

## İmmünkompetan Bir Hastada Gelişen Kriptokok Menenjitisi

Cryptococcal Meningitis in an Immunocompetent Patient  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Başvuru: 12.06.2021  
Kabul: 24.09.2021  
Yayın: 19.11.2021

Mehmet Reşat Ceylan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

### Özet

Kriptokokoz, *Cryptococcus neoformans* adlı kapsüllü mayanın etken olduğu, kuşların dışkıları ile kontamine olan topraktan bulaşan, başta akciğer ve beyin olmak üzere birçok organı tutabilen, özellikle immünsupresif durumlarda daha sık görülen bir enfeksiyondür. Bağışıklık durumu normal olanlarda ise nadiren görülmektedir. Bu çalışmada daha önce bilinen bir immünsupresif durumu olmayan, kriptokok menenjitisi tanısı konan bir hasta sunulmuştur. Elli sekiz yaşında iki aydır olan baş ağrısı ve unutkanlık şikayetleriyle nöroloji polikliniğine başvuran hastaya yapılan tetkikler sonucunda ön tanıda otoimmün ensefalit düşünülerek kısa süreli steroid tedavisi verildi. Genel durumu düzeldikten sonra taburcu edilen hasta 9 gün sonra baş ağrısı şikayetiyle tekrar başvurdu. Plazmaferez ve medilprednizolon verilen ve genel durumu düzelmeyen hastanın yatışının ikinci haftasında mevcut şikayetlerine ellerde titreme, baş dönmesi, denge bozukluğu eklenmesi üzerine lomber ponksiyon yapıldı. Hastanın beyin omurilik sıvısı menenjit paneli sonucu *C. neoformans* pozitifliği olarak sonuçlandı ve beyin omurilik sıvısı kültüründe *C. neoformans* üredi. Altı hafta parenteral (önce amfoterisin-B ardından flukonazol) olmak üzere bir yıl boyunca antifungal tedavi (idame tedavide flukonazol) verilen hastanın kliniği ve laboratuvar tetkikleri düzeldi. Kriptokok menenjitisi nadiren immünsupresif bir durumu olmayan kişilerde de görülebilmektedir. Baş ağrısı, unutkanlık, bilinç değişikliği gibi şikayetlerle başvuran hastalarda kronik menenjit nedeni olarak unutulmamalıdır.

### Abstract

Cryptococcosis is an infection caused by the encapsulated yeast called *Cryptococcus neoformans*, transmitted from soil contaminated with bird feces, which can affect many organs, especially the lungs and brain, and is more common especially in immunosuppressive conditions. It is rarely seen in individuals with normal immune status. In this study, a patient diagnosed with cryptococcal meningitis without a known immunosuppressive condition is presented. A 58-year-old patient, who was admitted to the neurology clinic with complaints of headache and forgetfulness for two months, considering autoimmune encephalitis in the preliminary diagnosis, was given short-term steroid therapy. The patient, who was discharged after her general condition improved, reapplied 9 days later with the complaint of headache. The patient, who was given plasmapheresis and medilprednisolone and whose general condition did not improve, and tremor in the hands, dizziness and balance disorder were added to her current complaints, lumbar puncture was repeated in the second week of her hospitalization. The patient's cerebrospinal fluid meningitis panel result was positive for *C. neoformans* and *C. neoformans* was grown in the cerebrospinal fluid culture. The clinical and laboratory tests of the patient improved, who was given antifungal therapy (fluconazole in maintenance therapy) for one year, six weeks of which was parenteral therapy (first amphotericin-B followed by fluconazole). Cryptococcal meningitis is rarely seen in people who do not have an immunosuppressive condition. It should not be forgotten as a cause of chronic meningitis in patients presenting with complaints such as headache, forgetfulness, and changes in consciousness.

**Anahtar kelimeler:** *Kriptokok Menenjitisi, Cryptococcus neoformans, Kriptokokoz,*

**Keywords:** *Cryptococcal Meningitis, Cryptococcus neoformans, Cryptococcosis*

### Giriş

Sorumlu Yazar: Mehmet Reşat Ceylan , Harran Üniv. Tıp Fakültesi Hastanesi Osmanbey Kampüsü Haliliye Şanlıurfa

dr.mresatceylan@gmail.com

Ceylan MR. İmmünkompetan bir hastada gelişen kriptokok menenjitisi. CausaPedia. 2022; 11(1): 15-18.

Kriptokokoz, *Cryptococcus neoformans* adlı kapsüllü bir mayanın etken olduğu enfeksiyondur. Kuşlardan başta güvercin olmak üzere kanarya ve papağan gibi kuşların dışkıları ile kontamine olan toprak en önemli enfeksiyon kaynağıdır. Etken mikroorganizma çoğunlukla solunum yoluyla alınmakta ve akciğerlerden hematogen yolla vücuda yayılmaktadır. Asemptomatik kolonizasyondan farklı organ tutulumlarının olduğu çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilmekte ve dünya genelinde yaygın dağılım göstermektedir<sup>1</sup>. Enfeksiyon; organ transplantasyonu, kanser, kortikosteroid tedavisi gibi immünsupresif durumlarda daha çok görülür. Son yıllarda edinsel immün yetmezlik sendromu (AİDS) tanılı hastalarda, kriptokok menenjitinin ölüm nedenlerinin başında olduğu saptanmıştır<sup>2</sup>. Bağışıklık durumu normal olanlarda ise nadiren görülmektedir<sup>3</sup>. En sık akciğer ve santral sinir sistemini tutmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak baş ağrısı, bilinç değişikliği, kafa içi basınç artışı, farklı nörolojik semptomlarla seyreden menenjit kliniği yapmaktadır<sup>1</sup>. Bu çalışmada daha önce bilinen herhangi bir immünsupresif durumu olmayan, ilk yatış sonrası kısa süreli steroid tedavisi alan, taburculuk sonrası genel durum bozukluğu nedeniyle tekrar başvuran ve kriptokok menenjitini tanıyan bir hasta sunulmuştur.

## Olgu Sunumu

Elli sekiz yaşında kadın hasta, son iki aydır olan baş ağrısı ve unutkanlık şikayeti ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde diyabetes mellitus (DM) ve tiroid hastalığı vardı. Nörolojik ve diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre: 6500/uL, hemoglobin: 11,6 g/dL, trombosit: 323.000/uL, C-reaktif protein: 0,3 mg/dL, alanin aminotransferaz (ALT): 13 U/L, kreatinin: 0,6 mg/dL, eritrosit sedimentasyon oranı (ESR):13/saat idi. Beyin manyetik rezonans (MRI) görüntülemesi periventriküler iskemik gliotik odak varlığı dışında normaldi. Hasta nöroloji servisine yatırıldı. Lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin omurilik sıvısında (BOS) 20 lökosit/mm<sup>3</sup> görüldü. BOS/serum glukoz: 27/93 mg/dl, protein 153 mg/dl idi. Ayrıca BOS örneğinde Tbc PCR, ARB boyama, BOS ADA, BOS brusella aglütinasyon, menenjit paneli (*S. pneumoniae*, *E.coli k1*, *S. agalactia*, *C. neoformans*, *H. arechovirüs*, *Vzv*, *H. influenza*, *Enterovirüs*, *N. meningitidis*, HHV-6, HSV-1, HSV-2, *L. monositogenez*)(BIOFIRE® FILMARRAY® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel) gönderildi ve negatif sonuçlandı. Ayrıca otoimmün, vaskülitik hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarına yönelik bakılan testler (Protein-S, Protein-C, lupus antikoagulan, anti-scl 70, anti-ssa, anti-sm, anti-ribozomal protein, anti-jo1, anti-sentromer, anti-sm/rnp, anti-dsDNA, serum ACE düzeyi, viral hepatit markerları, anti-HIV, homosistein , RF, C3, C4, brusella wright testi, salmonella gruber widal testi, TORCH paneli) bakıldı. Daha önce bilinen tiroid hastalığını destekleyen tiroglobulin (yüksek:200), TSH(düşük), T4(yüksek) değerleri dışında diğer parametrelerinde patolojik bir sonuç yoktu. Otoimmün ensefalit öntanısı ile pulse steroid (metilprednisolon 1 gr/gün) 5 gün boyunca verildi. Şikayetlerinde gerileme gözlenen hasta taburcu edildi. Dokuz gün sonra baş ağrısı şikayetinin tekrarlaması üzerine nöroloji kliniğine başvuran hastaya yeniden yatış verildi. Hastaya plazmaferez (5 seans) yapıldı. Ayrıca metilprednizolon başlandı (100mg/gün dozunda başlanıp kademeli olarak azaltılarak 64mg/gün olacak şekilde devam edildi). Genel durumu düzelmeyen hastanın tedavisinin ikinci haftasında mevcut şikayetlerine ellerde titreme, baş dönmesi, denge bozukluğu eklendi. Nörolojik muayenesinde dismetri saptandı. Kliniğinde düzelme olmayan hastaya intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi 2gr/kg/ gün dozunda başlandı. Hastaya kontrastlı beyin MRI çekildi ve akut patolojik değişiklik izlenmedi. Tekrarlanan LP'de BOS direkt bakıda 25 lökosit/mm<sup>3</sup>, 5 eritrosit/mm<sup>3</sup> görüldü. BOS biyokimyasında protein 121 mg/dl, BOS/serum glukoz: 5/136 mg/dL idi. BOS menenjit panelinde *C. neoformans* sonucunun pozitif olması nedeni ile hastaya amfoterisin-B 0,8 mg/kg/gün dozunda başlandı. LP tekrarlandı ve menenjit paneli sonucu tekrar *C. neoformans* pozitifliği olarak sonuçlandı. Yapılan iki farklı BOS kültüründe de *C. neoformans* üredi. Tedavinin 19.gününde kontrol LP yapıldı. Mikroskopide hücre görülmedi BOS biyokimyasında protein 64 mg/dl BOS/serum glikoz 13/158 mg/dl idi. BOS kültüründe üreme olmadı. Dirençli hipokalemi gelişmesi üzerine mevcut tablonun amfoterisin-B ilişkili olabileceği düşünülerek tedavisi flukanazol 1x600 mg yükleme 2x400 mg idame olarak revize edildi. Tedavi revizyonu sonrası hipokalemi düzeldi. Hastanın takibinin 7. gününde klinik bulgularında bozulma (ateş, solunum

sıkıntısı, bilinç bulanıklığı başladı) olması üzerine yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alındı. YBÜ takibinde santral venöz kateter çevresinde akıntı, kızarıklık olması ve ateş şikayeti olması üzerine kan kültürü ve kateter kültürü alındı. Kültürlerinde *Pseudomonas aeruginosa* üredi. Kateter ilişkili enfeksiyon olarak değerlendirilerek tedaviye antibiyotik duyarlılık test sonucuna göre meropenem 3x2 gr dozunda eklendi. Meropenem tedavisi 14 güne tamamlandı. Takibinde baş ağrısı geçti, baş dönmesi azaldı. Hastanın antifungal tedavisi 42 güne tamamlandıktan sonra oral flukonazol (200mg/gün) tedavisiyle taburcu edildi. 1.yılıının sonunda yapılan kontrol LP normal olarak değerlendirildi ve tedavisi şifa ile sonlandı.

## Tartışma

Kriptokokoz, *C. neoformans*'a bağlı gelişen mortal seyreden fungal enfeksiyonlardandır. Dünyada kriptokokoza bağlı yıllık bir milyondan fazla olgu ve 650 000 ölüm meydana gelmektedir. Çevreden solunarak alınan ajan ilk hastalığını akciğerlerde yapmaktadır. Gelişen pulmoner lezyon kendiliğinden düzelebilir yada sessizce mantar kompleksinde kalır. Bağışıklığı baskılanan durum varlığında ise tekrar ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonun yayılımı sonucunda menenjit veya farklı organ tutulumları görülebilmektedir. Kriptokok menenjiti Avrupa'da nadiren görülmekle beraber Sahra altı Afrika'sında HIV enfeksiyonunun hızlı yayılımı sonucunda insidansının 100-4000/100 000 ve mortalitesinin %50-70 olduğu düşünülmektedir<sup>4</sup>. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise 1953-2003 yılları arasında tanı konan kriptokokoz olguları incelenmiş ve %73.2 olguda santral sinir sistemi tutulumu görüldüğü, mortalitenin yüksek (%43.9) olduğu ve HIV tanılı olgularla 1995 yılından itibaren karşılaşılmaya başlandığı ifade edilmiştir<sup>5</sup>.

Kriptokok menenjiti klinik olarak; yüksek ateş, baş ağrısı, letarji, koma, kafa çifti paralizileri ve unutkanlık gibi subakut menenjit, meningoensefalite ait semptom ve bulgularla seyretmektedir<sup>6</sup>. Olgumuzun ilk başvuru şikayeti olan baş ağrısı ve unutkanlık kriptokok menenjitinde de görülebilen semptomlardandır. İmmünespresif durum varlığında daha sık görülmekle beraber %30 olguda predispozan bir faktör olmadan hastalığın geliştiği bildirilmektedir<sup>6</sup>. Olgumuzda da kısa süreli steroid kullanımı dışında bilinen immünespresif bir durumun olmaması, anti-HIV 1-2 testlerinin negatif oluşu predispozan faktör varlığının olmadığı durumlarda da bu hastalıkla karşılaşılabileceği hususunda dikkatli olunmalıdır.

Kriptokok menenjite tanı, çini mürekkebi kullanılarak BOS'un direkt mikroskopik incelenmesi, BOS kültür, seroloji ve moleküler yöntemler ile konulmaktadır. Ayırıcı tanıda ilk olarak düşünülmesi gereken tüberküloz menenjittir. Bunun dışında sifiliz, bruselloz da araştırılmalıdır<sup>7</sup>. FilmArray menenjit/ensefalit paneli, *Cryptococcus* dahil menenjite neden olan 14 patojeni (bakteri, virüs ve mantar) saptayan bir multiplex PCR testidir. Bu test 1 ml BOS'ta 100 *Cryptococcus* varlığında %96 oranında etkeni tesbit etmektedir ve testin özgüllüğü %100'dür<sup>8</sup>. Olgumuzda BOS'un çini mürekkebi ile direkt mikroskopik bakısında kapsülü boyanan maya hücreleri görülmüştür. Multiplex PCR ile *C. neoformans* saptanmış ve BOS kültüründe de aynı etken üretilmiştir. Olgumuzda ayırıcı tanıya yönelik yapılan bruselloz, tüberküloz ve sifiliz menenjitine ait testler negatif olarak saptanmıştır.

Başta Güneydoğu Anadolu Bölgesi olmak üzere ülkemizde hem hobi olarak hem de gübreleri için evlerin çatılarında güvercin yetiştiriciliği yaygın olarak yapılmaktadır. Çeşitli yayınlarda güvercin dışkısına uzun süreli maruziyetin kriptokokkal enfeksiyonlar açısından önemli bir risk oluşturduğu ifade edilmiştir<sup>9</sup>. Olgumuzun güvercin besiciliği öyküsü olmamakla birlikte özellikle güvercin besiciliğinin yoğun olarak yapıldığı ilimizde hastaların öyküsünde bu durumun sorgulanması kriptokok menenjiti için ipucu olabilmektedir.

HIV hastalığı olmayan kriptokok menenjit tanılı hastalarda tedavi olarak, 6-10 hafta boyunca flusitozinle veya tek başına amfoterisin-B kullanılması ya da iki hafta flusitozin ve amfoterisin-B indüksiyon tedavisi sonrası 8-10 hafta boyunca flukonazol (konsolidasyon tedavisi) idamesi şeklindedir. AIDS hastalarına flukonazol (200-800mg) veya itrakonazol ile hayat boyu idame tedavisi uygulanır. AIDS olmayan olgularda ise konsolidasyon tedavisi

sonrası tedavi durdurulabilir ancak tedavi bırakıldıktan sonraki 3-6 ay içinde %26 hastada relaps izlendiği bildirilmiştir. Bu açıdan AIDS olmayan olgulara bir azol ile bir yıla dek uzayan konsolidasyon tedavisi önerilmektedir<sup>10</sup>. Flusitozin temin edilemediğinden olgumuza amfoterisin-B başlandı. Amfoterisin-B ile 14 günlük indüksiyon tedavisi sonrası BOS kültüründe üreme olmaması ve direkt mikroskopide maya görülmemesi ayrıca hipokalemi yan etkisi gelişmesi üzerine tedaviye flukonazol ile devam edilmiş ve toplam parenteral tedavi 6 haftaya tamamlanmıştır. Parenteral tedavi sonrası oral flukonazol ile taburcu edilen hastanın konsolidasyon tedavisi 1 yıla tamamlanmış ve tedavisinin 1.yılıının sonunda yapılan kontrol LP normal olarak değerlendirilip, tedavisi şifa ile sonlanmıştır.

## Sonuç

Kriptokok menenjitini nadiren görülmekle beraber yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle önemli bir klinik durumdur. Özellikle immunsupresif bir durum varlığında daha sık görülmekle beraber herhangi bir risk faktörü olmaması durumunda da karşılaşılabilmektedir. Bu nedenle baş ağrısı, unutkanlık, bilinç değişikliği gibi şikayetlerle başvuran kronik menenjit düşünülen hastalarda akılda tutulması gereken bir etken olduğu unutulmamalıdır.

## Referanslar

1. Yücel A. [Cryptococcus neoformans and the other yeast fungi]. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p. 1809-17.
2. Sivrel-Arısoy A, Şahin Ş, Karabulut M, Eren-Topkaya A. Bağışıklık sistemi normal bir olguda hidrosefali ile seyreden kriptokok menenjitini. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2006; 20 (1): 65-68.
3. Mete B, Saltoğlu N, Vanlı E, et al. Simultaneous cryptococcal and tuberculous meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. J Microbiol Immunol Infect 2013; pii: S1684-1182(13)00078-9. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. Clin Infect Dis 2001; 33: 690-8.
4. Karakoç ZÇ. [Epidemiology of invasive fungal infections]. Klimik Derg. 2019; 32(Suppl. 2): 118-23. Turkish
5. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Türkiye’de insan kriptokokkozunun epidemiyolojisi (1953-2003). Cerrahpaşa Tıp Derg. 2003; 34(2): 95-109.
6. Dismukes WE. Management of cryptococcosis. Clin Infect Dis 1993;17(Suppl 2): 507-12.
7. Perfect JR. Cryptococcus neoformans, pp: 2997-3012. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
8. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal Meningitis Diagnostics and Screening in the Era of Point-of-Care Laboratory Testing. Journal of Clinical Microbiology Volume 2019; 57(1). <https://doi.org/10.1128/JCM.01238-18>.
9. Guo J, Zhou J, Zhang S et al. A case-control study of risk factors for HIV-negative children with cryptococcal meningitis in Shi Jiazhuang, China. BMC Infect Dis 2012; 12:376
10. Doluca Dereli M. [Cryptococcus neoformans ve diğer maya formunda mantarlar]. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. p. 2130-2141.