



Kala-Azar ve lösemi: Nadir birliktelik

Kala-Azar and leukemia: A rare association

Ali Bay¹, Elif Habibe Aktekin¹, Fahriye Ekşi², Murat Özcan³

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

³Gaziantep Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Cite this article as: Bay A, Aktekin EH, Ekşi F, Özcan M. Kala-Azar and leukemia: a rare association. Turk Pediatri Ars 2018; 53: 45-7.

Öz

Viseral layşmanyazis karaciğer, dalak ve kemik iliği makrofajlarını enfekte eden ve çoğalan bir enfeksiyon hastalığıdır. En yaygın klinik bulguları; ateş, dalak büyüklüğü ve kansızlıktır. Viseral layşmanyaziste kansızlık, akyuvar ve trombosit sayısında azalma yaygın görülen kan bozukluklarıdır. Bu bulgular birçok kan hastalığında görülenlerle benzer olup tanıda karışıklığa neden olabilir. Epidemiyolojik olarak sık görüldüğü bölgeler dışında görüldüğünde tanı koymak zor olabilmektedir. Viseral layşmanyazis tedavi edilmediği takdirde ölümcül seyredebilir. Uygun tedavi ise yaşam kurtarıcıdır. Bu yazıda akut lenfoblastik lösemi tanısıyla izlenen ve BFM-ALL-2000 tedavi protokolü sonrası remisyona girmesiyle birlikte devam tedavisine başlanmış olan ve bu süreçte Kala-Azar hastalığına bağlı hemofagositik lenfositosis tanısı konan 12 yaşında erkek olgu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Lösemi, pansitopeni, viseral layşmanyazis

Abstract

Visceral leishmaniasis is an infectious disease that infects and multiplies in macrophages of the liver, spleen, and bone marrow. The most common clinical features are fever, splenomegaly, and anemia. Anemia, leucopenia, and thrombocytopenia are the main hematologic abnormalities commonly seen in visceral leishmaniasis. These findings can be seen in several types of hematologic disorders. The findings are similar to most hematologic disorders and so may make diagnosis problematic. It is difficult to confirm when it is seen except in epidemiologic areas. It can be fatal if it is not treated and appropriate treatment can be lifesaving. In this article a 12 year-old male patient who was followed-up with diagnosis of acute lymphoblastic leukemia and received maintenance therapy while being under remission after BFM-ALL-2000 treatment protocol and diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis due to Kala-azar during this period was presented

Keywords: Leukemia, pancytopenia, visceral leishmaniasis

Giriş

Viseral layşmanyazis (VL) retikuloendotelial sistemi enfekte eden ve tedavi edilmediği takdirde ölümlerle sonuçlanabilen protozoal bir hastalıktır. Birçok kan hastalığı ile karışmaktadır. Epidemiyolojik olarak sık görüldüğü bölgeler dışında görüldüğünde tanı koymak zor olabilmektedir. Bu yazıda akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısıyla idame tedavisi almakta iken ateş ve pansitopeni ile başvuran 12 yaşında erkek hastada Kala-Azar ve ALL'nin nadir birlikteliğini sunduk.

Olgu

Akut lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenen ve BFM-ALL-2000 tedavi protokolü sonrası remisyona girmesiyle birlikte devam tedavisine başlanmış olan 12 yaşındaki erkek hasta kliniğimize 10 gündür devam eden aralıklı ateş yakınmasıyla başvurdu. Fizik bakışında sağda kot altını 1,5 cm geçen karaciğer büyüklüğü saptandı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit: 1 300/mm³, nötrofil: 800/mm³, hemogloblin: 8,9 g/dL, trombosit: 156 000/mm³, CRP:16,5 mg/L (0-5) olarak saptandı. Periferik kan yaymasında ise

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Murat Özcan E-posta / E-mail: dr.muratozcan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.11.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 13.04.2016

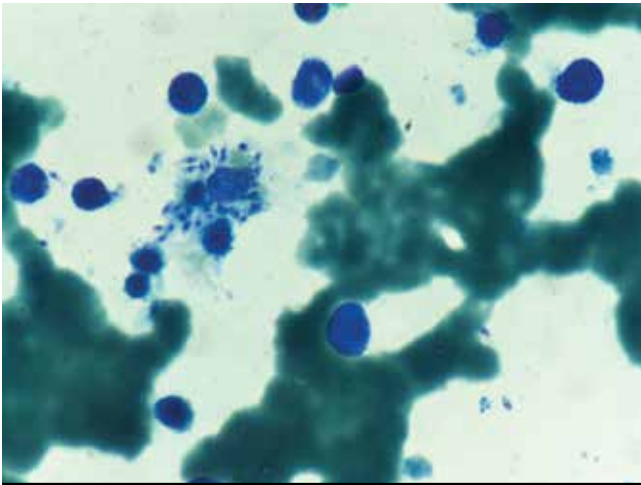
©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.3590

%60 nötrofil, %33 lenfosit, %3 eozinofil ve %4 monosit olduğu görüldü. Karaciğer ve böbrek işlev testleri normal sınırlarda idi. Kemik iliği incelemesinde ALL tekrarlama bulgusu saptanmadı. Hastanın idame tedavisi kesildi ve hastaya febril nötropeni tanısıyla intravenöz meropenem tedavisi başlandı. Tedavinin beşinci günü hastanın hepatomegalisi ve nötropenisi düzeldi. Sonrasında tekrar idame tedavisi başlanarak hasta taburcu edildi. Bir ay sonra hasta tekrar ateş ve halsizlik yakınmasıyla başvurdu. Hastanın yapılan fizik bakısında kot solda altım 5 cm geçen dalak büyüklüğü saptandı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit: 2 100/mm³, nötrofil: 1 500/mm³, hemoglobin: 9,7 g/dL, trombosit: 302 000/mm³, ferritin: 1 299 ng/mL (30-400), fibrinojen: 456 mg/dL (200-400), trigliserid: 118 mg/dL (10-200), albumin: 3,27 g/dL (3,5-5,2), globulin:4,61 g/dL (2,9-3,1) olarak saptandı. Periferik kan yaymasında %70 nötrofil, %25 lenfosit, %3 eozinofil ve %2 monosit olduğu görüldü. Salmonella, brusella ve viral sebeplere dair serolojik bir kanıt bulunamadı. Karın ultrasonografisinde lenfadenopati saptanmadı. Hastaya tekrar kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Önceki kemik iliği incelenmesinde layşmanya amastigotlarına rastlanmamasına rağmen bu seferki kemik iliği örneklerinde çok sayıda layşmanya amastigotları ve hemofagositoz yapmış histiyositler görüldü (Resim 1).

Kemik iliğinden alınan örneklerden Novy-MacNeal-Nicole (NNN) besiyerine yapılan ekimde üreme oldu. Enfeksiyonla ilişkili hemofagositik lenfosit (HLH) tanısı alan hastaya; iki gün damardan immünglobulin (1 g/kg/gün) ve bununla birlikte damardan lipozomal amfoterisin B (3 mg/kg/gün) verildi. Tedavinin dördüncü gününde hastanın ateşi normal değerlere döndü, dalak solda kot altındal cm ele geliyordu. Hastaya toplam yedi doz lipozomal amfoterisin B tedavisi verildi. Sonrasında hastanın ateşi, halsizliği, karaciğer, dalak büyüklüğü ve kan hücrelerinin sayısında azalma olmadı. Buna ek ola-



Resim 1. Hemofagositik histiyositler

rak 25 gün sonra hastanın devam tedavisine tekrar başlandı. Lipozomal amfoterisin B tedavisi sona erdikten iki ay sonra hasta tekrar ateş yakınması ile başvurdu. Hastada dalak büyüklüğü ve kan hücrelerinin her üç serisinde azalma saptandı. Layşmanyanın tekrarı şüphesiyle kemik iliği aspirasyonu tekrar yapıldı. Bu incelemede de layşmanya amastigotları görüldü. İdame tedavi sonlandırılarak hastaya lipozomal amfoterisin B tedavisi başlandı. Yedi doz lipozomal amfoterisin B (3 mg/kg/gün) tedavisinin ardından hastanın laboratuvar incelemelerinde lökosit:1 900/mm³, hemoglobin: 11,8 g/dL, trombosit: 243 000/mm³ (periferik kan yayması: %60 nötrofil, %35 lenfosit, %4 eozinofil ve %1 monosit), albumin: 4,6 /dL, globulin: 5 g/dL olup fizik bakıda dalak solda kot altında 1 cm ele geliyordu. Bu sonuçlarla bu tedavinin yetersiz kaldığı düşünülerek ven içi lipozomal amfoterisin B tedavisine bir aylık süreyle haftada iki kez olacak şekilde devam edildi (3 mg/kg/gün). Bir ay sonra laboratuvar incelemelerinde lökosit: 3 120/mm³, hemoglobin: 10,9 g/dL, trombosit: 244 000/mm³ (periferik kan yayması: %65 nötrofil, %33 lenfosit, %2 monosit), albumin: 4,9 g/dL, globulin: 3 g/dL olarak görüldü ve fizik bakıda organomegali yoktu. Sonuç olarak hastanın remisyona girmesi üzerine antibiyotik tedavisi sonlandırıldı. Hasta sekiz aydır kontrol altında olup relaps gelişmedi. Hastanın ailesinden sözlü onam alınmıştır.

Tartışma

Viseral layşmanyazis; kemik iliği, karaciğer ve dalaktaki makrofajları saran ve çoğalan enfeksiyöz bir hastalıktır (1). En yaygın klinik bulguları; ateş, dalak büyüklüğü ve anemidir. Karaciğer büyüklüğü, dalak büyüklüğünden daha az sıklıkta görülür (2). En sık görülen belirti ise ateş olup, intermittan ve remittan olarak görülebilir. Aksine immün sistemi baskılanmış hastalarda ateş görülmeyebilir (3). Viseral layşmanyaziste anemi, lökopeni ve trombositopeni yaygın görülen kan anormallikleridir (1). Bu bulgular birçok kan hastalığında da görülebilmektedir. İdame tedavi almakta iken ateşi, pansitopenisi ve dalak büyüklüğü olan hastamızda ilk olarak lösemnin tekrarladığı düşünüldü. İlk kemik iliği incelemesinde patolojik bulgular olmamasına rağmen bir ay sonra aynı klinik bulgularla ikinci kez kemik iliği incelemesi yapıldı. Hastada ateş, pansitopeni ve dalak büyüklüğü ile birlikte ferritin yüksekliği de olması nedeni ile ayırıcı tanılar arasında ikincil hemofagositoz da düşünüldü. Unutulmamalıdır ki edinilmiş HLH'nin en yaygın tetikleyici protozoal nedeni layşmanya parazitleridir (4).

Viseral layşmanyaziste yaygın laboratuvar bulgularından biri de artmış serum globulinine karşılık azalmış serum albumin seviyesidir. Makrofajın çok sayıda amastigot içer-

mesi ve retikuloendotelial sistemi uyarması sonucu poliklonal B lenfosit sayısında artış görülür (5). Artmış IgG düzeyi ile paralel olarak globulin düzeyi de yükselir. Bizim hastamızda globulin düzeyinde yükselme olmamasının idame tedavisinde aldığı İmmün sistemi baskılayıcı ilaçlara bağlı olduğu düşünüldü. Tanı ikinci kez aldığımız kemik iliği kültüründe NNN besiyerinde dördüncü günde layşmanya üremesiyle doğrulanmış oldu. Gaziantep layşmanyazis açısından epidemik bölge olmadığından ateş ve pansitopeni ile başvuran hastada başlangıçta kala-azar düşünülmüdü. Hastanın Suriyeli göçmenlerle iletişim halinde olduğu öğrenildi ve enfeksiyonun bu yolla bulaştığı düşünüldü. Ayrıca ilk kemik iliği incelemesinde gözden kaçmış olabileceği düşünülerek ilk kemik iliği örnekleri geriye yönelik tekrar incelendiğinde layşmanya amastigotları görülmüdü.

Daha önce bildirildiği üzere NNN besiyeri pozitifliği Türkiye’de çocuk yaş grubunda %16,6 ile %14,2 arasında görülmektedir (5-7). Layşmanya antikorlarını saptamak ve düzeyini ölçmek için en özgül ve duyarlı test ELISA’dır. Buna ek olarak tanı için çeşitli testler (PCR, IFAT, kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon) vardır (8). Viseral layşmanyazis lipozomal amfoterisin B ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Lipozomal amfoterisin B seçici olarak retikuloendotelial dokuda birikir ve diğer ilaçlardan daha az toksiktir (9, 10). Bu nedenle ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü’nün de önerdiği gibi lipozomal amfoterisin B yedi doz olarak (3 mg/kg/gün) verildi. Sonrasında hasta iyileşti fakat daha sonra hastalık tekrar etti. Bunun üzerine lipozomal amfoterisin B yedi doz verildikten sonra tedavi bir ay süreyle haftada iki kez olacak şekilde uzatıldı. Bir aylık sürenin sonunda hastamızın klinik bulguları ve laboratuvar testleri normale döndü. Bu nedenle immün sistemi baskılanmış hastalarda lipozomal amfoterisin B’nin daha uzun süre ve daha yüksek dozlarda uygulandığında daha etkili olduğu düşünüldü.

Viseral layşmanyazis, çeşitli kan bozukluklarına benzer klinik ve laboratuvar bulgulara sahiptir. Viseral layşmanyazis tedavi edilmediği takdirde ölümcül seyredebilir. Uygun tedavi ise yaşam kurtarıcıdır. Kala-azarın tekrarlanmasını önlemek için immün sistemi baskılanmış hastalarda lipozomal amfoterisin B tedavisi daha uzun süre ve daha yüksek dozlarda verilebilir.

Hasta Onamı: Hastanın ailesinden sözlü onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.B.; Tasarım - E.H.A., M.Ö.; Denetleme - A.B.; Kaynaklar - E.H.A., M.Ö.; Malzemeler - M.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - F.E., E.H.A.; Analiz ve/veya Yorum

- A.B., F.E.; Literatür Taraması - E.H.A.; Yazıyı Yazan - E.H.A., M.Ö.; Eleştirel İnceleme - A.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

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

Informed Consent: Informed consent was obtained verbally from parents of the patient.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.B.; Design - E.H.A., M.Ö.; Supervision - A.B.; Funding - E.H.A., M.Ö.; Materials - M.Ö.; Data Collection and/or Processing - F.E., E.H.A.; Analysis and/or Interpretation - A.B., F.E.; Literature Review - E.H.A.; Writing - E.H.A., M.Ö.; Critical Review - A.B.

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. Pearson RD, Sausa AQ. Clinical spectrum of leishmaniasis. Clin Infect Dis 1996; 22: 1-13. [CrossRef]
2. Alborzi A, Pouladfar GR, Aelami MH. Visceral leishmaniasis; literature review and Iranian experience. Iranian J Clin Infect Dis 2007; 2: 99-108.
3. Mohan A, Reddy EV, Samantaray JC, Sharma SK. A rare presentation of visceral leishmaniasis without fever or splenomegaly in an elderly person. Eur J Intern Med 2007; 18: 158-60. [CrossRef]
4. Cascio A, Pernice LM, Barberi G, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16: 1324-37.
5. Özgüven V. Kala-Azar. Temel ve klinik mikrobiyoloji: Ankara: Güneş Kitapevi, 2000; 233-7.
6. Kocabaş E, Antmen B, Alhan E, Yıldıztaş D, Aksaray N. Çocukluk çağında kala-azar. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1998; 23: 95-101.
7. Totan M, Dagdemir A, Muslu A, Albayrak D. Visceral childhood leishmaniasis in Turkey. Acta paediatr 2002; 91: 62-4. [CrossRef]
8. Wittner M. Leishmaniasis in Feigin RD, Cherry JD. Text book of pediatric infectious disease. vol 2. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992.p.2036-42.
9. Berman JD, Hanson WL, Chapman WL, Alving CR, Lopez BG. Antileishmanial activity of liposome-encapsulated amphotericin B in hamster and monkeys. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30: 847-51. [CrossRef]
10. Seaman J, Boer C, Wilkinson R, et al. Liposomal amphotericin B (Ambisome) in the treatment of complicated Kala-azar under the field conditions. CID 1995; 21: 188-93. [CrossRef]