

MIS-C ve Visseral Leishmaniasis Birlikteliği: Pandemide Diğer Hastalıkların Kliniği Maskelendi mi?

MIS-C and Visceral Leishmaniasis Co-occurrence: Has the Clinic of Other Diseases Masked in the Pandemia?

✉ Merve Kılıç Çil¹, ✉ Metin Çil², ✉ Songül Uzgelir³, ✉ Orkun Tolunay³, ✉ Ümit Çelik¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Adana, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, Adana, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

Cite this article as: Kılıç Çil M, Çil M, Uzgelir S, Tolunay O, Çelik Ü. MIS-C and Visceral Leishmaniasis Co-occurrence: Has the Clinic of Other Diseases Masked in the Pandemia? Türkiye Parazitoloj Derg 2022;46(3):242-5.

Öz

2019 yılının sonunda, Çin’de yeni tespit edilen şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs (COVID)-2 hızla yayılmış ve küresel bir salgına neden olmuştur. COVID-2019 hastalığının nedeni olan ve şiddetli akut solunum yetmezliği tablosu yapabilen virüsün daha sonraki zamanlarda hiperenflamatuvar bir tabloya neden olduğu ve Kawasaki hastalığı benzeri bir klinik oluşturduğu görülmüştür. Multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) olarak adlandırılan bu tabloda çocuklarda ateş, kardiyak tutulum ve döküntü en sık görülen bulgulardır. Patofizyolojisi tam bilinmemekle birlikte en sık nedenin enfeksiyon sonrası immün disregülasyon olduğu düşünülmektedir. Visseral leishmaniasis (VL) ise; *Leishmania infantum* ve daha nadir olarak *Leishmania donovani*’nin etken olduğu bir zoonoz olup benzer klinik tabloya neden olabilmektedir. Bu yazıda; COVID ilişkili MIS-C tanısıyla izlediğimiz ancak MIS-C tedavisiyle kliniğinde yeterli yanıt alınmayan ve ileri tetkikler ile VL tanısı alan bir hasta tartışılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bu makale, literatürdeki ilk MIS-C ve VL birlikteliğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, multisistem enflamatuvar sendrom, visseral leishmaniasis, SARS-CoV-2

ABSTRACT

At the end of 2019, the newly detected severe acute respiratory syndrome-coronavirus (COVID)-2 in China spread rapidly and caused a global epidemic. It has been observed that the virus, which is the cause of COVID-2019 and can cause severe acute respiratory failure, later causes a hyperinflammatory picture and causes a clinical picture similar to Kawasaki disease. Fever, cardiac involvement and rash are the most common findings in this picture, which is called multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). Although its pathophysiology is not fully known yet, the most common cause is thought to be post-infection immune dysregulation. Visceral leishmaniasis (VL) is a zoonosis in which *Leishmania infantum* and rarely *Leishmania donovani* are the agents and can cause a similar clinical picture. In this text; we discussed a patient who was followed up with a diagnosis of COVID-associated MIS-C, but without an adequate response in his clinic with MIS-C treatment, and was diagnosed with VL with further examinations. To our knowledge, this is the first MIS-C and VL co-occurrence in the literature.

Keywords: Child, multisystem inflammatory syndrome, visceral leishmaniasis, SARS-CoV-2

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), tüm dünyaya hızla yayılmış, 440 milyondan fazla kişinin enfekte olmasına ve yaklaşık 5,9 milyon kişinin ölmesine neden olmuştur (1). Çocuklarda COVID-19 genellikle

hafif seyredir. Bununla birlikte, nadir durumlarda çocuklar daha ciddi şekilde etkilenebilmekte ve klinik belirtiler yetişkinlerden farklı olabilir. Nisan 2020’de İngiltere’den gelen raporlarda, çocuklarda Kawasaki hastalığına (KH) benzer bir durumdan bahsedilmiştir. Bu durum, çocuklarda multisistem enflamatuvar



Geliş Tarihi/Received: 05.10.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 14.04.2022

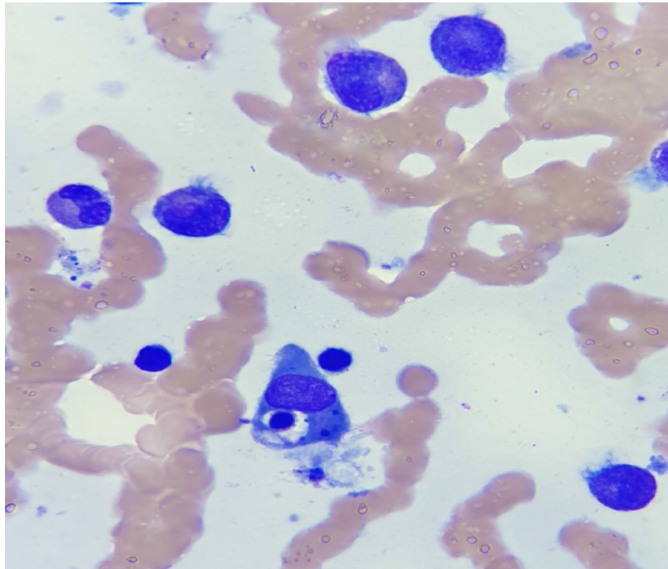
Yazar Adresi/Address for Correspondence: Merve Kılıç Çil, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Adana, Türkiye

Tel/Phone: +90 322 455 90 00 **E-Posta/E-mail:** klcmrwe@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-0924-5739

sendrom (MIS-C) olarak adlandırılır. Visseral leishmaniasis (VL) ise; *Phlebotomus* cinsi sinekler aracılığıyla insanlara bulaşan *L.infantum* ve daha nadir olarak *L. donovani*'nin etken olduğu bir zoonozdur. Türkiye endemik ülkeler arasında bulunur (2). Bu yazıda; MIS-C tanısıyla izlediğimiz ancak MIS-C tedavisiyle kliniğinde yeterli yanıt alınamayan ve ileri tetkikler ile VL tanısı alan bir hastayı tartıştık. Bildiğimiz kadarıyla bu, literatürdeki ilk MIS-C ve VL birlikteliğidir.

OLGU SUNUMU

On iki yaşında bilinen bir hastalığı olmayan erkek hasta; yaklaşık dört gündür olan ateş, halsizlik, ishal ve karın ağrısı şikayetleri ile hastanemize başvurdu. şiddetli akut solunum sendromu (SARS)-COVID-polimeraz zincir reaksiyon (PZR) testi pozitif saptanan hastanın tetkiklerinde pansitopenisi saptanması üzerine ileri tetkik ve tedavi amacı ile çocuk servisine yatırıldı. Toraks tomografisinde infiltrasyonu yoktu. Tetkiklerinde; TORCH, EBV, *Salmonella* ve *Brusella* serolojisi negatifti. COVID-19 ulusal rehberine uygun tedavisi başlandı. Dalak büyüklüğü için yapılan doppler ultrasonografisi (USG) normaldi. Takibinde 4. günde pansitopenisinin derinleşmesi ve splenomegalinin eşlik etmesi üzerine kemik iliği aspirasyonu (KİA) akım sitometri incelemesi normal olarak değerlendirildi. Kemik iliği yayması ışık mikroskop incelemesinde malign infiltrasyon saptanmadı, nadir hemofagositoz izlendi (Şekil 1). Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) açısından tetkikleri yapıldı. Ateşi dirençli olan hastanın tedavisine intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve steroid (2 mg/kg/gün) eklendi. Altıncı gün tetkiklerinde lenfosit 400 μ L, trombosit 45.000 μ L, C-reaktif protein 171 mg/L, D-dimer 12.100 μ g/L ve ferritin 18.000 μ g/L olması nedeni ile hastaya pulse steroid tedavisi başlandı. Dokuzuncu gün tetkiklerinde lökopenisi düzelmeyen D-dimer ve ferritin değerlerinde giderek artış olan hastanın tedavisine; COVID nedeniyle favipravir ve steroid tedavisine yanıt alınamayınca MIS-C açısından anakinra tedavisi (2x50 mg) eklendi. Ekokardiyografi normal olarak değerlendirildi. Hasta, bu duruma sebep olabilecek diğer hastalıklar açısından tekrar değerlendirildi. Hastanın sinek temas öyküsü bulunması,

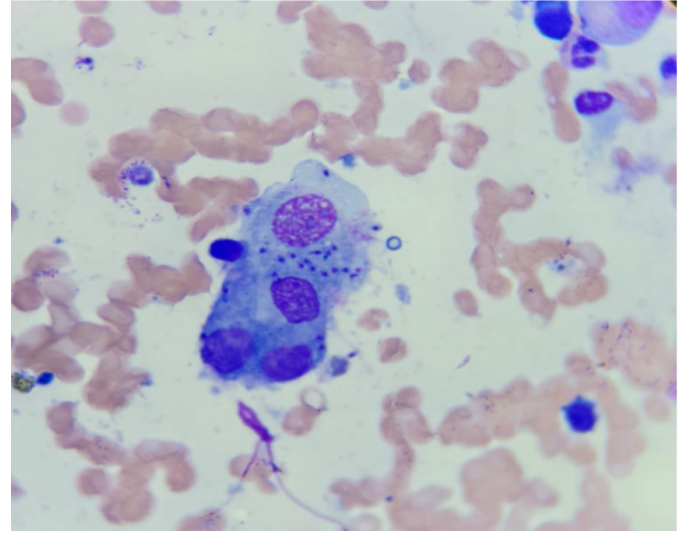


Şekil 1. KİA görüntüsü, hemofagositik hücre
KİA: Kemik iliği aspirasyonu

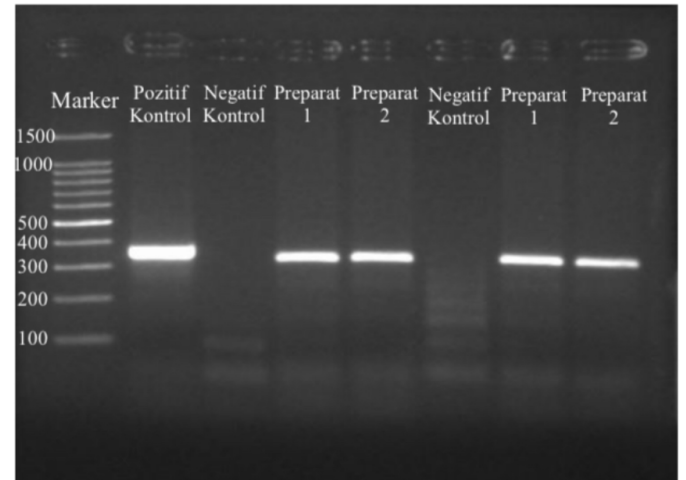
endemik bölgede yaşaması ve splenomegaliyle birlikte dirençli trombositopenisi olması üzerine *Leishmania* enfeksiyonu açısından tetkik edildi. *Leishmania* RK 39 hızlı test sonucu pozitif saptandı. Hastanın kemik iliği preparatlarından bakılan *Leishmania* PZR testinin de pozitif gelmesi üzerine hastanın KİA preparatları tekrar boyatıldı, sadece bir alanda fagosite etmiş hücrenin içinde amastigotlar gözlemlendi (Şekil 2, 3). Hastaya lipozomal amfoterisin B intravenöz tedavisi 3 mg/kg/doz olacak şekilde başlandı. MIS-C tanısı da olan hastanın anakinra tedavi dozu 2x100 mg'ye artırıldı. Lipozomal amfoterisin B tedavisi ile hastanın ateşi ve splenomegalisi geriledi. Laboratuvar tetkiklerinde belirgin düzelme gözlemlendi (Şekil 4). Hasta klinik düzelme sağlandıktan sonra aspirin ve steroid azaltma planı ile taburcu edildi. Birinci ve ikinci ay poliklinik kontrollerinde görülen hastanın kan tetkikleri normal, splenomegalisi yoktu.

TARTIŞMA

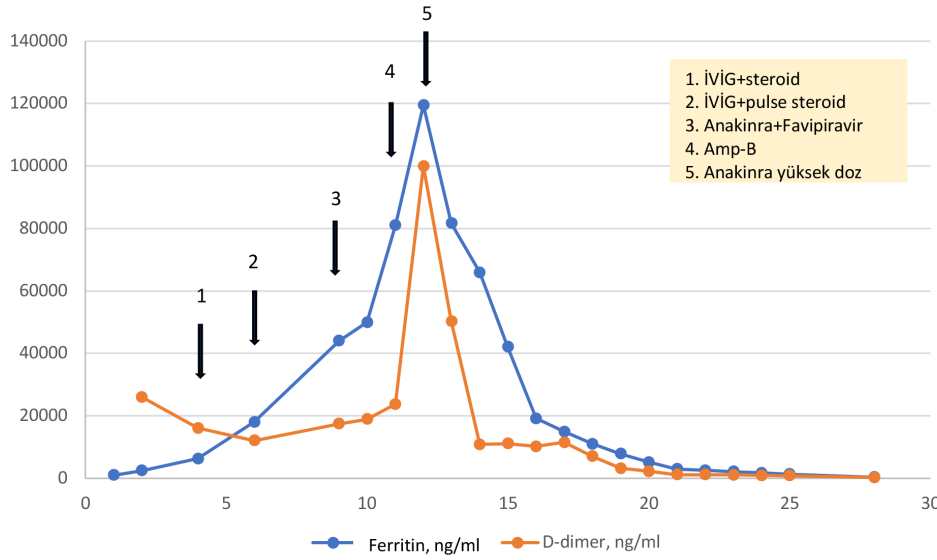
COVID-19, 2019 yılı Aralık ayında Çin'den başlayarak tüm dünyaya hızla yayılmış ve global epidemiyeye sebep olmuştur (1).



Şekil 2. KİA görüntüsü, amastigotlar
KİA: Kemik iliği aspirasyonu



Şekil 3. *Leishmania* PZR (+) liği
PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu



Şekil 4. Verilen tedavilere göre D-dimer ve ferritin yanıtı

Ülkemizde ilk COVID-19 olgusu 11 Mart 2020'de saptanmıştır (3). On sekiz yaş altı çocuklarda COVID-19 tanısı %13-18 civarındır. En sık etkilenen yaş 14-17 yaştr (4). Erişkinlere göre daha hafif klinik gösteren çocuklarda, enfeksiyonun en sık semptomları ateş, öksürük ve dispnedir. Laboratuvar bulgularında ise; lenfopeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, LDH yüksekliği, enflamasyon belirteçlerinde yükselme ve D-dimer yüksekliği tespit edilebilir (5,6). Hastamıza, yüksek ateş ve halsizlik belirtilerine eşlik eden pansitopeni tablosu olması sebebi ile gönderilen SARS-CoV-PZR testinin pozitif gelmesi sonucu tedavi başlandı (3). Dalak büyüklüğü eşlik etmesi üzerine malignite ve venöz tromboz ekartasyonu için KİA ve Doppler USG yapıldı, spesifik bulgu elde edilemedi. Hastanın kemik iliği incelemesinde malignite gözlenmedi, bir adet hemofagositoza rastlandı (Şekil 1). Dördüncü gün takiplerinde karın ağrısı başlayan, ateşleri düşmeyen ve özellikle enflamasyon belirteçlerinde artma olan hastanın Dünya Sağlık Örgütü MIS-C kriterlerine uyması sebebiyle tedavisine steroid ve İVIG eklendi (7).

Hastamızın 9. gün kontrol tetkiklerinde pansitopenisi olup, ferritin 44.000 ng/mL, fibrinojen 86 mg/dL, trigliserid 196 mg, karaciğer enzimleri yüksek ve dirençli ateşleri devam ediyordu. Önceki KİA materyalinde nadir hemofagositoz tariflenen hasta sekonder hemofagositoz nedenleri araştırılmak üzere tekrar değerlendirildi. MIS-C, KH ve sekonder hemofagositik lenfositosis (SHLH)/MAS arasındaki benzerlikler, patogenezele ilgili hipotezlerin yapılmasına izin vermekle beraber bazen karmaşıklığa yol açabilir (8). MAS, özellikle romatolojik hastalıklar zemininde gelişir. Ayrıca çeşitli enfeksiyon ve malignite durumlarında da görülebilir. KH zemininde gelişen MAS literatürde yeterince tariflenmiştir (9-11). Tüm bu bulgulardan yola çıkarak; COVID-19 PZR ve immünglobulin G pozitifliği olan hastamızda gastrointestinal semptomlar başta olmak üzere MIS-C bulguları ile mevcut laboratuvar ve kemik iliği bulguları sonucu MAS geliştiği düşünüldü. SHLH alta yatan patoloji sonucunda tetiklenen, şiddetli ve kontrolsüz bir hiperenflamatuvar reaksiyonun sonucudur. Çoğu durumda enfeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenir. Literatüre bakıldığında; etkenler arasında en sık viral etkenler bulunur. Fakat maligniteler, bakteriler, mantarlar ve protozoalar gibi daha birçok etken

sekonder HLH sebebi olabilir. Leishmania ise SHLH'nin sık etkenlerinden birisidir (12-14). Hastamızda SHLH sebebi olabilecek tüm viral ve bakteriyel serolojiler negatif sonuçlandı. Uygulanan tüm tedavilere beklenen yanıt olmayan hastada sinek temas öyküsü ve endemik bölgede yaşaması sebebi ile Leishmania için yapılan RK 39 hızlı test ve KİA preparatından yapılan PZR çalışması pozitif sonuçlandı (Şekil 3).

VL, *Phlebotomus* cinsi sinekler aracılığıyla insanlara bulaşan ve tedavi edilmez ise yaşamı tehdit edebilen bir zoonozdur. Tipik klinik bulguları ateş, pansitopeni, organomegali ve enflamasyon belirteçlerinde yükselmez (15). Tanısal yaklaşım, parazit ile enfekte dokudan hazırlanan preparatın ışık mikroskopisinde incelenmesi, *in vitro* kültürde üretme ve moleküler çalışmalar ile olur. Tedavi sistemiktir ve en iyi tedavi seçeneği lipozomal amfoterisin B'dir. Bu sebeple hastamıza lipozomal amfoterisin B tedavisi eklendi. Hastamızda birlikteliği görülen MIS-C ve VL sebepli SHLH klinikte kötüleşmeye sebep olmuş, fakat yeterli ve uygun tedaviler ile tam düzelme sağlanmıştır.

SONUÇ

COVID-19, tüm dünyayı olduğu gibi ülkemizi de çok yakından etkilemiştir. Hastalık ve etkenle ilgili bilinenden daha fazla bilinmeyen olması, biz hekimleri olası her durumun altından bu hastalığı düşünmemize sevk etmektedir. Bu durum bazen gerekli olmakla birlikte bazen de benzer kliniği yapacak diğer hastalıkların gözden kaçmasına sebep olabilir. Hastamız tüm klinik ve laboratuvar parametreleri ile MIS-C zemininde gelişen MAS ile uyumlu olup tedavisi düzenlenmiş fakat istenilen yanıt alınmayınca yapılan ileri incelemelerde Leishmania tespit edilmiştir. Bizim hastamızda olduğu gibi özellikle çoğu hastalıkta olabilecek ateş, sitopeni, enflamasyon belirteçlerinde artma ve organomegali durumlarında, her ülkenin kendi gerçekleri ile örtüşen endemik hastalıkları da muhakkak akılda tutulmalıdır.

*Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

***Yazarlık Katkıları**

Konsept: M.K.Ç., Ü.Ç., Dizayn: O.T., Veri Toplama veya İşleme: S.U., Analiz veya Yorumlama: O.T., Ü.Ç., Literatür Arama: M.Ç., Yazan: M.K.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: URL: <https://covid19.who.int><https://covid19.who.int/>
2. Sirekbasan S, Polat E. A Retrospective Study of Cutaneous and Visceral Leishmaniasis in Istanbul, Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2021; 15: 595-9.
3. Günlük COVID-19 Aşı Tablosu. Erişim adresi: URL: <https://covid19.saglik.gov.tr>
4. Leidman E, Duca LM, Omura JD, Proia K, Stephens JW, Sauber-Schatz EK. COVID-19 Trends Among Persons Aged 0-24 Years - United States, March 1-December 12, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 88-94.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Available from: URL: <https://www.cdc.gov/>
6. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1029-46.
7. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: Scientific Brief 2020.
8. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)* 2020; 7: 69.
9. Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL. Hemophagocytic syndrome after Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 663-6.
10. Ohga S, Ooshima A, Fukushige J, Ueda K. Histiocytic haemophagocytosis in a patient with Kawasaki disease: changes in the hypercytokinaemic state. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 539-41.
11. Suresh N, Sankar J. Macrophage activation syndrome: a rare complication of incomplete Kawasaki disease. *Ann Trop Paediatr* 2010; 30: 61-4.
12. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
13. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 605-11.
14. Carvalho FHG, Lula JF, Teles LF, Caldeira AP, Carvalho SFG. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to visceral leishmaniasis in an endemic area in the north of Minas Gerais, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020; 53: e20190491.
15. Arik Yılmaz E, Tanir G, Tuygun N, Taylan Ozkan A. Visceral leishmaniasis in 13 pediatric patients in Turkey: treatment experience. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2009; 33: 259-62.