

## BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ NORMAL BİR OLGUDA HİDROSEFALİ İLE SEYREDEN KRİPTOKOK MENİNGİTİ

### CRYPTOCOCCAL MENINGITIS PRESENTING WITH HYDROCEPHALUS IN AN IMMUNOCOMPETENT PATIENT

Ayşe SİVREL-ARISOY<sup>1</sup> Şevki ŞAHİN<sup>2</sup> Murat KARABULUT<sup>3</sup> Aynur EREN-TOPKAYA<sup>4</sup>

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

<sup>1</sup> İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Nöroloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup> İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>4</sup> Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Anahtar Sözcükler:** *Cryptococcus neoformans*, meninjit, hidrosefali, immün kompetans, tedavi

**Keywords:** *Cryptococcus neoformans*, meningitis, hydrocephalus, immunocompetence, treatment

Geliş: 09 Mart 2006

Kabul: 13 Nisan 2006

## ÖZET

Kriptokok meninjit genellikle bağışık sistemi baskılanmış kişilerde, organ nakli yapılanlarda, kanser hastalarında ve edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında sık olup, immünkompetan olgularda nadiren bildirilmektedir. Bu makalede tanısı klinik, beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemeleri ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ile konulan, öncesinde sağlıklı 72 yaşında erkek olgu sunulmaktadır. Kraniyal MRG incelemesinde genişlemiş ventriküller ile karakterize hidrosefali saptanan hastaya, ventriküler basıncı düşürmeye yönelik olarak BOS drenaj seti uygulanmıştır. Olgu amfoterisin B, flusitozin ve flukonazol ile tedavi edilmiştir.

## SUMMARY

Cryptococcal meningitis generally occurs in immunosuppressed patients, organ transplant receivers, in patients with malignancies and in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Cryptococcal infection is rare in the immunocompetent. This paper describes a case of cryptococcal meningitis in a previously healthy 72-year-old man. The diagnosis was based on clinical findings, the results of cerebrospinal fluid (CSF) analysis, and magnetic resonance imaging (MRI) findings. Cranial MRI revealed enlargement in the ventricles and increasing hydrocephalus. A lumbar CSF draining set was installed in order to lower the ventricular pressure. The patient was successfully treated with amphotericin B, flucytosine and fluconazole.

## GİRİŞ

Kriptokokkoz etkeni *Cryptococcus neoformans* dünyanın her yerinde bulunabilen kapsüllü bir maya mantardır. Güvercin başta olmak üzere papağan ve kanarya gibi kuş dışkılarıyla kirlenmiş toprak en önemli kaynaktır (1, 2). Etken genellikle solunum yoluyla alınır. Akciğerlerden kan yoluyla vücuda yayılır ve sistemleri tutar. Klinik en sık meninjit ve meningo-ensefalit şeklinde görülür ve ö-

lüme neden olabilir. İnfeksiyon; kanser, organ transplant alıcısı, kortikosteroid tedavisi gören hastalar gibi daha çok bağışıklığı baskılanmış kişilerde görülür. Son zamanlarda AIDS (edinsel immün yetmezlik sendromu) hastalarında da en başta gelen ölüm nedeninin kriptokok meninjit olduğu saptanmıştır (3-6). Kriptokokkoz bağışıklık sistemi baskılanmamış hastalarda ise çok nadir görülmektedir (7-10).

Bu makalede, kronik seyir gösteren bir kriptokok meninjit olgusu sunulmuştur. Olgu, bağışık özürü olmaması ve kriptokok meninjitinin Türkiye'de sık görülmemesi nedeniyle sunulmaya değer bulunmuştur.

## OLGU

Yetmiş iki yaşında, erkek hasta bilinç bulanıklığı nedeniyle acil servise başvurdu. Bir aydır süren kendini iyi hissetmeme ve yemek yiyememe yakınmaları vardı. Son bir hafta da konuşmada bozulma ve devamlı uyku hali başlamıştı. Hasta uykuya eğilimli olup yeterli kooperasyon kurulamıyordu. Arteriyel tansiyon 100/70 mm Hg, nabız 88/dk, aksiller ateş 36.7° C idi. Sol servikal bölgede 0.5x0.5 cm büyüklüğünde lenfadenopati ve her iki tibiyal bölgede staz dermatite bağlı olduğu düşünülen pigmentasyon artışı vardı. Solunum, dolaşım ve sindirim sistemi bulguları doğal olarak değerlendirildi. Sinir sistemi muayenesinde ense sertliği vardı. Kerning ve Brudzinski belirtileri olumsuzdu. Motor defisiti saptanmadı. Beş yıl önce geçirdiği prostat ameliyatı dışında öz- ve soy-geçmişinde özellik yoktu.

Laboratuvar incelemelerinde; lökosit 12500 /mm<sup>3</sup>, hemoglobin 15.9 g/dL, Htc % 48.4, trombosit 220000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 10 mm/saat, CRP 1.41 mg/dL, AKŞ 109 mg/dL olup periferik yaymada özellik yoktu. Biyokimyasal testleri normaldi. İdrar incelemesinde; dansite 1030, pH 5.0, glukoz (-), protein. 30mg/dL, keton (-), bilirubin (-), ürobilinojen normal olup mikroskopide 14-15 lökosit ve 20-25 eritrosit görüldü. İdrar kültüründe üreme olmadı. Akciğer grafisi normal saptandı. Serumda; IgA 153, IgG 793, IgM 92 mg/dL, anti-HIV 1-2 olumsuz, CD<sub>4</sub> sayısı 950/mm<sup>3</sup>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 3.3, Brucella lam/tüp aglütinasyon testi olumsuz, kontrastlı bilgisayarlı beyin tomografisinde 3. ve 4. ventriküllerde genişleme ve kortikal atrofi saptandı.

İlk yapılan lomber ponksiyon (LP)'da elde edilen beyin-omurilik sıvısı (BOS) bulguları; BOS basıncı hafif artmış ve renksiz, glukoz 11 mg/dL, eş zamanlı serum glukozu 166 mg/dL, protein 100mg/dL, klor 107 mmol/L, hücre sayımı 300/mm<sup>3</sup>, PNL ve lenfosit eşit oranda saptandı. Gram boyamada mikro-organizma görülmeydi. Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyası ile aside dirençli basil bulunamadı.

Bir hafta sonra yapılan (LP)'de elde edilen BOS bulguları; BOS basıncı artmış, glukoz 5 mg/dL, eş zamanlı serum glukozu 128 mg/dL, protein 300 mg/dL, klor 107 mmol/L, hücre sayımı 100/mm<sup>3</sup>, Gram boyamada Gram-olumlu maya benzeri mantar hücreleri görüldü. Beyin omur-ilik sıvısının çini mürekkebi ile incelenmesinde *Cryptococcus neoformans*'a benzer kapsüllü maya hü-

releri görüldü. Kültür için BOS örneği BACTEC 460 TB hemokültür sistemine ve ayrıca çukolatamsı agar, %5 koyun kanlı agar, ENDO agar, Sabouraud-Dekstro-Agar (SDA) ve tiyo-glikolatlı buyona ekildi. Sabouraud besiyerindeki kolonilerden ID32C paneli kullanılarak MiniAPI ile (bioMérieux) tanımlama yapıldı ve mikro-organizmanın *C. neoformans* olduğu görüldü ve mikrodilüsyon yöntemiyle, flukonazole duyarlı olduğu (MIK: 1 µg/ml) saptandı. Beyin-omurilik sıvısında *C. neoformans* antijeni (CRAG) 1/1000 titrasyonda olumlu; adenozin deaminaz, VDRL, TPHA olumsuz; Löwenstein Jensen besiyeri ve BACTEC (460TB)'te *Mycobacterium tuberculosis* üremedi ve PCR yöntemiyle de saptanmadı. Antifungal tedavinin ikinci ayında BOS bulguları; glukoz 31 mg/dL, eş zamanlı serum glukozu 102 mg/dL, protein 70 mg/dL, klor 119 mmol/L, hücre sayısı 10/mm<sup>3</sup> olup BOS mikroskopisinde bakteri ve mantar hücreleri görülmeydi ve ayrıca üreme olmadı. *Cryptococcus neoformans* aglütinasyon testi titrasyonla negatifti. Tekrarlanan LP'lerdeki BOS bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

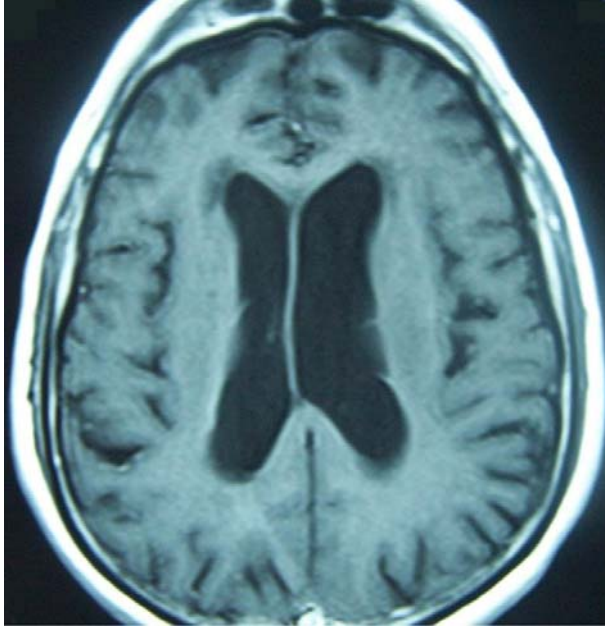
Başlangıç BOS incelemesinde hücre sayısı ve protein yüksek, şeker oranının düşük saptanması ve mikro-organizmaların direkt preparatta görülmemesi nedeniyle yetersiz pürülan meninjit ön tanısına ilave olarak, tüberküloz meninjit de düşünülüp ampirik olarak antitüberküloz tedavi yapıldı. Beyin-omurilik sıvısı tüberküloz basili için incelemeye alındı. Bir haftalık tedavi sonucunda hastanın bilinç bulanıklığının devam etmesi, genel durumunda bir değişiklik olmaması nedeniyle LP kontrolü yapıldı. Beyin-omurilik sıvısının Çini mürekkebiyle hazırlanan preparatında kapsüllü maya hücrelerinin görülmesi ile *C. neoformans* meninjit ön tanısı ile ampirik tedaviler kesildi ve klasik amfoterisin B (0.7 mg/kg) başlandı. Kombine verilmesi gereken flusitozinin Türkiye'de bulunmaması nedeniyle yurt dışından getirilmesi için girişimlerde bulunuldu. O zamana kadar amfoterisin B'ye tek ilaç olarak devam edildi. İnkübasyonun üçüncü gününde SDA besiyerinde *C. neoformans* üredi. Tedavinin 5. günü böbrek fonksiyonlarının bozulması karaciğer enzimlerinin yükselmesi nedeniyle lipozomal amphoteresin B (Ambisome) (5 mg/kg) tedavisine geçildi. Hastanın genel durumu düzelmeye başladı. Bilinci açıldı ve koopere oldu. Genel durum ve bilinç iyi olmasına rağmen hastanın motor fonksiyonlarının zayıf olması nedeniyle nöroloji konsültasyonu istendi. Kontrastlı Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) önerildi. Kraniyal MRG'de ventriküllerde genişleme ve hidrosefalinin arttığı saptandı (Şekil 1). Nöroşiruriji konsültasyonu sonucu ventrikül basıncının düşürülmesi için lomber BOS drenaj seti takıldı. Kombine ilaç olarak kullanılmak üzere yurtdışından sipariş edilen flusitozin (100 mg/kg/gün) sağlanabildi ve tedaviye eklendi. Tedavinin 5. haftasında duyarlı olduğu

**Tablo 1.** Kriptokok meninjiti hastanın beyin-omurilik sıvısı bulguları

	Başlangıç	7. gün	1 ay sonra	2 ay sonra
Basınç	Normal	Hafif artmış	Normal	Normal
Görünüm	Berrak	Opak	Opak	Berrak
Renk	Renksiz	Renksiz	Renksiz	Renksiz
Hücre sayısı (mm <sup>3</sup> )	300	100	80	10
Hücre tipi	PNL/lenfosit	PNL/lenfosit	PNL/lenfosit	Lenfosit
Protein (mg/dL)	100	300	100	70
Glukoz BOS/kan (mg/dL)	11/166	5/128	25/110	31/102
Klorür (Mmol/L)	107	107	110	119
Kültür	Üreme yok	<b>C. neoformans</b>	Üreme yok	Üreme yok
Aside dirençli basil	Görülmedi	Görülmedi	----	---
PCR ile <i>M. tuberculosis</i>	Olumsuz	Olumsuz	-----	----
CRAG titrasyonu	Bakılmadı	1/1000	1/10	Negatif

BOS: Beyin-omurilik sıvısı, CRAG (C. neoformans aglütinasyon)

saptanan flukonazole (400 mg/gün) geçildi. Tedavinin 2. ayında alınan kontrol BOS değerleri düzelmeye başladı. Ancak alt ekstremitelerde gelişen motor güçsüzlük devam ediyordu. Hasta, oğlunun yaşadığı şehre gitme isteği nedeniyle, tedavisini 10 haftaya tamamlaması ve kontrolü önerilerek taburcu edildi.



**Şekil 1.** Aksiyal T1 ağırlıklı MRG kesitinde genişlemiş lateral ventriküller izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Kriptokoklara karşı konak savunması T hücrelerine bağlıdır. Baskılanmış immün yanıtın söz konusu 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 (7). Sanchettee (8) immün cevabın baskılanmadığı beş kriptokokoz olgusu bildirmiştir. Nitekim zaman zaman bazı ülkelerden ve Türkiye'den de immünkompetan hastalarda gelişen kriptokok meninjiti hastalar bildirilmektedir (9-13). Sunulan olguda da anti-HIV 1-2 testleri olumsuzdur; CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> oranı normal sınırlarda saptanmıştır. Bağıklık sistemini etkileyecek yaş faktörünün dışında bir neden bulunmamıştır.

Kriptokokkoz en sık meninjit ve meningo-ensefalit kliniğinde görülmektedir. 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, DOPA, dopamin gibi katekolaminleri substrat olarak kullanabilmesi meningo-ensefalit gelişiminde kolaylaştırıcı bir etmen olduğu kabul edilmektedir (1).

Kriptokok meninjiti subakut veya kronik seyir gösterir. Hazırlayıcı nedeni olmayan 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. Olguda baş ağrısı yakınması yoktu. Ancak uykuya eğilimli olup bilinç bulanıklığı vardı. Çekilen beyin MRG'de yaşa bağlı olarak beyin atrofisinin olması, ventriküllerde genişlemeye rağmen baş ağrısı ve BOS basınç artışının fazla olmasını açıklayabilir. Daha önceki çalışmalarda kriptokok meninjiti olgularında artmış BOS basıncı ve ventriküler dilatasyonun, artmış morbidite/mortaliteyle ilişkili olduğu

belirlenmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda BOS drenaj sistemlerinin bu komplikasyonları azalttığı da bildirilmektedir (14, 15). Bu nedenle, hastaya lumboperitoneal BOS drenaj sistemi uygulanmıştır.

Kriptokok menenjitte kesin tanı, BOS'un çini mürekkebi ile direkt mikroskopik incelenmesi, kültür, serolojik testler ve moleküler yöntemlerle konur. Beyin-omurilik sıvısında ARB görülmemesine rağmen, BOS bulgularının ve kliniğin başlangıçta tüberküloz menenjite uyumlu olması Gram ile boyanan preparatta başka bakteri görülmemesi ve Türkiye'de tüberkülozun sık görülmesi nedeniyle, ampirik olarak antitüberküloz tedaviye başlanmıştır. Kriptokok menenjitin ayırıcı tanısında ilk planda düşünülmesi gereken tüberküloz menenjittir. Ayrıca bruselloz, sifiliz, histoplazmoz ve koksidiyoidomikoz araştırılmalıdır (6). Olguda tüberküloz, sifiliz ve bruselloza ilişkin yapılan testler olumsuz saptanmıştır.

Kriptokok menenjit tanısında kriptokok kapsül polisakarit antijenini saptayan lateks partikül aglütinasyon testi de yardımcı olmaktadır. Bu deneyle antijen titresi ile tedavi sonucuda izlenebilir. Ancak antijen düzeyindeki değişiklikleri hastanın kliniği ile birlikte değerlendirmek ge-

reker (3). Olguda da tedavi öncesi CRAG testi ile titrasyon çok yüksek bulunmuş ve iki aylık tedavi sonunda saptanamayacak düzeylere indiği görülmüştür.

Kriptokok menenjit tedavisinde amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonu önerilmektedir. (16). Flusitozin, amfoterisin B dozunda ve tedavi süresinde azalma sağladığı gibi tek başına amfoterisin B kullanımından daha iyi bir tedavi hızı sağlamaktadır (3, 17). Alternatif olarak flukonazol önerilmektedir (17). Ancak flukonazolün BOS'taki steril etkisi daha yavaş olduğundan ağır olgularda amfoterisin B tercih edilmelidir (7). Olguya 0.7 mg/kg gün dozda klasik amfoterisin B tedavisi uygulandı. Flusitozin Türkiye'de bulunmaması nedeniyle yurt dışından getirildikten sonra, tedaviye 100 mg/kg/gün olarak eklendi. Tedavi sırasında böbrek fonksiyonları bozulmaya başladı ve lipozomal amfoterisin B 'ye (5 mg/kg/gün) geçildi. Klinik ve BOS bulgularında düzelme saptandıktan sonra flukonazol ile tedaviye devam edildi.

Sonuç olarak, özellikle yaşlı hastalarda meninks irritasyon bulguları varlığında, ayırıcı tanıda *C. neoformans* infeksiyonu da düşünülmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Yüce A. *Cryptococcus neoformans* ve diğer maya formundaki mantarlar. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*, Cilt 2'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1809-17.
2. Powdewly WG. Recent advances in the management of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Suppl 2): 119-23.
3. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection: Diagnosis and Management*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 1997: 149-59.
4. Shahid H, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: Variable influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 375-81.
5. Mitchell TG, Driell 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. Graybill JR. *Cryptococcus neoformans*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR eds. *Infectious Diseases*. 3 th ed. Lippincott Williams and Wilkins Co, 2004: 2206-11.
7. Dismukes WE. Management of cryptococcosis. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 2): 507-12.
8. Sanchette P. Cryptococcal meningitis in immunocompetent patients. *J Assoc Physicians India* 1998; 46: 617-9.
9. L'Her P, Savuth C, Than J, et al. Severe pulmonary and meningeal cryptococcosis in an immunocompetent Cambodian. *Med Trop (Mars)* 1995; 55: 61-4.
10. Zahra LV, Azzopardi CM, Scott G. Meningitis in two apparently immunocompetent Maltese patients. *Mycoses* 2004; 47: 168-73.
11. Gedik H, Kiraz N, Şahin SK, Özere S. İmmunokompetan bir hastada kriptokok menenjit: Bir olgu sunumu. *KLİMİK Derg* 1997; 10: 144-5.
12. Özgüneş N, Dinç Elvin, Ağaç E ve ark. Bir kriptokok menenjit olgusu. *KLİMİK Derg* 1996; 9: 158-9.
13. Leblebicioğlu H, Saniç A, Günaydın M ve ark. Bir *Cryptococcus neoformans* menenjit olgusu. *Mikrobiyol Bül* 1995; 29: 203-7.
14. Macsween KF, Bicanic T, Brouwer AE, et al. Lumbar drainage for control of raised cerebrospinal fluid pressure in cryptococcal meningitis: case report and review. *J Infect* 2005; 51: 221-4.
15. Woodworth GF, McGirt MJ, Williams MA, Rigamonti D. The use of ventriculoperitoneal shunts for uncontrollable intracranial hypertension without ventriculomegally secondary to HIV-associated cryptococcal meningitis. *Surg Neurol* 2005; 63: 529-31.
16. Terrell CL, Hermans PE. Antifungal agents used for deepseated mycotic infections. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 1116.
17. Dromer F, Mathanlin S, Dupont B, et al. Comparison of the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. Retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Suppl 2): 154-60.

#### İLETİŞİM

Dr. Şevki ŞAHİN  
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji Anabilim Dalı  
34843 Maltepe, İSTANBUL  
e-posta: drsahin@gmail.com