

# Candida albicans Menenjitisi: Olgu Sunumu

## CANDIDA ALBICANS MENINGITIS: CASE REPORT

Dr. Nazan DALGIÇ,<sup>a</sup> Dr. Erdal İNCE,<sup>a</sup> Dr. Ergin ÇİFTÇİ,<sup>a</sup> Dr. Selim ÖNCEL,<sup>a</sup>  
Dr. Emine Bahar BİNGÖLER,<sup>a</sup> Dr. Ülker DOĞRU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları BD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

Kandida menenjitisi sıklıkla prematür yenidoğanlar, santral sinir sistemi cerrahisi geçirenler ve immünsüpresif hastalarda görülen nadir bir hastalıktır. Kandidiyazise neden olan diğer predispozan faktörler arasında damar içi kateterler, ciddi yanıklar, abdominal cerrahi ve intravenöz ilaç kullanımı sayılabilir. Burada dirençli ateşi olan, menenjit tanısı alan 5 aylık bir kız olguyu sunduk. Olgumuz 34. gestasyon haftasında doğmuştu ve bu nedenle yoğun bakım ünitesinde 48 gün süreyle takip edilmişti. Olgumuzun kan ve beyin omurilik sıvı kültürlerinde *Candida albicans* üredi. Hastamıza lipozomal amphotericin B ve flukonazol kombinasyon tedavisi verildi ve tedaviye iyi cevap alındı.

**Anahtar Kelimeler:** *Candida albicans*, menenjit

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:125-128**

### Abstract

Candida meningitis is a rare disease that is seen most frequently in premature neonates, neurosurgical patients, and the immunocompromised host. Other situations that predispose to candidiasis are intravascular catheters, serious burns, abdominal surgery and intravenous drug use. We report a case of meningitis in a 5-month-old girl with persistent fever. She was born at 34 weeks of gestation and remained in a neonatal intensive care unit for forty-eight days. Upon investigation, her blood and cerebrospinal fluid grew *Candida albicans*. She was treated with liposomal amphotericin B plus fluconazole and responded to therapy.

**Key Words:** *Candida albicans*, meningitis

**K**andida'ya bağlı santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu çocuklarda oldukça nadir görülür. Son yıllarda hematolojik malignansi ve transplantasyona bağlı uzamış immünsüpresyon ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı nörokandidiyazis olgularında artışa neden olmuştur. İmmünsüpresyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı dışında intravenöz kateter kullanımı, ciddi yanıklar, prematüre bebekler, abdominal cerrahi ve intravenöz ilaç kullanımı diğer risk faktörlerini oluşturur.<sup>1-3</sup>

Kandida'ya bağlı SSS enfeksiyonlarında semptom ve bulguların nonspesifik olmasından

dolayı çoğu olgular ölümden hemen önce veya postmortem yapılan patolojik incelemeler sonucunda tanı almaktadır.<sup>1</sup> Kandida'lar SSS'de başlıca makro ve mikroabseler olmak üzere vaskülit, tromboz, mikotik anevrizma ve menenjit tablolarına neden olmaktadır.<sup>4</sup> SSS'nin magnetik rezonans (MR) görüntülenmesinde damar invazyonu ile beraber mikroabselerin ve granülom formasyonunun görülmesi nörokandidiyazis olgularının tanısında oldukça yardımcıdır. Nörokandidiyazise bağlı mortalite hızı tedavi edilmeyen veya uygun tedavi almayan olgularda %90 oranında seyrederken uygun antifungal tedavi (özellikle intravenöz amfoterisin B) alan olgularda %38'lere düşmektedir.<sup>5</sup>

Burada önceden herhangi bir sağlık problemi olmayan ve ateş, huzursuzluk şikayetleri ile başvuran, laboratuvar ve klinik değerlendirme sonrası kandida menenjitisi tanısı alan 5 aylık kız hastaya uygulanan tedavi yaklaşımı sunulmuştur.

**Geliş Tarihi/Received:** 17.05.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.11.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Nazan DALGIÇ  
705. Sok. Güvengir 42 Sitesi, No: 49/DubleX  
06530, Çayyolu, ANKARA  
nazandalgic@ttnet.net.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

## Olgu Sunumu

Beş aylık kız hastanın öyküsünden, 15 gün önce ateş şikayeti ile bulunduğu ilin devlet hastanesine başvurduğu, üst solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla amoksisilin-klavulonat başlandığı, 4 günlük tedaviye rağmen ateşlerinin devam etmesi nedeniyle yapılan laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre: 14000/mm<sup>3</sup> (%58 parçalı, %42 lenfosit), C-reaktif protein (CRP): 12 mg/dL bulunduğu, idrar yolu enfeksiyonu düşünülen fakat idrar örneği alınamayan hastaya ampirik olarak seftriakson (50 mg/kg/gün) tedavisi başlandığı, seftriakson tedavisi altında ateşleri devam eden hastanın tekrarlanan laboratuvar incelemelerinde; beyaz küre: 11000/mm<sup>3</sup> (%56 parçalı, %2 çomak, %42 lenfosit) ve CRP: 8 mg/dL olarak bulunduğu ve 6. günde tedaviye amikasin eklendiği, kombine tedavinin 2. gününde ateşin devam etmesi nedeniyle lomber ponksiyon (LP) yapıldığı, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; glukoz: 10 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri: 102 mg/dL), protein: 500 mg/dL ve 120/mm<sup>3</sup> hücre (100/mm<sup>3</sup> lökosit (%80 parçalı), 60/mm<sup>3</sup> eritrosit) sayılan hastanın antibiyotikleri meropenem ve sulbaktam-ampisilin olarak değiştirildiği öğrenildi. Bu tedavi ile ateşinde bir miktar düşme izlenen hasta, tedavisinin 2. gününde hastanemize başvurdu. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 5250 gram (%25-50), boyu 74 cm (%25-50), ateşi 36°C, nabızı 136/dk., solunum sayısı 40/dk. ve kan basıncı 60/40 mmHg idi. Bilinci açık, halsiz görünümdeydi. Diğer sistem bulguları normaldi.

Hastanın özgeçmişinde 33 haftalık, ikiz eşi olarak 1850 gram ağırlığında doğduğu, bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 48 gün süreyle takip edildiği ve izlemde nekrotizan enterokolit (NEK) geliştiği, medikal tedavi ile NEK tablosunun düzeldiği öğrenildi.

Laboratuvar incelemesinde; beyaz küre: 18300/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 10 g/dL, trombosit: 173000/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon: 16 mm/saat, CRP: 0.1 mg/dL idi. Periferik yaymada %36 parçalı, %62 lenfosit ve %2 monosit vardı. Anamnez ve daha önceki laboratuvar bulgularında dikkate alınan hastada SSS enfeksiyonu düşünüldü ve LP yapıldı. BOS incelemesinde; basınç: Normal, görünüm: Opelesan, protein: 132 mg/dL, glukoz: 46 mg/dL

(eş zamanlı kan şekeri: 136 mg/dL) idi. BOS'un mikroskopik incelemesinde 130/mm<sup>3</sup> lökosit (%90 parçalı), 80/mm<sup>3</sup> eritrosit sayıldı. Gram boyamada mikroorganizma görülmedi. Bu bulgularla pürülan menenjit düşünülen hastanın almakta olduğu sulbaktam-ampisilin tedavisi kesildi, meropenem (120 mg/kg/gün) ile tedavisine devam edildi ve tedaviye vankomisin (60 mg/kg/gün) ilave edildi. Kranial bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi normal olan hastada gelişebilecek hidrosefali açısından günlük baş çevresi takibi yapıldı. İzlemde ateşleri devam eden hastanın BOS kültüründe üreme olmadı. Meropenem ve vankomisin tedavisinin 5. gününde halen ateşleri devam eden hastaya yeniden LP yapıldı. BOS incelemesinde basınç: Normal, görünüm: Opelesan, protein: 285 mg/dL, glukoz: 16 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri: 87 mg/dL) idi. Sıvının mikroskopik incelemesinde 720/mm<sup>3</sup> lökosit (%95 parçalı) sayıldı. Gram boyamada mikroorganizma görülmedi. Kranial MR görüntülemesi normaldi. Kan kültüründe ve sıvı besiyerine ekilen BOS kültüründe *Candida albicans* üreyen hastaya antifungal tedavi öncesi kontaminasyonu ekarte etmek için 2. kez LP yapıldı ve aynı şekilde *Candida albicans* üremesi olduğu doğrulandı. Antibiyogram sonucunda flukonazole duyarlı olduğu saptanan *Candida albicans* için almakta olduğu meropenem ve vankomisin tedavisi kesilerek lipozomal amphoteresin B (5 mg/kg/gün) ve flukonazol (12 mg/kg/gün) kombinasyon tedavisi başlandı. İmmünolojik değerlendirme sonucunda immün eksiklik saptanmadı. *Candida fungemisinin* neden olabileceği abdominal ve göz tutulumu açısından yapılan değerlendirmeler de patolojiye rastlanmadı. Takibinde tedavinin 8. gününde ateşi düşen hastanın kontrol kranial MR incelemesi normaldi. Antifungal tedavinin 8. gününde BOS kültürü steril olan ve tekrarlanan BOS kültürlerinde (5 adet) üreme olmayan hastanın en son tedavinin 35. gününde tekrarlanan LP'sinde beyin omurilik sıvısının biyokimyasal değerleri normal olarak bulundu ve antifungal tedavi aynı gün kesildi (Şekil 1). Hastanın 1 yıllık izleminde herhangi bir sekel gelişmedi.

## Tartışma

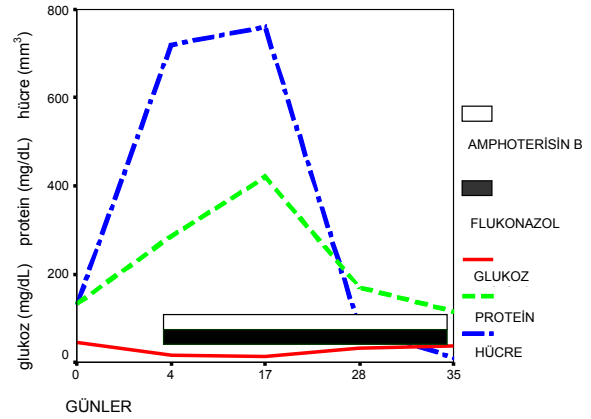
SSS kandidiyazisi oldukça nadirdir ve sıklıkla prematüre yenidoğanlar ve immünsüpresif hasta-

larda görülür. Son yıllarda özellikle otopsi çalışmalarında SSS'nin kandidal enfeksiyonlarında artış olduğu saptanmıştır. Bu artışın ana nedenleri arasında parenteral nütrisyon, agresif kemoterapiler, kortikosteroid terapi, diğer immünsüpresif tedaviler ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı sayılabilir.<sup>1-3,6</sup> Hastamızda prematüre doğum ve bu nedenle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde 48 gün süre ile hospitalizasyon öyküsü vardı. Ancak hastamızda kandida menenjit hospitalizasyondan yaklaşık 100 gün sonra gelişmişti. Bu açıdan risk faktörü olarak kabul edilip edilemeyeceği tartışmalı olsa da bazen kandida menenjitinin kronik ve subklinik bir seyir gösterebileceği de akılda tutulmalıdır.<sup>7</sup>

Klinik önemi olan kandida türleri olarak *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida stellatoidea*, *Candida parapsilosis*, *Candida pseudotropicalis* ve *Candida guilliermondii* sayılabilir. SSS enfeksiyonlarının en önemli nedeni *Candida albicans*'tir. Beyin dokusu ve meninklerin primer kandidal enfeksiyonu nadirdir, SSS enfeksiyonu daha çok dissemine tutulum şeklindedir. SSS'nin kandida enfeksiyonu hematogen yayılım ve/veya direkt inokülasyon ile meydana gelir.<sup>1,8</sup>

Dissemine kandidiyazisin tipik klinik belirtileri yoktur. Genellikle hastalarda antibiyotik tedavisine cevap vermeyen dirençli ateş vardır. Fakat hasta steroid tedavisi almakta ise ateş de görülmeyebilir.<sup>7,9</sup>

Kandida menenjitli olan hastalarda BOS incelemesinde genellikle hücre sayısı 50-200/mm<sup>3</sup> arasında değişen beyaz küre (parçalı veya lenfosit hakimiyeti ön planda olabilir) saptanır. Protein genellikle yüksek, 100 mg/dL civarındadır. Glukoz %60 hastada 40 mg/dL'nin altındadır. Gram incelemede %40 olguda mantar görülür ve pozitif kültür oranı %80'dir, bunun da %90'ı *Candida albicans*'dir. Uygun antifungal tedavi ile yaklaşık bir haftalık sürede BOS steril olur.<sup>8</sup> Fakat nörokandidiyazisin tedavi başarısındaki en önemli gösterge BOS'un steril hale gelmesinden çok BOS incelemesinde hücre miktarının ve biyokimyasal değerlerin normale dönmesidir.<sup>4</sup> Literatürde BOS hücre sayısı ve biyokimyasal testlerin normale dönme süresi 1 ila 3 ay arasında değişmektedir.<sup>9-11</sup>



Şekil 1. Hastanın hospitalizasyon süresince BOS glukoz, protein ve hücre değerlerinin takibi.

Kandida mikrosirkülasyonda fokal nekroz yapmaya ve özellikle serebellum, bazal ganglionlar, gri ve beyaz cevherde yoğunlaşan mikroabseler oluşturmaya meyillidir.<sup>1</sup> Mikroabseler genellikle BT incelemesinde görülmez MR bu açıdan daha iyi bir radyolojik incelemedir. Kandida menenjitli olan hastaların BT incelemeleri genellikle normaldir. Fakat hastaların yaklaşık %20'sinde hidrosefali saptanabilir.<sup>8</sup>

Kliniğimize başvuran hastamızın tek şikayeti uygun dozdaki tedaviye rağmen düşmeyen ateşinin olması idi. Kranial MR ve BT incelemeleri normal olan hastamızda tanı BOS ve kan kültüründe üreme olması ile konuldu. Tekrarlanan BOS incelemelerinde yüksek protein ve düşük glukoz değerleri mevcuttu, fakat uygun antifungal tedavi ile 8. günde BOS steril hale geldi, tedavi sonunda (35. gün) BOS glukoz ve protein değerleri normale döndü.

Bu gibi klinik tabloların ayırıcı tanısında enfeksiyöz nedenlerden; herpes simplex ensefaliti, tüberküloz menenjit ve diğer bir SSS mantar enfeksiyonu etkeni olan *Cryptococcus neoformans* düşünülmelidir. Subdural hematoma da enfeksiyon dışı bir neden olarak ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kandida'nın vasküler yapıları etkileyerek kanama, vaskülit, mikotik anevrizmalar ve küçük damarlarda infarkta bağlı trombozlara neden olarak SSS'de nonspesifik lezyonlara yol açmaktadır. Oluşan bu lezyonların ayırıcı tanısında *Staphylococcus aureus* ve tüberküloz enfeksiyonu ile metastazlar ve multipl skleroz düşünülmelidir. Kandida enfeksi-

yonunun ayırıcı tanısında hastanın hikayesi, laboratuvar bulguları ve kranial MR görüntülemesi oldukça yardımcıdır.<sup>1</sup>

SSS kandidiyazisine çocuklarda sık olarak rastlanılmadığından antifungal tedavi konusundaki deneyimler sınırlıdır. Amphotericin B'nin diğer antifungal ajanlarla birlikte veya tek başına kullanımı ilk tercih edilen tedavidir.<sup>9,10,12</sup> Fakat bazı hastalar tedaviyi tolere edememektedir. Doz bağımlı nefrotoksisite, anemi, hipokalemi ve infüzyon ilişkili reaksiyonlar (ateş, titreme, bulantı, kusma, baş ağrısı ve hipotansiyon) sıklıkla görülebilir. Lipit formülasyonların konvansiyonel amfoterisin B kadar etkili, ama toksisitelerinin daha az olduğu söylenebilir. Amphotericin B'nin BOS'daki konsantrasyonu oldukça düşüktür. Bu dezavantajlarına rağmen bütün sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılan en etkili ajanlardan biridir.<sup>10</sup> Diğer antifungal ilaçlarla yeterli sayıda olguda deneyim yoktur ve etkinlikleri, toksisiteleri ve tedavi için ideal dozları netlik kazanmamıştır. Flukonazolün SSS'ne geçişi oldukça iyidir ve SSS kandidiyazisinde tedavi oldukça başarılıdır.<sup>1,7,12</sup> Amphotericin B ve diğer antifungal ajanlarla kombinasyon tedavisinin bazı avantajları vardır: Amphotericin B'nin toksisitesinin azalması, diğer antifungal ajanların tek başına kullanımlarında gözlenen kandida rezistansının azalması ve birlikte kullanımda sinerjistik etkinin oluşması sayılabilir.<sup>10</sup> Hastamızda öncelikle flusitozin ve amphotericin B kombinasyon tedavisi verilmesi düşünülmeye rağmen ülkemizde flusitozin bulunmadığından dolayı amphotericin B ve flukonazol kombinasyon tedavisi uygulanmıştır.<sup>12</sup> Bu tedavi ile klinik semptom ve bulgulara belirgin düzelmeye sağlanmış, tedavi esnasında herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır.

Amphotericin B'nin klinik kullanıma girmesinden sonra kandida menenjitlerine bağlı mortalitede belirgin düşme olmuştur ve çeşitli çalışmalarda bu oran %38 olarak ifade edilmektedir.<sup>8</sup> Bayer ve ark. kandida menenjitinde kötü prognoz kriterlerini 3 grup altında sınıflandırmışlardır;<sup>5</sup>

a) Semptomların başlangıcından tanı almasına kadar geçen sürenin 2 haftadan fazla olması,

b) BOS glukoz seviyesinin 35 mg/dL altında olması,

c) İntrakranial hipertansiyon ve fokal nörolojik defisit gelişmesi.<sup>5</sup>

Hastamızda da kötü prognoz kriterlerinden glukoz düşüklüğü vardı fakat erken tanı ve uygun tedavi ile mortalitesi oldukça yüksek olan SSS kandidiyazisi başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Sonuç olarak; SSS enfeksiyonu olan ve öncesinde herhangi bir sağlık problemi bulunmayan bir hastada uygun tedaviye rağmen ateş sebat ediyorsa, anamnez yeniden gözden geçirilmeli ve olası bir SSS fungal enfeksiyonu akla gelmelidir. Böyle bir hastada erken tanı ve en kısa sürede başlanacak uygun antifungal tedavi hayat kurtarıcı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Lai PH, Lin SM, Pan HB, Yang CF. Disseminated miliary cerebral candidiasis. *AJNR* 1997;18:1303-6.
2. Aldress K, Al Shaalan M, Memish Z, Alola S, Bannatyne R. Candida meningitis in children: Report of two cases. *Chemother* 2000;12:339-44.
3. Moylett EH. Neonatal candida meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:115-22.
4. Hostette MK. Candida species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill-Livingstone; 2003. p.1203-13.
5. Bayer AS, Edwards JE, Seidel JS, Guze LB. Candida meningitis. Report of seven cases and review of the English literature. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:477-86.
6. Aleixo MJ, Calderia L, Ferreira ML. Candida albicans meningitis: Clinical case. *J Infect* 2000;40:191-2.
7. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: A 10-year review. *Clin Infect Dis* 2000;24:458-63.
8. Portocarrero JS, Cecilia EP, Corral O, Romero-Vivas J, Picazo JJ. The central nervous system and infection by Candida species. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:169-79.
9. Lilien LD, Ramamurthy RS, Pildes RS. Candida albicans meningitis in a premature neonate successfully treated with 5-fluorocytosine and amphotericin B: A case report and review of the literature. *Pediatrics* 1978;61:57-61.
10. Chesney PJ, Teets KC, Mulvihill JJ, Salit IE, Marks MI. Successful treatment of candida meningitis with amphotericin B and 5-fluorocytosine in combination. *J Pediatr* 1976;89:1017-9.
11. Barone SR, Krilov LR. Neonatal candidal meningitis in a full-term infant with congenital cutaneous candidiasis. *Clin Pediatr* 1995;34:217-9.
12. Chen TL, Chen HP, Fung CP, Lin MY, Yu KW, Liv CY. Clinical characteristic, treatment and prognostic factors of candidal meningitis in a teaching hospital in Taiwan. *Scand J Infect Dis* 2004;36(2):124-30.