

Bağıışıklık Sistemi Baskılanmamış Bir Olguda Gelişen Kriptokok Menenjitisi

Cryptococcal Meningitis in an Immunocompetent Case

Dr. Abdullah YILMAZ,^a
Dr. Fatma KACAR,^b
Dr. Adem ZORA,^b
Dr. Nejdet GENÇ^a

^aEnfeksiyon Hastalıkları AD,
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
^bEnfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Konya

Geliş Tarihi/Received: 11.05.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 18.10.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Abdullah YILMAZ
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
Dr.AbdullahYilmaz42@hotmail.com

ÖZET Kriptokok menenjitisi, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış [organ nakli yapılan hastalar, kanser hastaları ve edinsel immün yetmezlik sendromlu (AIDS)] hastalarda görülmektedir. Nadir de olsa, literatürde bağışıklık sistemi baskılanmamış kişilerde gelişmiş kriptokok menenjitisi olguları bildirilmiştir. Bu makalede sunulan olgu, öncesinde immünkompetan olan 25 yaşındaki bir erkek hastadır. Menenjitin klasik klinik ve muayene bulguları görülen olgunun tanısı beyin omurilik sıvısının (BOS) mikrobiyolojik analizi ile yapıldı. Metilen mavisi ile yapılan BOS incelemesinde heterojen büyüklük dağılımına sahip kapsüllü maya hücreleri tespit edildi. BOS'ta *Cryptococcus* antijen (CRAG) testi negatifti, fakat kültürde *C. neoformans* üretili. Olgunun tedavisine klasik amfoterisin-B ile başlandı, gelişen ilaç reaksiyonu sonucu tedavi lipozomal amfoterisin-B ile üç haftaya tamamlandı ve hasta sekelsiz olarak taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: *Cryptococcus neoformans*; bağışıklık yeterliliği; menenjit, kriptokokkal; amfoterisin B

ABSTRACT Cryptococcal meningitis usually appears in immunosuppressed patients [organ transplant receivers, in patients with malignancies and in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)]. Cryptococcal meningitis in the immunocompetent hosts has been reported rarely in the literature. This paper represents a case of cryptococcal meningitis in a previously healthy 25-year-old man. The case had the classical clinical and examination findings of meningitis, therefore, the microbiological analysis of the cerebrospinal fluid (CSF) was rather useful in the differential diagnosis. We detected capsulated yeast cells in the analysis of CSF with methylene blue. The CSF *Cryptococcus* antigen (CRAG) test result was negative, but we were able to grow and detect *Cryptococcus neoformans* on culture. The patient received classical amphotericin-B therapy at the beginning, but due to a drug reaction we changed it with the liposomal amphotericin-B, and after 21 days of therapy the patient was discharged without any sequelae.

Key Words: *Cryptococcus neoformans*; immunocompetence; meningitis, cryptococcal; amphotericin B

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(4):1006-10

Kriptokok menenjitisi, kapsüllü bir maya mantarı olan *Cryptococcus neoformans*'ın neden olduğu bir enfeksiyondur. Bu etken sağlıklı insanlarda da hastalık nedeni olabilir, ancak daha çok bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyona neden olur. Kriptokok enfeksiyonlarına 1980'li yıllara kadar kanser, organ transplant alıcısı ve kortikosteroid tedavisi gören hastalarda sporadik olarak rastlanmaktaydı. Son zamanlarda ise AIDS'li hastalarda en sık ölüm nedenleri arasında görülmektedir.^{1,3}

Cryptococcus neoformans, dünyanın her yerinde bulunabilen kapsüllü bir maya mantarıdır. Güvercin başta olmak üzere papağan ve kanarya gibi kuş dışkılarıyla kirlenmiş toprak en önemli kaynaktır.^{4,5} Etken genellikle solunum yoluyla alınır. Akciğerlerden kan yoluyla vücuda yayılır ve sistemleri tutar.

Klinik olarak en sık menenjit ve meningoensefalit şeklinde görülür ve ölüme neden olabilir. Kriptokokkoz bağışıklık sistemi baskılanmamış hastalarda ise çok nadir görülmektedir.^{6,7}

Bu makalede, akut bir seyir gösteren ve tedaviye iyi yanıt vererek sekelsiz iyileşen bir kriptokok menenjiti olgusu sunulmuştur. Olgu, bağışıklık sistemi bozulmamış genç bir hastada akut olarak meydana gelmesi ve kriptokok menenjitinin Türkiye’de nadir görülmemesi nedeni ile sunulmaya değer bulunmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi beş yaşında erkek hasta; ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri nedeniyle acil servise getirilmiş. Şuuru açık olan hastanın **fizik muayenesinde**: Arteriyel tansiyon 110/70 mmHg, nabız 80/dk, aksiller ateş 37.4 °C tespit edilmişti. Farenksi hafif hiperemikti. Solunum sesleri kaba ve yer yer ronküsleri mevcuttu. Dolaşım ve sindirim sistemine ait muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. **Sinir sistemi muayenesinde**; ense sertliği, kerning ve brudzenski gibi meningeal irritasyon bulguları pozitif, babinski negatifti ve motor defisiti yoktu.

Yaklaşık olarak beş gün önce geçirdiği kabakulak enfeksiyonu dışında öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde: Lökosit 12 700/mm³, hemoglobin 14.7 g/dL, Htc %43.7, trombosit 165 000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 28 mm/saat, CRP 145 mg/dL olup periferik yayma bulguları ve idrar incelemesi normaldi. İlk amilaz değeri 650 U/L, olan hastanın bir hafta sonraki kontrolündeki amilaz değeri 80 U/L idi. Diğer biyokimyasal değerleri normaldi. Akciğer grafisi normal olarak saptandı.

Serumda; IgA 151, IgG 669, IgM 63 mg/dL, anti-HIV negatifti. Brusella tüp aglütinasyon ve Brusella capture testleri negatifti.

İlk yapılan lomber ponksiyonda (LP) elde edilen BOS bulguları; BOS, basıncı hafif artmış ve renksizdi. BOS içerisinde kar taneleri şeklinde makroskopik partiküller vardı ve bu görüntü yeni steril bir tüpün kullanımı ile değişmedi. BOS hücre sayımında 120/mm³ tespit edildi ve bunların yaklaşık %83’ü lenfosit ve %17’si polimorfonükleer lökosit idi.

BOS glukoza 69 mg/dL, eş zamanlı serum glukozu 149 mg/dL olarak tespit edildi, protein 65 mg/dL, klor 105 mmol/L idi; Gram boyamada mikro-organizma görülmedi. Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyası ile aside dirençli basil (ARB) görülmedi. Metilen mavisi (çini mürekkebi temin edilemediğinden) ile yapılan boyamada her sahada 3-10 arasında değişen ve yer yer heterojen büyüklük dağılımına sahip *C. neoformans*’a benzer kapsüllü maya hücreleri tespit edildi.

BOS ile yapılan Brucella Wright Testi negatif olarak tespit edildi. BOS’ta CRAG testi sonucu da negatif olarak geldi, fakat BOS kültüründe *C. neoformans* üretildi. Beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve beyin magnetik rezonans (MR) incelemeleri normaldi.

Bir hafta sonra yapılan LP’de elde edilen BOS bulguları; BOS basıncı normal, glukoz 73 mg/dL, eş zamanlı serum glukozu 144 mg/dL, protein 45 mg/dL, klor 124 Mmol/L, hücre sayımı 33/mm³ (%100 lenfosit) idi. BOS’tan yapılan Löwenstein Jensen besiyeri ekiminde *Mycobacterium tuberculosis* üremedi.

Antifungal tedavinin ikinci haftasında ve tedavi sonundaki BOS bulguları sırasıyla: Glukoz 64/64 mg/dL, eş zamanlı serum glukozu 111/94 mg/dL, protein 31/41 mg/dL, klor 119/118 Mmol/L, hücre sayısı 11/11 mm³ olup, lenfositlerden oluşuyordu.

Tüm LP’lerin BOS bulguları Tablo 1’de gösterildi.

Başlangıç BOS incelemesinde hücre sayısı ve hafif protein yüksekliği ve şeker oranının düşük

TABLO 1: Kriptokok menenjitli hastanın BOS bulguları.

	Başlangıç	7. gün	15. gün	22. gün
Basınç	Artmış	Normal	Normal	Normal
Görünüm	Berrak-Partiküllü	Berrak	Berrak	Berrak
Renk	Renksiz	Renksiz	Renksiz	Renksiz
Hücre sayısı	120/mm ³	33/mm ³	11/mm ³	11/mm ³
Hücre tipi	%83 lenfosit	%100 lenfosit	%100 lenfosit	%100 lenfosit
Protein	65 mg/dL	45 mg/dL	31 mg/dL	41 mg/dL
Glukoz BOS/Kan	69/149 mg/dL	73/144 mg/dL	64/111 mg/dL	64/94 mg/dL
Klorür	119 Mmol/l	124 Mmol/l	121 Mmol/l	118 Mmol/l
BOS Kültür	Üreme yok	C. neoformans	Üreme yok	bakılmadı
BOS ARB	negatif	negatif	bakılmadı	bakılmadı
BOS Brucella Wright Testi	negatif	-	-	-
CRAG Testi	bakılmadı	negatif	bakılmadı	bakılmadı

saptanması, gram boyamada bir bakteri ve EZN boyamasında da herhangi aside dirençli bakteri (ARB) tespit edilememesi bizi pürülan menenjit ve tüberküloz menenjitten uzaklaştırdı. Hastanın beş gün önce geçirdiği kabakulak enfeksiyonu bizim ön tanımımızın aslında aseptik menenjit lehine olmasına neden olurken, metilen mavisi boyamasında gördüğümüz *C. neoformans*'a benzer kapsüllü maya hücreleri, kriptokok menenjiti ön tanısıyla ampirik olarak klasik amfoterisin-B tedavisi vermemizi gerektirdi.

Hastanın kliniği hızla iyileşirken ilaç alerjisi gelişmesi ve hastanın sağlık güvencesi nedeniyle (yeşil kart) lipozomal amfoterisin-B'nin temin edilememesi nedeni ile hasta fakülte hastanesine sevk edilerek, sonraki iki haftalık tedavisi orada tamamlandı.

Hastanın tedavisinin yedinci gününde hastaya ikinci kez LP yapıldı. BOS kültüründe *C. neoformans* üretilmesi kriptokok menenjiti tanısını destekledi ve aseptik menenjit tanısı da dışlanmış oldu. Klasik amfoterisin-B (0.7 mg/kg) tedavisi 21 güne tamamlandı ve kontrol LP sonucuna göre tedavi kesildi. Hastanın böbrek fonksiyon testleri sık sık kontrol edildi ve herhangi bir bozukluk tespit edilmedi. İlaçsız takibi esnasında tekrar baş ağrısı gelişen hastanın kontrastlı beyin MR'ı çekildi ve normal olarak değerlendirildi. Yapılan nöroloji konsültasyonunda herhangi bir bozukluk tespit edilmeyen hasta 10 gün sonra kontrole gelmek üzere önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Normal insanların %30'unda *C. neoformans* inhalasyonu sonrası herhangi bir semptom gelişmez ve enfeksiyon diğer organlara yayılana kadar tanınmaz. Radyolojik olarak iyi sınırlı, kalsifiye olmayan, tek ya da çok sayıda nodüler lezyonlar en sık görülen bulgulardır. Daha nadiren kitlesel infiltrat, hiler ve mediastinal lenfadenomegali ve pleural kavitasyonlar görülmektedir.¹⁻⁹ Bağışıklık sistemi baskılanmış ve akciğer kriptokokozu olan hastaların çoğunda (%60-70) meninks tutulumu da vardır.¹

Kriptokoklara karşı konak savunması T-hücrelerine bağlıdır ve baskılanmış immün yanıtın sözkonusu olduğu (AIDS'li kişiler, organ transplant alıcıları, kortikosteroid tedavisi görenler vb.) durumlarda kriptokokkoz daha sık görülmektedir. Ancak olguların %30'unda predispozan bir faktörün olmadığı bildirilmektedir.⁶ Sanchettee¹⁰, immün cevabın baskılanmadığı beş kriptokokoz olgusu bildirmiştir. Nitekim zaman zaman bazı ülkelerden ve Türkiye'den de immünkompetan hastalarda gelişen kriptokok menenjiti bildirilmektedir.^{11,12}

Sunulan olguda da anti-HIV testi negatifti. Bağışıklık sistemini etkileyecek, eş zamanlı olarak geçirmekte olduğu kabakulak enfeksiyonunun bir predispozisyon oluşturması dışında, herhangi bir neden yoktu.

Kriptokokkoz en sık menenjit ve meningoensefalit klinik tablosu şeklinde karşımıza çıkmakta-

dır. Kriptokokların santral sinir sistemine yerleşmesinin nedenleri; BOS'ta globulin yapısında antikriptokokal maddenin, komplemanın, kemotaktik ve opsonik faktörlerin bulunmayışı ve BOS'un iyi bir besleyici ortam olmasıdır. Ayrıca *C. neoformans*'ın fenol oksidaz enzimi ile noradrenalin, DO-PA, dopamin gibi katekolaminleri substrat olarak kullanabilmesi meningo-ensefalit gelişiminde kolaylaştırıcı bir etmen olduğu kabul edilmektedir.⁴

Kriptokok menenjitisi subakut veya kronik seyir gösterir. Oysa bizim olgumuzun başlangıcı akuttu; subakut bir başlangıcı olduysa da anamnez bilgilerinin yetersizliği nedeniyle bu durum gözden kaçmış olabilir.

Kriptokok menenjitisi, hazırlayıcı bir nedenin olmadığı hastalarda çoğu kez sessizdir. En sık görülen ve ilk çıkan belirti yaygın künt baş ağrısıdır. Bulantı-kusma, baş dönmesi, uyku hali, bellek ve davranış bozuklukları diğer belirtilerdir. Bizim olgumuzda bellek bozukluğu dışında diğer semptomlar mevcuttu. Bellek bozukluğunun olmaması belki de teşhisin erken konulmuş olmasına ve hastanın yaşının genç olması ve altta yatan başka bir hastalığının olmamasıyla açıklanabilir.

Kriptokok menenjitine kesin tanı, BOS'un çini mürekkebi ile direkt mikroskopik incelenmesiyle ve kültür, serolojik testler ve moleküler yöntemlerle konur. BOS'ta ARB görülmemesine rağmen, kriptokok menenjitinin ayırıcı tanısında ilk planda düşünülmesi gereken tüberküloz menenjitidir. Ayrıca nörobruselloz, nörosifiliz, histoplazmoz ve koksidiyoidomikoz araştırılmalıdır.³ Olgumuzda tüberküloz ve bruselloza ilişkin tüm testler negatif olarak değerlendirildiği için, tüberküloz menenjit ve nörobruselloz tanıları ekarte edilmiştir.

Kriptokok menenjitisi tanısında kriptokok kapsül polisakkarid antijenini saptayan lateks partikül aglütinasyon testi de yardımcı olmaktadır. Antijen titrelerinin takibi ile tedaviye alınan yanıt izlenebilmektedir, fakat bu durumda sonuçlar hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir.¹

Olgumuzda tedavinin birinci haftasında gönderilen CRAG testi negatif olarak tespit edilmiş ancak metilen mavisi boyamasında kriptokokların gösterilmiş olması ve kültürde *C. Neoformans*'ın üretilmiş olması, antijen testinin her zaman pozitif olmayacağını göstermiştir.

Olgumuzun BOS'unda makroskopik olarak görülen kar tanelerini andıran beyaz partiküllerin varlığı bizi fungal bir menenjit etkenini aramaya yöneltmişse de, bu konuda literatürde herhangi bir bilgiye rastlayamadık.

Kriptokok menenjitisi tedavisinde amfoterisin-B ve flusitozin kombinasyonu önerilmektedir.¹³ Flusitozin, amfoterisin-B dozunda ve tedavi süresinde azalma sağladığı gibi tek başına amfoterisin-B kullanımından daha iyi bir tedavi hızı sağlamaktadır.¹⁻¹⁴ Alternatif olarak flukonazol önerilmektedir.¹⁴ Ancak flukonazolün BOS'taki steril etkisi daha yavaş olduğundan ağır olgularda amfoterisin-B tercih edilmelidir.⁶

Olgumuzda başlangıçta 75 mg/gün (0.7 mg/kg) dozunda klasik amfoterisin-B tedavisi başlandı ve gelişen ilaç reaksiyonu sonucunda 250 mg/gün (5-10 mg/kg) dozunda lipozomal amfoterisin-B tedavisiyle devam edildi. Amfoterisin-B ile yapılan monoterapiden iyi yanıt alınması nedeni ile tedavi üç haftaya tamamlandı.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; immün sistemi baskılanmamış da olsa, BOS'ta lenfosit hakimiyeti ve glukoz düşüklüğü tespit edilen hastalarda kriptokok menenjitisi ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Richardson MD, Warnock DW. Keratomycosis, otomycosis and aspergillosis. In: Warnock DW, ed. *Fungal Infection: Diagnosis and Management*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p.149-59.
2. Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3):375-81.
3. Graybill JR. Cryptococcus neoformans. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR eds. *Infectious Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.2206-11.
4. Yücel A. [Cryptococcus neoformans and the other yeast fungi]. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 1809-17.
5. Powderly WG. Recent advances in the management of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2): S119-23.
6. Dismukes WE. Management of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 2):S507-12.
7. Zahra LV, Azzopardi CM, Scott G. Cryptococcal meningitis in two apparently immunocompetent Maltese patients. *Mycoses* 2004;47(3-4):168-73.
8. Aberg JA, Mundy LM, Powderly WG. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Chest* 1999;115(3):734-40.
9. Warkentine F, Hinthorn D, Pantazis C, Luchi M. Primary pulmonary cryptococcosis presenting as a solitary nodule in a patient with AIDS. *Infect Med* 2000;17(12):802-5.
10. Sanchette P. Cryptococcal meningitis in immunocompetent patients. *J Assoc Physicians India* 1998;46(7):617-9.
11. L'Her P, Savuth C, Than T, San KK, Vuthea KS, Leang S, et al. [Severe pulmonary and meningeal cryptococcosis in an immunocompetent Cambodian]. *Med Trop (Mars)* 1995; 55(1):61-4.
12. Leblebicioğlu H, Saniç A, Günaydın M, Emirler N, Özdemir Ş. [A Cryptococcus neoformans meningitis case]. *Bull Microbiol* 1995;29:203-7.
13. Terrell CL, Hermans PE. Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. *Mayo Clin Proc* 1987;62(12):1116-28.
14. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere O, Letenneur L. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;22(Suppl 2):S154-60.