Mukozal Tutulumlu Kutanöz Leishmaniasis

Cutaneous Leishmaniasis with Mucosal Involvement

● Mehmet Çabalak¹, ● Gülnaz Çulha², ● Tayibe Bal¹, ● Tuğba Kaya², ● Ebru Çelik³

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

³Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Cite this article as: Çabalak M, Çulha G, Bal T, Kaya T, Çelik E. Cutaneous Leishmaniasis with Mucosal Involvement. Türkiye Parazitoloj Derg 2021;45(3):227-229.

ÖZ

Leishmaniasis, bir protozoon parazit olan *Leishmania* türlerinin sebep olduğu ve enfekte dişi kum sinekleri tarafından bulaştırılan bir hastalıklar grubudur. Türkiye, yakın sınır komşumuz olan Suriye’de meydana gelen iç savaş ve siyasi istikrarsızlık nedeniyle üç milyonu aşan sayıda göç almıştır. Bu çalışmada, Suriye’den göç ederek Hatay’da yaşayan, iki yurt dışı kaynaklı mukozal tutulumlu kutanöz leishmaniasis olgusu ve tedavileri sunulmaktadır. Enfeksiyon hastalıkları kliniğine yüzünde lezyon nedeniyle başvuran iki olgu, Parazitoloji Anabilim Dalı laboratuvarına yönlendirilmiştir. Olguların lezyonlarından yayma preparatlar hazırlanmış ve Giemsa ile boyanarak mikroskop altında incelenmiştir. Aynı zamanda olguların lezyonundan, aspirasyon sıvısı alınarak modifiye edilmiş Novy-MacNeal-Nicolle besiyerine inoküle edilmiştir. Üreme gözlenen örnekler, ITS-1 bölgesini hedefleyen LITSR ve L 5.8S primerleri kullanılarak PZR-RFLP yöntemi ile tiplendirilmiştir. Olguların lezyonlarından hazırlanan yayma preparatların ikisinde de amastigotlar görülerek tanı konmuştur. Besiyerine inoküle edilen klinik örneklerin, birinde promastigotların ürettiği gözlenmiştir. PZR-RFLP ile izolat *Leishmania tropica* olarak tiplendirilmiştir. Olguların ikisi de amfoterisin B ile tedavi edilmiştir. Bir olgu lezyonun tekrar etmesi nedeniyle beş değerli Antimon bileşiği ile tekrar tedavi edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Leishmaniasis, *Leishmania tropica*, tedavi

ABSTRACT

Leishmaniasis is a protozoan parasitic disease transmitted to humans by infected female sand flies. Turkey has received more than three million immigrants from Syria because of the civil war and political instability. This study reported cases of two patients, who were from Syria and lived in Hatay, with cutaneous leishmaniasis and mucosal involvement. Two patients presented to the infectious diseases clinic with a complaint of facial lesions and were subsequently referred to the parasitology department laboratory. Smears were prepared from the lesions, stained with Giemsa and examined under a microscope. Moreover, aspirates taken from the patients’ lesions were inoculated into the modified Novy-MacNeal-Nicolle medium. The diagnosis was made when amastigotes were detected in both smears. Proliferation of promastigotes was observed in one of the clinical specimens inoculated on the medium. By PZR-RFLP, *Leishmania tropica* were detected in the isolate. Both patients were treated with amphotericin B. One patient was treated again with a pentavalent antimony compound because of the recurrence of the lesion.

Keywords: Leishmaniasis, *Leishmania tropica*, treatment

GİRİŞ

Leishmaniasis, *Phlebotomus* veya *Lutzomyia* kum sineklerinin ısırganıyla bulaşan *Leishmania* türü protozoaların neden olduğu hastalıklardır (1).

Hastalığın 4 ana formu vardır: visseral leishmaniasis (VL, kala-azar), Post-kala-azar dermal leishmaniasis, kutanöz leishmaniasis (KL) ve mukokutanöz leishmaniasis (MKL). KL hastalığın en yaygın ve kendiliğinden de iyileşebilen şekliyken, VL ise oldukça ciddi seyir gösterir ve tedavi edilmezse neredeyse her zaman ölümcüldür (2).

KL lezyon uygunsa öncelikle intralezyonel olarak tedavi edilirken VL ve yeni dünya MKL; amfoterisin B formülasyonları, beş değerli antimon bileşikler ve miltefosin ile paraneural tedavi edilir (1).

Dünya Sağlık Örgütü’nün Doğu Akdeniz Bölgesi ve Avrupa Bölgesi 2018 yılı raporunda; 1,882 yurt dışı kaynaklı KL ve 141 VL olgusu bildirilmiştir. Son 5 yılda Doğu Akdeniz Bölgesi ve Avrupa Bölgesi’nde KL’nin %75’inden fazlasının yurt dışı kaynaklı olduğu belirtilmiş, Türkiye’nin 838 olgu ile en fazla bildirim yapan ülke olduğu vurgulanmıştır (3). Bu çalışmada,

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 04.06.2021

Yazar Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Çabalak, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Tel/Phone: +90 536 968 52 43 **E-Posta/E-mail:** mehcab@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-1148-2247

yurt dışı kaynaklı iki mukozal tutulumlu KL olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMLARI

Olgu Sunumu 1

Birkaç yıldır burun septumu ve mukozasından üst dudağa uzanan eritemli, krutlu, ağrılı lezyonu bulunan kırk iki yaşındaki Suriye uyruklu erkek olgu, dermatoloji kliniğine başvurmuştur (Resim 1). Alınan anamnezde, olguya daha önce KL tanısı konulduğu, liposomal amfoterisin B ile tedavi edildiği ve tedavi sonrası iyileşme gözlenerek taburcu edildiği öğrenilmiştir. Olgu dört ay sonra tekrar aynı şikayetlerle enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırılmış, lezyondan hazırlanan yaymada Giemsa boyama ile amastigotlar görülerek tanı konulmuştur (Resim 2). Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) besiyerine yapılan ekim sonucunda üreme saptanmamıştır. Olguya lipozomal amfoterisin B 210 mg 1-5 gün daha sonra 14. ve 21. günlerde 1x1/IV ve sekonder enfeksiyona yönelik ampisilin-sulbaktam 4X2 gr IV/ 10 gün tedavisi başlanılmıştır. Tedavi sonunda lezyonun iyileştiği gözlemlenmiştir (Resim 1 B1).

Olgu Sunumu 2

Kırk dört yaşında Suriye uyruklu erkek olgu 15 aydır yüzde, burun ve ağız mukozasında ödemli, skuamlı, akıntılı lezyon nedeniyle leishmaniasis ön tanısıyla hastanemize yönlendirilmiştir (Resim 1). Olgu enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırılmıştır. Parazitoloji laboratuvarı tarafından olgunun lezyonundan hazırlanan yaymanın Giemsa boyaması ile amastigot görülerek tanı konulmuştur. NNN besiyerinde de promastigotların ürediği gözlenmiştir. Üreme gözlenen besiyerinden elde edilen promastigotlardan DNA izolasyonu yapılmış ve ITS-1 bölgesini hedefleyen LITSR ve L5.8S primerleri kullanılarak PZR-RFLP

yöntemi uygulanmıştır (4,5). Elde edilen bantlar *L. tropica*, *L. major* ve *L. infantum/donovani* referans şuşları ile karşılaştırılarak tür tayini yapılmıştır. PZR-RFLP sonucunda olguda lezyona neden olan tür *L. tropica* olarak tiplendirilmiştir (Resim 2). Olguya liposomal amfoterisin B 240 mg 1-5 gün daha sonra 14. ve 21. günlerde 1x1/IV ve sekonder enfeksiyona yönelik ampisilin-sulbaktam 4X2 gr IV/ 10 gün tedavisi başlanılmıştır. Tedavi sonunda lezyonun iyileştiği saptanmıştır (Resim 1).

TARTIŞMA

Leishmaniasise yirmiden fazla *Leishmania* türü sebep olmaktadır (1). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, VL etkenlerinin *L. infantum* ve nadiren *L. tropica*; KL etkenlerinin ise *L. tropica*, *L. major*, *L. infantum* ve *L. donovani* olduğu ortaya konulmuştur (6-8). Bizim çalışmamızda olguların birisinde etken olarak *L. tropica* tespit edilmiştir. Diğer olguda etkenin izole edilmemesinin sebebinin daha önce olgunun tedavi almış olması veya lezyonun birkaç yıldır bulunması nedeniyle kronikleşmesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Etken olan leishmaniasis türünün hızlı bir şekilde belirlenmesinin hastalığın değişen epidemiyolojisinin tespit edilmesinde ve hastalığın önlenmesinde önemli olduğunu düşünmekteyiz.

MKL, hastalığın ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir şeklidir. Genellikle yeni dünyada (Güney Amerika) görülür, eski dünyada ancak import olgular şeklinde görülür. Mukozal tutulum, KL lezyonunun yerleşim yeri ile ilgili olup yaklaşık %5-20'sinde görülebilir. Nazal mukoza en sık etkilenen bölgedir ve diğer mukozal bölgelerin tutulumu nadirdir (9). Dünya Sağlık Örgütü raporunda 2016 yılında, 1,692 yurt dışı kaynaklı KL olgu ve 119 yurt dışı kaynaklı VL olgu bildirimi yapılmıştır (10). Savaş nedeniyle göç ve zorla yerinden edilme, daha önce hiç olgusu olmayan veya çok az olgusu olan ülkelerde leishmaniasis olgularının sayısını artırmaktadır. Türkiye 2016 yılında dünya çapında yurt dışı kaynaklı KL olgularının %90'ından fazlasını bildirmiştir (10). Fakat mukozal tutulumlu KL olgu bildirimleri çok azdır. Literatür taramamızda Ekiz ve ark.'nın (11) Türkiye'de bir mukozal tutulumlu KL olgusu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda her iki olgumuzda da nazal mukoza tutulumu gözlenmiştir. Tanı ve tedavinin gecikmesi nedeniyle mukozal yayılımın olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde mukozal tutulumlu KL olgularının

Resim 1. Olguların tedavi öncesi ve sonrası resimleri

Resim 2. Olguya ait (a) Giemsa boyalı yayma preparatta amastigotlar ve (b) PZR-RFLP sonucu

bildirilmelerinin çok az olduğu görülmektedir, bu olguların bildirilmesinin dermatologlar açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Beş değerli antimon bileşikler çoğu leishmaniasis formunun tedavisinde ilk seçenektir ve etkinliği araştırılan yeni ilaçlar için de altın standart olarak kabul edilirler (12). Tedavide ilk seçenek beş değerli antimon bileşikler olarak önerilmesine rağmen, ilaç sağlanmasında yaşanan zorluklar nedeniyle bizim iki olgumuzda da lipozomal amfoterisin B kullanılmıştır. Amfoterisin B tedavisi ile bir olguda relaps gelişmiş ve beş değerli antimon bileşiği ile tekrar tedavi edilmiştir. Mukozal tutulumlu KL olgularında tedavi sonrası relaps olabileceği düşünülerek takiplerin düzenli ve uzun süre yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Hatay ilinde KL endemiktir. Özellikle Suriye'den gelen göçmenlerde mukozal tutulumlu KL görülebilmektedir. Tedavide ilk seçenek beş değerli antimon bileşikler olmasına rağmen, ilaç sağlanmasında yaşanan zorluklar nedeniyle lipozomal amfoterisin B alternatif olarak kullanılabilmektedir. Mukozal tutulumlu KL tedavisinde amfoterisin B ile nüks görülebileceğinden bu olguların uzun süre takip edilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

BİLGİLENDİRME

Bu çalışma IV. Güney Anadolu Enfeksiyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

TEŞEKKÜR

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazit Bankası'na referans *Leishmania* suşlarının temin edilmesinde sağladıkları katkılardan dolayı teşekkür ederiz.

* Etik

Hasta Onayı: Yazılı hasta onamı çalışmaya katılan olgulardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

** Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.Ç., G.Ç., T.B., T.K., E.Ç., Konsept: M.Ç., G.Ç., T.B., T.K., E.Ç., Dizayn: M.Ç., T.K., E.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.Ç., G.Ç., T.B., T.K., E.Ç., Analiz veya Yorumlama: M.Ç., G.Ç., T.B., T.K., E.Ç., Literatür Arama: M.Ç., G.Ç., T.B., T.K., E.Ç., Yazan: M.Ç., G.Ç., T.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Alan J. Magill. *Leishmania* Species: Visceral (Kala Azar), Cutaneous, and Mucosal leishmaniasis. In: John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 3091-107.
2. Leishmaniasis fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>, accessed May 2020).
3. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Global leishmaniasis surveillance, 2017-2018, and first report on 5 additional indicators 2020;95:265-280.
4. Toz SO, Nasereddin A, Ozbel Y, Ertabaklar H, Culha G, Sevil N, et al. Leishmaniasis in Turkey: molecular characterization of *Leishmania* from human and canine clinical samples. *Trop Med Int Health* 2009; 14: 1401-6.
5. Çulha G, Kaya T, Gülbol Duran G, Urhan Küçük M, Doğramacı AÇ, Tiyekli Çelik D. Mikroskop İncelemesi Negatif Olan Şüpheli Kronik Kutanöz Leishmania Olgularının Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi ile Araştırılması [Investigation of Polymerase Chain Reaction Method in Patients with Suspected Chronic Cutaneous Leishmania of Negative Microscopy]. *Mikrobiyol Bul* 2019; 53: 408-18.
6. Ozbel Y, Turgay N, Ozensoy S, Ozbilgin A, Alkan MZ, Ozel MA, et al. Epidemiology, diagnosis and control of leishmaniasis in the Mediterranean region. *Ann Trop Med Parasitol* 1995; 89(Suppl 1): 89-93.
7. Özbilgin A, Çulha G, Güray MZ, Zeyrek FY, Akyar I, Töz S, et al. Türkiye'de Kutanöz Leishmaniasis Hastalarından Elde Edilen *Leishmania* İzolatlarındaki Farklılıklar ve Bunların Fare Modeline Klinik Yansıması [Diversity of *Leishmania* Strains Isolated from Cutaneous Leishmaniasis Patients in Turkey and its Reflection to Clinics in Mice Model]. *Mikrobiyol Bul* 2020; 54: 429-443.
8. Özbilgin A, Töz S, Harman M, Günaştı Topal S, Uzun S, et al. The current clinical and geographical situation of cutaneous leishmaniasis based on species identification in Turkey. *Acta Trop* 2019; 190: 59-67.
9. Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in Colombia: clinical characteristics. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 49-52.
10. World Health Organization. Weekly epidemiological record. Surveillance of leishmaniasis in the WHO European Region, 2016. 2018; 93: 521-40.
11. Ekiz O, Kahraman ŞŞ, Şen BB, Serarslan G, Rifaioglu EN, Culha G, et al. Mucocutaneous leishmaniasis with marked facial disfigurement. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017; 83: 91-3.
12. Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 158-66.