

Viseral Leishmaniasis ile Birlikte Hemofagositik Sendrom: İki Olgu Sunumu

Hemophagocytic Syndrome Associated with Visceral Leishmaniasis: Report of Two Cases

Pamir Gülez, Murat Hızarcıoğlu, Nida Dinçel

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Viseral leishmaniasis, *Leishmania* protozoonunun neden olduğu retikuloendotelial sistemin sistemik bir enfeksiyonudur. Hemofagositoz dahil birçok hematolojik hastalığa veya benzer tablolara neden olabilir. Hemofagositik sendromun *Viseral leishmaniasis* ile birlikteliği ise oldukça nadirdir. Bu durum sıklıkla tanıyı güçleştirir ve tedaviyi geciktirir. Bu makalede uzamış yüksek ateş, hepatosplenomegali ve pansitopeni ile başvuran iki olgu sunuldu. Bu olgularda ayrıca hiperferritinemi ve hipofibrinojenemi de mevcuttu. Kemik iliği incelemelerinde hemofagositoz ve *Leishmania* amastigotları görüldü. Beş değerli antimon bileşikleriyle yapılan tedaviler sonucu tüm bulgu ve semptomlarda birkaç gün içinde dramatik düzelme saptandı.

(*J Pediatr Inf* 2011; 5: 106-9)

Anahtar kelimeler: *Leishmania*, hemofagositoz, çocuk, antimon bileşikleri

Abstract

Visceral leishmaniasis is a systemic infection of the reticuloendothelial system caused by protozoan parasites of the genus *Leishmania*. It may mimic or lead to several types of hematological disorders including hemophagocytosis. Hemophagocytic syndrome associated with *visceral leishmaniasis* is an extremely rare clinicopathological entity. This condition is often difficult to diagnose, so treatment is often delayed. In this article, two pediatric cases who were admitted with prolonged fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia are presented. Laboratory testing of these patients also showed hyperferritinemia and hypofibrinogenemia. Bone marrow examination revealed hemophagocytosis and *Leishmania* amastigotes. Treatment with the pentavalent antimonials resulted in a dramatic resolution of all signs and symptoms within a few days.

(*J Pediatr Inf* 2011; 5: 106-9)

Key words: *Leishmania*, hemophagocytosis, children, antimony compounds

Giriş

Viseral leishmaniasis (VL) kemirgen ve köpekler tarafından taşınan ve kum sineğinin ısırması ile insana bulaşan bir zoonozdur. *Leishmania donovani* ve *Leishmania infantum*'un neden olduğu bu hastalık solukluk, yüksek ateş, ileri derecede splenomegali ve hepatomegali ile karakterizedir ve sık görülen laboratuvar bulguları içinde pansitopeni ve hiperglobulinemi yer alır. Tedavide beş değerlikli antimon bileşikleri ve lipozomal amfoterisin B kullanılmaktadır (1). Hemofagositik sendrom (HFS) ise histiyositlerin aşırı proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kan elemanlarının fagositozu ile karakterize, esas olarak yüksek ateş, pansitopeni, splenomegali, lenforetiküler dokuda

histiyosit proliferasyonu ve hemofagositozla seyreden bir klinik tablodur. *Viseral leishmaniasis* ile birlikte HFS ise oldukça nadir görülmektedir (2). Bu makalede viseral leishmaniasis ile birlikte HFS tanısı konulan iki olgu hem bu iki antitenin birlikteliğinin nadir görülmesi, hem de her iki hastalığın da tanısının konulmasında ve tedaviye başlanmasında gecikmelere yol açmaması için ayırıcı tanıda düşünölmeleri gereğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Olğular

Olgu 1

Üç yaşındaki erkek olgu yüksek ateş ve pansitopeni nedeniyle yatırıldı. Hikayesinden ateşi-

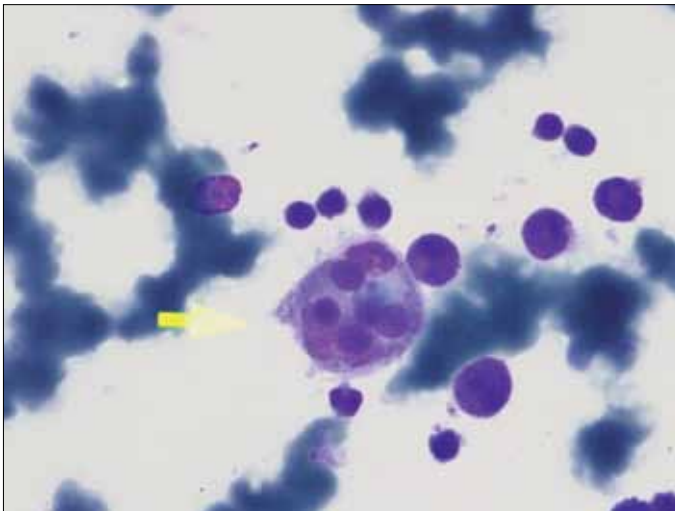
Geliş Tarihi: 29.01.2011
Kabul Tarihi: 16.03.2011

Yazışma Adresi:
Correspondence Address:
Dr. Pamir Gülez
Dr. Behçet Uz Çocuk
Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Pediatri Kliniği,
İzmir, Turkey
Tel: +90 232 411 61 02
E-posta:
drpgulez@yahoo.com.tr
doi:10.5152/ced.2011.37

nin on gün önce başladığı, oral ve parenteral antibiyotik kullanımına rağmen ateşinin devam ettiği, yapılan incelemelerde pansitopeni saptanması üzerine sevk edildiği öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmadı.

Fizik muayenesinde aksiller ateşi 40°C ölçüldü, soluk görünümdeydi, karaciğer midklavikular hatta kot kavsini 2 cm geçmekteydi, dalak 4 cm ele geliyordu ve Traube alanı kapalıydı. Lenfadenopati saptanmadı. Diğer sistem ve nörolojik muayenesi normal bulundu.

Laboratuvar incelemelerinde rutin idrar tetkiki, kan şekeri, serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Hb 4.2 g/dl, lökosit 4000/mm³, PNL %40, lenfosit %56, monosit %4, trombosit 29.000/mm³ bulundu. Periferik yaymada atipiye rastlanmadı, trombositler nadir ve tekli olarak görüldü. Total protein 5.9 g/dl, albumin 1.8 g/dl, globulin 4.1 g/dl, ALT 57 IU/L, AST 44 IU/L, CRP 18.6 mg/dl, ESH 40 mm/saat, ferritin 2000 ng/ml, fibrinojen 124 mg/dl saptanan olguda bu klinik ve laboratuvar sonuçları ve Manisa-Alaşehir'den gelmesi nedeniyle *Viseral leishmaniasis* düşünüldü, yapılan kemik iliği aspirasyonunda *Leishmania* amastigotları ve hemofagositoz görüldü (Resim 1). *Leishmania* İFAT için kan örneği gönderildi, kültür alınmadı. Olguya hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile *Viseral leishmaniasis* ile birlikte HFS tanısı konuldu. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. İki gün 1 g/kg/gün dozunda intravenöz immunglobulin verildi. Meglumin antimonat 20 mg/kg/gün tedavisi 28 gün uygulandı. Olgu bu tedavinin yan etkileri yönünden takip edildi. Yatışının dördüncü günü ateşi normale dönen olgunun organomegali boyutlarında ve ferritin değerlerinde hızla gerileme, fibrinojen ve periferik kan değerlerinde yükselme gözlemlendi. İzleminde *Leishmania* İFAT 1/1024 pozitif rapor edildi. Meglumin antimonat tedavisinin son günü yapılan kontrollerde 24



Resim 1. Kemik iliğinde hemofagositoz ve leishmania amastigotu

gündür ateşi olmayan olguda organomegali saptanmadı, Hb 10.2 g/dl, lökosit 7000/mm³, trombosit 251.000/mm³, total protein 7.3 g/dl, albumin 3.8 g/dl, globulin 3.5 g/dl, ferritin 502 ng/ml, fibrinojen 384 mg/dl olarak belirlendi. Hasta şifa ile taburcu edildi. Hasta bir yıl süre ile izlendi. Bu sürede relaps gözlenmedi.

Olgu 2

Sekiz aylık erkek olgu yüksek ateş nedeniyle uygulanan tedavilere rağmen ateşinin düşmemesi üzerine başvuru ile yatırıldı. Hikayesinden ateşinin 20 gün önce başladığı, gün içinde üç, dört kez 39-40°C'ye yükseldiği, üç değişik parenteral antibiyotik kullandığı, bu tedavilere rağmen ateşinin devam etmesi üzerine ailenin kendi isteği ile hastanemize başvurduğu öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde özellik saptanmadı.

Yapılan fizik muayenesinde aksiller ateşi 38.3°C ölçüldü, karaciğer midklavikular hatta kot kavsini 2 cm geçmekteydi, dalak 4 cm ele geliyordu ve Traube alanı kapalıydı. Lenfadenopati saptanmadı. Diğer sistem ve nörolojik muayenesi normal bulundu.

Yapılan laboratuvar incelemelerinde rutin idrar tetkiki, kan şekeri, serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Hb 7.9 g/dl, lökosit 3000/mm³, PNL %35, lenfosit %60, monosit %5, trombosit 87.000/mm³ bulundu. Periferik yaymada atipiye rastlanmadı, trombositler tekli, nadiren ikili kümeli olarak görüldü. Total protein 6.1 g/dl, albumin 3.0 g/dl, globulin 3.1 g/dl, CRP 4.38 mg/dl, ESH 39 mm/saat, AST 44 IU/L, ALT 87 IU/L, ferritin 900 ng/ml, fibrinojen 134 mg/dl saptanan olguda bu klinik ve laboratuvar sonuçları ve Kütahya ilinden gelmesi nedeniyle *Viseral leishmaniasis* düşünüldü ve yapılan kemik iliği aspirasyonunda *Leishmania* amastigotları yanı sıra hemofagositoz görüldü. *Leishmania* İFAT için kan örneği gönderildi, kültür alınmadı. Olguya yakınlıkları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları ile *Viseral leishmaniasis* ile birlikte HFS tanısı konuldu. Sodyum stiboglukonat 20 mg/kg/gün tedavisi ile birlikte 1 g/kg/gün, iki gün intravenöz immunglobulin verildi. Sodyum stiboglukonat 20 gün uygulandı. Olgu bu tedavinin yan etkileri yönünden takip edildi. Yatışının üçüncü günü ateşi normale dönen olgunun ferritin ve periferik kan değerlerinde hızla normale dönüş gözlemlendi. İzleminde *Leishmania* İFAT 1/64 pozitif ve 1/128 zayıf pozitif bulundu. Meglumin antimonat tedavisinin son günü yapılan kontrollerde onyedü gündür ateşi olmayan olguda organomegali saptanmadı. Hb 9.2 g/dl, lökosit 6500/mm³, trombosit 156.000/mm³, total protein 8.0 g/dl, albumin 4.1 g/dl, globulin 3.9 g/dl, ferritin 36 ng/ml, fibrinojen 218 mg/dl olarak belirlendi. Hasta şifa ile taburcu edildi. Olgu sekiz aydır aralıklı olarak kontrollerine gelmekte olup, relaps gözlenmedi.

Tartışma

Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz havzasında VL nedeni *Leishmania infantum* olup, hastaların çoğunluğu 5 yaşından küçük çocuklardır. Ülkemizde Ege, Akdeniz ve İç Anadolu bölgesindeki illerde viseral leishmaniasisin endemik olduğu bilinmektedir (3). Ege bölgesinde ise Manisa ili, Alaşehir ilçesi ve komşu bölgelerinde daha sık görülmektedir (4). Kuluçka döneminin uzun olması ve başlangıç bulgularının özgül olmaması nedeniyle çocuklarda tanı koymak güçtür ve çoğunlukla tanıda gecikilmektedir. Yüksek ateş, solukluk, iştahsızlık en sık başvuru nedeni olup, fizik muayenede belirgin splenomegali ve hepatomegali sık görülen bulgulardır (1). Olgularımızda da yüksek ateş, hepatosplenomegali ve birisinde ayrıca solukluk da mevcuttu. Hastalığın sık görülen laboratuvar bulguları içinde pansitopeni ve hiperglobulinemi yer alır (1). Her iki olgumuzda da pansitopeni ve hiperglobulinemi saptadık. Tanı amastigotların kemik iliği, dalak veya lenf nodlarında gösterilmesiyle veya serolojik olarak konur. *Viseral leishmaniasis*'te enzim immunassey (EIA), indirekt fluorensan assey (IFAT) gibi serolojik testler antileishmanial antikorların çok yüksek değerlerde olması nedeniyle tanı konulmasında çok yararlıdır (1). Olgularımızda tanıya kemik iliği aspirasyonunda amastigotları görerek ve serolojik olarak ulaştık. VL tedavisinde beş değerli antimon bileşikler 20 mg/kg/gün, 28 gün süre ile kullanılmaktadır (1). Biz her iki olgumuzda da beş değerli antimon bileşiği kullandık. Meglümin antimonat tedavisini 28 gün süre ile kullandık, ancak sodyum stiboglukonat 20 günlük tedaviden sonra temin edilemediğinden bu tedavi 20 günde tamamlanmıştır. Hastada klinik ve laboratuvar düzelleme görüldüğünden ayrı bir tedavi planlaması düşünülmemiştir.

HFS büyük tanı ve tedavi güçlükleri gösteren, tanı zamanında konulursa tedavi edilebilen bir hastalıktır. Çeşitli nedenler T lenfositlerin ve makrofajların kontrol edilemeyen aktivasyonuna, proliferasyonuna, inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine yol açar, bunun yanı sıra naturel killer hücre sayısında azalma ve fonksiyonlarının bozulması sonucunda kan elemanları makrofajlarca fagozite edilir ve HFS'nin klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkar. Primer form ailesel hemofagositik lenfositiositoz olarak (FHL) bilinir. Sekonder forma yol açan nedenler enfeksiyonlar, maligniteler ve romatizmal hastalıklardır. Enfeksiyonla birlikte HFS'ye yol açan en sık neden viral enfeksiyonlardır. Ayrıca bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonlar ile nadir de olsa HFS ortaya çıkabilir. FHL ve HFS'nin birbirinden ayrımı hastanın tedavisinin belirlenmesi ve takibinde önemlidir. HFS'li hastada enfeksiyon saptanması primer-sekonder ayrımı için yeterli değildir. Her iki form da enfeksiyon ile başlayabilir. Tekrarlayan

HFS'li bir infantta FHL yönünden ileri incelemeler yapılmamıştır (2). Biz hastalarımızda HFS açıklayabilecek etyolojik nedenin belirlenmesi, FHL açısından aile öykülerinin olmaması ve mutasyon tetkiklerinin yapılabilmesindeki zorluklar nedenleri ile FLH yönünden ileri tetkiklerinin ilk HFS tekrarı yapıldığını planladık. Ancak her iki hastamızda da izlemleri süresince tekrarlama saptanmadığından mutasyon analizi yapılmamıştır. *Viseral leishmaniasis*'e sekonder HFS ise çok nadir görülmektedir (2). Türkiye'den rapor edilmiş az sayıda pediatrik olgu sunumu mevcuttur (5-7). *Leishmania* amastigotları makrofaj-monosit yolağını etkileyerek pansitopeni ve sitokin imbalansına neden olur. Bu sitokin imbalansı VL'li hastaları HFS'ye predispoze kılar (5,8). HFS'nin tipik bulguları yüksek ateş, sitopeni ve hepatosplenomegalidir. HFS tanısının konulabilmesi için HLH-2004 çalışma grubunca belirlenen sekiz kriterden beşinin varlığı yeterlidir. Bu kriterler, yedi gün veya daha uzun süren, 38.5°C'nin üzerinde ateş, splenomegali, periferik kanda iki veya üç seride saptanan sitopeni (Hb <9.0 g/dl, trombosit <100.000/mm³, mutlak nötrofil sayısı <1000/mm³), hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi, kemik iliği, dalak veya lenf nodunda hemofagositoz, NK hücre aktivitesinin azalması veya olmaması, hiperferritinemi (≥500 ng/ml) ve sCD25 (sIL2 r) yüksekliğidir (≥2400 U/ml) (2). Her iki olgumuzda da bu sekiz kriterin beşi bulunmaktaydı. HFS ile VL'in klinik ve laboratuvar bulguları birbirine çok benzer. Her ikisinde de yüksek ateş, hepatosplenomegali ve pansitopeni görülür. HFS'da ferritinin aşırı yüksekliği ve hemofagositozun gösterilmesi, VL'de ise belirgin hipergamaglobulinemi tanıya yol göstericidir (9). Sekonder HFS'da genellikle altta yatan hastalığın tedavisi yeterlidir. Ancak HFS bulgularının daha ön planda olduğu belirlenen olgularda immunosupresif tedavinin eklenmesi de gerekebilir. Lipozomal amfoterisin B'nin retikuloendotelial sistemdeki makrofajlar tarafından tutulması ve karaciğer ile dalakta çok yüksek konsantrasyonlara ulaşarak etkinliğinin daha yüksek olması, bunun yanı sıra yan etkilerinin oldukça az olması nedenleri ile *Viseral leishmaniasis* ile birliktelik gösteren HFS olgularında ilk seçilecek ilaç olmasının daha uygun olacağı bildirilmektedir (10). Biz olgularımızda lipozomal amfoterisin B temin edemediğimiz için kullanamadık, bunun yerine beş değerli antimon bileşiklerini uyguladık. HFS inisyel tedavisinde kullanılan steroid ve etaposidin, VL varlığında HFS'yi alevlendirebileceği bilinmektedir. Bunun yanında intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavisinin Fc reseptörlerini bloke edip antikorun bağlanmasına engel olarak, proinflamatuvar sitokinlerin ve patojen süper antijenlerin nötralizasyonuna, sitokin sentezinin hücresele seviyede değiştirilmesine, C3 aktivasyonunun downregülasyonuna neden olarak

tedaviye yanıtız veya ağır olgularda, altta yatan hastalığın tedavisiyle birlikte, kullanılmasının çok faydalı olduğu bildirilmiştir (11). Biz olgularımıza geç başvurmaları nedeniyle tanıda gecikme olması, bu durumun kliniği ağırlaştırdığının düşünülmesi ve laboratuvar sonuçlarının da bu doğrultuda değerlendirilmesi nedenleriyle, literatür bilgileri ışığında, aşırı artmış inflamatuvar yanıtı baskılamak için etkene yönelik beş değerli antimon bileşiği tedavisi ile birlikte IVIG'de kullandık. IVIG kullanımının klinik ve laboratuvar olarak hızlı yanıt almamızda çok etkili olduğunu düşünmekteyiz. Tedavi edilmeyen VL olgularda ve geç tanı konmuş viseral leishmaniasis ile birlikte HFS olgularında mortalite yüksektir. Olgularımızın ikisi de geç başvurularına rağmen hızlı tanı konulması ve hızla başlanan tedavi ile tam iyileşme göstermiş olup, her ikisinin sekiz ve oniki aylık izlemlerinde relaps gözlenmemiştir.

Sonuç olarak tipik yakınma ve klinik bulguları olan, özellikle de endemik bölgelerde yaşayan hastalarda VL öncelikli olarak düşünölmeli ve bu yönden dikkatle değerlendirilmelidir. Tanının geciktiği olgularda şiddetli antijenik stimölasyon sonucu HFS birlikteliği gibi daha ağır klinik tablolar ortaya çıkabileceğinden bu durumun da ciddi şekilde araştırılması tanı ve tedavinin hızla sonuçlanmasına neden olarak mortaliteyi azaltacaktır.

Kaynaklar

- Melby PC. Leishmaniasis. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.1468-71.
- Henter JI, Horne A, Arica M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr blood cancer* 2007; 48: 124-31. [\[CrossRef\]](#)
- Ok UZ, Balciođlu IC, Taylan Özkan A, Özensoy S, Özbel Y. Leishmaniasis in Turkey. *Acta Trop* 2002; 84: 43-8. [\[CrossRef\]](#)
- Özensoy S, Özbel Y, Turgay N, et al. Serodiagnosis and epidemiology of visceral leishmaniasis in Turkey. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 363-9.
- Özyürek E, Özçay F, Yılmaz B, Özbek N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis: A case report. *Pediatric Hematology and Oncology* 2005; 22: 409-14. [\[CrossRef\]](#)
- Gürgey A, Şeçmeer G, Tavil B, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1116-7.
- Tapisız A, Belet N, Çitçi E, İnce E, Doğru Ü. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis. *Journal of Tropical Pediatrics* 2007; 53: 359-61. [\[CrossRef\]](#)
- Gagnaire MH, Galambrun C, Stephan JL. Hemophagocytic syndrome: a misleading complication of visceral leishmaniasis in children-a series of 12 cases. *Pediatrics* 2000; 106: 58. [\[CrossRef\]](#)
- Mathur P, Samantaray JC, Samanta P. Fatal haemophagocytic syndrome and hepatitis associated with visceral leishmaniasis. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2007; 25: 416-8. [\[CrossRef\]](#)
- Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal amphotericin B: therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998; 55: 585-612. [\[CrossRef\]](#)
- Rajagopala S, Dutta U, Chandra K, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: Case report and systematic review. *Journal of Infection* 2008; 56: 381-8. [\[CrossRef\]](#)