



Sistemik Lipozomal Amfoterisin B Tedavisine Cevap Veren Kutanöz Leishmaniasis Olgusu

A Case of Cutaneous Leishmaniasis Responding to Systemic Liposomal Amphotericin B Treatment

Esra Çakmak Taşkın¹ (ID), Hatice Büşra Kütükçü² (ID), Hatice Kübra Konca¹ (ID), Gül Arga¹ (ID), Halil Özdemir¹ (ID), Bengü Nisa Akay³ (ID), Ergin Çiftçi¹ (ID), Erdal İnce¹ (ID)

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Çakmak Taşkın E, Kütükçü HB, Konca HK, Arga G, Özdemir H, Akay BN ve ark. Sistemik lipozomal amfoterisin B tedavisine cevap veren kutanöz leishmaniasis olgusu. J Pediatr Inf 2020;14(4):247-250.

Öz

Leishmania, protozoonların neden olduğu, vektör kaynaklı endemik bir tropikal hastalıktır. Kutanöz, mukozal ve visseral formları içinde en sık görüleni kutanöz formdur. Tedavide esas ilaç pentavalan antimon bileşiklerdir, ancak yan etkileri kullanım kısıtlılığı yaratmaktadır. Kutanöz leishmania tedavisinde öncelikle lokal antimon bileşikleri kullanılır. Bazı vakalarda lokal tedaviye yanıtın yetersiz olması nedeniyle alternatif tedavi uygulamaları gerekir. Sistemik amfoterisin B tedavisi alternatif tedavilerden biridir. Bizde 21 aylık yüzde kutanöz leishmania gelişen ve lokal meglumin antimonat tedavisi ile yanıt alınamayan bir hastada toplam 21 mg/kg dozda sistemik amfoterisin B aralıklı verilerek başarılı sonuç elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Amfoterisin B, kutanöz leishmania, meglumin antimonat

Giriş

Leishmaniasis, *Leishmania* cinsi protozoonların birkaç türünün neden olduğu, vektör kaynaklı endemik bir tropikal hastalıktır (1). Mevcut veriler, dünya genelinde yıllık yeni vaka sayısının yaklaşık 1 milyon, toplam vaka sayısının ise 12 mil-

Abstract

Leishmania is a vector-induced endemic tropical disease caused by protozoans. The most common cutaneous, mucosal and visceral forms are the cutaneous form. The main drugs in treatment are pentavalent antimony compounds, but their side effects create limitation of use. Local antimony compounds are used primarily in the treatment of cutaneous leishmaniasis. In some cases, alternative treatment modalities are required due to insufficient response to local treatment. Systemic amphotericin B treatment is one of the alternative treatments. In a patient who developed cutaneous leishmania at 21 months and who did not respond with local meglumine antimoniate therapy, a total of 21 mg / kg dose of systemic amphotericin B was given intermittently and successful results were obtained.

Keywords: Amphotericin B, cutaneous leishmania, meglumine antimoniate

yon olduğunu ve 350 milyondan fazla insanın enfeksiyon riski altında olduğunu göstermektedir (2).

Leishmaniasis tipik olarak lokalize kutanöz, mukozal ve visseral hastalık şeklinde üç farklı formda görülür (1). Mukozal leishmaniasis kıkırdakları, farinks, larinks ve yüzün kemik

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Esra Çakmak Taşkın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-mail: esracakmaktaskin@gmail.com

Geliş Tarihi: 01.06.2020

Kabul Tarihi: 06.08.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 18.12.2020

yapılarını tutarak tahrip edebilen bir hastalıktır (3,4). Visseral leishmaniasis (kala-azar) ise ateş ve splenomegalinin ön planda olduğu tedavi edilmediği zaman ölüme sebep olabilen tehlikeli bir hastalıktır. Kutanöz leishmaniasis (KL) klinik olarak pek çok hastalığı taklit edebilir. Ayırıcı tanıda enfeksiyonlar, malignite ve piyoderma gangrenosum gibi çeşitli hastalıklar düşünülmelidir (3). Özellikle endemik bölgeye seyahat öyküsü olanlarda ateş, splenomegali varlığında visseral leishmaniasis akla gelmelidir.

Leishmaniasisin tedavisinde kullanılan ana ilaç pentavalan antimon bileşikleridir, ancak yan etkileri nedeniyle kullanımında çeşitli sorunlar yaşanmaktadır. Son zamanlarda lipozomal amfoterisin B tedavide öne çıkan bir ilaçtır. Biz de burada meglumin antimonat tedavisine yanıtı yetersiz olan sistemik lipozomal amfoterisin B ile tedavi ettiğimiz kutanöz leishmaniasis olgusunu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

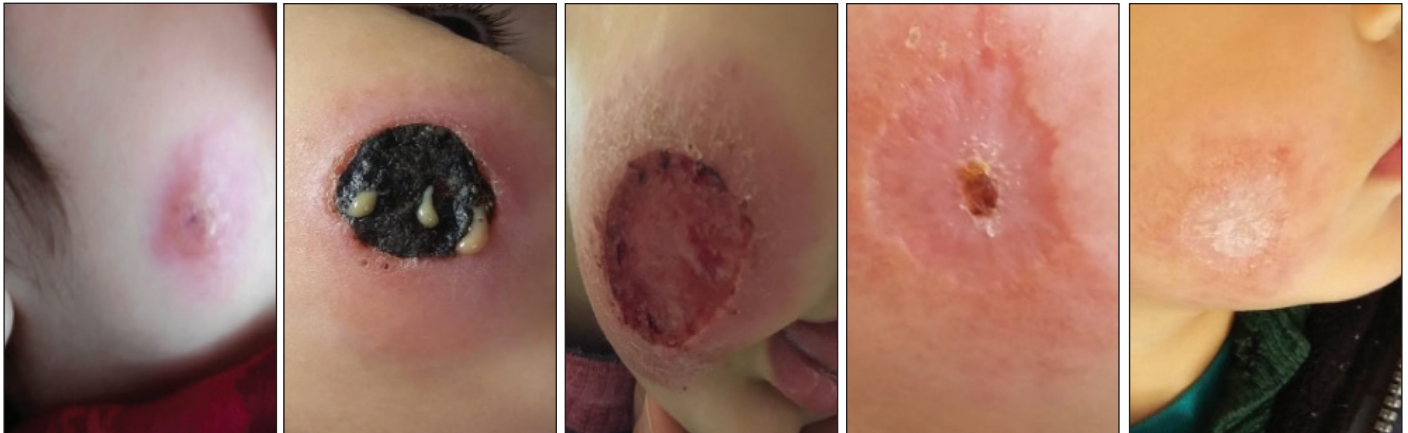
21 aylık erkek hasta yüzünde 1,5 yıldır devam eden lezyon nedeniyle başvurdu. Hastanın yüzündeki lezyonun 4 aylıktan oluştuğu, o dönemde Şanlıurfa'ya seyahat öyküsü olduğu öğrenildi. Başlangıçta sivilce şeklinde başlayan lezyonun giderek büyümesi ve ortasının siyah renkli kabuklu hale gelmesi üzerine dermatolojiye başvuran hastada şark çibani düşünülerek deri kazıntısı bakıldığı ve yaymada bol miktarda amastigot görüldüğü belirlendi. İntralezyonel 6 doz tüm lezyonu beyazlatacak kadar (yaklaşık 1 mL/cm²) meglumin antimonat uygulanıp tedavi sonrası lezyonda bir miktar küçülmeden sonra tekrar büyüme başladığı ifade edilen hasta dermatoloji tarafından çocuk enfeksiyon hastalıkları polikliniğimize yönlendirildi. Lezyonun yüzde olması, 4 cm olup lokal tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle hasta sistemik tedavi amacıyla servise yatırıldı. Muayenesinde sağ yanakta sınırları keskin, ortası ülser, etrafı endüre ve daha soluk, 4x3 cm boyutunda lezyon mevcuttu. Mukozal tutulum ve hepatosplenomegali saptanmadı. Deri kazıntısından yapılan yaymada amastigot görüldü.

Leishmania IgG (İFA) 1/64 pozitif saptandı, PCR negatif sonuçlandı. Kutanöz leishmaniasis tanısıyla hastaya 3 mg/kg intravenöz(iv) lipozomal amfoterisin B tedavisi başlandı. İlk 5 gün boyunca her gün tedavi alan hastanın 14 ve 21. günlerde amfoterisin B tedavisi tekrarlandı. Tedavinin 4. dozundan itibaren lezyonda belirgin küçülme olduğu görüldü. Toplamda 7 doz tedavi verilen hastada son dozdan 2 hafta sonra lezyonun ortaya doğru fibrotik bantlar oluşturarak 0.5 cm'ye gerilediği görüldü. Altı aylık izlem sonrası lezyon çok küçük bir skar bırakarak iyileşti.

Tartışma

Ülkemizde Güneydoğu Anadolu Bölgesinde ve Çukurova'da endemik olan *Leishmania*'da etkenler; *L. tropica* ve *L. infantum*'dur. *L. tropica* antropotik (vektör aracılığıyla insandan insana bulaşan) kutanöz leishmaniasise neden olurken, *L. infantum* ve *L. major* zoonotik kutanöz leishmaniasise neden olmaktadır. *L. infantum*'un ana rezervuarı köpekgiller (köpek, kurt, çakal, tilki), *L. major*'ün ise ana rezervuarı ise kemirgenlerdir. Ülkemizde *L. tropica*'nın en sık görüldüğü il ise Şanlıurfa'dır (5,6). Bizim vakamızda da öncesinde Şanlıurfa'ya seyahat öyküsü mevcuttu.

KL'de ilk cilt bulgusu temastan birkaç hafta sonra ortaya çıkar (7). Sıklıkla Nisan-Eylül ayları arasında bulaş olmakta, çoğunlukla da Haziran-Ağustos ayları arasında bulaş bildirilmektedir (6-8). Kutanöz formda lezyon sineğin ısırıldığı yüz, boyun ve ekstremiteler gibi giysiyle örtülmeyen alanlarda eritemli bir papül olarak başlar. Yavaş bir şekilde büyüyerek haftalar-aylar sonra ortasında etrafa sıkıca yapışık kabukla kaplı ülser bulunan nodül veya plağa dönüşür. Üzerindeki sert kabuk kaldırılırsa kabuğun altında çiviye benzer çıkıntılar görülür (Hulusi Behçet'in çivi belirtisi). Ağrısızdır, sikatrisle iyileşir. İyileşince ömür boyu başışıklık bırakır. Lezyonların ağrısız olması, kendiliğinden iyileşebilmesi ve sistemik komplikasyonlara neden olmaması nedeniyle sadece estetik kaygılar yüzünden hastalar sağlık kuruluşuna başvurumaktadırlar (5-8).



Resim 1,2,3,4 ve 5. Lezyonun ilk günlerdeki, hastanemize başvurudaki ve sistemik tedavi sonrasındaki görüntüleri.

KL tanısı; epidemiyolojik ve klinik öykü ile şüphelenilip laboratuvar testleri ile desteklenerek konulur. Endemik bölgede yaşama veya endemik bölgeye seyahat öyküsü önemlidir (6). Kesin tanı, deri kazıntısı ile lezyondan alınan yaymaların mikroskopta incelenmesi ile parazitin amastigot formlarının gösterilmesine dayanır. Hematoksilin eozin boyasıyla dermal makrofajlar sitoplazmada donuk mavi-gri renkte görünür (3). Ayrıca Novy-Nicolle-McNeal besiyerinde parazitin promastigot formları üretilerek de tanı konabilir. Nadiren enzim immün assay ve indirekt immunfloresan antikor test gibi serolojik tanı yöntemleriyle ya da polimeraz zincir reaksiyonu gibi yöntemlerle de tanı konulabilmektedir (5,6).

KL'li hastaların lezyonları dermoskopi altında değerlendirildiğinde eritem ve vasküler yapılar ile keratin tıkaçlara karşılık gelen sarı, gözyaşı benzeri yapılar ve beyaz bir yıldız patlaması şeklinde parakeratotik hiperkeratoza benzer patern gözlenmiştir (3). Bizim vakamızda da dermoskopide sarı gözyaşı benzeri yapılar görülmüştür.

Leishmania tedavisi zor bir hastalıktır. Visseral ve mukokutanöz leishmaniasis için her zaman sistemik tedavi verilirken kutanöz formda hepsinin tedavi edilmesi gerekmez. Kutanöz leishmaniasiste tedavi lezyonun yerine, büyüklüğüne ve hastanın immün durumuna göre değişmektedir. Bu amaçla lokal veya sistemik tedaviler kullanılabilir (9,10).

Tedavide amaç, parazitolojik tedavi değil klinik iyileşmedir. Tedavinin diğer hedefleri, lokal hasarı ve fonksiyonel kayıpları en aza indirmek, iyileşmeyi hızlandırmak, nüks olasılığını azaltmaktır (11).

Lokal tedavide topikal paromomisin, intralezyonel pentavalan antimonaller ve fiziksel yöntemler (kriyoterapi, lokal ısı, cerrahi, küretaj, elektrodosikasyon ve CO2 lazer) kullanılır (3). Komplike olmayan KL olgularında primer tedavi yaklaşımı lokal tedavidir. Ancak yeterli düzelme sağlamayabilir. Terapötik olarak eş değer olan meglumin antimonat ve sodyum stiboglukonat içeren iki pentavalan antimon bileşiği vardır. İntralezyonel uygulamada ilaç herhangi bir sulandırma yapılmadan doğrudan lezyonun içerisine uygulanır (12). Eski Dünya kutanöz leishmaniasisli erişkinler 2 ay boyunca haftada 3 kez intradermal sodyum stiboglukonat ile tedavi edildiğinde kür oranlarının %95 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir, nüks vakaların %4'ünde gözlenmiştir (3). KL'nin tedavisinde topikal lipozomal amfoterisin B formülasyonları da kullanılmıştır. *L. Infantum*'da %2 amfoterisin B içeren bir preparat 12 hafta boyunca günde iki kez uygulanmış, tedavinin başarılı olduğu görülmüştür (13). Yüzünde kutanöz leishmaniasisi olan bir hastada günde iki kez %0.1'lik amfoterisin B jelle 6 ay tedavi sonrası tam iyileşme gözlenmiştir (14). Bizim hastamızda da önce intralezyonel meglumin antimonat uygulanmış, ancak kısmi yanıt alınmıştır.

Yüz ve kulak gibi kozmetik açıdan önemli yerlerdeki lezyonlarda, lokal tedaviden sonra 2-3 ayda iyileşmeyen vakalarda, eklem üzerinde ve el-ayaktaki lezyonlarda, yayılma eğilimi varlığında, immunsuprese hastalarda, 4'ten fazla sayıdaki lezyonlarda, mukozal tutulum varlığında, 4 cm'den büyük lezyonlarda ve nodüler lenfanjitin geliştiği olgularda sistemik tedavi önerilmektedir (11,14).

Kutanöz leishmaniasis tedavisi için parenteral ajan olarak pentavalan antimonaller, pentamidin ve amfoterisin B kullanılır. Antimonaller genellikle KL için sistemik tedavinin temelini oluşturur. Önerilen doz kutanöz leishmaniasiste 20 gün, visseral leishmaniasiste 28 ila 30 gün boyunca 20 mg/kg/gün uygulama şeklindedir. Bu dozlarla toksisiteyi önemli ölçüde arttırmadan tedavi şansı olmaktadır. Antimonial tedavide kardiyak ileti anormallikleri ve yüksek serum transaminaz ve pankreatik enzim seviyeleri gibi yan etkiler bildirilmiştir. Uygulama yolu, yan etki profili ve antimonial ilaçlara direnç gelişimi nedeniyle, diğer tedavilerin araştırılması yaygınlaşmıştır (3).

Amfoterisin B, dünyanın bazı bölgelerinde, özellikle antimonial direncin yaygın olduğu yerlerde, leishmaniasis tedavisinde kullanılır. İlaç parazitin hücre zarının geçirgenliğini artırır ve bir iyon akışını teşvik ederek promastigotların ve amastigotların ölümüne yol açar. Amfoterisin B dozu ile ilgili bilgiler literatür düzeyinde mevcuttur. Amfoterisin B deoksikolat da *Leishmania*'da etkili bir tedavidir, ancak kullanımı sınırlıdır ve renal toksisitesi nedeniyle kullanımında kısıtlılık mevcuttur. Lipozomal amfoterisin B daha düşük toksisite ve daha kısa bir tedavi süresine izin verebilir (11).

Lokal tedaviye dirençli büyük lezyonların tedavisinde lipozomal amfoterisin B etkili ve iyi tolere edilen bir seçenek olup, özellikle pentavalan antimonaller ile tedavinin mümkün olmadığı ülkelerde ve bu tedaviye daha az yanıt veren türlerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavinin yüksek maliyeti ve hastaneye yatış ihtiyacı da göz önüne alınarak denenebilir. Toplam 20-25 mg/kg vücut ağırlığı kadar kümülatif doz için çeşitli tedavi rejimleri KL ve mukokutanöz leishmaniasise karşı etkili bulunmuştur. Amfoterisin B'nin yüksek toksisite riskine karşın, sistemik pentavalan antimon bileşiklerine göre daha iyi klinik yanıt ve daha düşük relaps oranları bildirilmiştir (15).

Lipozomal amfoterisin B ile yapılan çalışmalarda toplam doz 15 ila 20 mg/kg olacak şekilde kullanıldığında, çok düşük bir yan etki oranı saptanmıştır (3). Biz de hastamızda toplamda 21 mg/kg iv lipozomal amfoterisin B tedavisi ile belirgin bir yan etki görmedik ve lezyonun tamamen küçük bir skarla iyileştiğini gözlemledik.

Leishmania uygun önlemler alınırsa görülme sıklığı azalabilecek bir enfeksiyondur. Kireç suyu, kum sineklerinin yaşadığı ortamı kolayca bozabildiğinden kum sineklerinin dinledikleri ağaçları ilaçlamak ya da kesmek yerine yerden 1-1,5 metre

yükseklığe kadar kireçle badanalama önerilmektedir. Vektörle teması önlemek amacıyla insektisit emdirilmiş cibinlikler kullanılabilir. Kapı ve pencerelere kum sineklerinin geçemeyeceği sineklikler takılması, kapalı ortamlarda vantilatör veya klima kullanılması faydalı olabilir. Kum sineklerinin aktif olduğu saatlerde uzun kollu giysiler giyilmesi ve sinek kovucu ürünler kullanılması önerilir (6).

Sonuç olarak özellikle endemik bölgelerde yaşayan veya o bölgelere seyahat öyküsü olanlarda gelişen cilt lezyonlarında KL akla gelmelidir. Bizim hastamızda olduğu gibi kritik bölge yerleşimli ve büyük lezyonları olan hastalarda sistemik tedavi verilmelidir. Amfoterisin B sistemik tedavide antimon bileşiklerine göre daha iyi bir seçenek olabilir ve bizim hastamızda olduğu gibi uygun dozda ve sürede kullanıldığında tedavide dramatik sonuçlar elde etmek mümkündür. Amfoterisin B dozu ile ilgili ortak bir görüş yoktur. Bu konuda çalışmalar devam etmekte olup gelecekte kutanöz leishmaniasisli vakalarda antimon bileşiklerinin önüne geçebilir.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Eİ, EÇT; Tasarım - EÇT, Eİ; Denetleme - Eİ; Kaynaklar - BNA, Eİ; Veri toplanması ve/veya işlemesi - EÇT, HBK; Analiz ve/veya yorum - Eİ, HÖ, EÇ; Literatür taraması - EÇT, GA, HKK; Yazıyı yazan - EÇT; Eleştirel inceleme - EÇ, HÖ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Uzun S. Leishmaniasis. In: Tüzün Y, Güner MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:659-82. [CrossRef]
2. World Health Organization (WHO). Leishmaniasis. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis>. [CrossRef]
3. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology and management. *J Am Acad Dermatol* 2018;73:911-26. [CrossRef]
4. Tuon FF, Santos CR, Cieslinski J, Souza RM, Imamura R, Amato VS. Treatment of mucosal leishmaniasis with amphotericin B lipid complex (ABLC). *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2018;60:e71. [CrossRef]
5. Ölmez D, Babayigit A, Kuşku E, Uzuner N, Alaygut D, Akarsu S, ve ark. Bir pediatrik kutanöz leishmaniasis olgusu. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;21:97-101. [CrossRef]
6. Ser Ö, Cetin H. Kutanöz leishmaniasis ve Antalya ilindeki durumu. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2013;37:84-91. [CrossRef]
7. Çulha G, Akçali C. Hatay ve çevresinde saptanan kutanöz leishmaniasis olguları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2006;30:267-71. [CrossRef]
8. Bayazit Y, Özcebe H. Şanlıurfa ili kent merkezinde kutanöz leishmaniasis insidans ve prevalansı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2004;61(1):9-14. [CrossRef]
9. Kirchberger MC, Schliep S, Bogdan C. Rhinophyma-like cutaneous leishmaniasis due to leishmania aethiops treated successfully with liposomal amphotericin B. *Am J Trop Med Hyg* 2019;100:231-2. [CrossRef]
10. American Academy of Pediatrics. Leishmaniasis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds). *Red Book: 2018-2021 Report Of the Committee On Infectious Diseases*. 31st ed. Itasca: IL, 2018:501-4. [CrossRef]
11. Nguyen AK, Yang K, Bryant K, Li J, Joice AC, Werbovetz KZ, et al. Microneedle-based delivery of amphotericin b for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Biomedical Microdevices* 2019;21:1-10. [CrossRef]
12. Uzun S, Gürel MS, Harman M. Kutanöz. *Layşmanyazis tanı ve tedavi rehberi*. *Türk Dermatoloji Derneği*, 2017. [CrossRef]
13. Alcántara-Reifs CM, Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, García-Nieto AV. Topical amphotericin B for the treatment of localized cutaneous leishmaniasis. *Dermatologic Therapy* 2017;30:e12402. [CrossRef]
14. Gupta A, Sardana K, Ahuja A, Kishan Gautam R. Complete cure of a large complex cutaneous leishmaniasis with a nonethanolic lipid based-amphotericin B gel. *Clin Exper Dermatol* 2018;44:807-10. [CrossRef]
15. Wijnant GJ, Bocxlaer KV, Francisco AF, Yardley V, Harris A, Alavijeh M, et al. Local skin inflammation in cutaneous leishmaniasis as a source of variable pharmacokinetics and therapeutic efficacy of liposomal amphotericin B. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2018;62:e00631-18. [CrossRef]