

HIV NEGATİF MİLİYER TÜBERKÜLOZ ŞÜPHELİ BİR HASTADA *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* MENENJİTİ

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS MENINGITIS IN A HIV NEGATIVE MILIARY TUBERCULOSIS-SUSPECTED PATIENT

Hande AYDEMİR¹, Nihal PIŞKIN¹, Nefise ÖZTOPRAK¹, Güven ÇELEBİ¹, İshak Özel TEKİN²,
Deniz AKDUMAN¹

¹ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak.
(drhaydemir@yahoo.com)

² Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Zonguldak.

ÖZET

Cryptococcus neoformans tarafından oluşturulan kriptokokoz, solunum yollarının asemptomatik kolonizasyonundan herhangi bir organın tutulumuyla seyreden geniş bir klinik tabloya yol açabilir. Enfeksiyon, insan immünyetmezlik virusu (HIV) pozitif kişiler gibi immünsüpresif hastalar arasında daha yaygındır. Bu raporda HIV negatif olan, pulmoner infiltrasyonları miliyer tüberkülozu düşündüren kriptokok menenjitli bir olgu sunulmaktadır. Yetmiş yaşında erkek hasta bilinç bulanıklığı, üç haftadır devam eden baş ağrısı, kilo kaybı ve yorgunluk nedeniyle hastaneye başvurmuştur. Ense sertliği ve şuur bulanıklığı dışında fizik muayenesi doğaldır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde lökosit 120/mm³ (%80 polimorfonükleer lökosit) olarak saptanmış, BOS'un Gram boyalı incelemesinde zayıf boyanan gram-pozitif mayalar görülmüştür. Hastaya ampirik olarak lipozomal amfoterisin B, seftriakson ve ampisilin tedavisi başlanmıştır. BOS kültüründe *C. neoformans* üremesi saptanınca seftriakson ve ampisilin kesilmiş, hastanın bilinci tedavinin 24. saatinde açılmıştır. Periferik kan akım-sitometrik incelemesinde mutlak CD4⁺ T lenfositleri ve CD8⁺28⁺ T lenfositlerinde belirgin azalma, doğal öldürücü hücre oranlarında ise belirgin artış saptanmıştır. Serum immünglobulin ve kompleman seviyeleri normal bulunmuştur. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı abdomen tomografisi normal olup, akciğer tomografisinde her iki akciğerde çoklu milimetrik nodüler infiltrasyonlar ve her iki apekte fibrotik değişiklikler izlenmiştir. Tüberküloza yönelik mikrobiyolojik yöntemlerle olumlu bir sonuç alınamamasına rağmen, uzun süreli öksürük yakınmasının olması, akciğer tomografisinde miliyer infiltrasyonların varlığı, tüberkülin testinin anerjik saptanması, çocukluk döneminde geçirilmiş pulmoner tüberküloz hikayesi nedeniyle hastaya ampirik olarak antitüberküloz tedavisi de başlanmıştır. İki hafta sonra amfoterisin B kesilerek flukonazol tedavisi sekiz hafta süreyle uygulanmıştır. Antitüberküloz tedavi dokuz aya tamamlanmıştır. Antitüberküloz tedavinin dördüncü ayında çekilen kontrol akciğer tomografisinde lezyonların tamamen düzeldiği görülmüştür. Bu sunumda, HIV negatif hastalarda da kriptokok enfeksiyonunun görülebileceği, kriptokok enfeksiyonu ile tüberküloz enfeksiyonunun hem bir arada olabileceği, hem de her iki enfeksiyonun akciğer tutulumunda radyolojik görünümün birbirine karışabileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Cryptococcus neoformans*, menenjit, miliyer tüberküloz.

ABSTRACT

Cryptococcosis caused by *Cryptococcus neoformans* has a wide range of clinical presentations, varying from asymptomatic colonization of the respiratory airways to the dissemination of infection into different parts of body. It is more common among immunosuppressed patients such as human immunodeficiency virus (HIV) positive ones. In this report we present a case with *C. neoformans* meningitis and miliary pulmonary infiltrates suggesting pulmonary tuberculosis without HIV infection. A 70-years-old male was admitted to the hospital with mental confusion, 3-weeks history of headache, weight loss, dry cough and fatigue. Physical examination was normal except neck stiffness. Cerebrospinal fluid (CSF) white cell count was $120/\text{mm}^3$ (80% polymorphonuclear cells). Gram staining of CSF revealed poorly stained gram-positive yeast cells. Empirical therapy with liposomal amphotericin B, ceftriaxone and ampicillin combination was started. When *C. neoformans* growth was detected on CSF culture, ceftriaxone and ampicillin were discontinued. Patient became conscious at 24th hour of the treatment. Peripheral blood flow-cytometric analysis revealed a significant decrease in absolute CD4⁺ T lymphocytes, and in CD8⁺28⁺ T lymphocytes in addition a significant increase in natural killer cell ratio. Blood immunoglobulin and complement levels were found normal. Cranial magnetic resonance imaging and computerized tomography (CT) of the abdomen were normal, however, chest CT revealed multiple parenchymal millimetric nodular infiltrations on both sides and minimal fibrotic alterations. Acid-fast staining of CSF, tuberculosis culture, tuberculosis PCR results and repeated HIV serology were found negative. Despite the lack of microbiological confirmation, empirical antituberculosis treatment was also started with the suspicion of miliary tuberculosis as the patient had a symptom of long-term dry cough, miliary infiltrations on chest CT, anergic tuberculin skin test and a history of pulmonary tuberculosis in childhood. After two weeks, amphotericin B was changed to oral fluconazole which was continued for an additional eight weeks. Antituberculosis therapy was given for nine months. Control chest CT taken after four months of antituberculosis therapy revealed improvement of the lesions. This presentation emphasizes the fact that cryptococcal infections may develop in HIV negative patients, even together with tuberculosis in certain cases and radiological findings of the two infections may be confusing when both of them invade the lungs.

Key words: *Cryptococcus neoformans*, meningitis, miliary tuberculosis.

GİRİŞ

Kriptokokoz, kapsüllü bir maya olan *Cryptococcus neoformans*'ın etken olduğu bir enfeksiyondur. Kriptokok enfeksiyonları, asemptomatik solunum yolu kolonizasyonundan, dissemine enfeksiyona kadar değişebilen klinik tablolarda ortaya çıkabilir. İnsan immünyetmezlik virusu (HIV) ile enfekte hastalarda görülme sıklığı daha fazla olan kriptokok enfeksiyonları, immünyetmezliği olmayan hastalarda da görülebilmektedir. En sık tutulan organlar akciğer ve santral sinir sistemidir. Santral sinir sistemi tutulumu özellikle kafa içi basınç artışı, baş ağrısı, mental durumda değişiklik veya diğer nörolojik semptomlarla karakterizedir^{1,2}. Bu raporda, HIV negatif, miliyer akciğer tutulumu olan kriptokok menenjitli bir olgu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yetmiş yaşında erkek hasta, ani başlayan şuur bulanıklığı nedeniyle hastanemiz acil servisine başvurdu. Hastanın üç haftadır şiddetli baş ağrısı, kilo kaybı, öksürük ve halsizlik yakınmalarının olduğu, başvurusundan bir hafta önce başka bir hastanede dört gün süreyle yattığı, ancak baş ağrısı yakınmasının gerilemediği, bir gün önce ise başka bir merkezde sinüzit ön tanısıyla hastaya klaritromisin tablet başlanıldığı öğrenildi. Öz geç-

mişinde bilinen herhangi başka bir hastalığı yoktu ve klaritromisin dışında başka bir ilaç kullanma öyküsü mevcut değildi. Hastanın başvuru sırasında bilinci kapalıydı. Vital bulguları ve ense sertliği dışında diğer sistem muayene bulguları doğaldı.

Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre $15.000/\text{mm}^3$, trombosit $407.000/\text{mm}^3$, hemoglobin 9.5 g/dL, sedimentasyon 100 mm/saat, üre 60 mg/dL, kreatinin 1.6 mg/dL olarak saptandı. Diğer biyokimyasal değerleri normaldi. Bilgisayarlı beyin tomografisi çekilerek lomber ponksiyon yapılan hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; 120 lökosit/ mm^3 (%80'i polimorfonükleer lökosit), glikoz 6 mg/dL (eş zamanlı kan glikoz değeri 117 mg/dL) ve protein 181 mg/dL idi. BOS'un Gram boyamasında yaygın tomurcuklanan maya hücreleri görülmesi nedeniyle mantar menenjitini ön tanısı ile hastaya ampirik olarak lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg/gün) ve olası bakteriyel etkenlere yönelik seftriakson (2 x 1 g IV) ve ampicilin (4 x 3 g IV) tedavileri başlandı. Yirmi dört saat sonra kontrol amaçlı alınan BOS'un Gram boyalı yaymasında da maya hücreleri gözlemlendi. BOS kültürlerinde *C. neoformans* üremesi saptanan hastanın seftriakson ve ampicilin tedavileri kesildi. Tedaviden 24 saat sonra hastanın bilinci tamamen açıldı, kooperasyonu ve oryantasyonu normale döndü. Her iki BOS örneğinin Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyamasında aside dirençli bakteri (ARB) görülmedi, tüberküloz polimeraz zincir reaksiyonu testi ve kültürü negatifti. Serolojik incelemede anti-HIV antikoruna negatif olarak saptandı. Periferik kan akım-sitometrik incelemesinde lenfopeni, lenfositlerde doğal öldürücü (NK) hücre oranında belirgin artış, mutlak CD4^+ T lenfosit sayısında belirgin düşme, $\text{CD8}^+\text{CD28}^+$ T lenfosit oranında azalma dikkati çekti (Tablo I). IgM, IgG, IgA, C3 ve C4 değerleri normal sınırlardaydı.

Öyküsünde küçük yaşlarda uzun süreli tüberküloz tedavisi aldığı öğrenilen hastanın akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde bilateral üst lob ve orta loblarda belirgin olmak üzere tüm akciğer alanına yaygın yerleşim gösteren milimetrik nodüler infiltrasyon alanları ve bilateral apekslerde minimal fibrotik değişiklikler saptandı. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve abdomen BT normaldi. Üç kez alınan açlık mide suyu, idrar ve bronkoalveoler lavaj incelemelerinde ARB negatifti, kültürlerde bakteri ve

Tablo I. Periferik Kan Akım Sitometrisi Sonuçları

	Yatış	Kontrol	Normal değerler
CD3 (B lenfosit)	%24.4	%22.3	%60-85
CD19 (T lenfosit)	%18.4	%11.1	%5-15
CD16 ⁺ 56 (NK + NKT)	%45.1	%61.7	%3-20
CD3 ⁺ 16 ⁺ 56 (NKT)	%2.3	%1.8	< %5
CD4/CD8	%1.77	%0.50	%1.2-2.1
CD8 ⁺ (cd28 ⁺)	%1.1	%2.4	CD8 ⁺ (cd28 ⁺)/ CD8 ⁺ (cd28 ⁻)= 1
CD8 ⁺ (cd28 ⁻)	%20.8	%25	
Mutlak $\text{CD4}^+\text{T}$ lenfosit/ mm^3	62	124	> 500

mantar üremesi saptanmadı. Pürifiye protein derivesi (PPD) testi anerjik olarak değerlendirildi. Tüberküloza ait mikrobiyolojik kanıt bulunamamasına rağmen, öykünün klinik tabloyla uyumlu olması, uzun süreli öksürük yakınması, PPD testinin anerjik olması ve akciğer BT'de miliyer görünümün varlığı nedeniyle miliyer tüberküloz dışlanamadığından dolayı hastaya dördümlü antitüberküloz tedavisi başlandı. Hastanın akciğerdeki lezyonlarının milimetrik boyutlarda olması nedeniyle örnek alınamadı. Amfoterisin B tedavisinin 14. gününde yapılan kontrol BOS incelemesinde 50 lökosit/mm³ (%60 polimorfonükleer lökosit), glikoz 11 mg/dL (eş zamanlı kan glikoz seviyesi 159 mg/dL), protein 45 mg/dL olarak saptandı. BOS Gram boyamasında mantar ve bakteri görülmedi. BOS kültüründe üreme olmadı. Amfoterisin B kesilip oral flukonazol tedavisine geçilerek hasta taburcu edildi. Flukonazol sekiz haftaya tamamlanarak kesildi. Antitüberküloz tedavi ise dokuz aya tamamlandı. Tedavi sonunda kontrol akciğer BT'de lezyonların tamamen düzeldiği görüldü.

TARTIŞMA

Kriptokokozlu hastaların çoğunda, santral sinir sistemi (SSS)'ne ait semptom ve bulgular ortaya çıkmadan tanı konulamamaktadır². SSS kriptokokozu olan hastalardaki klinik semptom ve bulgular, baş ağrısı, yüksek ateş, kafa çifti paralizileri, letarji, koma, unutkanlık gibi subakut menenjit ve meningoensefalite ait semptom ve bulgulardır¹. Hastamızda da uzun süredir devam eden baş ağrısı yakınması mevcut olup hastaneye başvuru sebebi bilinç bulanıklığıdır. Kriptokok enfeksiyonlarında en yaygın altta yatan hastalığın edinsel immünyetmezlik sendromu (AIDS) olduğu bilinmektedir^{1,2}. HIV negatif hastalarda ise T hücre aracılı immünolojik bozukluğun olduğu lenfoproliferatif hastalıklar, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, organ transplantasyonu, ileri dönem maligniteler, diabetes mellitus, sarkoidoz gibi durumlara ikincil kriptokok enfeksiyonu görülebilir¹. Çağatay ve arkadaşlarının³ sundukları kriptokok menenjitli olguların dördünde HIV enfeksiyonu, birinde ise sarkoidoz saptanmıştır. Hastamızda yapılan laboratuvar incelemelerinde anti-HIV negatif bulunmuş, görüntüleme yöntemleri sonucunda da maligniteyi düşündürecek bir bulgu saptanmamıştır.

Kriptokok enfeksiyonu, immünyetmezliği bulunmayan hastalarda da görülebilmektedir^{4,5}. Köktürk ve arkadaşları⁶ ülkemizden ilk HIV negatif, disemine kriptokok enfeksiyonu olan bir olgu rapor etmişlerdir. Kriptokok menenjit, HIV pozitif hastalarda özellikle CD4⁺T lenfosit sayısının 100/μL'den az olduğu durumlarda daha sık görülür. Hastamızda başlangıçtaki mutlak yardımcı T lenfosit sayısının çok düşük olmasının yanı sıra, T lenfositlerde en önemli yardımcı molekül olan CD28 eksikliğinin olmasının da, diğer fırsatçı patojenlere olan duyarlılığı artırdığı gibi kriptokok enfeksiyon gelişimini de kolaylaştırdığı düşünülmüştür⁷. Literatürde sunulan disemine tüberkülozlu, pulmoner kriptokokoz ve kriptokokemili, HIV negatif bir hastada, başlangıçtaki ciddi T lenfositopenisinin altı aylık antitüberküloz tedavisi sonrasında düzeldiği bildirilmiş ve CD4⁺ T lenfosit sayısındaki azalma tüberküloz enfeksiyonuna bağlanmıştır⁸. Bizim hastamızda ise tüberküloz tanısı mikrobiyolojik olarak doğrulanmamış ve antitüberküloz tedavi sonrasında da T lenfosit sayısında belirgin miktarda artış saptanmamıştır.

Literatürde pulmoner kriptokokozun BT bulgularının çoklu nodüller, mikronodüller, tek nodül, kaviter veya nekroz şeklinde olabileceği ve bu görüntülerle pulmoner kriptokokozun tüberkülozu taklit edebileceği belirtilmektedir^{9,10}. Bizim hastamızda saptanan akciğer BT bulguları hem tüberkülozu hem de pulmoner kriptokokozu düşündürmüştür. Ancak milimetrik boyutlarda olan lezyonlardan örnekleme yapılamadığından ampirik antitüberküloz tedavi başlanmıştır. Literatürde de kriptokokoz ve tüberküloz birlikteliği belirtilmektedir^{11,12}.

HIV negatif kriptokok menenjitli hastalarda önerilen tedavi rejimleri, 6-10 hafta süreyle flusitozinle veya tek başına amfoterisin B veya iki haftalık amfoterisin B ve flusitozin indüksiyon tedavisini takiben 8-10 hafta süreyle flukonazol tedavisine devam edilmesi şeklindedir. Lipozomal amfoterisin B ile elde edilen tedavi başarı oranları, konvansiyonel amfoterisin B ile elde edilen sonuçlara benzerdir ve toksik etkisi daha azdır^{1,2}. Köktürk ve arkadaşları, kriptokokal menenjit tanısı almış bir olguyu 12 ay süreyle flukonazol ile tedavi etmişlerdir⁶. Bizim olgumuzda da ikinci haftanın sonunda BOS örneğinin direkt incelemesinde maya görülmemesi ve kültürde üreme saptanmaması nedeniyle tedavi flukonazolle tamamlanmıştır. Tedavinin 48. saatinde bilinç durumu düzelen hastanın diğer semptomları antifungal ve antitüberküloz tedavi sonrasında tamamen kaybolmuştur.

Bu sunumda, HIV negatif hastalarda da kriptokok enfeksiyonunun görülebileceği, kriptokok enfeksiyonu ile tüberküloz enfeksiyonunun hem bir arada olabileceği, hem de her iki enfeksiyonun akciğer tutulumunda radyolojik görünümün birbirine karışabileceği bir kez daha hatırlatılmak istenmiştir. Ayrıca, kriptokokozlu hastalarda periferik kan akım-sitometrik analizinin özellikle yardımcı T lenfosit düzeylerinin saptanması, ko-stimülatör molekül olan CD28 sayısının araştırılması açısından önemli olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection, pp: 215-29. In: Diagnosis and Management. 2003, 3rd ed. Blackwell Science, Oxford.
3. Çağatay AA, Öncü S, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S. *Cryptococcus neoformans* menenjit: beş olgu bildirisi. Klimik 2003; 16: 85-90.
4. 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.
5. Leblebicioğlu H, Saniç A, Günaydın M, Emirler N, Özdemir Ş. Bir *Cryptococcus neoformans* menenjit olgusu. Mikrobiyol Bul 1995; 29: 203-7.
6. Köktürk N, Ekim N, Kervan F, et al. Disseminated cryptococcosis in a human immunodeficiency virus-negative patient: a case report. Mycosis 2005; 48: 270-4.
7. Beck JM, Blackmon MB, Rose CM, Kimzey SL, Preston AM, Green JM. T cell costimulatory molecule function determines susceptibility to infection with *Pneumocystis carinii* in mice. J Immunol 2003; 171: 1969-77.
8. Zaharatos GJ, Behr MA, Libman MD. Profound T-lymphocytopenia and cryptococcemia in a human immunodeficiency virus-seronegative patient with disseminated tuberculosis. Clin Infect Dis 2001; 33: 125-8.
9. Murayama S, Sakai S, Soeda H, et al. Pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients: HRCT characteristics. Clin Imaging 2004; 28: 191-5.

10. Fox DL, Muller NL. Pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients: CT findings in 12 patients. Am J Roentgenol 2005; 185: 622-6.
11. Kishi K, Homma S, Kurosaki A, et al. Pulmonary cryptococcosis combined with pulmonary tuberculosis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2003; 41: 30-4.
12. Gomez-Aranda F, Lopez-Dominquez JM, Munoz Malaga A, Blanco Ollero A. Meningitis simultaneously due to *Cryptococcus neoformans* and *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Infect Dis 1993; 16: 588-9.