

# İmmünokompetan Bir Hastada Kriptokok Menenjitisi: Bir Olgu Sunumu

Hikmet Gedik<sup>1</sup>, Nuri Kiraz<sup>2</sup>, Salih Kenan Şahin<sup>1</sup>, Serdar Özer<sup>1</sup>

**Özet:** Kriptokok menenjitisi, bağışıklığı baskılanmamış kişilerde nadir görülen bir enfeksiyondur. Bu yazıda immünokompetan bir hastada gelişen ve herpes simpleks virusu ensefalitini taklit eden bir kriptokok menenjitisi olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** *Cryptococcus neoformans*, kronik menenjit, flukonazol.

**Summary:** *Cryptococcal meningitis in an immunocompetent patient: a case report.* Cryptococcal meningitis is a rare infection in non-immunocompromised individuals. In this report, a case of cryptococcal meningitis in an immunocompetent host that mimics herpes simplex virus encephalitis was presented.

**Key Words.** *Cryptococcus neoformans*, chronic meningitis, fluconazole.

## Giriş

Eskiden nispeten nadir bir enfeksiyon olan kriptokok menenjitinin insidansı AIDS'li hastalarla birlikte son yıllarda önemli ölçüde artmıştır (1). AIDS'li hastaların % 5-10 kadarında görülen bu enfeksiyon, immünoşüpresyon altında olmayanlarda çok seyrek (2). Klinik özellikleri dolayısıyla, özellikle erken dönemde, diğer mikozlar, tüberküloz, viral meningoensefalit ve meningeal metastazlar başta olmak üzere bazı hastalıklarla karışabilir. Kriptokok menenjitisi tanısı konulduktan sonra ise tedavide çeşitli güçlükler ortaya çıkmaktadır (3).

## Olgu

39 yaşında bayan hasta, 4-5 gündür baş ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık ve bir gündür bilinç bozukluğu yakınmaları ile başvurdu. Yakınlarından alınan öyküsünde daha önce sağlıklı olduğu, üç hafta önce kütretaj yaptırdığı ve yukarıdaki şikayetleri başladığında başvurdukları doktor tarafından üst solunum yolu enfeksiyonu tedavisine uyan bir reçete verildiği öğrenildi.

Fizik muayenesinde genel durumu kötü, bilinci bulanık, oryantasyonu bozuk olup, yeterli kooperasyon kurulamıyordu. Nabız 88/dakika ve ritmik, TA 100/60 mm Hg ve aksiller ateşi 37°C idi. Solunum, dolaşım ve sindirim sistemi muayeneleri doğal olarak değerlendirildi. Sinir sistemi muayenesinde ense sertliği mevcuttu; pupiller izokorik, ışık refleksi bilateral pozitif. Taban derisi refleksi fleksör cevaplıydı, motor defisit saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde lökosit 11 400/mm<sup>3</sup>, Hb 12.7 gr/dl, Htc % 39, trombosit 220 000/mm<sup>3</sup>, kan şekeri 107 mg/dl, üre 48 mg/dl olup, idrar tahlili ve akciğer grafisinde bir özellik yoktu. Lomber ponksiyon ile BOS'ta hücre sayısı % 90'ı lenfosit olmak üzere 325/mm<sup>3</sup>, protein 82 mg/dl, glikoz 54 mg/dl, klor 120 mEq/l bulundu.

Kontrastlı beyin tomografisinde temporal bölgede hipodens alanlar, EEG'de difüz yavaşlama ve diken dalgı kompleksleri gözlenmesi üzerine herpes simpleks virusu ensefaliti düşünülerek, hastaya 30 mg/kg/gün asiklovir tedavisi başlandı. Bu tedavi altında genel durumu iyice kötüleşen ve bilinci tam kapanan

hasta Yoğun Bakım Ünitesine alınarak üç gün takip edildi. Üçüncü günden sonra bilinci tekrar açılan ve genel durumu düzelmeye başlayan hasta tekrar servise alınarak asiklovir tedavisi 10 güne tamamlandı. Ancak hastaya yapılan seri lomber ponksiyonlarda BOS bulgularında tam düzelmeye görülmedi.

BOS'tan yapılan *Brucella* aglütinasyonu, RPR ve TPHA testi, HSV-1 ve HSV-2 IgM antikorları negatif sonuç verdi. Yine BOS'tan tüberküloz için PCR, adenozin deaminaz düzeyi ve radyometrik yöntemle tüberküloz kültürü yapıldıktan sonra steroid ile birlikte antitüberküloz tedaviye başlandı. Bu tedavinin 15. günündeki kontrol ponksiyonunda, BOS'ta çini mürekkebi ile maya hücreleri görüldü; Sabouraud dekstroz agar ve çikolata besiyerlerinde üreme saptandı. Üreyen maya hücreleri *Cryptococcus neoformans* olarak identifiye edildi ve amfoterisin B, flukonazol ve flusitazine duyarlı bulundu.

Tüberküloz yönünden yapılan tetkikler negatif sonuç verdi. Tekrarlanan anti-HIV testleri negatif bulundu. Lenforetiküler ya da başka bir sisteme ait malignite, steroid kullanımı, diyabet, alkolizm, siroz gibi immüniteyi etkileyecek bir faktör tespit edilmedi. Lenfosit alt gruplarının analizinde lenfosit sayısı 1346/mm<sup>3</sup> iken, CD4 sayısı 970/mm<sup>3</sup> ve CD4/CD8 oranı 2.58 bulundu.

Hastaya ekonomik güçlükleri nedeniyle ancak 200 mg/gün flukonazol başlanabildi. Tedavinin dördüncü haftasında BOS kültürü steril hale geldi, ancak çini mürekkebi ile yapılan incelemelerde maya hücreleri görüldü. Klinik olarak remisyonunda olan hasta halen takibimiz altındadır.

## İrdeleme

Kriptokok menenjitisi başlıca, HIV ile enfekte veya AIDS'li kişilerde ve lenforetiküler maligniteler, organ transplantasyonu, steroid tedavisi gibi T hücre disfonksiyonunun söz konusu olduğu durumlarda görülür. Ancak olguların % 20-30 kadar bir kısmında alta yatan bir hastalık ya da predispozan bir faktör bulunmaz (4). Avustralya'da yapılan bir çalışmada 118 serebral kriptokokoz olgusundan 35 tanesinin immünokompetan konaklarda gelişmiş olduğu bildirilmiştir (5). Kriptokokların merkezi sinir sistemi (MSS)'ne yerleşme eğilimi lokal bazı savunma mekanizmalarının eksikliğine ya da yetersizliğine bağlanmıştır. Normalde serumda bulunan solüblü antikriptokoksik faktörlerin, komplemanın, kemotaktik ve opsonik faktörlerin BOS'ta olma-

- (1) Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Cevizli-İstanbul
- (2) İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, Çapa-İstanbul

ması buna örnek gösterilmiştir. Ayrıca kriptokokların en önemli virülans faktörlerinden polisakarid yapıdaki kapsülün, fagositlerce tanınmayı ve belki lökosit migrasyonunu bozarak fagositozu inhibe ettiği bildirilmiştir (3).

*C. neoformans*'ın A, B, C ve D olmak üzere dört serotipi vardır. Biyokimyasal farklılıklara göre ise iki varyete tanımlanmıştır. *C. neoformans* var. *neoformans* A ve D; *C. neoformans* var. *gattii* ise B ve C serotiplerini içerir (3,5,6). İmmünoşüpresyon altında olmayan kişilerin infeksiyonlarından büyük oranda *C. neoformans* var. *gattii* sorumludur. *C. neoformans* var. *neoformans* ise başlıca AIDS'liler ve diğer bağışıklığı baskılanmış kişilerde infeksiyon etkenidir (5,7,8).

MSS'nin kriptokok infeksiyonu, subakut menenjit ya da meningoensefalit şeklindedir. Hastalar son 2-4 haftadır baş ağrısı, kırıklık, ateş, letarji, koma, kişilik değişiklikleri ve bellek kaybı ile başvururlar. Bakteriyel menenjitle aksine, ense sertliği ve ateş olmayabilir (3,6,9). Tanı koymada çini mürekkebi ile direkt mikroskopik muayene, kültür, serolojik testler, moleküler idantifikasyon ve radyolojik incelemeler yardımcı olur (3,6). *C. neoformans* rutin olarak kullanılan birçok mikolojik ya da bakteriyojik besiyerlerinde ürer (6). Olgumuzda ilk izolasyon Sabouraud dekstroza agarı ile birlikte çikolata besiyerinde sağlanmıştır. Bazı BOS'larda az sayıda mikroorganizma bulunabileceğinden negatif kültürler kriptokokoz tanısını tam olarak ekarte ettiremez (3). Nitekim olgumuzda da ilk yapılan BOS kültürleri negatif sonuç vermiştir. Antitüberküloz tedavi ile birlikte steroid kullanımının kriptokokların üremesine yardımcı olduğu düşünülmüştür. Bu mikroorganizmaları üretme şansını artırmak için üç veya daha fazla kez 5-10 ml BOS'un santrifüje edilerek, sedimentinin uygun besiyerlerine ekilmesi önerilmektedir (3).

Kriptokok menenjitli hastaların bir kısmında anti-HIV negatif olsa bile hücrel immünite ile ilgili çeşitli defektler söz konusu olabilir (3). Olgumuzda tekrarlanan anti-HIV testleri negatif bulunmuş olup, immüniteyi etkileyecek başka bir faktör de tespit edilememiştir.

Kriptokok menenjitinde tanı koyma süresi bir çalışmada, semptomlar başladıktan sonra ortalama altı hafta (1-20 hafta) olarak bildirilmiştir (5). Tanı konulmasında gecikmelerin olmasının nedeni, bu menenjitle nadir görülmeleri, başlangıç belirtilerinin hafif olması, kronik seyir göstermeleri ve birçok başka hastalıkla karışabilmesidir. Olgumuzda kesin tanı altıncı haftada konmuştur. AIDS'in tüm dünyada yaygınlaşmasıyla artan kriptokok menenjit, polisakarid antijenleri saptamaya yönelik serolojik yöntemlerle artık daha hızlı tanı konur hale gelmiştir. Kriptokoklara karşı oluşan antikorların ise tanı değeri yoktur.

Kriptokok menenjitinin tanısında olduğu gibi tedavisinde de büyük güçlüklerle karşılaşmaktadır. MSS kriptokokozu olan tüm hastalarda mutlaka antifungal tedavi gerekir. Tedavide ilk seçenek amfoterisin B ile flusitozin kombinasyonudur (4). Ancak her iki ilacın birtakım ciddi yan etkilerinden dolayı alternatif olarak flukonazol önerilmektedir. Flukonazol tedavisi hem AIDS'li hem de anti-HIV-negatif olgularda kullanılabilir (11). Ancak flukonazolün BOS'u steril edici etkisi daha yavaş olduğundan ağır olgularda amfoterisin B tercih edilmelidir (4). AIDS'li hastalarda flukonazol ile ömür boyu süpresif tedavi önerilirken, immünokompetan kişilerde tedavinin ne kadar sürmesi gerektiği belli değildir. BOS antijen titrelerinin düşüşü,

BOS kültürlerinin negatifleşmesi, çini mürekkebi ile maya hücrelerinin görülmemesi, tedavi başarısının göstergesidir. Amfoterisin B lipid kompleksi ile amfoterisin B'ye göre daha iyi sonuçlar alınmıştır (12). Ayrıca yüksek doz flukonazol, flukonazol + flusitozin veya flukonazol + flusitozin + amfoterisin B kombinasyonları problemlı olgularda başarıyla denemişlerdir (13-15).

Ekonomik güçlükler nedeniyle hastaya, ancak 200 mg/gün flukonazol verilebilmiş, buna rağmen klinik düzelme sağlanmış ve dördüncü haftada BOS kültürü negatifleşmiştir. Fakat BOS pleositozi ve çini mürekkebi ile maya hücrelerinin görülmesi sayısal azalmayla birlikte devam etmiştir. Bu konuda bilgi ve deneyimlerin artmasıyla tedaviler daha etkin hale gelebilecektir.

#### Kaynaklar

1. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 1163-9
2. Powderly WG. Recent advances in the management of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Suppl 2): S119-23
3. Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2331-40
4. Dismukes WE. Management of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 2): S507-12
5. Mitchell DH, Sorrell TC, Allworth AM, et al. Cryptococcal disease of the CNS in immunocompetent hosts: influence of cryptococcal variety on clinical manifestations and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 611-6
6. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 Years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 515-48
7. Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 28-34
8. Rozenbaum R, Gonçalves AJR. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:369-80
9. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 837-42
10. Powderly WG, Gretchen AC, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 789-92
11. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, et al. 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. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Suppl 2): S154-60
12. Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, et al. Amphotericin-B lipid complex compared with amphotericin-B in the treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 315-21
13. Menichetti F, Fiorio M, Tosti A, et al. High-dose fluconazole therapy for cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 838-40
14. Larsen RA, Bozzette SA, Jones BE, et al. Fluconazole combined with flucytosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 741-5
15. Cottagnoud P, Rossi M, Ross J, Nefel K. Kriptokok menenjitinde flusitozin ve flukonazolla birlikte amfoterisin-B (Çeviri). *Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Uygulamaları* 1996; 1: 36-8