

Bir Kriptokok Menenjitisi Olgusu

Nail Özgüneş¹, Elvin Dinç², Erdoğan Ağaç², İsmail Aydın², Gül Çetmeli², Cengiz Konuksal²

Özet: Sistemik mantar hastalıkları arasında yer alan kriptokokoz sporadik olarak görülen bir enfeksiyondur. *C.neoformans*, insan vücudunda akciğer ve beyin zarı başta olmak üzere çeşitli yerlere yerleşebilen bir mantardır. Genellikle immün sistemi baskılanmış veya zayıf olan kişilerde görülür. Bizim hastamızda belirgin bir immün defekt tespit edememimize rağmen *C. neoformans* menenjitisi gelişmiştir. Flukonazol tedavisiyle hasta tamamen iyileşmiştir. Taburcu olduktan sonra 6 aydır düzenli kontrollere gelen hastada bir sekel gelişmemiştir.

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

Summary: A case of cryptococcal meningitis. Cryptococcosis, which takes place among systemic fungal diseases is an infection which is seen sporadically. *C. neoformans* is a fungus which may be localized at various sites in the human body, mainly pulmonary and meningeal sites. It is generally encountered in people whose immune system is suppressed or in those with immune deficiency. Although no marked immune defect was detected in our patient, she developed *C.neoformans* meningitis. The patient improved fully with the administration of fluconazole. No sequelae developed in the patient who regularly visited us for 6 months for follow-up after she had been discharged.

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

Giriş

Sistemik mantar hastalıkları arasında yer alan kriptokokoz sporadik olarak görülen bir enfeksiyondur. Hastalık etkeni *Cryptococcus neoformans* dünyanın her tarafında görülebilen bir mantardır. Kriptokokların kırsal bölgelerde kuru ot yığınları, samanlık gibi güneş ışığı almayan rutubetli yerlerde bulunduğu belirlenmiştir. Kriptokoklar, meyvelerin kabuğundan, meyve sularından, süttten ve topraktan izole edilmiştir. Kriptokoklar, normal ağız ve barsak florasında bulunmazlar (1). İnsanlar arasında veya hayvanlardan insanlara bulaşma bildirilmemiştir (1,2).

Bulaşma genellikle akciğer yolu ile olur ve mantarı içeren toprak toz ve kuş gübrelere inhaledasyonu ile ortaya çıkar. Akciğerlerde ortaya çıkan enfeksiyondan sonra mantar kan yoluyla başta meninskler olmak üzere, kemiklere, deriye ve diğer iç organlara yayılabilir. Nadir olarak deri yoluyla da vücuda girebildiği görülmüştür. Kriptokokoz sıklıkla immün yetersizliği olan kişilerde görülmektedir. Son yıllarda AIDS hastalarında ortaya çıkan enfeksiyonların arasında ön sıralarda yer almaktadır. Lösemi, Hodgkin hastalığı, sarkoidoz, multipl myelom, diyabet, böbrek hastalıkları, uzun süren antibiyotik sağaltımı gibi durumlarda kriptokokoz görülebilir. Merkezi sinir sistemi tutulduğunda hastalık genellikle tüberküloz menenjitisi taklit eder ve tedavi edilmediği takdirde ölümcüldür (2).

C.neoformans infekte dokularda 5-10 µm çapında, yuvarlak, çevresinde az çok kalın bir kapsül bulunan ve kapsülle birlikte çapı 10-15 µm'ye ulaşan hücreler halinde görülür. Dış ortamda genellikle kapsül yapmazlar (3).

Dokularda görülen reaksiyon sıklıkla nonspesifik reaksiyon diye tanımlanan lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ile karakterize bir lezyondur. Nötrofil infiltrasyonu çok az görülür (4).

Olgu

35 yaşında kadın, baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik şikayetleriyle başvurdu. Özgeçmişinde önemli bir özellik bulunma-

yan hasta, iki ay önce bir göğüs hastalıkları hastanesinde, ateş, öksürük, halsizlik şikayetleriyle yatırılarak kronik bronşit tanısıyla tedavi görmüştü. Haliyle taburcu edilen hastanın genel durumu tam düzelmemiş ve daha sonra şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik ortaya çıkmıştı.

Fizik muayenede bilinci açık, aktif durumda ve koopere olan hasta, hafif kaşektik görünümdeydi. Ense sertliği ve Kernig bulgusu dışında sistem muayeneleri normaldi. Nabız 80/dakika, TA 90/50 mm Hg idi.

Laboratuvar incelemelerinde eritrosit sedimantasyon hızı 55 mm/saat, lökosit 10 200/mm³, eritrosit 3 900 000/mm³, hemoglobin 11 gr/dl, trombosit 363 000/mm³ bulundu; periferik yaymada özellik yoktu. Biyokimyasal testleri normaldi. Gruber-Widal testi, Brucella aglutinasyonu, VDRL, TPHA, mononükleer antijen testi, anti-DNA, RF, anti-HIV testleri negatifti. CRP (+++) pozitif ve tüberkülin testi pozitifti. Akciğer grafisinde sağ apikal bölgede şüpheli infiltrasyon; toraks tomografisinde D4 sağ yarısı ile kostovertebral eklemi içine alan litik lezyon bulundu. Bilgisayarlı beyin tomografisi normaldi.

Lomber ponksiyonla elde edilen beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nın basıncı hafif artmıştı; renksiz ve opalesan görünümdeydi; hücre sayısı % 60 lenfosit, % 40 polimorfonükleer olmak üzere 750/mm³, Pandy reaksiyonu (+) pozitif, protein düzeyi 18 mg/dl, glikoraşi/glisemi 45/120 mg/dl idi. Kültürde üreme olmadı. Aside dirençli basil görülmedi. Löwenstein besiyerinde ve radyometrik kültürde üreme olmadı.

Toraks MR'ında D3-D4 sağ paravertebral apse saptandı ve Pott hastalığı tanısı konuldu. Tamamen kronik seyirli olan hastalık, BOS değerlerine bakarak tüberküloz menenjitisi olarak değerlendirildi ve antitüberküloz tedavi başlandı. Ancak sürekli kusması nedeniyle düzenli bir tedavi yapılamadı. Yinelenecek lomber ponksiyonlarda alınan sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Daha sonra paravertebral lezyon nedeniyle ortopedi kliniğine operasyona alındı, boşaltılan apse materyalinin patolojik incelemesi sonucunda granülatöz iltihap (kriptokokoz veya koksidioidoz gibi fungal enfeksiyon) tanısı konuldu. Sabouraud agarında ve kanlı agarda üç gün sonunda 1-2 mm çapında

- (1) SSK Göztepe Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Kadıköy-İstanbul
- (2) SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Okmeydanı-İstanbul

Tablo 1. Hastanın BOS Bulgularındaki Değişiklikler

	Başlangıç	5. Gün	15. Gün
Basınç	Hafif artmış	Normal	Hafif artmış
Görünüm	Opalesan	Berrak	Berrak
Renk	Renksiz	Renksiz	Renksiz
Hücre sayısı	750/mm ³	335/mm ³	450/mm ³
Hücre tipi	% 70 polimorf	% 70 lenfosit	% 80 lenfosit
Pandy reaksiyonu	(+) pozitif	(+) pozitif	(++) pozitif
Protein	19 mg/dl	31 mg/dl	60 mg/dl
Glikoz (BOS/kan)	45/139 mg/dl	38/147 mg/dl	40/142 mg/dl
Kültür	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
Aside dirençli basil	Görülmedi	Görülmedi	Görülmedi
Löwenstein besiyeri	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok
Bactec kültürü	Üreme yok	Üreme yok	Üreme yok

mat-krem renkli konveks koloniler üretilir. Gram boyamasında Gram-pozitif ve çini mürekkebi ile boyandığında yuvarlak, tomurculanma gösteren ortası sulu fuksin ile pembe-kırmızı boyanmış, çevresindeki kapsüle uyan bölgesii boya almamış maya hücreleri görüldü. Bunların *C. neoformans* olabileceği düşünülerek kesin idantifikasyon için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na gönderildi ve burada *C. neoformans* oldukları doğrulandı. Kanda bakılan kriptokok antijeni pozitif, BOS'taki ise negatif bulundu.

Bu verilerle kriptokok menenjitine karar verilip fluconazol (400 mg IV) tedavisine başlandı. Tedaviye başlandıktan 10 gün sonra yavaş olmakla birlikte hastanın genel durumu düzelmeye ve hasta ağızdan beslenmeye başladı. BOS incelemesinde hücre sayısı % 80 lenfosit olmak üzere 256/mm³; protein düzeyi 100 mg/dl, glikoza/glisemi 88/160 mg/dl olarak bulundu. Hastanın tedavisi sabırla sürdürüldü. Bu arada kan biyokimyası normaldi. 40 gün sonra oral tedaviye geçildi. Toplam iki aylık tedavi sonucunda BOS renksiz ve berrak görünümündeydi; hücre sayısı 90/mm³, % 90 lenfosit, protein düzeyi 36 mg/dl, glikoza/glisemi 39/120 mg/dl idi. Bu sonuçlarla hasta salih ile taburcu edildi. Altı aydır kontrollere gelen hastada nöks ve sekel saptanmadı.

İrdeleme

Ülkemizde kronik seyirli merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında akla öncelikle tüberküloz menenjit gelmektedir. Diğer etyolojik ajanlardan mantarlar, bazı viruslar ve bazı parazitler sayılabilir, bakteriyel etkenlerden *Brucella* subakut veya kronik menenjit yapabilir. Viral ensefalitlerin BOS bulguları çoğu kez genellikle hafif değişiklikler gösterir. Pandy reaksiyonunun zayıf pozitifliği yanında şeker ve protein düzeylerindeki hafif değişiklikler nispeten kolay biçimde tanınmalarını sağlar. Akut bakteriyel menenjitlerde BOS'ta belirgin polimorfonükleer lökosit artışının ve protein düzeyinin yüksek oluşunun yanı sıra düşük glikoz düzeyi de tanı için oldukça yardımcıdır. Tüberküloz menenjitte ise oldukça yüksek protein artışı, düşük glikoz düzeyi, sınırlı hücre artışı vardır. Olgumuzda BOS bulguları tüberküloz menenjitte benzemektedir. Bu yüzden antitüberküloz te-

davi başlanmış, fakat yarar görülmemiştir. Hasta takip süresi boyunca baş ağrısı ve alt ekstremitelerdeki güçsüzlükten yakınmıştır. Bu bulgular kronik menenjitin tipik belirtileridir.

BOS'ta etkenin üretilmemesine rağmen, bulgular ve klinik tablo, paravertebral lezyondan üretilen mantarın etken olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yapılan serolojik testlerde *C. neoformans* için pozitif sonuç alınması, yine bu mantarın merkezi sinir sistemi infeksiyonunu desteklemektedir. Hepsinden önemlisi spesifik tedaviye başlandıktan sonra hastanın durumunda belirgin iyileşme görülmüştür.

Kriptokok menenjit tedavisinde ilk olarak amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonu önerilmektedir (5-7). Son yıllarda BOS'ta % 60-80 oranında bulunabilen fluconazole tedavi edilen kriptokok menenjitleri bildirilmiştir (8,9). Hastamız da fluconazole tedavi edilmiş, şifa sağlanmış ve sekel kalmamıştır.

Sonuç olarak klinik ve laboratuvar bulguları bu denli belirsizlik gösteren, klinik seyri yavaş olan hastalarda tanı için önyargılı ve aceleci olmamalı, nadir etkenleri de akla getirmelidir. Zaten bu etkenin yurdumuzda nadir olmadığına dair yayımlar mevcuttur. Bilindiği gibi kriptokokoz olgularının büyük çoğunluğu immün yetmezliklerde, malignitelerde, antibiyotik veya immüno-supresif ilaç alanlarda gelişmektedir. Hastamızda yapılan araştırmalarda bu durumlara rastlanmamıştır. Bunun yanında sosyoekonomik durumun iyi olmaması hazırlayıcı faktör olarak düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Kasimoğlu Ö. *Cryptococcus neoformans*'ın ekolojisi, dağılımı ve kriptokokoz epidemiyolojisi. In: Tümbay E, ed. *Cryptococcus neoformans ve Kriptokokkoz*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1988: 1
2. Vidinel İ. İnsanda kriptokokoz. In: Tümbay E, ed. *Cryptococcus neoformans ve Kriptokokkoz*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1988:25
3. Yücel A. *Cryptococcus neoformans*'ın ekolojisi. In: Tümbay E, ed. *Cryptococcus neoformans ve Kriptokokkoz*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1988: 11
4. Oruç N. Kriptokokkozda patogeneze ve patoloji. In: Tümbay E, ed. *Cryptococcus neoformans ve Kriptokokkoz*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1988: 22
5. Diamond RD. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Third ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1980
6. Eraksoy H. Mantar infeksiyonları. In: Büyükköztürk K, ed. *İç Hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 1992: 1138
7. Çalangu S. Merkezi sinir sistemi infeksiyonları. In: Büyükköztürk K, ed. *İç Hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Vakfı, 1992: 938
8. Anđ Ö, Güvener Z. *Cryptococcus neoformans*'ın kemoterapötiklere duyarlılığı ve kriptokokoz sağaltımı. In: Tümbay E, ed. *Cryptococcus neoformans ve Kriptokokkoz*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1988: 65
9. 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, 1991: 133