

Olgu Sunumu: Visseral Leishmaniasisde Amfoterisin B'nin Etkinliği

Seda GEYLANI GÜLEÇ, Yasemin KIZILYER, Serap KARAMAN, Ela ERDEM, Nafiye URGANCI

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET: Leishmaniasis, çocuklarda tanısı güçlükle konulabilen zoonotik bir hastalıktır. Tedavide amfoterisin B ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. İstanbul'da yaşayan, kala-azar tanısı konulan, lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilen 7 aylık bir kız olguyu sunduk. İstanbul doğumlu, 3 haftadır halsizliği, 2 günden beri de solukluğu ve karın şişliği olan olgunun ailesinde seyahat öyküsü yoktu. Muayenesinde solukluk, huzursuzluk ve hepatosplenomegali, tetkiklerinde pansitopeni ve albumin düşüklüğü saptandı. Periferik yaymada atipik hücre görülmedi. Diğer anemi ve enfeksiyon tetkikleri normaldi. Kemik iliği aspirasyonunda özellik yoktu. Yatışının 10. gününde ateşinin devam etmesi ve hepatosplenomegali boyutlarında artış olması üzerine yapılan ikinci kemik iliği aspirasyonunda her sahada çok sayıda amastigotlar görüldü. Kala-azar tanısı konan hastaya Amfoterisin-B tedavisi uygulandı, klinik ve mikrobiyolojik yanıt alındı. Olgumuzdaki gibi seyahat öyküsü, temas öyküsü olmayıp batı bölgelerde yaşayan, pansitopeni ya da bisitopenisi olan, tüm yaş grubundaki olgularda dalak çok büyük olmasa bile, visseral leishmaniazis düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: Leishmaniasis, çocuk, amfoterisin-B

Case Report: The Efficacy of Amphotericin B in Visceral Leishmaniasis

SUMMARY: Leishmaniasis is a zoonotic disease which may be difficult to diagnose in children. Successful results have been achieved with amphotericin B in treatment. Here, we present a 7 month old girl who lives in İstanbul. She was given a diagnosis of kala-azar and treated with liposomal amphotericin B. Our case, born in İstanbul, had had fatigue for 3 weeks and pallor and abdominal distention for 2 days. History of travel was absent. In physical examination, paleness, malaise and hepatosplenomegaly were found. In laboratory findings there was pancytopenia and her albumin level was low. A peripheric smear and other laboratory findings were normal. Her first bone marrow aspiration was normal. Because of persistent fever and increase in hepatosplenomegaly, a second bone marrow aspiration was done on the tenth day after admission and *Leishmania* amastigotes were seen. She was given a diagnosis of kala-azar and, clinical and microbiological responses were achieved by treatment with amphotericin B. In our country, visceral leishmaniasis should be considered in all age groups who live in western regions and have no history of travel and contact, that present with pancytopenia or bicytopenia, even if massive splenomegaly is absent.

Key Words: Leishmaniasis, child, amphotericin B

GİRİŞ

Leishmaniasis, dünyanın pek çok bölgesinde endemik olarak görülen ve uygun tedavi edilmediğinde ölümcül olabilen zoonotik bir hastalıktır. Enfekte dişi kum sineğinin ısırması ile insana bulaşır. Çocuklarda visseral leishmaniasis (Kala-azar), kutanöz leishmaniasis (Şark çibani), nazooral veya mukokütanöz leishmaniasis olmak üzere farklı *Leishmania* türleri ile oluşan üç ayrı klinik tablo görülür. *Leishmania* (*L. tropica*, *L. mexicana* ve *L. brasiliensis* kutanöz leishmaniasis yapar. *L. tropica* genellikle izole bir

lezyona, *L. mexicana* satellit lezyonlara, *L. brasiliensis* diffüz mukokütanöz lezyonlara neden olur. *L. donovani* ve *L. infantum* ise visseral leishmaniasise neden olur (5, 9). Retikuloendotelial sistemi tutan bir enfeksiyon hastalığı olup, olguların %80'i beş yaş altındadır. Kuluçka döneminin uzun olması ve başlangıç bulgularının özgül olmaması nedeniyle çocuklarda tanı koymak güçtür ve çoğunlukla gecikilmektedir. Tedavide antimon bileşiklerinin yanı sıra amfoterisin B ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir (5, 10). Bu yazıda, 7 aylık kala-azar tanısı alan ve lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilen kız olgu sunuldu.

OLGU

Halsizlik, solukluk ve karın şişliği nedeni ile acil polikliniğimize getirilen 7 aylık kız hastanın öyküsünden, 3 haftadır halsiz olduğu, 2 günden beri de solukluğu geliştiği öğrenildi. Aralarında akrabalık olmayan, İstanbul'da yaşayan sağlıklı anne babanın ilk ve tek çocukları olup, takipli bir

Makale türü/Article type: **Olgu Sunumu / Case Report**

Geliş tarihi/Submission date: 08 Aralık/08 December 2009

Düzeltilme tarihi/Revision date: 04 Mart/04 March 2010

Kabul tarihi/Accepted date: 04 Mart/04 March 2010

Yazışma /Corresponding Author: Seda Geylani Güleç

Tel: (+90) (212) 281 05 66 Fax: -

E-mail: sedagulec73@yahoo.com

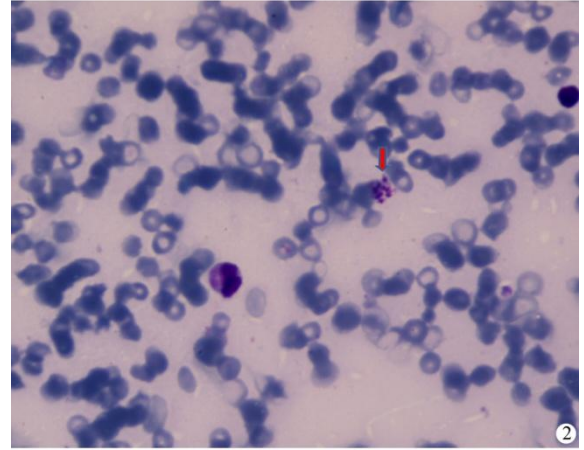
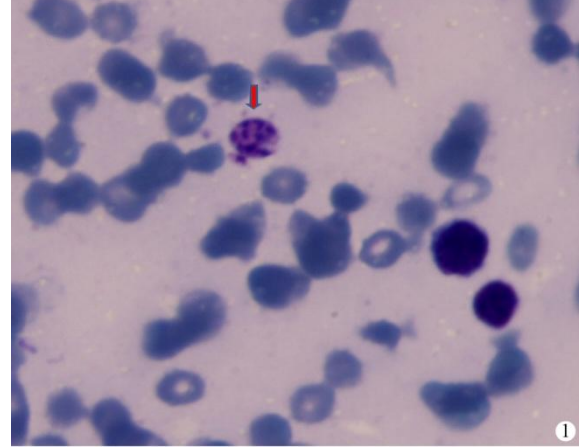
gebelik sonrası normal spontan yolla 3550 gr ağırlığında İstanbul'da doğduğu öğrenildi. Ailede seyahat öyküsü yoktu.

Fizik bakıda; soluk ve huzursuz olup, ateşi 37 °C (aksiller), nabız: 110/dk ritmik, ağırlık 8600 gr (75-90 p), boy 65 cm (50p), baş çevresi 42 cm (25-50p) idi. Kardiyovasküler sistem muayenesinde apekte 2/6 şiddetinde sistolik üfürüm, gastrointestinal sistem muayenesinde ise 3'er cm hepatosplenomegali saptandı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 3.7 g/dl, Hct % 13.3, lökosit 5350/mm³, nötrofil 890/mm³, trombosit 86000/mm³, total protein 6.2 g/dl albumin 2.5 g/dl, globulin 3.7 g/dl, ALT 65 IU/l, AST 43 IU/l, GGT 34 IU/L, ALP 255 IU/L, PT:13,6 sn, PT aktivitesi: %79, aPTT: 75, CRP 2.3 mg/L, sedimentasyon 30 mm/saat bulundu. Üre ve kreatinin değerleri normal sınırlarda olan hastanın pansitopenisi olduğu için yapılan periferik yaymasında eritrositler hafif hipokromik, trombositler 4-5'li kümeli olup atipik hücre görülmedi. Serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri de normal sınırlarda tespit edildi. Batın ultrasonografisinde karaciğer parankimi homojen olup normalden büyüktü ve splenomegali saptandı. Hepatit göstergeleri, TORCH, EBV ve Parvovirus IgM, grubel widal ve Wright aglütinasyon testi negatif bulundu. Yatışının 4. gününde ateşi 39 °C olan hastanın tam kan sayımında, nötropeninin derinleşmesi üzerine tekrarlanan periferik yaymasında viral enfeksiyonu destekleyen reaktif mononükleer hücreler gözlemlendi. İdrar ve kan kültüründe üreme saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve kemik iliğinden kültür gönderildi. Aspirasyon yaymasında, malign hücre ya da hemofagositoz gözlenmedi.

Yatışının 8. gününde, ateşinin devamı, nötrofillerin 120/mm³ ve trombositlerin 22000/mm³'e düşmesi nedeni ile hasta febril nötropeni kabul edilerek tekrar kan ve idrar kültürleri alınarak sefaperazon 150 mg/kg başlandı. Kan, idrar ve kemik iliği kültürlerinde üreme tespit edilmedi. Yatışının 10. gününde genel durumu iyi olmasına rağmen ateşinin devam etmesi ve karaciğerin 4 cm ve dalağın 5 cm olarak önceki bulgulara göre artarak ele gelmesi üzerine tekrar kemik iliği aspirasyonu yapıldı. İncelemede her sahada çok sayıda yer yer küme yapan amastigotlar gözlemlendi (Şekil 1, 2).

Kala-azar tanısı konan hastaya günde 3 mg/kg dozunda 0., 1., 2., 3., 4. 10. ve 21. günlerde tek doz olmak üzere toplam 21 mg/kg IV verildi. Tedavinin birinci, beşinci ve onuncu gününde fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Tedavinin üçüncü gününde ateşi düşen hastanın 10. günde karaciğer ve dalak boyutlarında küçülme saptandı. Hasta kontrole gelmek üzere evine gönderildi.



Şekil 1 ve 2. Olgunun kemik iliğinde görülen amastigotlar

TARTIŞMA

Leishmaniasis kemirgen, köpek ve tilkiler tarafından taşınan ve kum sineğinin ısırması ile insana bulaşan bir zoonozdur. Çocuklarda visceral leishmaniasis (Kala-azar), kutanöz leishmaniasis (Şark çıbanı), nazooral veya mukokütanöz leishmaniasis olmak üzere üç ayrı klinik tablo görülür. Vakaların %90'ından fazlası Bangladeş, Hindistan, Nepal, Sudan ve Brezilya'da görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülen vakalarda çoğu zaman seyahat öyküsünün olduğu dikkat çekicidir (9). Türkiye'nin her bölgesinde visceral leishmaniasis olguları endemik veya sporadik olarak görülmektedir (6, 7, 8, 12). Ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve splenomegali en sık başvuru nedeni olup fizik muayenede ileri derecede dalak büyüklüğü sık bulgudur. Hepatomegali ve daha az sıklıkla lenfadenopati görülür (13). Ülkemizde çocukluk çağındaki yapılan Leishmania araştırmalarında hepatosplenomegali %97,7-99,0 oranında, solukluk ise %50-99 oranında saptanmıştır (6, 7, 8, 12). Bizim olgumuzun da ilk başvuru yakınması halsizlik, solukluk ve karın şişliği idi.

İntraselüler *Leishmania* türleri enfekte dokudan sıklıkla dalak, kemik iliği ve karaciğerden alınan yayma veya biyopsi materyalinin Giemsa veya Wright boyaması ve mikroskopta incelenmesi ile görülür. Dalak aspirasyonu en duyarlı yöntemdir, ancak komplikasyon riski vardır. Kemik iliği aspiratlarının "Novy-Nicolle-McNeal (NNN)" besiyerine ekimi yapılarak mikroorganizma üretilebilir. Türkiye'de Kala-azar düşünülen çocuk hastalarda yapılan kemik iliği kültürü çalışmalarında, NNN besi yerinde kültür pozitifliği %16,6 ve %14,2 olarak bildirilmiştir (7, 11). Bazı mukozal ve viseral leishmaniasis olgularında ELISA, PCR, hemaglutinasyon gibi serolojik yöntemler de kullanılabilir. Kesin tanı, kültürde organizmanın üretilmesi veya dokularda amastigotların gösterilmesi ile konur. Kemik iliği aspirasyonu güvenilir bir tanı yöntemi olup amastigotlar, Giemsa ve Wright boyasıyla hastaların %54-86'sında görülür (11). Biz de olgumuzun kemik iliği aspiratlarının giemsa boyamasında çok sayıda amastigotlar saptadığımızdan aspiratı kültüre göndermedik.

Leishmaniasisin klasik tedavi seçeneği olan beş değerlikli antimon bileşiklerinin (Glucantime) etkinliği %90'ın üzerindedir. İlacın yan etkileri miyalji ve artralji (%75), karın ağrısı (%33), hepatit (%40), pankreatit (%85) ve elektrokardiyografide T dalgası değişiklikleridir (10). Antimon bileşiklerine karşı direnç gelişimi, yan etkiler ve hastaların 3 hafta süre ile hastanede yatarak tedavi almaları gerekmesi nedeniyle daha az toksik ve iyi tolere edilen amfoterisin B alternatif olarak başarıyla kullanılmaktadır. Amfoterisin B preparatları 1970'lerin sonlarından beri kala azar tedavisinde kullanılmaktadır. Hedef, dalak ve karaciğerdeki makrofajlar olup yarılanma ömrü de iki hafta olduğundan aralıklı kullanımı önerilmektedir. Çalışmalarda Lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg'dan yedi doz verdikten sonra toplam dozun %40'ının dalak ve karaciğerde olduğu saptanmıştır (3, 4). Kala-azar'da birinci haftada ateşin düşmesi, tedavi sonunda parazitlerin kaybolması ve dalağın %75 küçülmesi tedavi başarısını gösterir (8). Biz de hastamıza 3 mg/kg lipozomal amfoterisin B'yi 1., 2., 3., 4., 5., 10. ve 21. günlerde her gün tek doz olarak uyguladık. Tedavinin üçüncü gününde olgunun ateşi düşerken, 10. gününde karaciğer ve dalak boyutlarında küçülme saptandı. Tedavi sonu kontrol kemik iliği aspirat incelemesinde parazitlerin kaybolduğu gözlemlendi. Tedavi sırasında ilaçla bağlı en sık bildirilen hipopotasemi, nefrotoksisite ve infüzyonla ilişkili reaksiyon gibi yan etki gözlenmedi.

Sonuç olarak; Enfeksiyonu engelleyebilecek aşı ya da ilaç olmadığından, endemik bölgelerde yaşayan ve o bölgelere seyahat edecek kişilerin koruyucu önlemlere uyması hastalığın önlenmesinde çok önemlidir. Olgumuzda olduğu gibi pansitopeni ya da bisitopenisi olan ve ateşleri düşmeyen tüm yaş grubundaki olgularda, dalak çok büyük olmasa bile, viseral leishmaniasis, ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. **Berman J**, 2006. Leishmaniasis. In: *Current Pediatric Therapy*, Burg FD, Wald ER, Polin RA, Ingelfinger JR (Eds). 18th Ed., Saunders, p. 864-867.
2. **Brogden RN, Goa KL, Coukell AJ**, 1998. Amphotericin-B colloidal dispersion. A review of its use against systemic fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs*, 56: 365-383.
3. **Coukell AJ, Brogden RN**, 1998. Liposomal amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs*, 55: 585-612.
4. **Croft SL, Davidson RN, Thornton EA**, 1991. Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother*, 28: 111-118.
5. **Günay Ü, Baytan B, Güneş AM**, 2005. Çocukluk çağında Kala-azar. *Güncel Pediatri*, 3: 86-89.
6. **Günay Ü, Sapan N**, 1988. Bursa il merkezinde kala-azar enfeksiyon odağı. *Sağlık Dergisi*, 60: 31-33.
7. **Hiçsönmez G, Özsoylu S**, 1972. Kala-azar in childhood: a survey of clinical and laboratory findings and prognosis in 44 childhood cases. *Clin Pediatr*, 11: 465-467.
8. **Hiçsönmez G, Özsoylu S**, 1977. Studies of the anemia of kalaazar in 68 childhood cases. Specific antiparasitic chemotherapy is the most effective treatment. *Clin Pediatr*, 16: 733-736.
9. **Minodier P, Garnier JM**, 2000. Childhood visceral leishmaniasis in Provence. *Arch Pediatr*, 7: 572-577.
10. **Murray HW**, 2001. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*, 45: 2185-2197.
11. **Özgülven V**, 2000. Kala-azar. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, s.233-237.
12. **Totan M, Dağdemir A, Muslu A, Albayrak D**, 2002. Visceral childhood leishmaniasis in Turkey. *Acta Paediatr*, 91: 62-64.
13. **Wyler DJ, Hamer DH**, 1996. Leishmaniasis. In *Nelson Text Book of Pediatrics*, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): Philadelphia: WB Saunders Company, p. 972-974.