

*Prikaz bolesnika/
Case reports*

MIJELOPROLIFERATIVNI SINDROM ILI
KALA-AZAR?

MYELOPROLIFERATIVE SYNDROME OR
KALA-AZAR?

Correspondence to:

Dr Vera Uzurov-Dinić,
Klinika za hematologiju,
Klinički centar Vojvodine,
Hajduk Veljkova 1,
e-mail: diverica@gmail.com

Danijela Agić¹, Vera Uzurov - Dinić¹, Dušan Lalošević^{2*},
Nenad Šolajić^{2**}, Aleksandar Savić¹, Vesna Lalošević³,
Jovana Jovanović⁴

¹ Medicinski fakultet i Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

¹ Klinika za hematologiju

² Centar za patologiju * Pasterov zavod Novi Sad.

** Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica.

⁴ Klinika za infektivne bolesti

³ Poljoprivredni fakultet Novi Sad, Departman za veterinarsku medicinu

Ključne reči

Visceralna lišmanioza, Srbija, Egipat,
kostna srž, biopsija.

Key words

Visceral leishmaniasis, Serbia, Egypt,
bone marrow, biopsy.

Sažetak

U diferencijalnoj dijagnostici mijelo- i limfoproliferativnog sindroma visceralna lišmanioza, kao retka bolest u Srbiji, može biti lako zamenjena sa drugim hroničnim bolestima praćenim temperaturom. Naš pacijent je muškarac od 51 godine sa temperaturom, splenomegalijom, gubitkom 25 kilograma telesne mase tokom više meseci, primljen u Hematološku dnevnu bolnicu u Novom Sadu kao suspektan na limfoproliferativnu bolest. Slezina je bila uvećana do 19cm na ultrazvučnom pregledu. Laboratorijski testovi su pokazali anemiju srednjeg stepena, relativnu limfocitozu i hipergamaglobulinemiju (48,9 g/l). Inicijalno, biopsija kostne srži opisana je kao mijeloproliferativni sindrom. Međutim, na reviziji slučaja u punkciji kostne srži neočekivano je nađen mali broj amastigota *Leishmania*, kao i u biopsiji. Terapija je dovela do potpunog oporavka. Lišmanioza mora biti uključena u diferencijalnu dijagnostiku nejasnih febrilnih stanja, ako pacijent ima u anamnezi putovanje u endemske krajeve. Naš pacijent predstavlja importovan slučaj visceralne lišmanioze u Srbiju iz Egipta.

UVOD

Pacijenti sa „nejasnim febrilnim stanjem” predstavljaju ozbiljan dijagnostički problem, često frustrirajući i za bolesnika i za lekara. Polipragmazija u primeni antibiotika koja zatim usledi, često dovodi do kliničkog poboljšanja i bez postavljanja specifične dijagnoze. Ukoliko se ne postigne efekat, kod dugotrajnog toka ovih stanja, mora se uzeti u obzir i klonalna hematološka bolest koja kompromituje imuni status obolelog i dovodi do raznih interkurentnih infekcija. U jednoj nedavnoj studiji kod serije od 185 ovakvih pedijatrijskih pacijenata sa Klinike za majku i dete iz Beograda, kod 30% uopšte nije nađen uzrok, a petoro je letalno završilo, jedan sa visceralnom lišmaniozom, dva sa virusnim hemofagocitnim sindromom i dva sa neutvrđenim uzrokom.⁽¹⁾ Etiologija nejasnog febrilnog stanja u adultnoj populaciji ostaje nerazjašnjena u 2,5 - 12 % bolesnika.⁽²⁾ Dijagnostički postupci kod svakog bolesnika treba da su zasnovani na detaljnoj anamnezi, fizičkom pregledu i epidemiološkim podacima.

U Srbiji je ranije nalažena visceralna lišmanioza kod glodara i pasa, a retko i kod ljudi.⁽³⁾ U Kliničkom centru i Institutu za decu i omladinu Vojvodine u periodu 1994 - 2007. godine visceralna lišmanioza je dijagnostikovana u 7 slučajeva, kod troje dece i 4 odrasle osobe.^(4, 5, 6) Na Mediteranu se smatra da je glavni uzročnik visceralne lišmanioze *Leishmania infantum*. Na Infektivnoj klinici u Beogradu u periodu 2001-2007. otkriveno je 22 slučaja inficirana uglavnom u Crnoj Gori.⁽⁷⁾ Rezervoari infekcije mogu biti glodari, psi pa čak i mačke, dok su vektori flebotomusi.^(8, 9) Kod mačaka je visceralna lišmanioza izazvana sa *Leishmania infantum* nađena u Portugaliji, Španiji, Francuskoj i Italiji.⁽¹⁰⁾ Nedavno je na Sinaju dokazana lisica kao nosilac mukokutane lišmanioze koju izaziva *L. Major*,⁽¹¹⁾ a u Srbiji kod 6,9% šakala nađena je infekcija lišmanijama polimeraza reakcijom.⁽¹²⁾

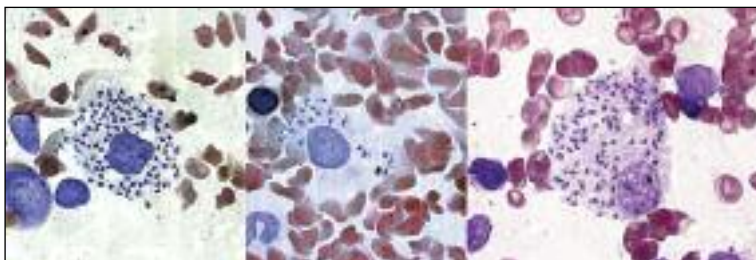
Inzimosimo dijagnostičke dileme kod pacijenta sa „nejasnim febrilnim stanjem” koje su trajale oko devet meseci, suspektne na hematološku klonalnu bolest sa stalnim poste-

penim pogoršanjem, dok nismo došli do konačne dijagnoze visceralne lišmanioze (kala-azar) i specifične terapije koja je dovela do izlječenja.

Prikaz slučaja

Bolesnik muškog pola star 51 godinu, primljen je 26. januara 2006. godine u Hematološku dnevnu bolnicu sa simptomima slabosti, malaksalosti, povremenim vrtoglavicama, lakim zamaranjem, povremenom temperaturom, obično uveče, do 38 stepeni, praćene obilnim preznojavanjem, jezom i groznicom. Izgubio oko 25 kilograma. Tegobe traju unazad oko pet meseci, sa postepenim pogoršanjem. Tokom poslednjih meseci lečen je od adenovirusne infekcije sa plućnom simptomatologijom, bez značajnog uspeha. Oseća pritisak sa leve strane u abdomenu, utvrđena je splenomegalija palpabilna za 3cm ispod levog rebarnog luka. Laboratorijski nalazi pokazali su anemiju lakog stepena, leukocita $4,7 \times 10^9/l$; eritrocita $3,9 \times 10^{12}/l$; hemoglobina $118g/l$, hematokrit $0,32 l/l$; trombocita $171 \times 10^9/l$. U diferencijalnoj krvnoj slici nađena je relativna limfocitoza od 51%, sa pojavom krupnih limfocita sa azurofilnim granulama. Na osnovu ovih podataka postavljena je radna dijagnoza splenomegalije suspektne na limfoproliferativni sindrom sa bicitopenijom. Sternalna punkcija je urađena 25. januara 2006. i nađen je povećan broj limfocita od 42%, te je zakazana biopsija kostne srži, sa radnom dijagnozom limfoproliferativnog sindroma. Tada je imao leukocita $3,2 \times 10^9/l$; eritrocita $4,1 \times 10^{12}/l$; hemoglobina $114g/l$; hematokrit $0,33 l/l$; trombocita $156 \times 10^9/l$.

Sedmog februara urađena je i biopsija kostne srži. Nađena je hipercelularna kostna srž uz masivnu proliferaciju pre svega granulocitne loze i opisanu kliničku sliku, te je biopsija shvaćena kao mijeloproliferativni sindrom. Kako je klinički nađena splenomegalija i limfocitoza, što se nije uklapalo u mijeloproliferativni sindrom, urađena je revizija patohistološkog i citološkog nalaza.



Slika 1. Makrofagi sa brojnim amastigotima lišmanije u sternalnom punktatu pacijenta.

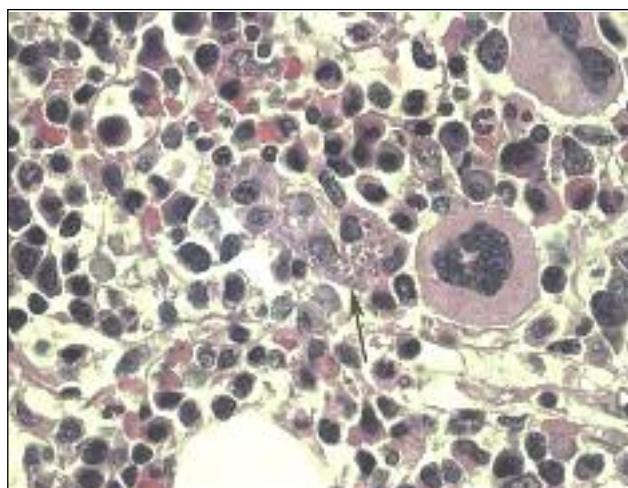
Mijeloproliferativni sindrom je isključen kada su u citološkom razmazu kostne srži bojenom po Giemsa-i, nađeni su makrofagi sa amastigotima lišmanija tipičnim za dijagnozu visceralne lišmanioze - kala-azara (slika 1). Naknadno su i u biopsiji nađeni paraziti, te je 6. marta 2006. pacijent upućen na Kliniku za infektivne bolesti radi sprovođenja specifične terapije.

Na prijemu na Klinici za infektivne bolesti, nađene su još niže vrednosti u krvnoj slici, leukocita $2,9 \times 10^9/l$; eritrocita $3,6 \times 10^{12}/l$; hemoglobina $9,1g/l$; hematokrit $0,29 l/l$, trombocita $182 \times 10^9/l$. Sedimentacija je nađena od $98/122mm$ a gama-globulini $48,9g/l$. Lečen je prvo alopurinolom, a zatim preparatom soli antimona, meglumin-antimonatom i.m.

(Glucantime ampule) tokom 28 dana. Nakon specifične terapije koju je dobro podneo, posle dva meseca vrednosti krvne slike na otpustu bile su: leukocita $10,9 \times 10^9/l$; eritrocita $4,57 \times 10^{12}/l$; hemoglobin $138g/l$; trombociti $221 \times 10^9/l$; sedimentacija $42/79 mm$; gama-globulini $34,9g/l$. Ultrazvukom je nađen najveći promer slezine mesec dana posle početka terapije, od 19 cm, a na otpustu $13,5 cm$, što je približno granici normale ($12 cm$).

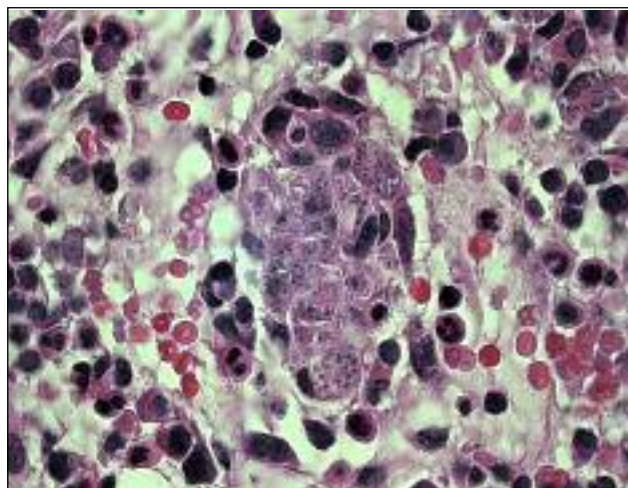
Patohistološki nalaz

Biopsijom spine ilijake posterior superior dobijen je reprezentativni uzorak za patohistološki pregled. Koštane trabekule su nađene pravilne, fibroza medularnih prostora je bila lakog stepena, I/II. Celularnost medularnih prostora bila je jako povećana, preko 90%, sa jako smanjenim brojem steatocita (slika 2). Arhitektonika hematopoeznog tkiva bila je narušena proliferacijom prvenstveno granulocitne loze kod koje su bili umnoženi i proliferativni i maturacioni odeljak sa najviše mijelocita pa do segmentovanih granulocita. Eritrocitna loza bila je grupisana u krupne i dobro definisane



Slika 2. Biopsija kostne srži pacijenta, hipercelularnost daju najviše mijelociti, makrofag sa intracelularnim lišmanijama u vidu sitnih granulacija označen strelicom, hematoksilin-eozin, imerzija.

Slika 3. Grupisani makrofagi u vidu granuloma, u citoplazmi vidljive lišmanije, hematoksilin-eozin, imerzija.



kolonije, dok su megakariociti bili neravnomerno raspoređeni, 0 do 4 po vidnom polju i pojedini hiperlobuliranih jedara. Plazmociti su nađeni difuzno raspoređeni do 10% od celokupne celularnosti. Revizijom patohistološkog nalaza i u njemu su nađeni pojedinačni (slika 2) i grupisani u granulomske strukture (slika 3) makrofagi sa intracelularno smeštenim sitnim amastigotima lišmanije odgovarajuće za visceralnu lišmaniozu.

DISKUSIJA

Visceralna lišmanioza predstavlja obligatnu intracelularnu protozoarnu bolest. Oblici koji se nalaze u sisarima, promastigoti i amastigoti, ulaze u makrofage i u njima uspevaju da prežive. Izgleda da neutrofilu imaju ulogu trojanskog konja kod fagocitoze lišmanija, a strategija preživljavanja u makrofagima je pomoću antigenske mimikrije izazvane proapoptotičkim proteinima.⁽¹³⁾

Kod našeg pacijenta od početka bolesti do konačnog postavljanja dijagnoze visceralne lišmanioze proteklo je oko devet meseci. Neočekivana parazitoza u našim krajevima i težina kliničke slike doveli su do lutanja u dijagnostičkoj proceduri. Podatak da je bolesnik putovao u krajeve gde je

visceralna lišmanioza endemska, nije u početku uzet u obzir da bi pravilno usmerio dijagnostiku. Naš bolesnik putovao je u Egipat, gde je poznata ovakva klasična klinička slika kala-azara sa splenomegalijom.⁽¹⁴⁾

Veličina nađenih lišmanija bila je vrlo mala i u jednom makrofagu nađeno ih je oko 90.

Relativno mali broj limfocita i naročito plazmocita, a suprotno očekivanju za kala-azar, reaktivno umnožavanje najviše proliferativnog odeljka granulocitne loze, maskirali su histološku sliku i još jednom ukazali na potrebu pažljivog i dugotrajnog mikroskopskog pregleda kako citološkog tako i biopsijskog uzorka bolestičkog materijala.

U cilju sigurnije dijagnostike kod „nejasnih febrilnih stanja” koja često prate mijelo- i limfoproliferativni sindrom, korisno bi bilo imati savremene serološke testove i za lišmaniozu, kao što je PCR tehnika, koja je mnogo senzitivnija i specifičnija nego tradicionalni dijagnostički testovi. Međutim, kako postoje granični i nespecifični nalazi kod svih seroloških analiza, morfološku dijagnozu na osnovu pažljive analize biopsijskog materijala smatramo najsigurnijom u dijagnostici ove kod nas vrlo retke parazitoze.

Abstract

Visceral leishmaniasis is a rare disease in Serbia and the infection can be easily mistaken for other chronic disease with fever. A 51-year-old male patient with fever, splenomegaly, weighing loss up to 25 kg for a few months, was admitted to the Hematology Clinic in Novi Sad, as case suspected on lymphoproliferative syndrome. The spleen was enlarged to 19cm as measured by sonography. Laboratory tests revealed moderate bicytopenia, relative lymphocytosis and hypergammaglobulinaemia (48,9 g/l). On the first examination bone marrow biopsy was described as myeloproliferative syndrome. On the revision of case, bone marrow puncture unexpectedly revealed a small number of Leishmania amastigotes, and bone marrow biopsy too. Therapy resulted in a full recovery. Leishmaniasis should be included in the differential diagnosis of unclear disease with fever if there is a suggestive travel history into an endemic area, like our patient with imported leishmaniasis in Serbia from Egypt.

LITERATURA

1. Pašić S, Minić A, Djurić P, Micić D, Kuzmanović M, Sarjanović L, Marković M. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr.* 2006;95(4):463-6.
2. Gelfand JA, Dinarello CA. Fever of unknown origin. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed., F. Braunwald et al. (eds) McGraw-Hill, 1998, 780-785.
3. Petrović Z. Epidemiologija kala-azara u Srbiji. Institut za medicinska istraživanja Beograd, 1980.
4. Kačanski N, Konstantinidis N, Uzurov V, Kolarović J, Krstić R, Vislavski M, Radovanov D. Lajšmanioza - retko oboljenje u hematološkoj praksi. XII Hematološki dani, Beograd, oktobar 2004, *Bilt Hematol* 2004, 32(1-2):36, pp. 84.
5. Knezević K, Turkulov V, Čelanović M. [Leishmaniasis: case report] *Med Pregl.* 1998;51(11-12):551-3.
6. Belić A, Pejin D, Stefanović N, Spasojević J, Durković D. [Hematologic characteristics of leishmaniasis] *Med Pregl.* 2000;53(1-2):89-91.
7. Dakic ZD, Pelemis MR, Stevanovic GD, Poluga JL, Lavadinovic LS, Milosevic IS, et al. Epidemiology and diagnostics of visceral leishmaniasis in Serbia. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(12):1173-6.
8. Morsy TA. Visceral leishmaniasis with special reference to Egypt (review and comment). *J Egypt Soc Parasitol.* 1997;27(2):373-96.
9. Morsy TA. Cutaneous leishmaniasis in Egypt (review and comment). *J Egypt Soc Parasitol.* 1996;26(1):105-30.
10. Mancianti F. [Feline leishmaniasis: what's the epidemiological role of the cat?] *Parassitologia.* 2004;46(1-2):203-6.
11. Morsy TA, Saleh WA, Ismail MA. The red fox, *Vulpes v. aegyptiaca*, a new host of leishmania major in Sinai Peninsula. *J Egypt Soc Parasitol.* 2002;32(3):737-43.
12. Čirović D, Chochlaklakis D, Tomanović S, Sukara R, Penezić A, Tselentis Y, Psaroulaki A. Presence of Leishmania and Brucella species in the golden jackal *Canis aureus* in Serbia. *Biomed Res Int.* 2014;2014:728516.
13. van Zandbergen G, Bollinger A, Wenzel A, Kanhawi S, Voll R, Klinger M, Müller A, Hölscher C, Herrmann M, Sacks D, Solbach W, Laskay T. Leishmania disease development depends on the presence of apoptotic promastigotes in the virulent inoculum. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(37):13837-42.
14. el Mahdy A, Morsy TA, Youssef MS, el Shazly AM, Hammada NE. Visceral leishmaniasis among hypersplenic patients in Dakahlia Governorate, Egypt. *J Egypt Soc Parasitol.* 1993;23(2):563-77.

■ Rad je primljen 07.04.2015. Prihvaćen 15.04.2015.