

Yaygın Kriptokok Enfeksiyonu ile Tanı Konulan Pediatrik Bir HIV Olgusu

A Pediatric Case of HIV Who Diagnosed by Virtue of Disseminated Cryptococcus Infection

Manolya ACAR¹, Murat SÜTÇÜ¹, Hacer AKTÜRK¹, Selda HANÇERLİ TÖRÜN¹,
Nurinisa KARAGÖZ², Hayati BEKA³, Ensar YEKELER⁴, Ali AĞAÇFİDAN³,
Nuran SALMAN¹, Ayper SOMER¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul.

¹ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Pediatric Infectious Diseases and Clinical Immunology Unit, Istanbul, Turkey.

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

² Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey.

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

³ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Istanbul, Turkey.

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁴ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Radiology, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 03.01.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 06.06.2016

ÖZ

Cryptococcus neoformans, özellikle tedavi edilmemiş erişkin AIDS hastalarında ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir fırsatçı patojendir. Antiretroviral tedavi (ART) sonrası insidansı azalmış olmakla birlikte, tedaviye ulaşımın yetersiz olduğu endemik bölgelerde halen önemini korumaktadır. Ülkemizde, pediatrik HIV enfeksiyonu ve buna bağlı olarak HIV ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar oldukça nadir gözlenmektedir. Bu nadir birlikteliğe dikkat çekmek için, bu raporda, HIV ile eş zamanlı yaygın kriptokok enfeksiyonu saptanan bir çocuk olgu sunulmuştur. Öncesinde sağlık problemi olmayan 6.5 yaşında kız hasta uzamış ateş, öksürük ve kanlı balgam yakınmasıyla merkezimize başvurmuştur. Hastanın fizik muayenesinde oral kandidiyaz, yaygın lenfadenopati ve hepatosplenomegali; laboratuvar incelemesinde ise bisitopeni ve hipergammaglobulinemi saptanmıştır. Beyaz küre sayısı 3170 μ L (polimorf: 2720 μ L, lenfosit: 366 μ L), hemoglobin 7.8 gr/dl, hematokrit %25.5, trombosit 170.000 μ L, CRP 15.2 mg/L ve IgG düzeyi 1865 mg/dl olarak saptanan olgunun anti-HIV testi pozitif bulunmuş ve sonuç Western blot yöntemiyle doğrulanmıştır. HIV-RNA yükü 3.442.000 kopya/ml olan hastanın mutlak CD4 sayısı 55/ μ L (%14)'dir. Hastaya 3. evre HIV enfeksiyonu (AIDS) tanısıyla lamivudin, zidovudin ve lopinavir/ritonavir içeren ART başlanmıştır. Posteroanterior akciğer grafisinde mediastinal genişleme ve parenkimde nodüler görünüm mevcuttur. Klinik ve radyolojik bulgularla ön planda akciğer tüberkülozu düşünülen hastaya

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Murat Sütçü, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Fatih, Çapa 34093, İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 212 414 2000-32566, **E-posta (E-mail):** sutcu13@ymail.com

ampirik antitüberküloz tedavisi uygulanmıştır. Ancak izleminde ateşi devam eden hastanın gönderilen üç kan kültürü örneği, açlık mide suyu ve kemik iliği kültüründe *C.neoformans* üremesi saptanmıştır. Yaygın kriptokok enfeksiyonu tanısı konulan hastanın antitüberküloz tedavisi kesilmiş; hasta flukonazol ve lipozomal amfoterisin B ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Pediatrik HIV enfeksiyonu, HIV ile enfekte annelerden doğan bebeklerin izlemiyle saptanabileceği gibi, bu dönemde iyi takip edilmemiş olgularda ileri yaşlarda fırsatçı enfeksiyonlarla da karşımıza çıkabilmektedir. Olağandışı seyreden enfeksiyonlarda primer immün yetmezlikler ile beraber altta yatan HIV enfeksiyonu olasılığı akla getirilmelidir. Sunulan bu rapor ile, olgumuzdaki deneyimin paylaşarak, ülkemizde nadir gözlenen pediatrik HIV enfeksiyonu ve kriptokokoz birlikteliğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: *Cryptococcus neoformans*; kriptokokoz; pediatrik HIV enfeksiyonu.

ABSTRACT

Cryptococcus neoformans is an important opportunistic pathogen that causes serious mortality and morbidity in AIDS patients. Although its incidence has decreased with proper antiretroviral treatment (ART), it is still a major concern in areas with low socioeconomic HIV endemic countries with poor sources of therapy. In our country, pediatric HIV infection and so, HIV-related opportunistic infections are very rare. In order to pay attention to this unusual collaboration; herein, we presented a pediatric case who was diagnosed with HIV and disseminated cryptococcus infection concomitantly. A 6.5-year-old previously healthy girl has admitted to our hospital with the complaints of prolonged fever, cough and hemoptysis. On her physical examination she had oral candidiasis, generalized lymphadenopathy and hepatosplenomegaly. Laboratory findings were as follows; white blood cell count: 3170 μ L (neutrophil: 2720 μ L, lymphocyte: 366 μ L), hemoglobin level: 7.8 gr/dl, hematocrit: 25.5% platelets: 170.000 μ L, CRP: 15.2 mg/L and serum IgG level: 1865 mg/dl. Her anti-HIV test yielded positive result and confirmed by Western blot assay, together with a high viral load (HIV-RNA: 3.442.000 copies/ml). She was started ART (lamivudine, zidovudine and lopinavir/ritonavir combination) with the diagnosis of stage 3 HIV infection (AIDS). Posteroanterior chest radiograph showed mediastinal extension and nodular parenchyma. Since the patient was suspected to have pulmonary tuberculosis based on the clinical and radiological findings, empirical antituberculosis therapy was started. Because of the insistance of fever, three different blood specimens, bone marrow and gastric aspirates were collected for culture, in which all of them yielded *C.neoformans* growth. She was then diagnosed as disseminated cryptococcosis and treated with liposomal amphotericin B and fluconazole successfully. Although pediatric HIV infection is usually diagnosed secondary to maternal disease, it can rarely be presented later in life with opportunistic infections. In the case of unusual infectious diseases, in addition to primary immune deficiency syndromes, HIV infection should also be kept in mind. Herein, we discussed a pediatric case with two rare infectious agents reported in our country and wanted to focus on secondary immune deficiency related with pediatric HIV infection.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*; cryptococcosis; pediatric HIV infection.

GİRİŞ

Cryptococcus neoformans, özellikle tedavi edilmemiş erişkin AIDS hastalarında ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen önemli bir fırsatçı patojendir. Antiretroviral tedavi sonrası insidansı azalmış olmakla birlikte, tedaviye ulaşımın yetersiz olduğu endemik bölgelerde halen önemini korumaktadır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 957.900 kriptokok meningoensefaliti olgusu görülmekte ve yılda en az 600.000 olgunun kaybedildiği tahmin edilmektedir¹. Çocuklarda erişkinlerden daha nadir olup, pediatrik HIV enfeksiyonunda sıklığı %1-1.4 olarak bildirilmiştir².

C. neoformans, bağışıklık sistemi normal bireylerde hava yollarında bulgu vermeden kolonize olabildiği gibi, özellikle hücresel bağışıklık sorunu olan hastalarda ciddi akciğer enfeksiyonu, meningoensefalit veya yaygın hastalığa da yol açabilir³. Bu bağlamda hücresel bağışıklığın bozulduğu AIDS, uzun süre glukokortikoid kullanımı, organ nakli, malignite ve sarkoidoz gibi durumların yaygın enfeksiyon açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir.

Ülkemizde çocukluk çağında HIV enfeksiyonu nadir görülmektedir. Sağlık Bakanlığı 2013 verilerine göre, ülkemizde 0-19 yaş arası 209 pediyatrik HIV/AIDS hastası bulunmaktadır⁴. Bu olguların çoğu anneden perinatal yolla bulaştığından doğum sonrası takip sonucu saptanmaktadır. Dolayısıyla fırsatçı enfeksiyon ile ortaya çıkan HIV olguları daha da az sıklıkta görülmektedir. Nadir görülen bu duruma dikkat çekmek amacıyla, bu raporda yaygın kriptokok enfeksiyonu sonucu tanı konulan bir pediyatrik HIV olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Daha öncesinde bilinen sağlık problemi olmayan 6.5 yaşında kız hasta bir aydır devam eden ateş ve öksürük yakınmalarına ek olarak kanlı balgam çıkarması nedeniyle kliniğimize başvurdu. Olgunun ilk olarak bir ay önce ateşinin çıktığı ve 10 gün süreyle oral üçüncü kuşak sefalosporin kullandığı, ancak ateşinin devam etmesi üzerine yapılan kan sayımında lenfopeni saptanarak ileri bir merkeze yönlendirildiği öğrenildi. Merkezimizde yapılan fizik muayenesinde, düşkün ve soluk görünümdeydi. Ateşi 39°C olarak ölçülen ve kan basıncı normal bulunan hastanın kalp tepe atımı hızlanmıştı (118/dk). Ağız içinde yaygın kandidiyaz saptandı. Bilateral servikal, aksiller ve inguinal bölgede, en büyüğü servikal bölgede ve çapı 2 cm olmak üzere, çok sayıda, hareketli ve yumuşak kıvamda lenfadenopati (LAP) tespit edildi. Karaciğer kot altı 4 cm, dalak ise 3 cm ele gelmekte olup diğer sistem muayenelerinde özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde; beyaz küre 3170 µL (polimorf: 2720 µL, lenfosit: 366 µL), hemogloblin 7.8 gr/dl, hematokrit %25.5, trombosit 170.000 µL olarak saptandı. C-reaktif protein (CRP) 15.2 mg/L (N: < 5 mg/L) idi. Serum IgG, IgM ve IgA düzeyleri sırasıyla; 1865 mg/dl (N: 633-1280), 238 mg/dl (N: 48-207) ve 59 mg/dl (N: 33-202) olarak bulundu. Hastanın kan ve idrar kültürleri alınarak ampirik olarak teikoplanin (10 mg/kg/doz ilk 3 doz 12 saat ara ile yüklemenin ardından, 10 mg/kg/ gün), seftriakson (100 mg/kg/gün) ve flukonazol (12 mg/kg/gün) başlandı.

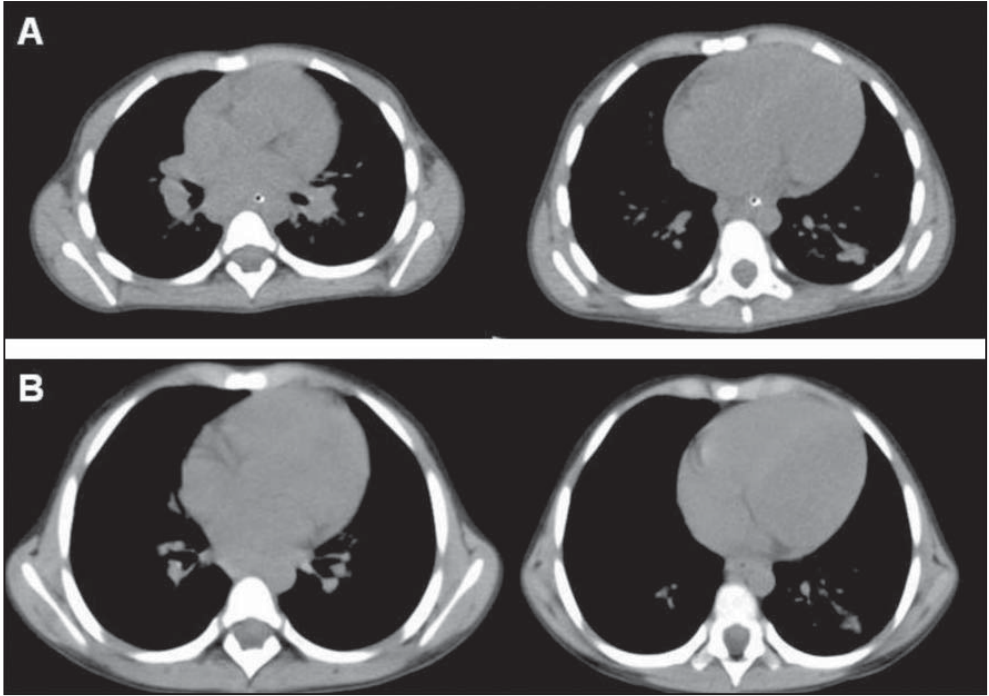
Mevcut klinik ve laboratuvar bulguları ile HIV enfeksiyonundan şüphelenilen olgunun anti-HIV testi pozitif bulundu. Doğrulama için gönderilen Western Blot analizi de pozitif sonuçlanan olgunun sonrasında ölçülen HIV-RNA düzeyi 3.442.000 kopya/ml olarak saptandı. Mutlak CD4 sayısı 55/µL (%14) olan hastaya, evre 3 HIV enfeksiyonu (AIDS) tanısıyla lamivudin, zidovudin ve lopinavir/ritonavir içeren antiretroviral tedavi (ART) başlandı. Anamnez derinleştirildiğinde, annede de HIV enfeksiyonu olduğu ve kriptokok menenjitisi sonrası amnezi geliştiği öğrenildi. Olgumuzun 4.5 aylıkken dış merkezde HIV açısından tetkik edildiği ancak HIV enfeksiyonu saptanmadığı ifade edildi.

Posteroanterior akciğer grafisinde mediastinal genişleme ve parenkimde nodüler görünümü mevcut olması üzerine çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde;

sağ paratrakeal ve hiler bölgede daha belirgin olan çok sayıda mediastinal lenfadenopati ile bilateral akciğer alanında subsantimetrik nodüler infiltrasyon alanları izlendi (Resim 1.A). Klinik ve radyolojik bulgularla ön planda akciğer tüberkülozu düşünülen hastaya ampirik antitüberküloz tedavi başlandı. İzleminde olgunun dirençli ateşi ve septik tablosu devam ettiğinden seftriakson tedavisi meropenem (60 mg/kg/gün) ile değiştirildi ve intravenöz immünoglobulin verildi. Yatışının 6. gününde fokal nöbet geçirmesi nedeniyle yapılan beyin MR görüntülemesinde serebral atrofi dışında özellik yoktu. Beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleme yapıldı ve lenfosit hakimiyetinde 250 hücre/ μ L saptandı; Gram boyamasında mikroorganizma görülmedi. BOS proteini 24 mg/dL, glukozu ise 45 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 104 mg/dL) idi. BOS'un çini mürekkebi ile incelemesi ya da kriptokok kapsül antijen testi yapılamadı. Dirençli ateş ve pansitopeni nedeniyle yapılan kemik iliği aspirasyonu incelemesi normal bulundu. Kan kültüründe maya üremesinin bildirilmesi üzerine, hastanın tedavisine lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg/doz) eklendi. BACTEC 9120 sistemi ve API ID 32C kiti ile çalışılan üç kan kültürü, açlık mide suyu ve kemik iliği kültüründe *C.neoformans* üremesi saptandı. Bunun üzerine toraks BT incelemesi tekrar Radyoloji Anabilim Dalı'na konsülte edildiğinde, mevcut bulguların mantar enfeksiyonu ile uyumlu olabileceği ifade edildiğinden antitüberküloz tedavi kesildi. Flusitozin temin edilemediğinden flukonazol tedavisine 12 mg/kg/gün şeklinde devam edildi. Flukonazol 24, lipozomal amfoterisin B tedavisinin 12. gününde ateşinin gerilemesi, kan basıncının normale dönmesi ve septik tablonun düzelmesi nedeniyle inotrop desteği azaltılarak kesildi. Yatışının 39. gününde çekilen kontrol toraks BT'de patolojik bulgularda gerileme olduğu görüldü (Resim 1B). Yatışının 48. gününde genel durumu iyi olarak taburcu edilen hastanın flukonazol tedavisi 6mg/kg/gün dozuna azaltılarak bir yıla tamamlandı.

TARTIŞMA

C.neoformans, kapsüllü bir mantar olup, güvercin salgılarıyla kirlenmiş yüzeylerden sporların ya da maya hücrelerinin doğrudan inhalasyonu aracılığıyla insanlara bulaşmakta, sıklıkla immün sistemi baskılanmış kişilerde hastalığa sebep olmaktadır. Sahraaltı Afrika gibi HIV'in endemik olduğu bölgelerde, AIDS hastaları arasındaki kriptokok menenjitisi insidansı %15-30 gibi yüksek oranlarda saptanabilmektedir. Bununla birlikte, literatürde tanımlanan pediatrik kriptokok enfeksiyonu, immün yetmezliği olan olgular dahil toplamda 1000'den azdır⁵. Bu raporda, bir çocuk olguda altta yatan HIV enfeksiyonu zemininde gelişen yaygın kriptokok enfeksiyonu sunulmuştur. Goldman ve arkadaşları⁶, iki yaşın üzerindeki sağlıklı çocukların büyük çoğunluğunun *C.neoformans* ile karşılaşmış olduğunu serolojik olarak göstermişlerdir. Buna rağmen, hastalık insidansının çocuklarda neden düşük olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Genel olarak enfeksiyonun immün sistem kusuru olan çocuklarda geliştiği kabul edilmektedir. Joshi ve arkadaşları⁷, kriptokok enfeksiyonu geçiren 63 olguyu inceledikleri çalışmalarında, bağışıklık sorunu olan çocukların oranını %63.5 ve HIV enfeksiyonu birlikteliğini %16 olarak bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma, Çocuk Sağlığı Bilgi Sistemi veritabanından tarama yöntemi ile yürütüldüğünden etkenin türüne ait veri elde edilememiştir⁷. Yakın zamanda yayınlanan bir diğer çalış-



Resim 1. A) Tanı anında toraks BT: mediastinal LAP ve bilateral akciğer parenkiminde subsantimetrik nodüler infiltrasyon; **B)** Tedavinin 39. günü mevcut bulgularda izlenen regresyon.

mada ise, kriptokok enfeksiyonu olan 41 pediyatrik olgunun %46.3'ünde enfeksiyonu kolaylaştıracak bir risk faktörü saptanamamıştır. Aynı çalışmada olguların %24.4'ünde eşlik eden HIV enfeksiyonu, diğerlerinde ise otoimmün hastalık, kortikosteroid kullanımı ve hematolojik malignite olduğu belirtilmiştir⁸.

Ülkemizde pediyatrik HIV enfeksiyonu ile kriptokokoz birlikteliğine ilişkin yayınlar oldukça kısıtlıdır. Kantarcıoğlu ve Yücel⁹, Türkiye'de kriptokok epidemiyolojisini inceledikleri yazılarında, ülkemizden bildirilen 41 kriptokok enfeksiyonu olgusunu değerlendirmişlerdir. Bu olguların yalnızca üçü pediyatrik hasta olup, birinde HIV enfeksiyonu birlikteliği mevcutken, diğer iki olguda altta yatan kolaylaştırıcı etken belirlenememiştir. HIV enfeksiyonu olgusu 16 yaşında bir genç kız olup, ağır meningoensefalit tablosuyla kaybedilmiştir. Bizim olgumuz daha küçük yaşta olup altta yatan HIV enfeksiyonuna rağmen yaygın kriptokok hastalığının tedavisi başarıyla sonuçlanmıştır.

Kriptokoklar, potansiyel olarak her organı enfekte edebilmekle birlikte, sıklıkla gözlenen akciğer tutulumu, yaygın hastalık ve meningoensefalit tablosudur. Olgumuzun başvuru anında solunum sistemi bulgularının ön planda olmasına karşılık, açlık mide suyundaki üremeye ek olarak, kan ve kemik iliği kültürlerinde de *C.neoformans* üremesinin olması ve BOS'da pleositoz saptanması, enfeksiyonun yaygın hale geldiğini göstermektedir. HIV ile enfekte olgularda yaygın kriptokok enfeksiyonu, özellikle antiviral tedavi

almayan, CD4 düzeyi düşük ve viral kopya sayısı yüksek hastalarda gözlenmektedir. Olgumuzda da HIV enfeksiyonu varlığının bilinmemesi ve immün süpresyonunun ağır olması nedeniyle, yaygın hastalık ortaya çıkmıştır. Olgunun annesinin de kriptokok menenjitisi geçirmiş olması ortak kaynaktan bulaşı düşündürmektedir.

HIV enfeksiyonu seyri sırasında en sık gözlenen fırsatçı enfeksiyon tüberküloz (TB) olduğundan, pulmoner kriptokokozun ayırıcı tanısında mutlaka düşünülmelidir. Tüberkülozdan farklı olarak pulmoner kriptokokozda kavitasyon, lenfadenopati, efüzyon ve kalsifikasyon daha nadirdir¹⁰. Uzamış ateş, öksürük ve kanlı balgam yakınması mevcut olan olgumuzda toraks BT incelemesinde hiler lenfadenopatinin ve parenkimde nodüller görünümünün olması, radyolojik olarak tüberkülozu düşündürdüğünden antitüberküloz tedavi başlanmış; ancak izlem sırasında etkenin tanımlanması üzerine tedavi kesilmiştir. HIV ile enfekte hastalarda kriptokok enfeksiyonunun tedavisinde ART ile immün baskılanmanın ortadan kalkması ve HIV yükünün en aza indirgenmesi önemli bir yer tutmaktadır. Beraberinde, amfoterisin B deoksilatın flusitozin veya flukonazol ile birlikte iki hafta indüksiyon tedavisi olarak verilmesi ve ardından flukonazol ile sekiz haftalık konsolidasyon tedavisi önerilmektedir. Hastalar tedavi bitiminde en az bir yıl süre ile sekonder flukonazol profilaksisine alınmalıdır¹¹. Hastamızın tedavisine, flusitozin temin edilemediğinden lipozomal amfoterisin B ve flukonazol ile devam edilmiştir. Klinik ve radyolojik bulguları düzelen olgumuzda bir yıl süreyle flukonazol ile sekonder profilaksi uygulanmıştır.

Pediyatrik HIV enfeksiyonu, HIV ile enfekte annelerden doğan bebeklerin izlenmesiyle saptanabileceği gibi, bu dönemde iyi takip edilmemiş olgularda, ileri yaşlarda fırsatçı enfeksiyonlarla da karşımıza çıkabilmektedir. Olağandışı seyreden enfeksiyonlarda, primer immün yetmezliklerle beraber altta yatan HIV enfeksiyonu olasılığı akla getirilmelidir. Sunulan bu rapor ile, olgumuzdaki deneyimin paylaşılarak, ülkemizde nadir gözlenen HIV enfeksiyonuna ve bu hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan kriptokokoz birlikteliğine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Mylonakis E. Update on the epidemiology and management of cryptococcal meningitis. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(6): 783-9.
- Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*, pp: 3287-303. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010, 7th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
- King JW. Cryptococcosis Clinical Presentation. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/215354-clinical>
- Tümer A. HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma. Erişim: http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/Epid_web_A.T_2015.pdf
- Meiring ST, Quan VC, Cohen C, et al; Group for Enteric, Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA). A comparison of cases of paediatric-onset and adult-onset cryptococcosis detected through population-based surveillance, 2005-2007. *AIDS* 2012; 26(18): 2307-14.

6. Goldman DL, Khine H, Abadi J, et al. Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics* 2001; 107(5): E66.
7. Joshi NS, Fisher BT, Prasad PA, Zaoutis TE. Epidemiology of cryptococcal infection in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(12): e91-5.
8. Lizarazo J, Escandon P, Agudelo CI, Castañeda E. Cryptococcosis in Colombian children and literature review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2014; 109(6): 797-804.
9. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Türkiye’de insan kriptokokkunun epidemiyolojisi (1953-2003). *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2003; 34(2): 95-109.
10. Chen M, Wang X, Yu X, et al. Pleural effusion as the initial clinical presentation in disseminated cryptococcosis and fungaemia: an unusual manifestation and a literature review. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 385.
11. Cox GM, Perfect JR. Treatment of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-infected patients. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-cryptococcus-neoformans-meningoencephalitis-in-hiv-infected-patients>