi yapılmıştır.

Visseral leishmaniasis tanısında, klinik bulguların pozitif prediktif değeri klasik semptomların varlığında oldukça yüksektir. Ancak kesin tanı için halen parazitin direkt gösterilmesine yönelik yöntemler kullanılmaktadır (13). İmmüno floresan antikor ve rK39 dipstick test yardımcı tanı testleridir. Parazitolojik tanı yöntemleri; dokuda amastigotların gösterilmesi, ‘Novy-MacNeal-Nicolle’ (NNN) veya ‘Schneider Insect Medium’ besiyerinde promastigotların üretilmesi veya PCR ile saptanmasıdır (1). Boyalı preparatta parazitin direk incelenmesi amacıyla, kemik iliği, lenf nodu, dalak ve karaciğer aspirasyon örnekleri kullanılmaktadır. Bu methodun özgüllüğü yüksek olup, duyarlılığı incelenen preparata göre değişmektedir. Karaciğer aspirasyonu duyarlılığı düşük olmasına rağmen daha güvenilirdir (13). Ayrıca kemik iliği negatifken genellikle pozitif bulunur (1). Olgumuzun karaciğer biyopsi materyalinin boyalı incelemesinde, makrofajlar içinde leishmania amastigotları görülerek kesin tanı konulmuştur.

Henüz etkili bir aşının bulunmaması, VL’in tedavi ve kontrolünde kemoterapiyi zorunlu kılmaktadır. Elli yılı aşkın süredir VL tedavisinde neredeyse tek ilaç beş değerlikli antimon bileşikleridir. Bu ilaçlara karşı son yıllarda artan direnç oranları, yan etkiler ve uygulamadaki zorluklar yeni tedavilere kapı açmıştır (14). Ancak yeni ilaçların yüksek maliyetli olduğu ve duyarlı suşların bulunduğu bölgelerde beş değerlikli antimon bileşikler halen kullanılmaktadır (1). Anti-leishmanial preparatlar içinde en yüksek etkinliğe sahip olması, uzun süre hastanede yatış gerektirmemesi ve düşük yan etki profili nedeniyle lipozomal amfoterisin-B, günümüzde ilk tercih tedavi haline gelmiştir. Yapılan çalışmalarda %90-98 kür oranları bildirilmiştir (15). İmmünkompetan hastalarda 1-5.gün, 14.gün ve 21.gün 3mg/kg/gün dozunda önerilmektedir (1). Olgumuz da lipozomal amfoterisin-B ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

SONUÇ

Tedavi edilmediği takdirde yüksek oranda ölümcül olabilen visseral leishmaniasis, kronik karaciğer hastalığı dâhil birçok hastalığı taklit edebilir. Özellikle endemik bölgelerde ayırıcı tanısının zamanında ve doğru yapılması, gereksiz girişimsel işlemlerin ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Hasta Onamı: Çalışmamızın retrospektif tasarımından dolayı etik kurul onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ü.S.S.; Tasarım - S.U., S.E.; Denetleme - T.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Ü.S.S., S.U.; Analiz ve/veya Yorum - T.D.; Literatür Taraması - S.A.N., S.E.; Yazıyı Yazan - Ü.S.S.; Eleştirel İnceleme - T.D., S.A.N.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ü.S.S. Design - S.U., S.E.; Supervision - T.D.; Data Collection and/or Processing - Ü.S.S., S.U.; Analysis and/or Interpretation - T.D.; Literature Review - S.A.N., S.E.; Writing - Ü.S.S.; Critical Review - T.D., S.A.N.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Magill AJ. *Leishmania* Species: Visceral (Kala-Azar), Cutaneous, and Mucosal Leishmaniasis. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eight edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. p. 3091-107.
2. WHO: Programmes: Leishmaniasis <http://www.who.int/leishmaniasis/en/> (erişim tarihi: 29.04.16)
3. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet 2008; 371: 838-51. [CrossRef]
4. Güleç SG, Kızılyer Y, Karaman S, Erdem E, Urgancı N. Case report: the efficacy of amphotericin B in visceral leishmaniasis. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2010; 34: 73-5.
5. Kurşun E, Turunç T, Demiroğlu YZ, Solmaz S, Arslan H. Evaluation of fourteen adult cases with visceral leishmaniasis. Mikrobiyoloji Bul 2013; 47: 500-6. [CrossRef]
6. Bayan K, Tuzun Y, Gullu N, Yılmaz S. From Preceding Diagnosis of Complicated Liver Cirrhosis to Kala-Azar in a Patient with Chronic Hepatitis B: Case Report. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2009; 16: 27-9.
7. 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. [CrossRef]
8. Van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 286-99. [CrossRef]
9. Ozkan AT, Yalçinkaya T, Kiliç S, Babür C, Schallig HD. Investigation of *Leishmania infantum* seropositivity in HIV/AIDS patients. Mikrobiyoloji Bul 2008; 42: 113-7.
10. Zümrütdal A, Erken E, Turunç T, Çolakoğlu Ş, Demiroğlu YZ, Özel-sancak R, et al. Delayed and overlooked diagnosis of an unusual opportunistic infection in a renal transplant recipient: visceral leishmaniasis. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2010; 34: 183-5. [CrossRef]
11. Prakash A, Singh NP, Sridhara G, Malhotra V, Makhija A, Garg D, et al. Visceral Leishmaniasis masquerading as chronic liver disease. J Assoc Phys India 2006; 54: 893-4.
12. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Tripodo C, Montalto G. Progressive visceral leishmaniasis misdiagnosed as cirrhosis of the liver: a case report. J Med Case Rep 2009; 25: 7265. [CrossRef]
13. Sakkas H, Gartzonika C, Levidiotou S. Laboratory diagnosis of human visceral leishmaniasis. J Vector Borne Dis 2016; 53: 8-16.
14. Singh OP, Singh B, Chakravarty J, Sundar S. Current challenges in treatment options for visceral leishmaniasis in India: a public health perspective. Infect Dis Poverty 2016; 5: 19. [CrossRef]
15. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 2006; 43: 917-24. [CrossRef]