

HIV/AIDS HASTALARINDA KRİPTOKOKKOZ

Nail ÖZGÜNEŞ

S.B. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, (nail_ozgunes@yahoo.com)

Cryptococcus neoformans ilk 1894'de meyva suyundan izole edilmesine rağmen daha sonra süt gibi doğal besinlerde de gösterilmiştir. Elli yıldan fazla bir zamandan beri insanda hastalık yaptığı belirtilmektedir. Güvercin çıkartılarıyla bulaşmış çeşitli topraklar çevrede bu mikro-organizmanın kaynağını oluşturur. Tayland'da HIV'li hastalardaki yüksek insidansın tavukların çıkartılarındaki yayılmanın fazlalığından olduğu düşünülmektedir (1).

Cryptococcus neoformans, HIV/AIDS'in epidemik olduğu bölgelerde, Güneydoğu Asya ve Afrika'da, özellikle santral sinir sistemi (SSS)'inde invazif infeksiyona yol açan, en önemli fungal patojenlerden biridir. AIDS'li hastalarda oportunistik fungal infeksiyonların en sık ikinci etkeni olduğu bildirilmektedir. Kriptokok meninjitisi olguları başka diğer immünsupresyon hallerinde ve görünüşte immünkompetan olan kişilerde de görülebilmektedir.

Mikoloji

Klasik bilgilerimize göre *C. neoformans*'ın farklı virulenste iki varyantı vardır. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, serotip A ve D'den ibaret olup immün suprese hastalarda hastalık yapmakta ve *C. neoformans* var *gattii*, serotip B ve C'yi içermekte ve normal konaklarda hastalık yapabildiği bildirilmektedir. Ancak günümüzde serotip A ve D izolatları *C. neoformans* olarak tanımlanırken, serotip B ve C, *C. gattii* olarak sınıflandırılmaktadır (2). *C. neoformans* dünyanın her yerinde bulunurken, *C. gattii*'ye tropikal ve subtropikal bölgelerde sınırlı olarak rastlandığı düşünülmektedir. Mikro-organizma 4-6 µm çapında olup, kapsülün hacmi herhangi bir suşta karbondioksit, demir, glukoz, glutamat ve tiamin konsantrasyonları, pH, ortam ısısı ve ozmolarite gibi üreme şartlarına göre değişebilir. Virulensi oksidaz ve proteaz enzimlerine ve karbonhidrat kapsülünün antifagositik özelliklerine bağlıdır (3-5). İnfeksiyon için 10 µm den daha az çapta maya hücrelerin inhalasyonu gerekir ve konağın reaksiyonuna bağlı olarak latent kalır (6). Daha sonra tüberkülozda olduğu gibi lenf dokusunda veya akciğerde reaktive olur.

Normal immün yanıtı sahip bir konak bu infeksiyonu bertaraf etme gücüne sahiptir; konağın fungostatik veya fungisitik defans mekanizmalarıyla kontrol altında kalabildiği yerlerde infeksiyon sınırlanır. Kompleman kaskadı ile hümmoral sistem aktive edilir (7). Bu yüzden klinik belirtiler konağın immün yanıtına göre; solunum yollarındaki asemptomatik kolonizasyondan, disemine hastalığa kadar değişebilir. Disemine hastalıkta SSS tutulumu sıktır. Beyindeki bazal meninksler sıklıkla tutulur ve daha derin beyin dokusu invazyonu sonucu kalınlaşma olur. Meninkslerde, Mikro-organizma kapsülün oluşan mukoit bir materyal içinde kalır. Yayılım, hüccesel immünitedeki ciddi defektlere bağlıdır. Risk faktörleri şunlardır: İlerlemiş evrede HIV infeksiyonu, kortikosteroid kullanımı, lenfomalar, organ transplant alıcıları, immünsüpresif hastalığı olanlar veya immünsüpresif ilaç kullananlar.

İmmün sistemin genetik defektine bağlı ailesel kriptomokokoz da bildirilmiştir (8).

Laboratuvar

Kriptomokokozun laboratuvar tanısı kùltürden Mikro-organizmanın izole edilmesine, histopatolojiye veya beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda polisakkarit kapsùl antijeninin saptanmasına dayanır. Mikro-organizma kanlı ve ukulata agarda 3-5 günde ùrer (9). Steril BOS'un sitolojik muayenesi (Papanicolou boyası) ve negatif boyanma karakteristiğini gùsteren Hint mùrekkebi mantarın tanınmasında yararlıdır. Bu, materyalde >10 koloni (CFU) /ml maya hùcresi olduğu zaman faydalıdır (10). Serebrospinal sıvının analizinde; hafif lùkosit artışı ile giden inflamatuvar yanıt, normal ya da dùřük BOS glukoz seviyeleri ve pozitif kriptomokokal antijen testi elde edilir. Beyin-Omurilik Sıvısında lateks aglùtinasyonu ile ortaya konan kriptomokok antijeninin varlığı; serumdan pasif difùzyonla olmayıp, subaraknoit mesafenin maya hùcresi ile doğrudan aktif invazyonu yùzùndendir (11).

Kriptomokok antijen tayini testi tedavinin gidişini gùstermede yararlı değildir. Bununla birlikte, dùřük titreli (serum veya BOS'ta <1:8) hastalar daha iyi kùr oranlarına sahiptir (12). Bazı hastalarda iyi klinik cevap ve kùltür negatifliğine rağmen serum ve BOS antijen titreleri yùksek kalır. Geriye dònùk değerlendirmede; tedaviyle uzun dònem antijen seviyelerinin dùřme eğiliminde olmasına rağmen bunun, klinik yanıt, persistan hastalık veya relaps ile bağıntılı olmadığı ortaya konulmuştur (13). Tedavi sırasında veya sonrasında devamlı yùksek veya değişmeyen antijen titreleri ve pozitif bir hint mùrekkebi preperasyonu, hastanın klinik durumuyla birlikte, tedavideki yetersizliği veya relapsı dùřùndùrebilir.

Beynin bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) gibi gùrùntùleme teknikleri, cerrahi girişimi gerektiren hidrosefali, kitle lezyon oluşumu gibi komplikasyonları saptamada kullanılabilir (14).

Klinik

Hastalığın erkeklerde daha sık gùrùlmesi, mesleki temas ve østrojen eksikliğine bağlı olabilir (15). Çocuklar daha az etkilenmektedir ki bu da HIV/AIDS'li ocuk sayısının dùřùklùęüne bağlı olup zamanla değişebilir.

Çeşitli vùcut bùlgelerine yayılımı olabildiği gibi, asemptomatik solunum sistemi tutulmasından meningo-ensefalit tablosuna kadar değişik tutulum şekilleri gùrùlür (16). Santral sinir sistemi klinik olarak etkilenen primer yer olmasa bile, ağır immünsùprese hasta, gizli meningeal yerleşim için taranmalıdır (17).

Beyin: Beyin parankimi ve meninkslerin tutulumunun hastaların % 40-86'sında gùrùlmesi mantara özgù bir durumdur ve bu yerlerde infeksiyonun yerleşmesi ile ilgili predispozisyon açıklanamamaktadır (18). Akut veya kronik çıkış olabilir. Belirgin semptom olarak başağrısı, ateş ve meningiyal irritasyonu dùřùndùren ense sertliği, akut (<7 gùn) veya kronik (>30 gùn) olarak ortaya çıkar. Ama HIV infekte hastalarda başağrısı ve ateşin her zaman olması řart değildir. Bunların yerine hastalarda letarji, stupor, koma hatta demans gùrùlebilir (19). Meninjitin etyolojisini tahmin etmede klinik bulgular yeterli değildir. Papilødem gùzlenirse de kraniyel sinirlerin felci gibi fokal nùrolojik bulgular sık değildir. İntraserebral, serebellar ve spinal kord lezyonları nadiren bildirilmiştir (14). Santral sinir sisteminin komplikasyonları hidrosefali, fokal motor bozukluklar, mental değişiklikler ve kafa içi basınç artışı ile ilgili semptomlardır.

HIV ile infekte hastalarda SSS infeksiyonuna yol açan *Mycobacterium tuberculosis* gibi bir etkenle ko-infeksiyon sık bir durum olarak bildirilmektedir.

Akciğer: Kriptokoklar, *Aspergillus* türlerinden sonra (*Pneumocystis jiroveci* hariç) akciğerden izole edilen toplumdaki kazanılmış mantar infeksiyonları arasında ikinci sırayı alır. Her ne kadar akciğer, ilk giriş kapısı ve infeksiyonun başlangıç yeri ise de, normal göğüs grafisinde başka yerlerdeki yaygın odaklar da görülebilir. Tüberküloz (TB) reaktivasyonuna benzer şekilde önceden mevcut pulmoner infeksiyonun (asemptomatik veya subklinik taşıyıcı) reaktivasyonu söz konusu olabilir (14). Tüberküloz gibi, primer pulmoner kompleks görülebilir veya TB ile ortak infeksiyon yapabilir (20). Lokalize pulmoner form, asemptomatik bir bireyde, göğüs röntgeninde malignensiyi taklit eden ve akciğer biyopsisi ile tanısının doğrulanması gereken, soliter veya multipl küçük nodüller şeklinde ortaya çıkar. AIDS'li hastalarda, *P. jiroveci* infeksiyonundan ayırt edilemeyen, öksürük, ateş gibi akut pnömoni semptomları ve alveollerini tutan ya da difüz interstisyel bir patern gösteren lobar pulmoner infiltrasyonlar görülür (17). Nadiren akut respiratuvar distress sendromu şeklinde kendini gösterebilir. Parenkim lezyonu olmadan plevral efüzyon oluşması nadirdir (21). Lokal ve sistemik yayılma görülebileceği için en iyisi kriptokokka bağlı akciğer lezyonuna cerrahi girişim yapmamaktır (22).

Kriptokokkozda deride papül, apse, akneiform lezyonlar, molluskum benzeri lezyonlar (özellikle HIV enfekte hastalarda), selülit ve subkutanöz ödem görülebilir (23). Tanıyı doğrulamak ve Molluscum contagiosum, Kaposi sarkomu ve herpes virus infeksiyonundan ayırmak için deri biyopsisi gerekir. Laboratuvarında kazara kriptokokların lokalize infeksiyona yol açacak şekilde direkt olarak injekte edilebilmesi mümkün olsa da, deri lezyonlarının büyük çoğunluğu akciğerden yayılmaya bağlıdır (24). Yayılmaya bağlı kutanöz kriptokokkoz AIDS tanımlayıcı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Deriyi en fazla tutmaya meyilli olan ise *C. neoformans* serotip D'dir (25).

Göz tutulumu, koroit infeksiyonu ve endoftalmit şeklinde kendini gösterir (26) ve AIDS'li hastalardaki bu durum, sitomegalovirus, *Toxoplasma gondii* veya herpes simpleks gibi hastalıklarla koinfeksiyon şeklinde görülebilir ve karışıklık yaratabilir.

Artrit ve osteomyelitin görüldüğü (27) ve kemiğe direkt travmatik inokülasyon (28) olduğu bildirilmiştir.

Hem doğal hem yapay kalp kapak tutulumları, mikotik anevrizmalar ve miyokardit görülebilir ve bazen ani ölümlere yol açabilir (29-32).

Batın BT'de adrenal bezlerin büyüdüğüne saptanması, adrenal yetmezlik (veya histoplazmoz birlikteliği) konusunda klinisyeni uyarmalıdır (33).

Kriptokokka bağlı pyelonefrit ve prostatit bildirilmiştir (34, 35). Bununla beraber, cinsel yolla bulaştığına dair kayıtlar yoktur.

Nadiren ağız, larinks, anal bölge gibi mukozalar, iskelet kası ve plasentada infeksiyon görüldüğü bildirilmektedir.

Kriptokokların dışkıdan izole edilebilmesine rağmen, gastro-intestinal (GI) yoldan girmesi olası değildir ve hepatiti neden taklit ettiği de bilinmemektedir. Hepatit ve peritoneal infeksiyon akut abdominal acil bir durum şeklinde kendini gösterebilir (36, 37).

Kriptokokkoz, AIDS gelişen hastaların dörtte birinden fazlasında ilk gelişen fırsatçı infeksiyondur (38). CD4 lenfosit sayısı <200 hücre/ml olan AIDS'li hastaların % 5-10'unda kriptokok meningo-ensefaliti gelişir. Ancak bu, flukonazol gibi triazol antifungallerin profilaktik kullanımı ile azalmıştır. Hastaların ¾'ünde, BOS'un hint mürekkebi incelemesinde kuvvetli pozitiflik, kan ve BOS'ta yüksek titrede kriptokok antijeni ile ispatlanan ağır Mikro-organizma yükü vardır

(38). Serum kriptokok antijen testi genellikle SSS tutulumu olan AIDS hastalarında pozitifdir ve hızlı tarama testi olarak kullanılmaktadır.

Ülkemizde de HIV enfeksiyonlu hastalarda kriptokok meninjitisi saptandığına dair yayınlar vardır (47).

Gelişmiş ülkelerde hayli aktif anti retroviral tedavi (HAART) uygulamalarından sonra SSS fırsatçı enfeksiyonları (Oİ)'nin insidansında belirgin azalma olmasına rağmen edinsel immün yetmezlik sendromu(AIDS)'lu hastalarda bu enfeksiyonların spektrumu değişmemiştir. Bunlar arasında SSS kriptokokkozu da sıklıkla yerini almaktadır. Akut faz tedavisinden sonra fırsatçı enfeksiyonların tekrar ortaya çıkışını önlemek için ömür boyu düzenli tedavi gerekmektedir. Herhangi bir zamanda HAART tedavisi başladıktan sonra bazı hastalarda atipik nörolojik bulgular olsun ya da olmasın SSS'nin bazı Oİ'lerinde klinik kötüleşme ortaya çıkabilmektedir. Bu, immün yenilenme inflamatuvar sendromu (İRİS) olarak bilinen paradoksal kötüleşme hali, immün sistemin patojenleri/antijenleri tanıma yeteneğini tekrar kazanması durumundan kaynaklanır ve tüberkülozlu, progresif multifokal löko-ensefalitli (PML) ve kriptokokkozlu hastalarda görülebildiği bildirilmektedir (39).

HIV ile birlikte olan kriptokok meninjitinin mortalitesinin gelişmiş ülkelerde bile % 10-30 arasında olduğu bildirilmektedir. İntrakraniyel basınç artışının komplikasyonları ve güncel antifungal ilaçların yetersizliğinden dolayı bu oran yüksek kalmaktadır. Sahraaltı Afrikası'nda HIV enfekte hastalarda yapılan kohort çalışmalarında kriptokokkoz tüm ölümlerin %13-44'ünden sorumlu tutulmuştur (40).

Optimal güncel tedavi amfoterisin B 0,7-1 mg/kg/gün ve birlikte flusitozin 100 mg/kg/gün iki hafta, ardından olarak flukonazol 400 mg/gün sekiz hafta süreyle ve daha sonra 200 mg/gün şeklindedir (41). Tuz yüklemesi amfoterisin B'nin toksisitesini azaltır. Beyin bilgisayarlı tomografisinde (BBT) kontrendikasyon yoksa tekrarlayan lomber ponksiyonlarla BOS'un drenajı BOS basıncının çok arttığı hastalarda tavsiye edilmektedir.

Relapsı önlemede flukonazolun (200 mg/gün) amfoterisin B ve itrakonazolden daha etkili olduğu ve idame tedavisinde seçilmesi gerektiği bildirilmektedir (42-44). CD4 <100 hücre/ml ise idame tedavisine devam edilmelidir. CD4 >150 hücre/ml ise idame tedavisi 6-12 ay sonra kesilebilir (45, 46).

Antiretroviral rejimlerin genişletilmesi akut fazı atlatan hastaların uzun dönemde prognozlarının iyiye gitme umidini artırır. Mantara karşı daha etkili ilaç rejimleri ve kafa içi basıncını düşürücü tedaviler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (41).

Kaynaklar

1. Kuroki M, Phichaichumpon C, Yasuoka A, et al. Environmental isolation of *Cryptococcus neoformans* from an endemic region of HIV-associated cryptococcosis in Thailand. *Yeast* 2004;21: 809-812.
2. Kwon-Chung KJ, Varma A Do major species concepts support one, two or more species within *Cryptococcus neoformans*? *FEMS Yeast Res* 2006; 6: 574-587.
3. Kwon-Chung KJ, Rhodes JC. Encapsulation and melanin formation as indicators of virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1986; 51: 218-223.
4. Brueske CH. Proteolytic activity of a clinical isolate of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Microbiol* 1986; 23: 631-633.
5. Granger DL, Perfect JR, Durack DT. Virulence of cryptococcosis: Regulation of capsule synthesis by carbon dioxide. *J Clin Invest* 1985; 76: 508-516.

6. Neilson JB, Fromtling RA, Bulmer GS. *Cryptococcus neoformans*: Size range of infectious particles from aerosolized soil. *Infect Immun* 1977; 17: 634-638.
7. Diamond RD, May JE, Kane MA, Frank MM, Bennett JE. The role of the classical and alternative complement pathways in host defense against *Cryptococcus neoformans* infection. *J Immunol* 1974; 112: 2260-2270.
8. Krick JA. Familial cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 1981; 143: 133.
9. Perfect JR, Durack DT, Gallis HA. Cryptococcaemia. *Medicine* 1983; 62: 98-109.
10. Cohen J. Comparison of the sensitivity of three methods for the rapid identification of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Pathol* 1984; 37: 332-334.
11. Eng RH, Chmel H, Corrado M. The course of cryptococcal capsular polysaccharide antigenemia/human cryptococcal polysaccharide elimination kinetics. *Infection* 1983; 11: 132-136.
12. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study of 111 cases. *Ann Intern Med* 1974; 80: 176-181.
13. Aberg JA, Watson J, Segal M, Chang LW. Clinical utility of monitoring serum cryptococcal antigen titers in patients with AIDS-related cryptococcal disease. *HIV Clin Trials* 2000; 1: 1-6.
14. Fujita NK, Reynard M, Sapico FL, Guze LB, Edwards JE Jr. Cryptococcal intra cerebral mass lesions: the role of computed tomography and nonsurgical management. *Ann Intern Med* 1981; 94: 382-388.
15. Perfect JR. Cryptococcosis. In: Systemic Fungal Infections: Diagnosis and treatment II. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 77-102.
16. Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S. The evolution of pulmonary cryptococcosis: clinical implications from a study of 41 patients with and without compromising host factors. *Ann Intern Med* 1981; 94: 611-666.
17. Gal AA, Koss MN, Hawkins J, Evans S, Einstein H. The pathology of pulmonary cryptococcal infections in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 502-507.
18. Sabeta JR, Andriole VT. Cryptococcal infection of the central nervous system. *Med Clin North Am* 1985; 69: 333-344.
19. Steiner I, Polachek I, Melamed E. Dementia and myoclonus in a case of cryptococcal encephalitis. *Arch Neurol* 1984; 41: 216-217.
20. Baker RD. The primary pulmonary lymph node complex of cryptococcosis. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 83-92.
21. Young EJ, Hirsh DD, Fainstein V, Willaims TW. Pleural effusions due to *Cryptococcus neoformans*: A review of the literature and report of two cases with cryptococcal antigen determination. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 743-747.
22. Campbell DG. Primary pulmonary cryptococcosis. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 236-243.
23. Rico MJ, Penneys NS. Cutaneous cryptococcosis resembling molluscum contagiosum in a patient with AIDS. *Arch Dermatol* 1985; 121: 901-902.
24. Glaser JB, Garden A. Inoculation of cryptococcosis without transmission of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 266.
25. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Letenneur L, Ronin O. Individual and environmental factors associated with infection due to *Cryptococcus neoformans* serotype D. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 91-96.
26. Crump JR, Elnor SG, Elnor VM, Kaufman CA. Cryptococcal endophthalmitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1069-1073.
27. Bayer AS, Choi C, Tillman DB, Guze LB. Fungal arthritis: V. Cryptococcal and histoplasma arthritis. *Semin Arth Rheum* 1980; 9: 218-227.
28. Morris E, Wolinsky E. Localized osseous cryptococcosis: A case report *J Bone Joint Surg* 1965; 47: 1027-1029.
29. Colmers RA, Irniger W, Steiberg DH. *Cryptococcus neoformans* endocarditis cured by amphotericin B. *JAMA* 1967; 199: 762-764.
30. Boden WE, Fisher A, Medeiros A, Benham I, McEnany MT. Bioprosthetic endocarditis due to *Cryptococcus neoformans*. *J Cardiovasc Surg* 1983; 24: 164-166.
31. Rigdon RH, Kirksey OT. Mycotic aneurysm (cryptococcosis) of the abdominal aorta. *Am J Surg* 1952; 84:486-491.
32. Lewis N, Lipsick J, Cammarosano C. Cryptococcal myocarditis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1240.
33. Rupali P, Subramanian S, Abraham OC, Mathai D. Disseminated histoplasmosis. [in pres].
34. Randall JE Jr, Stacy WK, Toone EC, et al. Cryptococcal pyelonephritis. *N Engl J Med* 1968; 279: 60-65.

35. Huynh MT, Reyes CV. Prostatic cryptococcosis. *Urology* 1982; 20: 622-623.
36. Procknow JJ, Benfield JR, Rippon JW, Diener CF, Archer FL. Cryptococcal hepatitis presenting as a surgical emergency. *JAMA* 1965; 191: 269-274.
37. Watson NE Jr, Johnson AH. Cryptococcal peritonitis. *South Med J* 1973; 66: 387-388.
38. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M, et al. Cryptococcosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 533-538.
39. Manzardo et al. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol.* 2005; 11 Suppl 3: 72-82
40. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull.* 2005 Apr 18; 72: 99-118.
41. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 1764-1767.
42. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-718
43. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 793-798
44. Ribaud P, Chastang C, Latgé JP, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 322-330
45. Martínez E, García-Viejo MA, Marcos MA, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in HIV-infected patients responding to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 2615-2617
46. Rollot F, Bossi P, Tubiana R, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against cryptococcosis in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 1448-1449
47. Atahan Ç, Serkan Ö, Halit Ö, Haluk E, Semra Ç. *Cryptococcus neoformans* meninjitisi: Beş olgu bildirisi. *KLİMİK Derg* 2003; 16: 85-90