



Leishmaniasis ve Lenfoma Birlikteliği

Co-occurrence of Visceral Leishmaniasis and Lymphoma

Aytaç Erdem¹, Meltem Taşbakan¹, Hüsnü Pullukçu¹, Seray Özensoy Töz², Oğuz Reşat Sipahi¹, Tansu Yamazhan¹, Nevin Turgay²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Malinite ve enfeksiyon klinik bulgu olarak birbirini taklit edebilen ve bu nedenle sıklıkla ayrıncı tanıda düşünülmesi gereken iki durumdur. Bu iki klinik durumun birlikteliği ise, immünsüpresif hastalar dışında oldukça nadirdir. Bu yazıda nedeni bilinmeyen ateş etiyojisi araştırılırken önce *Leishmaniasis* tanısı alıp tedavi edilen ancak kontrol kemik iliği biyopsisinde diffuz B hücreli lenfoma olduğu saptanan bir hasta sunulmuştur. Ateş yüksekliği, kilo kaybı, karın ağrısı ve halsizlik yakınmaları ile başvuran ve malinite araştırılan hastanın, Bilgisayarlı Tomografi'sinde (BT) splenomegali ve biyokimyasal analizlerinde anemi ve hipergamaglobulinemi saptanmıştır. *Leishmaniasis* ön tanısı ile yapılan kemik iliği preparatında amastigotlar, NNN besiyerinde promastigot şekilleri görülmüştür. Liposomal Amfoterisin B tedavisi sonrasında uygulanan kontrol kemik iliği aspirasyonunda amastigot görülmeyen hastanın, patolojik bakışında diffüz büyük B hücreli lenfoma infiltrasyonu saptanmıştır. (*Türkiye Parazit Derg* 2013; 37: 282-4)

Anahtar Sözcükler: Malinite, *Leishmaniasis*, amfoterisin B

Geliş Tarihi: 31.05.2013

Kabul Tarihi: 25.06.2013

ABSTRACT

Clinicians have usually considered malignancies during follow up of patients who have infectious diseases as a pre-diagnosis. However, malignancy and an infectious disease are seen together more rarely, with the exception of immunosuppressed patients. This presentation is a case report followed up for fever of unknown origin. The patient was admitted to the hospital with the symptoms of fever, weight loss, abdominal pain and weakness. Anemia and hypergammaglobulinemia by biochemical analyses and splenomegaly by total body computed tomography were detected. Amastigotes were seen in bone marrow aspiration smears and promastigotes were isolated in NNN medium. At the end of the Liposomal Amphotericin B treatment, control bone marrow aspiration was applied. Leishmania amastigotes were not seen, while patient was diagnosed as diffuse B cell lymphoma pathologically. (*Türkiye Parazit Derg* 2013; 37: 282-4)

Key Words: Malignancy, *Leishmania*, Amphotericin B treatment

Received: 31.05.2013

Accepted: 25.06.2013

GİRİŞ

Leishmaniasis kutanöz, mukokutanöz ve visseral tutulum gibi farklı klinik tablolara neden olan önemli bir paraziter enfeksiyondur (1). Hastalığın klinik şekli ve şiddeti parazitin türü ve konağın bağışıklık durumu ile yakın ilişkilidir. Parazit daha çok gece ve alacakaranlıkta aktif olan *Phlebotomus*

spp veya *Lutzomyia* spp kum sineklerinin ısırığı ile bulaşır. Visseral *Leishmaniasis* (VL) ateş yüksekliği, hepatomegali, splenomegali, kilo kaybı ve kemik iliği baskılanması gibi karakteristik belirtiler gösteren, tedavi edilmediğinde yüksek olasılıkla ölümcül olabilen sistemik bir hastalıktır (2). Dünya genelindeki VL vakalarının %90'ından fazlası Bangladeş, Sudan, Güney Sudan, Etiyopya ve Brezilya'da

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Meltem Taşbakan, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye Tel: +90 232 390 45 10 E-posta: tasbakan@yahoo.com

doi:10.5152/tpd.2013.3211

görülmektedir. Bu ülkelerdeki vaka kayıtlarının yetersiz olduğu düşünüldüğünde *Leishmaniasis* vakalarının gerçek sayısının ve mortalite oranlarının daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (3). Ayrıca iklim ve çevresel değişiklikler sonucunda, hastalık dünya genelinde daha yaygın bir biçimde görülme riski taşımaktadır.

Hematolojik maliniteler ve VL benzer klinik belirti ve bulgu gösterebilen klinik tablolardır. Ateş etiolojisi araştırılırken ayırıcı tanıda bu iki klinik durum akılda tutulmalıdır (4). Bu yazıda nedeni bilinmeyen ateş etiolojisi araştırılırken önce *Leishmaniasis* tanısı alıp tedavi edilen ancak kontrol kemik iliği biyopsisinde diffüz B hücreli lenfoma olduğu saptanan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Elli Dokuz yaşında kadın hasta yaklaşık 4-5 aydır ateş yüksekliği, kilo kaybı, karın ağrısı ve halsizlik yakınmaları ile İç Hastalıkları polikliniğine başvurmuştur. Yapılan tüm etiolojik tetkiklerde (gastrointestinal, romatolojik, onkolojik vb.) bu kliniği açıklayacak bir neden bulunamayınca hematoloji konsültasyonu sonucu hastaya, malinite ön tanısına yönelik olarak kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmıştır. Biyopside hipersellüler kemik iliği saptanmış, ancak maliniteye rastlanmamış ve ateş tetkiki açısından enfeksiyon hastalıkları kliniğine nakledilmiştir. Kliniğimizde yapılan tetkiklerinde; lökosit: $5880 \times 10^3/\text{mm}^3$ (nötrofil: %42, monosit: %41) Hg: 7 g/dL, sedimentasyon 68 mm/h, CRP: 1.41 mg/dL olarak bulunmuştur. Protein elektroforezinde poliklonal hiperglobulinemi (kappa hafif zincir 495 mg/dL, lambda hafif zincir 248 mg/dL) bulunan hastanın tüm vücut BT'sinde splenomegali dışında patoloji saptanmamıştır. Ateş yüksekliği, kilo kaybı ve splenomegali saptanan hastada *Leishmaniasis* düşünülerek kemik iliği preparatları incelenmiş, Giemsa boyalı preparatında amastigotlar görülmüştür. Kemik iliği kültüründe (NNN besiyerinde) *Leishmania* amastigot şekilleri de üreyen hastaya *Leishmaniasis* tanısı konmuştur.

Hastaya 3 mg/kg/gün dozunda Liposomal Amfoterisin B (5 gün, sonrasında 10. ve 28. günlerde) tedavisi ve ek olarak eritrosit ile taze donmuş plazma replasmanı uygulanmıştır. Ateşi düşen ancak karın ağrısı devam eden hastanın genel durumu düzelmediği gözlenmiştir. Bunun üzerine tekrarlanan karın BT'sinde hepatosplenomegali, bilateral plevral effüzyon ve batin içerisinde minimal serbest sıvı izlenen ve tedavinin 15. gününde ateşi tekrar yükselen hastanın gönderilen ardışık kan kültürlerinde üreme saptanmamıştır. Tedaviye rağmen klinik ve biyokimyasal olarak yanıt alınamayan hastada, eş zamanlı malinite olasılığı dışlanamadığından bu yönde araştırılmaya devam edilmiş, periferik yaymada atipik hücre veya blast hücreleri görülmemiştir. *Leishmaniasis* için tedavisi tamamlanan hastaya 28. günde kontrol kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldığında, kemik iliği materyalinde amastigot görülmemiş, ancak patolojik bakışta diffüz büyük B hücreli lenfoma infiltrasyonu saptanan hasta, hematoloji kliniğine sevk edilmiştir.

TARTIŞMA

Ateş yüksekliği ve splenomegali gibi bulgular retikuloendotelial sistemi tutan pek çok hastalıkta görülebilecek bulgular olmakla birlikte akla ilk gelecek tanılar arasında VL ve maliniteler bulunmalıdır. Çünkü tanıda gecikmeler, uygun tedavinin başlanmamasına, gereksiz cerrahi girişimlere, gereksiz tedavi veya ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir.

Malinite ve enfeksiyon çoğu kez birlikte bulunabilmektedir. Ancak *Leishmaniasis* gibi nadir karşılaşılan bir paraziter hastalıkla birlikte eş zamanlı olarak hematolojik malinite varlığı nadir görülen bir durum olması nedeniyle olgunun sunulması uygun bulunmuştur. VL bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı enfeksiyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Malinite nedeni ile tedavi alan ancak sonrasında leishmaniasis saptanan olgular literatürde bildirilmiştir. Baş-boyun squamöz karsinom tanısıyla radyoterapi ve kemoterapi tedavisi gören ve daha sonra pansitopeni nedeniyle izlenen bir olguda kemik iliği biyopsi örneğinde myelodisplazi tanısı konulmuş; ancak verilen eritropoetin, G-CSF ve kan transfüzyonlarına rağmen cevap alınamayınca hastaya splenektomi uygulanmıştır. Hastanın splenektomi materyalinde çok sayıda amastigot görülmüş ve VL tanısı konularak, hastaya 1-5, 10, 17, 24, 31 ve 38. günlerde liposomal amfoterisin B tedavisi verilmesinin ardından 3. ayda klinik ve laboratuvar olarak yanıt alındığı bildirilmiştir (5).

Kawakami ve ark. (6) pansitopeni, hepatosplenomegali, ateş yüksekliği nedeniyle tetkik edilen bir olguya karaciğer ve kemik iliği biyopsisi sonucu malign lenfoma tanısı koyarak tedavi vermişlerdir. Ancak tedaviye yanıtız olan olgu kontrol kemik iliği biyopsisinde amastigotların görülmesiyle VL tanısı almış ve intravenöz pentamidine isethionate 200 mg/gün on gün süreyle verilmiştir. Tedavinin üçüncü gününde ateş yüksekliği gerileyen olgunun tedavisine 20 gün boyunca sodium stibogluconate intravenöz 500 mg/gün ile devam edilmiştir. Tedavi bitiminde kontrol kemik iliği biyopsisinde amastigot görülmeyen olguda klinik ve laboratuvar olarak yanıt alınmıştır (6). Literatürdeki benzer yayınlara baktığımızda VL gibi kutanöz ve mukokutanöz *Leishmaniasis*'in de malign hastalıkları taklit edebildiği dikkati çekmektedir (7-9).

Di Cataldo ve ark. (10), üç hematolojik maligniteli olgunun takibinde VL tanısı aldığını bildirmişlerdir. Olgulardan ikisi AML tanısıyla aldıkları kemoterapi rejiminin 17 ve 21. ayında gelişen ateş yüksekliği, hepatosplenomegali, pansitopeni nedeniyle tetkik edilmiş, yapılan kemik iliği biyopsisinde amastigotların görülmesiyle VL tanısı almışlardır. Her iki olguya 21 gün süreyle Meglumine antimoniate 100 mg/kg/gün ve allopurinol 25 mg/kg/gün verilmiş, ateş yüksekliği 2. ve 3. günde gerilemiş ancak kemoterapi rejimlerine ara verilmek zorunda kalmıştır. Her iki olgu da AML açısından tedavi sonrası takibinde tam remisyon olarak değerlendirilmiştir. ALL tanısıyla izlenmekte olan diğer bir olgu kemoterapi rejiminin 6 ayında pansitopeni, splenomegali, ateş yüksekliği nedeniyle tetkik edilmiş, *Leishmaniasis* IgM 1/320 (+) saptanması üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde amastigotların görülmesiyle VL tanısı almıştır. Olguya 21 gün süreyle Meglumine antimoniate 100 mg/kg/gün ve allopurinol 25 mg/kg/gün verilmiş, ateş yüksekliği 4. günde gerilemiş ancak hastanın kemoterapisine ara verilmesiyle kemik iliği ve testiste relaps yaşanmıştır. Olgu daha sonra kemoterapi rejimi sırasında gelişen akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir.

Olgumuzun ilk kemik iliği biyopsisi sonucunda VL tanısı almış ve tedavisinin ardından kontrol biyopsisinde diffüz B hücreli lenfoma infiltrasyonu saptanmış olması bu iki hastalığın eş zamanlı birlikteliğini akla getirmiştir. Hematolojik malinitesinin ilk kemik iliği biyopsisine yansımadağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Leishmaniasis'in değişken klinik tablolara neden olabildiği bilinmektedir. Özellikle maliniteleri taklit edebilen önemli paraziter hastalıklardan birisidir. Bu parazitoz nadir de olsa, bizim olgumuzda olduğu gibi malin hastalıklarla birlikte görülebilmekte ve hastalığın ortaya çıkışını, klinik seyrini ve tanısının konmasını geciktirebilmektedir. Hastalığın endemik olduğu bölgelerde özellikle immünsüpresif hastalarda bu iki durumun birlikte görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - M.T., A.E.; Tasarım - A.E., M.T.; Denetleme - T.Y., O.R.S.; Kaynaklar - H.P., O.R.S.; Malzemeler - A.E., S.Ö.T.; Veri toplanması ve/veya işleme - S.Ö.T., N.T.; Analiz ve/veya yorum - M.T., T.Y.; Literatür taraması - A.E., M.T.; Yazıyı yazan - A.E., M.T.; Eleştirel inceleme - N.T., S.Ö.T.; Diğer - O.R.S., H.P.

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.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Author Contributions: Concept - M.T., A.E.; Design - A.E., M.T.; Supervision - T.Y., O.R.S.; Funding - H.P., O.R.S.; Materials - A.E.,

S.Ö.T.; Data Collection and/or Processing - S.Ö.T., N.T.; Analysis and/or Interpretation - M.T., T.Y.; Literature Review - A.E., M.T.; Writing - A.E., M.T.; Critical Review - N.T., S.Ö.T.; Other - O.R.S., H.P.

KAYNAKLAR

1. Bogdan C. *Leishmaniasis* in rheumatology, haematology and oncology: epidemiological, immunological and clinical aspects and caveats. 2012; 71: 60-6.
2. <http://www.cdc.gov/parasites/Leishmaniasis/> (Erişim tarihi: 30.05.2013)
3. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. WHO *Leishmaniasis* Control Team. *Leishmaniasis* worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One 2012; 7: 1371. [CrossRef]
4. Kopterides P, Mourtzoukou EG, Skopelitis E, Tsavaris N, Falagas ME. Aspects of the association between *Leishmaniasis* and malignant disorders Trans R Soc Trop Med Hyg 2007; 101: 1181-9. [CrossRef]
5. Kopterides P, Halikias S, Tsavaris N. Visceral *Leishmaniasis* masquerading as myelodysplasia. Am J Hematol 2003; 74: 198-9. [CrossRef]
6. Kawakami A, Fukunaga T, Usui M, Asaoka H, Noda M, Nakajima T, et al. Visceral *Leishmaniasis* misdiagnosed as malignant lymphoma. Intern Med 1996; 35: 502-6. [CrossRef]
7. Brenner DS, Jacobs SC, Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Isolated visceral *Leishmaniasis* presenting as an adrenal cystic mass. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 1553-6.
8. Casolari C, Guaraldi G, Pecorari M, Tamassia G, Cappi C, Fabio G, et al. A rare case of localized mucosal *Leishmaniasis* due to *Leishmania infantum* in an immunocompetent Italian host. Eur J Epidemiol 2005; 20: 559-61. [CrossRef]
9. Boer A, Blodorn-Schlicht N, Wiebels D, Steinkraus V, Falk TM. Unusual histopathological features of cutaneous *Leishmaniasis* identified by polymerase chain reaction specific for *Leishmania* on paraffin-embedded skin biopsies. Br J Dermatol 2006; 155: 815-9. [CrossRef]
10. Di Cataldo A, Lo Nigro L, Marino S, Schiliro G. Visceral *Leishmaniasis* in three children with leukemia. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 916-8. [CrossRef]