

# Klinik Formları ve Tedavi Rejimleri Farklı Üç Pediyatrik Leishmaniasis Olgusu

## Three Pediatric Cases of Leishmaniasis with Different Clinical Forms and Treatment Regimens

Türkan Aydın Teke<sup>1</sup>, Özge Metin Timur<sup>1</sup>, Zeynep Gökçe Gayretli Aydın<sup>1</sup>, Nur Öz<sup>1</sup>, Gülsüm İclal Bayhan<sup>1</sup>, Nurullah Yılmaz<sup>1</sup>, Mesut Mungan<sup>2</sup>, Gönül Tanır<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Parazitoloji Referans Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Leishmaniasis, bir zorunlu hücre içi paraziti olan *Leishmania* türlerinin yaptığı çeşitli klinik sendromların ortak adıdır. Leishmaniasis ülkemizde ve komşularımız olan İran, Irak ve Suriye’de endemiktir. *Leishmania* türleri kutanöz, mukokutanöz ve visseral hastalık olmak üzere üç esas klinik forma neden olur. Bu klinik formlar coğrafi bölgeye, parazitin türüne göre değişkenlik gösterebilir. Ülkemizde daha çok kutanöz ve visseral leishmaniasis görülür. Bu yazıda farklı tedavi yaklaşımı uygulanan iki kutanöz leishmaniasis olgusu ile hemofagositik lenfositosisin eşlik ettiği visseral leishmaniasis olgusu sunulmuştur. (*Türkiye Parazitol Derg* 2015; 39: 147-50)

**Anahtar Sözcükler:** Leishmaniasis, kutanöz, visseral

**Geliş Tarihi:** 27.02.2014

**Kabul Tarihi:** 18.11.2014

### ABSTRACT

Several clinical syndromes caused by an obligate intracellular parasite *Leishmania* spp. subsumed under the term leishmaniasis. Leishmaniasis is endemic in Turkey and the neighboring countries Iran, Iraq, and Syria. *Leishmania* spp. causes three main clinical forms: cutaneous, mucocutaneous, and visceral disease. The clinical forms may vary by species and/or region of acquisition. Two forms are observed in Turkey; visceral leishmaniasis and cutaneous leishmaniasis. Two cases of cutaneous leishmaniasis with different treatment regimens and a case of visceral leishmaniasis associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis are presented in this report. (*Türkiye Parazitol Derg* 2015; 39: 147-50)

**Keywords:** Leishmaniasis, cutaneous, visceral

**Received:** 27.02.2014

**Accepted:** 18.11.2014

### GİRİŞ

Leishmaniasis *Leishmania* genusuna ait zorunlu makrofaj içi protozoonların neden olduğu bir zoonotik hastalıktır. Leishmaniasis'in parazitin türüne ve konağın immün yanıtına bağlı olarak gelişen üç farklı klinik formu vardır; ülseratif deri

lezyonları (kutanöz leishmaniasis, şark çıbanı), destrüktif mukozal enflemasyon (mukokutanöz leishmaniasis) ve dissemine visseral enfeksiyon (kala azar). Kutanöz ve mukokutanöz leishmaniasis tedavi edilmediğinde deride skar ve deformasyon oluşumu ile kendiliğinden iyileşebilir ancak

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Türkan Aydın Teke, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye. Tel: +90 312 305 65 45 E-posta: turkanteke@gmail.com DOI: 10.5152/tpd.2015.3593

©Telif hakkı 2015 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine [www.tparazitolderg.org](http://www.tparazitolderg.org) web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2015 Turkish Society for Parasitology - Available online at [www.tparazitolderg.org](http://www.tparazitolderg.org)

tedavisiz visseral leishmaniasis mortalite ile sonuçlanabilir. Zorunlu göç nedeniyle Suriye kökenli vakaların, ülkemizde görülmeye devam eden kutanöz ve visseral leishmaniasis vaka sayılarını artırdığına dair bir gözlemimiz vardır. Çalışmamızda vakaların hem Suriye kökenli olması hem de hastalığın ülkemizde sık görülmesi, tanı ve tedavisinin daha iyi bilindiği bölgeler dışında da görülebileceği vurgulanmak istendiğinden, üç olgu onam formları alınarak, farklı tedavi yöntemleri ve tedavi sonuçları ile birlikte gözden geçirilmiştir.

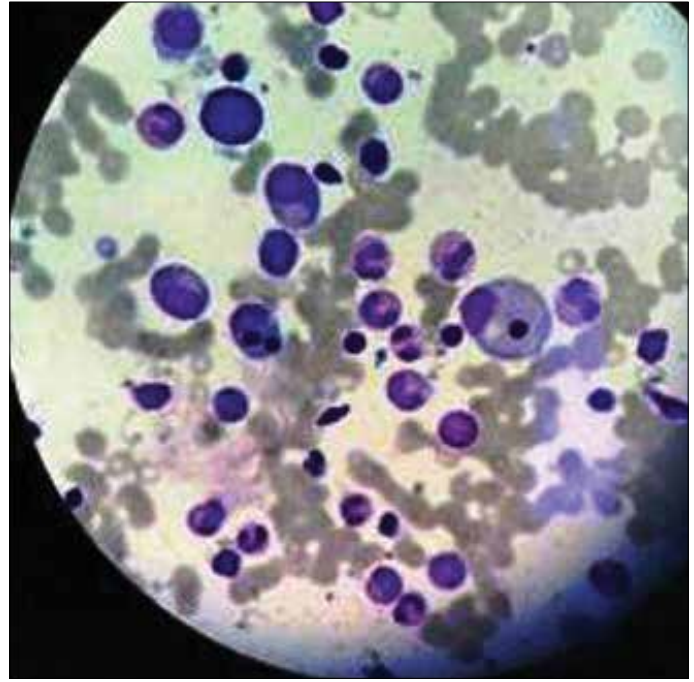
## OLGU SUNUMLARI

### Olgu 1

Yirmi gündür olan ateş şikayeti ile dış merkeze başvuran iki yaşında Suriye'li erkek hastanın epikrizinden; fizik muayenesinde splenomegali ve laboratuvar incelemesinde pansitopeni (hemoglobin: 7,1 g/dL, periferik kan lökosit sayısı: 1880/mm<sup>3</sup> trombosit: 17000/mm<sup>3</sup>) saptandığı ve bunun üzerine kemik iliği aspirasyonu yapıldığı, kemik iliği yaymasının mikroskopik incelemesinde *Leishmania* amastigotlarının ve hemofagositozun görüldüğü, visseral leishmaniasis ve buna ikincil hemofagositik lenfositosis (HLH) düşünülerek intravenöz lipozomal amfoterisin B başlandı ve hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Soluk görünümde olan hastanın hastanemizde yapılan fizik muayenesinde; vücut ısısı 37,6°C ve midklavikular hatta kot kavsini 3 cm geçen karaciğer büyüklüğü, inguinale kadar uzanan dalak büyüklüğü saptandı. Diğer sistem muayene bulguları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 10,4 g/dL, periferik kan lökosit sayısı 1600/mm<sup>3</sup> (%68 nötrofil, %26 lenfosit, %6 monosit), trombosit sayısı 14,000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 27mm/saat (0-10 mm/saat), C-reaktif protein 109 mg/L (0-8 mg/L), ferritin 268 ng/mL (6-24 ng/mL), fibrinojen 64 mg/dL (230-500 mg/dL), trigliserit 186 mg/dL (35-110 mg/dL), Ig G 3400 mg/dL (658-1460 mg/dL) olarak saptandı. Kan biyokimyasal incelemeleri normaldi. Kemik iliği aspirasyonunun mikroskopik incelemesinde normoblastları hemofagosite eden hücreler görüldü (Resim 1). Kemik iliği aspirasyonunun mikroskopik incelemesinde amastigot saptanmadı. *Leishmania* immün floresan antikor testi (IFAT) 1/128 titrede pozitif, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile *Leishmania* immünglobulin M/G pozitif, *Leishmania* dipstick testi pozitif bulundu. Visseral leishmaniasis ile birlikte HLH tanısı konulan hastaya iki gün 1 g/kg/gün dozunda intravenöz immünglobulin (İVİG) verildi. Lipozomal amfoterisin B tedavisi 3 mg/kg/gün dozunda beş gün boyunca uygulandı. Ardından 14. ve 21. günlerde tekrarlandı. Tedavi bitiminde hastanın hepatosplenomegalisi düzeldi. Kontrol Hb 10,28 g/dL, lökosit sayısı 6300/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 256,000/mm<sup>3</sup>, ferritin 120 ng/mL, fibrinojen 362 mg/dL olarak belirlendi. Şifa ile taburcu edilen hastanın ayaktan izlemine devam edilmektedir.

### Olgu 2

Üç yaşında erkek hasta acil servisimize bir senedir olan ve gittikçe büyüyen yanakta yara şikayetiyle başvurdu. Ateş ve kilo kaybı yoktu. Hastanın özgeçmişinden Suriye'nin Halep kentinden Ankara'ya taşındıkları, gecekonduda oturdukları ve babasının elinde de benzer lezyonların olduğu öğrenildi. Fizik muayenesi sol mandibuler bölgede 2x1 cm büyüklüğünde etrafı hiperemik, sınırları belirgin ağrısız, akıntısız üzeri krutlanmış lezyon dışında normaldi (Resim 2). Laboratuvar incelemelerinde özellik yoktu.



Resim 1. Kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz yapan hücreler

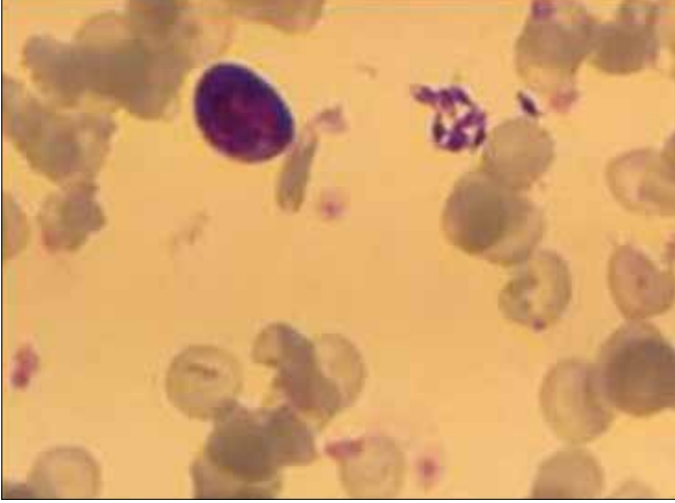


Resim 2. Etrafı kabarık, hiperemik ülsere lezyon

Lezyonun sınırından alınan örneğin Giemsa ile boyanması sonucu yapılan incelemede amastigotlar görüldü (Resim 3), kazıntı kültüründe *Leishmania* spp. üredi. Kutanöz leishmaniasis tanısı konulan hastaya intramusküler meglumin antimonat (Glucantime®, 20 mg/kg/gün, tek dozda) başlandı. Onbeş günlük tedavi sonucunda hastanın lezyonunda iyileşme gözlemlendi.

### Olgu 3

Beş yaşında erkek hasta, sağ kol dış yüzde ağrısız üzeri krutlanmış ülsere lezyon ile başvurdu (Resim 4). Öyküsünden sekiz ay önce Suriye'de kutanöz leishmaniasis tanısı alıp toplam altı doz intralezyoner tedavi aldığı, ancak son dört aydır lezyon boyutlarında tekrar artış olduğu, annesinde de benzer şekilde lezyon olduğu ve skar bırakarak iyileştiği öğrenildi. Hastanın diğer fizik muayene bulguları ve laboratuvar incelemelerinde özellik yoktu. Lezyon kenarından insizyon ile elde edilen materyalden yapılan



**Resim 3.** Kutanöz leishmaniasis'de amastigotlar



**Resim 4.** Üzeri krutlu, etrafı hiperemik lezyon

direk mikroskopik incelemede *Leishmania* amastigotları görülebilmek üzere parazitolojik tanı doğrulandı. Cilt kazıntı kültüründe *Leishmania* spp. üredi. Hastaya haftada iki defa olmak üzere toplam sekiz doz intradermal meglumin antimonat enjeksiyonu uygulandı. Hastanın tedavi ile klinik bulguları tamamen düzeldi.

### TARTIŞMA

Leishmaniasis kum sineği ısırığı ile bulaşan ve 98 ülkede görülen bir intrasellüler protozoa hastalığıdır. Dişi kum sineklerinin (*Phlebotomus* ve *Lutzomyia* türleri) taşıdığı parazitlerin iki esas evresi vardır. Bu evreler, vektördeki motil flajellalı promastigot ve makrofaj, dendritik hücre ve nötrofil gibi doğal immün sistemin fagositik hücreleri içinde çoğalan flajellasız amastigot evresidir. Dünyada 20'den fazla farklı *Leishmania* türünün bulunduğu bildirilmiştir (1). Kutanöz leishmaniasis'in, ülkemizde en sık etkeni *L. tropica*, Suriye'de *L. tropica* ve *L. major*'dür (2, 3). Leishmaniasis ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde, Ortadoğu, Orta ve Güney Amerika ve Hindistan'da endemiktir. On ülkede (Afganistan, İran, Irak, Suudi Arabistan, Cezayir, Etiyopya, Sudan, Suriye, Brezilya ve Peru) kutanöz leishmaniasis vakalarının, altı ülkede (Hindistan, Bangladeş, Nepal, Sudan, Etiyopya ve

Brezilya) visseral leishmaniasis vakalarının %90'dan fazlası görülür (4). Olgularımızın göç ile geldiği Suriye'de 2003 ve 2004 yıllarında toplam 25.000/yıl, sadece Halep şehrinde ise on binin üzerinde yeni kutanöz leishmaniasis olgusu bildirimi yapılmıştır (2). Ülkemizde bildirim zorunlu bir hastalık olan leishmaniasis vaka sayısı, Suriye verilerine göre daha düşüktür. Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1990-2010 yılları arasında ülkemizde toplam 46.003 yeni kutanöz leishmaniasis olgusu saptanmış, bu olguların %96'sı Şanlıurfa, Adana, Osmaniye, Hatay, Diyarbakır, İçel ve Kahramanmaraş illerinden bildirilmiştir (2). Son yıllarda ise Suriye'li göçmenlerde de saptanmaktadır. Birleşmiş Milletler İnsan Hakları Yüksek Komiserliği iç savaşın başladığı son iki yıldır, bir milyon Suriye'nin ülkeyi terk ettiğini bildirmiştir. Suriye'deki hastanelerin yaklaşık üçte birinin yok olduğu, yarısının hasarlandığı, koruyucu hekimlik hizmetlerinin büyük oranda aksadığı, hepatit A, kızamık ve kabakulak vakalarının görüldüğü, tüberküloz tedavilerinin kesintiye uğradığı, kutanöz leishmaniasis'li vakaların tedavie ulaşmadığı rapor edilmiştir (5). Visseral leishmaniasis'in ülkemizde etkeni, Suriye'ye benzer olarak sıklıkla *L. infantum*, rezervuarı köpeklerdir. Sağlık Bakanlığı 1997-2000 yılları arasında tanı konulan 161 visseral leishmaniasis olgusunun 78'inin (%48,5) Akdeniz bölgesinden olduğunu bildirmiştir (6). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1994-2010 arasında Suriye'den 443 visseral leishmaniasis vakası bildirilmiştir (3).

Kutanöz leishmaniasis hastalığının en az ciddi formudur. Kutanöz leishmaniasis, hastalarımızda olduğu gibi sıklıkla vücudun giysiyile örtülü olmayan yerlerinde görülür. Vektörün ısırıldığı yerde önce papül ardından nodül ve bir-üç ay sonra ülser oluşumu görülür. Visseral leishmaniasis, parazitlerin ve parazitlerle enfekte makrofajların retikuloendotelial sisteme metastazı sonucu ortaya çıkar. Makrofajlardaki parazitlerin karaciğer, dalak ve kemik iliğinde proliferasyonu hepatosplenomegaliye ve kemik iliğinin baskılanmasına neden olur. Hastalık tedavi edilmediğinde pansitopeni ve immünsüpresyon gelişebilir ve özellikle sekonder bakteriyel enfeksiyonlar (pnömoni, orta kulak iltihabı, cilt enfeksiyonu, sepsis) ortaya çıkabilir (7). Visseral leishmaniasis daha çok çocuklarda görülür. Human immunodeficiency virus (HIV) ve visseral leishmaniasis'in koenfeksiyonunda hastalığın daha fatal ve relapsların daha sık olabildiği bildirilmiştir (8). Hastalarımızın üçünde de HIV serolojisi negatifti.

Visseral leishmaniasis'e sekonder HLH, İngilizce literatürde sadece 56 olgu ile nadir olarak bildirilmiştir. HLH ateş, organomegali ve sitopeni ile karakterize histiyosit proliferasyonudur. HLH primer ve sekonder olmak üzere iki forma ayrılır, bu ayrım tedavinin yönetimi için önemlidir. Sekonder HLH'de altta yatan nedenin tedavisi esastır ve bu nedenlerden birisi de enfeksiyondur (9). HLH ve visseral leishmaniasis'in klinik özellikleri örtüşebildiği için HLH etiolojisinde visseral leishmaniasis'in düşünülmesi önemlidir. Sistemik antimikrobiyal tedavi ile visseral leishmaniasis'e bağlı HLH düzelebilir. Ancak eğer visseral leishmaniasis düşünülmez ise hastalık antimikrobiyal tedavisiz fatal seyredebilir. Daha önceden bildirildiği gibi, visseral leishmaniasis'e sekonder HLH tedavisinde, meglumin antimonat değil lipozomal amfoterisin B ve IVIG tedavisi önerilir (10). Yüz yirmi pediyatrik visseral leishmaniasis olgusunun incelendiği bir çalışmada mortalite küçük yaş (<1 yaş), sekonder enfeksiyonlar ve hemorajik komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur (7).

Leishmaniasis tanısı amastigotların doku örneklerinde gösterilmesiyle, leişmanyanta antikorlarının serolojik testlerle saptanmasıyla, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve kültürle konulabilir. PZR ve kültür yöntemleri ile tür tayini de yapılabilmektedir. Günlük pratikte en çok kullanılan yöntem kutanöz leishmaniasis'de ülser tabanından alınan seröz sıvıda, visseral leishmaniasis'de ise kemik iliği aspirasyonunun mikroskopik incelemesinde amastigotların görülmesidir. Ancak bazı durumlarda parazit yükü az olabileceğinden tanı parazitin direk gösterilmesine dayanan bu yöntemle konulamaz. Literatürde amastigotların görülebilmesi için tekrarlayan kemik iliği aspirasyonlarının yapılabileceği bildirilmiştir (10). Olgu 1'in kemik iliğinde amastigotların görülmemesinin geldiği merkezde amfoterisin B tedavisi alması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu olguda tanı serolojik testler ile konuldu. Kutanoz leishmaniasis tanısı, olgularımızın birinde Suriye'de konulmuş, her iki olguda da tanı uygun örnekte amastigotların gösterilmesiyle doğrulanmıştır.

Kutanöz leishmaniasis'de tedavideki amaç protozoal disseminasyonu, relapsı, özellikle kozmetik açıdan skarı önlemek ve kür sağlamaktır. Kutanoz leishmaniasis tedavisinde öncelikle intralezyoner meglumin antimonat önerilir (2, 11). Multipl lezyonlarda, geniş lezyonlarda, immün sistemi baskılanmış hastalarda ve kozmetik açıdan kaygı uyandıracak bölgede veya eklem yerlerinde bulunan lezyonlarda sistemik meglumin antimonat tedavisi tercih edilir (12). Kutanoz leishmaniasis lezyonu kolda olan Olgu 3'te intralezyoner tedavi, lezyonu yüzde olan Olgu 2'de kozmetik açıdan sistemik tedavi tercih edilmiştir.

## SONUÇ

Özellikle endemik bölgeden gelen, endemik bölgeye seyahat öyküsü bulunan ve kronik ağrısız cilt lezyonu olan olgularda kutanoz leishmaniasis ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Suriye'den ülkemize göç edenlerde, daha önce tanı ve tedavi alsalar da, sivil savaş koşulları nedeniyle tedavinin aksamış olabileceği veya relaps olgular olabileceği düşünülmelidir. Çalışmamızda ülkemizde kutanoz leishmaniasis'in sık görülmediği bölgelerde hastalığın tanı ve tedavisinin az bilinebileceği ve bu konuda kazanılan yeni deneyimin önemi vurgulanmıştır. İki olgumuzda kutanoz leishmaniasis tedavisinde, sistemik tedavi gerektirmeyen durumlarda intralezyoner tedavi ve sistemik meglumin antimonat ile yeterli süre ve uygun şekilde tedavi uygulandığında kür sağlanabilmiştir. Visseral leishmaniasis'in sekonder HLH etiyolojisinde yer aldığı ve yüksek klinik şüphe gerektirdiği, kemik iliği aspirasyonlarında parazit görülmediğinde serolojik testler ile tanının konulabileceği vurgulanmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - T.A.T., Ö.M., Z.G.G.A.; Tasarım - T.A.T., Z.G.G.A., N.Ö.; Denetleme - G.T.; Kaynaklar - T.A.T., Ö.M.; Malzemeler - T.A.T.,

Z.G.G.A., M.M.; Veri Toplanması ve/veya işleme - T.A.T., Z.G.G.A., G.İ.B., N.Y.; Analiz ve/veya Yorum - G.T.; Literatür taraması - T.A.T.; Yazıyı Yazan - T.A.T., Ö.M., Z.G.G.A.; Eleştirel İnceleme - G.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patients.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - T.A.T., Ö.M., Z.G.G.A.; Design - T.A.T., Z.G.G.A., N.Ö.; Supervision - G.T.; Funding - T.A.T., Ö.M.; Materials - T.A.T., Z.G.G.A., M.M.; Data Collection and/or Processing - T.A.T., Z.G.G.A., G.İ.B., N.Y.; Analysis and/or Interpretation - G.T.; Literature Review - T.A.T.; Writer - T.A.T., Ö.M., Z.G. G.Aydın.; Critical Review - G.T.

**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. McGwire BS, Satoskar AR. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. QJM 2014; 107: 7-14. [CrossRef]
2. Gürel MS, Yeşilova Y, Ölgen MK, Özbel Y. Türkiye'de kutanoz leishmaniasisin durumu. Türkiye Parazit Derg 2012; 36: 121-9.
3. World Health Organization. Leishmaniasis. Erişim tarihi: 15.09.2014. Available from: [http://www.who.int/leishmaniasis/resources/SYRIAN\\_ARAB\\_REPUBLIC.pdf](http://www.who.int/leishmaniasis/resources/SYRIAN_ARAB_REPUBLIC.pdf)
4. Murray HW. Review: Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012. Am J Trop Med Hyg 2012; 86: 434-40. [CrossRef]
5. Burki T. Infectious diseases in Malian and Syrian conflicts. Lancet Infect Dis 2013; 13: 296-7. [CrossRef]
6. Ok UZ, Balcioglu IC, Taylan Ozkan A, Ozensoy S, Ozbel Y. Leishmaniasis in Turkey. Acta Tropica 2002; 84: 43-8. [CrossRef]
7. Rocha NA, Silva GB, Oliveira MJ, et al. Visceral leishmaniasis in children: a cohort of 120 patients in a metropolitan city of Brazil. Turk J Pediatr 2011; 53: 154-160.
8. Jarvis JN, Lockwood DN. Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection. Curr Opin Infect Dis 2013; 26: 1-9. [CrossRef]
9. Singh G, Shabani-Rad MT, Vanderkooi OG. Leishmania in HLH: a rare finding with significant treatment implications. J Pediatr Hematol Oncol 2013; 35: 127-9. [CrossRef]
10. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report and systematic review. J Infect 2008; 56: 381-8. [CrossRef]
11. den Boer M, Argaw D, Jannin J, Alvar J. Leishmaniasis impact and treatment access. Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1471-7. [CrossRef]
12. David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Dermatol Ther 2009; 22: 491-502. [CrossRef]