

# Bir AIDS Olgusunda Disemine Kriptokok İnfeksiyonu ve HIV/AIDS Hastalarında Türkiye'den Bildirilen Diğer Kriptokokoz Olgularının Değerlendirilmesi

Muret Ersöz-Arat, Taner Yıldırım, Funda Şimşek, Nur Efe-İris, İsmail Necati Hakyemez, Gül Çetmeli

**Özet:** Edinsel immün yetmezlik sendromlu bir hastadaki kriptokokoz olgusu sunuldu. Otuz yaşındaki Afrikalı HIV ile infekte kadın hasta ateş, kilo kaybı, öksürük ve baş ağrısı şikayetleri ile yatırıldı. Antiretroviral tedavi almıyordu. Kan kültüründe ve beyin-omurilik sıvısında *Cryptococcus neoformans* izole edilmesi ile disemine kriptokokoz tanısı konuldu. Hasta başlangıçta klasik amfoterisin B ile tedavi edildi; idame tedavisinde flukonazol kullanıldı ve şifa ile taburcu edildi. Ülkemizden 1991-2007 yılları arasında olgumuzla birlikte 13 olgu yayımlanmıştır. Bunların dördü disemine infeksiyon, 9'u ise menenjit formundadır. Ölüm oranı %61.5'tir.

**Anahtar Sözcükler:** *Cryptococcus neoformans*, menenjit, AIDS, amfoterisin B, flukonazol.

**Summary:** Disseminated cryptococcosis in patient with AIDS. Reviews of cryptococcosis cases in patients with HIV/AIDS reported from Turkey. A case of cryptococcosis in a patient with AIDS was reported. A 30 years old female HIV-infected African woman admitted to our hospital with complaints of fever, weight loss, cough and headache. She had not received antiretroviral therapy. Disseminated cryptococcosis was diagnosed by isolation of *C. neoformans* from blood culture and cerebrospinal fluid. She was initially treated with conventional amphotericin B for six weeks, followed by fluconazole for maintenance therapy and discharged with recovery. A total of 13 cases have been reported from Turkey between 1991 and 2007 together with our case. Four of them were disseminated infection, and others were meningitis. Overall fatality rate was 61.5%.

**Key Words:** *Cryptococcus neoformans*, meningitis, AIDS, amphotericin B, fluconazole.

## Giriş

Kriptokokoz etkeni olan *Cryptococcus neoformans*, kapsüllü bir maya mantaridir. Mantar başlangıçta çevreden solunum yoluyla alınır. Belirgin bir bağışıklık bozukluğu olmayanlarda da infeksiyon oluşturabilir. Ancak hastaların çoğunda insan immün yetmezlik virusu (HIV) infeksiyonu, organ transplantasyonu, kronik lösemi, lenfoma, kortikosteroid tedavisi, sarkoidoz gibi hazırlayıcı sebepler bulunmaktadır. Oluşan infeksiyon yerleşimine göre lokalize veya disemine, seyrine göre akut veya kronik olabilir. Konağın savunmasında hücresel bağışıklık yanıtı çok önemlidir (1).

Bu yazıda, edinsel immün yetmezlik sendromu olan ve HAART (yüksek derecede etkin antiretroviral tedavi) almayan Sudanlı bir hastada gelişen kriptokokoz olgusu sunuldu ve Türkiye'den bildirilmiş diğer olgular değerlendirildi.

## Olgu

30 yaşında siyah bayan hasta, ateş, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, öksürük yakınmaları nedeniyle başvurdu. Üç yıl öncesine kadar Afrika'da yaşayan hastanın şikayetleri yaklaşık 10 gün önce başlamıştı. Ancak hasta son iki yıldır yılda birkaç kez ağır alt solunum yolu infeksiyonu geçirdiğini ifade etti. Yine üç ay önce alt solunum yolu infeksiyonu nedeniyle yatırıldığı hastanede HIV pozitifliği saptanmıştı. Nons-

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şişli-İstanbul

XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (14-18 Mart 2007, Antalya)'nde bildirilmiştir.

pesifik tedavi ve kısmi iyileşme ile taburcu edilen hasta polikliniğimize yönlendirilmişti. Yapılan tetkiklerinde HIV viral yük düzeyi 128 000 kopya/ml, CD4 lenfosit sayısı 87/mm<sup>3</sup> olan hasta evre C3 AIDS olarak saptandı.

Klinik izleminde ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, öksürük, pürülan olmayan balgam ve son günlerde yaygın baş ağrısı şikayetlerinin ortaya çıkması üzerine kliniğimize yatırıldı. Yapılan fizik muayenesinde ateşi 37.8°C idi ve kaşektik görünüm dışında belirgin patoloji saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin (Hb) 7 gr/dl, Hct %19.9, lökosit sayısı 2300/mm<sup>3</sup>, periferik formülde PNL %64, lenfosit %34, çomak %2, eritrosit sedimentasyon hızı 95 mm/saat, CRP 30 mg/dl, LDH 636 U/lt, Na 129 mmol/lt olarak saptandı, diğer incelemeler normal sınırlarda değerlendirildi.

PA akciğer filminde solda parakardiyak bölgede nonhomonodüler ve retikülonodüler tarzda infiltrasyonlar saptandı. Hastanın HIV-pozitif olması, antibakteriyel tedaviye iyi yanıt vermemesi, balgamın Gram boyaması ve kültürü sonucunda bakteriyel pnömoniyi düşündürmeyişi, balgamda aside dirençli bakteri (ARB) görülmemesi göz önüne alınarak, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) olasılığına yönelik kotrimoksazol tedavisine başlandı. Ancak hastanın ateş yüksekliği devam etti ve yatışının 4. günü şuur bulanıklığı gelişti. Meropenem tedavisi başlandı. Ense sertliği saptanan hastanın çekilen kranyal BT'sinde serebral sulkuslarda silinme görüldü; göz dibi muayenesi normal olarak değerlendirildi. Sifilis ve bruselloz testleri negatifti. Lomber ponksiyon (LP)'la alınan beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nın incelemesinde basınç normal, görünüm berrak, prote-

in 239 mg/dl, glikoz 22mg/dl, eşzamanlı kan şekeri 145 mg/dl, lökosit 72/mm<sup>3</sup> (%80 lenfosit), Gram boyamasında bakteri yoktu, Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyamasında ARB ve çini mürekkebi incelemesinde kapsüllü maya hücreleri görülmedi.

LP'den sonra 4. günde BACTEC ile yapılan BOS ve kan kültüründe *C. neoformans* üredi, identifikasyon Mini API paneli (ID 32C) ile yapıldı. Klasik amfoterisin B 0.5 mg/kg/gün ile tedavi başlandı, günde 1 mg/kg doza çıkıldı. Antifungal tedavinin 5. günü hastanın şuuru açıldı; genel durumunda iyileşme gözlemlendi. Altı haftalık amfoterisin B tedavisiyle BOS bulguları normale döndü ve kontrol amaçlı alınan iki BOS kültüründe üreme olmadı. İdame tedavisi olarak sekiz hafta verilmek üzere flukonazol 400 mg/gün oral tedaviye geçildi. Tüberküloz için yapılan BOS ve balgam kültürlerinde üreme olmadı. Laboratuvar değerleri normal olan ve klinik olarak düzelen hasta ART tedavisi başlanarak şifa ile taburcu edildi. Kontrolde gelmeyen hastanın ülkesi Sudan'a geri döndüğü öğrenildi.

### İrdeleme

İmmün sistemi baskılanmış ve özellikle HIV ile infekte hastalarda fırsatçı bir fungal patojen olarak *C. neoformans* genellikle meningoensefalit kliniği ile karşımıza çıkmaktadır. Yakınmaların süresinin uzun olması nedeniyle diğer kronik menenjitler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Çoğu kriptokok infeksiyonuna menenjit belirtileri ortaya çıkana kadar tanı konulamaz. Kriptokok infeksiyonu akciğerlerde lokal olarak başlar ve fark edilmeyip tedavi edilmez ise AIDS olgularının çoğunda infeksiyon burada sınırlı kalmayıp ortalama 4.5 ayda (10-257 gün) yaygın şekilde döner (2). Olgumuz kliniğimize başvurmadan üç ay önce alt solunum yolu infeksiyonu geçirmiş, nonspesifik tedaviyle tam düzelmeye sağlanamamıştı, akciğer grafisinde nodüller ve redikülodüller tarzda infiltrasyonlar tespit edildi, *P. jirovecii* gibi diğer infeksiyon etkenlerini de akla getirebilecek bu lezyonlar mikrobiyolojik olarak tanımlanamadı (3). Kriptokok saptanmış 210 AIDS hastasının %13.8'inde akut solunum yetmezliği kriptokok hastalığıyla ilişkili bulunarak, klinik görünümün PCP ile özdeş olduğu ve tanının ölümünden önce çoğunlukla gözden kaçtığı belirtilmiştir (4).

AIDS'li hastalarda kriptokok menenjit sıklıkla sinsi başlar ve baş ağrısının artması ve bilincin bulanması uyarıcı olmalıdır. Hastaların %90'ında BOS basıncında artma, protein düzeyinde artma, hipoglikorasi ve lenfositler pleositoz vardır. Hastamızda şuur bulanıklığının ortaya çıkması üzerine yapılan LP'de benzer bulgular saptandı. Serum, BOS ve idrarda kriptokok antijeninin lateks aglutinasyon testi ile saptanmasıyla da tanı konabilir ve antijen titresinin takibi, tedavi yanıtının izlenmesinde kullanılır (3). Olgumuzda BOS ve kan kültüründe *C. neoformans* üretilmesi ile tanı konuldu. HIV infeksiyonunun her döneminde *C. neoformans* patojen olabileceği gibi geç dönemde daha sık rastlanılır. Hastamız AIDS C3 evresinde bize başvurmuştu.

AIDS'li hastalarda kriptokok menenjit tedavisinde başlangıçta en az iki hafta amfoterisin B ve flusitozin kombine tedavisi önerilmekte olup flusitozinin kullanılmadığı durumlarda tek başına amfoterisin B de kullanılmaktadır. İdame tedavisi olarak flukonazol 400 mg/gün ile 8-10 haftalık veya BOS kültürleri steril olana kadar tedavinin uzatılması ve daha sonra da ömür boyu 200 mg/gün flukonazol ile baskılayıcı tedavi önerilmektedir (3). Hastamızda flusitozin kullanılmadan, tek başına klasik amfoterisin B tedavisiyle iyileşme sağlandı; daha sonra flukonazol 400 mg/gün biçiminde idame tedavisi yapıldı.

Ülkemizde kriptokok epidemiyolojisi hakkında yapılmış en kapsamlı çalışmadan, 1953-2003 yılları arasında saptanmış 41

kriptokok olgusundan dokuz tanesinin (%22) HIV/AIDS ile birlikte olduğu anlaşılmaktadır (5). Ulaşılabildiğimiz kaynaklara göre 1991 yılından bugüne kadar sunduğumuz ile birlikte toplam 13 olgu bildirilmiştir (6-16). Olgumuzla birlikte bunların dördü disemine infeksiyon (10,12,16), dokuzu menenjit formundadır. Ortalama fatalite hızı %61.5 (8/13) olup bu hız menenjitlerde %66, disemine olanlarda %50'dir. Bu hız ülkemizden bildirilen HIV/AIDS dışı olgulardaki %36.6 (11/30) fatalite hızına kıyasla oldukça yüksektir (5). Olgumuzla birlikte üç hasta Afrikalıdır (8,14). Siyah ırkta hastalığın daha sık görüldüğü ve hastalığın ağır seyrettiği bilinmektedir (4). Kriptokok infeksiyonu ölümcül bir hastalık olması nedeniyle pulmoner ve/veya merkezi sinir sistemi bulguları olan HIV/AIDS hastalarında her evrede akılda tutulmalı ve gecikmeden tanısal yaklaşım yapılmalıdır.

### Kaynaklar

1. Yücel A. Cryptococcus neoformans ve diğer maya formundaki mantarlar. In: Willke-Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1809-17
2. 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
3. Perfect JR. Cryptococcus neoformans. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005: 2997-3012
4. Visnegarwala F, Graviss EA, Lacke CE, et al. Acute respiratory failure associated with cryptococcosis in patients with AIDS: analysis of predictive factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27(5):1231-7
5. Kantarcıoğlu S, Yücel A. Türkiye'de insan kriptokokkozunun epidemiyolojisi (1953-2003). *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 2004; 34 (2): 95-109
6. Akova M, Uzun Ö, Kocagöz T, Akalın HE, Kansu E. HIV infeksiyonlu bir hastada gelişen kriptokok menenjit ve flukonazol ile tedavisi [Özet]. *Ankem Derg* 1991; 5(Suppl. 2): 209
7. Eraksoy H, Moral E, Karagül E, et al. Cryptococcal meningitis and AIDS: early response to fluconazole treatment [Abstract]. In: *5th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (September 9-11, 1991, Oslo, Norway). Abstracts. Taufkirchen, Germany: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1991: 133
8. Tabak F, Akoğlu T, Değmeer S, Özbay G, Yazıcı H. Klinikopatolojik olgu sunumu: ateş, baş ağrısını takiben bilinci kapanan erkek hasta. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1995; 26: 55-62
9. Leblebicioğlu H, Sünbül M, Esen Ş, İncesu L, Günaydın M. A case of cryptococcal meningitis with acquired immunodeficiency syndrome. *İnfeksiyon Derg* 1996; 10: 389-91
10. Erbay A, Baykam N, Çolpan A, Sayın S, Dokuzoğuz B. AIDS olgusunda Cryptococcus neoformans infeksiyonu. *HIV/AIDS Derg* 2000; 3(2): 72-6
11. Camcıoğlu Y, Akçakaya N, Çokuğraş H, Diren Ş, Öztürk B, Erturan Z. Adolesan bir kızda AIDS: hekimler için bir uyarı. *Ankem Derg* 2000; 14: 209
12. Çağatay A, Öncü S, Özüt H, Eraksoy H, Çalangu S. AIDS'li bir hasta disemine kriptokokkoz [Özet]. In: *X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim 2001, Adana) Program Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2001: 257-8
13. Vardar İ, Kaptan F, Erbay A, El S, Müftüoğlu I. HIV infeksiyonlu bir olguda Cryptococcus neoformans menenjit [Özet]. In: *5. Türkiye AIDS Kongresi* (12-14 Kasım 2001, İstanbul) Kongre Kitabı. İstanbul: AIDS Savaşım Derneği, 117
14. Hasman H, Çetin BD, Gündüz A, Beslen N, Seber E. Kriptokok menenjit ile ortaya çıkan ve kliniği hızlı seyreden bir edinilmiş başışıklık yetmezliği sendromu olgusu. *İnfeksiyon Derg* 2002; 16: 493-6
15. Çağatay A, Öncü S, Özüt H, Eraksoy H, Çalangu S. Cryptococcus neoformans menenjit: beş olgu bildirisi. *Klinik Derg* 2003; 16(2): 85-9
16. Tanyel E, Güngör L, Sankaya H, Tülek N, Leblebicioğlu H. Yaygın kriptokok infeksiyonu olan AIDS olgusu. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20(1): 69-71