

Candida albicans Meningoensefaliti Olan Bir Hastada CARD9 Mutasyonu; Bir Olgu Raporu

CARD9 Mutation in a Patient with *Candida albicans* Meningoencephalitis; A Case Report

Tuba KURUOĞLU¹(ID), Merve ÇELİK¹(ID), Fatih ÇELMELİ²(ID), Esra TANYEL¹(ID)

¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

¹ Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Turkey.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Antalya.

² University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Allergy-Immunology, Antalya, Turkey.

*Bu olgu, XX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-16 Mart 2019, Antalya)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Makale Atfı: Kuruoğlu T, Çelik M, Çelmeli F, Tanyel E. *Candida albicans* meningoensefaliti olan bir hastada CARD9 mutasyonu; bir olgu raporu. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(4):656-664.

ÖZ

Primer immün yetmezlikler; geniş bir yaş aralığında, hafif klinik tablolardan yaşamı tehdit eden ağır klinik durumlara kadar değişen bir yelpazede kendini gösteren bozukluklardır. Primer immün yetmezliklerin en yaygın komplikasyonlarından biri enfeksiyonlardır. "Caspase associated recruitment domain-9 (CARD9)" fungal immün yanıtta rol oynayan bir proteindir. CARD9 eksikliği, otozomal resesif kalıtım gösteren ve farklı klinik tablolara neden olabilen primer immün yetmezlik bozukluklarından biridir. Yüzeysel veya derin dermatofitoz, invaziv feohifomikoz, kutanöz mukormikoz, ekstrapulmoner aspergilloz, mukokutanöz veya invaziv kandidiyaz gibi çeşitli fungal enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir. CARD9 eksikliğinde en sık görülen enfeksiyonlar *Candida* spp. kaynaklıdır. Bu raporda CARD9 eksikliğine bağlı gelişen *Candida albicans* meningoensefaliti olgusu sunulmuştur. Otuz yedi yaşında erkek hastanın öyküsünde bilinen hastalığı ve ilaç kullanımı olmamakla birlikte çocukluğundan beri tekrarlayan oral kandidiyaz ve kutanöz fungal enfeksiyon geçirdiği, iki ay önce de *C. albicans* meningoensefaliti tanısıyla lipozomal amfoterisin B tedavisi aldığı öğrenilmiştir. Klinik iyileşme sonrasında vorikonazol tedavisiyle taburcu edildiği ancak taburcu olduktan sonra vorikonazol tedavisini kestiği ve kontrole gitmediği öğrenilmiştir. Taburcu edildikten 1.5 ay sonra baş ağrısı, kusma ve bilinç değişikliği şikayetleriyle tekrar başvuran hastanın ateşi ve ense sertliği olmayıp Kerning ve Bruzinski belirtisi negatif saptanmıştır. Beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) hidrosefali tespit edilmesi üzerine eksternal ventriküler drenaj (EVD) kateteri takılmıştır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde eritrosit sayısı 340/mm³ olarak saptanmış, lökosit görülmemiştir. BOS protein düzeyi 28 mg/dl, BOS glukoz düzeyi 59 mg/dl (eş zamanlı kan glukoz düzeyi 104 mg/dl) idi. BOS'un Gram boyamasında maya ya da bakteri, Ziehl-Neelsen boyamada ise asite dirençli bakteri görülmemiştir. Hastanın önceki yatışında çalışılan BOS örneğinden yapılan *Mycobacterium tuberculosis* kültüründe üreme olmadığı öğrenilmiştir. Serumda insan bağıışıklık yetmezlik virüs antikoruna negatif bulunmuştur. Hastanın kontrol BOS kültüründe flukonazole duyarlı *C. albicans*

İletişim (Correspondence): Dr. Tuba Kuruoğlu, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı 55139 Samsun, Türkiye. Tel (Phone): +90 (362) 312 1919, E-posta (E-mail): tuba.kuruoglu@omu.edu.tr

üremesinin öğrenilmesi üzerine EVD kateteri değiştirilerek lipozomal amfoterisin B tedavisi başlanmıştır. BOS kültürü tekrarlanmış, takiplerinde tekrar edilen BOS kültürlerinde flukonazole duyarlı *C.albicans* üremesi devam etmiştir. Yapılan beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemeye apse lehine patoloji saptanmamıştır. Mevcut lipozomal amfoterisin B tedavisine flukonazol eklenmiştir. Anne ve babası üçüncü dereceden akraba olan hastada ve kardeşlerinde tekrarlayan mukokutanöz fungal enfeksiyon öyküsü olması CARD9 eksikliğini düşündürmüştür. Kan örneklerinden çalışılan moleküler testte hastada ve kız kardeşinde CARD9 eksikliğine bağlı homozigot p.Q295X mutasyonu saptanmıştır. Ancak hasta, hastaneye yatışının 62. gününde gecikmiş tanı, tekrarlayan *C.albicans* meningoensefaliti nedeniyle gelişen serebral komplikasyonlar ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisini alamaması sonucu, yetersiz tedavi gibi nedenlerle yaşamını yitirmiştir. CARD9 eksikliğinde gelişen inatçı fungal enfeksiyonlar ciddi komplikasyonlara ve mortaliteye sebep olmaktadır. CARD9 eksikliğinin Türk popülasyonundaki sıklığı ve ülkemizde tanı testinin yapılmaması göz önünde bulundurulduğunda tanı konulamayan, mortalite ya da morbiditeyle seyreden birçok hasta olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak bu olgu invaziv fungal enfeksiyonlar için bilinen risk faktörü taşımayan çocuk ve yetişkinlerde, etkili antifungal tedaviye rağmen tekrarlayan ya da devam eden inatçı invaziv fungal enfeksiyon durumunda CARD9 eksikliğinin göz önünde bulundurulmasını vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: CARD9 eksikliği; *Candida albicans* meningoensefaliti; primer immün yetmezlik.

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies are disorders that cause clinical findings ranging from mild diseases to life-threatening diseases in a wide age range. Infections are the most common complications of primary immunodeficiencies. Caspase associated recruitment domain-9 (CARD9) is a protein that plays a role in fungal immune response. CARD9 deficiency is one of the primary immunodeficiency disorders that show autosomal recessive inheritance and can cause different clinical pictures. It has been associated with various fungal infections such as superficial or deep dermatophytosis, invasive phaeohyphomycosis, cutaneous mucormycosis, extrapulmonary aspergillosis, mucocutaneous or invasive candidiasis. The most common infections in CARD9 deficiency are caused by *Candida* spp. In this report, a case of *Candida albicans* meningoencephalitis due to CARD9 deficiency was presented. It was learned from the medical story that a 37 years old male patient had no known disease or drug use, but had recurrent oral candidiasis and cutaneous fungal infections since childhood, and received liposomal amphotericin B treatment with the diagnosis of *C.albicans* meningoencephalitis two months ago. It was learned that he was discharged with voriconazole treatment after clinical improvement, and he stopped the voriconazole treatment after discharge and did not go for follow-up. The patient, who reapplied 1.5 months after discharge with complaints of headache, vomiting and altered consciousness, did not have fever and neck stiffness, and Kerning and Brudzinski sign was negative. An external ventricular drainage (EVD) catheter was inserted after hydrocephalus was detected in the brain computerized tomography (CT). In the cerebrospinal fluid (CSF) examination, erythrocyte count was detected as 340/mm³, and no leukocytes were seen. CSF protein level was 28 mg/dl, CSF glucose level was 59 mg/dl (simultaneous blood glucose level was 104 mg/dl). There was no yeast or bacteria in CSF Gram staining and no acid-fast bacteria in Ziehl-Neelsen staining. It was learned that there was no growth in the *Mycobacterium tuberculosis* culture made from CSF sample taken at the first admission of the patient. Serum human immunodeficiency virus antibody was negative. Upon learning of fluconazole-susceptible *C.albicans* growth in the control CSF culture of the patient, the EVD catheter was changed, and liposomal amphotericin B treatment was started. CSF culture was repeated. Fluconazole-susceptible *C.albicans* continued to grow in CSF cultures repeated in the follow-ups. No pathology in favor of abscess was detected in the brain magnetic resonance imaging. Fluconazole was added to the current liposomal amphotericin B treatment. Having a history of recurrent mucocutaneous fungal infection in the patient and his siblings, whose parents were third-degree relatives, suggested CARD9 deficiency. In the molecular test studied from blood samples, homozygous p.Q295X mutation due to CARD9 deficiency was detected in the patient and his sister. However, the patient died on the 62nd day of hospitalization due to delayed diagnosis, cerebral complications due to recurrent *C.albicans* meningoencephalitis, and insufficient treatment as a result of failure to receive the granulocyte colony stimulating factor (G-CSF).

treatment. Persistent fungal infections that develop in CARD9 deficiency cause serious complications and mortality. Considering the frequency of CARD9 deficiency in the Turkish population and the lack of diagnostic testing in our country, it is thought that there may be many patients who cannot be diagnosed and who progress with mortality or morbidity. In conclusion, this case was presented to emphasize the consideration of CARD9 deficiency in case of persistent invasive fungal infection or recurrent invasive fungal infection after treatment despite effective antifungal treatment in children and adults who do not have known risk factors for invasive fungal infections.

Keywords: CARD9 deficiency; Candida albicans meningoencephalitis; primary immunodeficiency.

GİRİŞ

Doğuştan gelen moleküler veya hücresel kaynaklı bağışıklık hataları primer immün yetmezliğe neden olabilmektedir. Bazıları geniş bir yelpazede yer alan çeşitli patojenlere karşı duyarlılığı arttırırken bazıları da funguslar gibi daha dar bir aralıktaki özgül patojenlere karşı duyarlılığın artmasına neden olabilmektedir. Etkilenen bireyler, çocuklukta ya da yetişkin yaşlarda tekrarlayan veya kronik enfeksiyonlarla başvurulabilmektedir. T hücre kusurunun sıklıkla yüzeysel ve invaziv *Candida* spp. enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturduğu bilinmekle birlikte CARD9 eksikliği, kronik granülomatöz hastalık, X'e bağlı hiperimmünglobulin M sendromu, kronik mukokutanöz kandidiyazis gibi birçok primer immün yetmezlik durumunda fungal enfeksiyonlarla karşılaşılmaktadır. Fungal enfeksiyonlar içerisinde en sık *Candida* spp. enfeksiyonları görülmektedir. Diğerlerinden farklı olarak kronik mukokutanöz kandidiyaziste invaziv fungal enfeksiyonlar çok nadir görülmektedir¹.

CARD9 proteini fungusları tanıyan C-tipi lektin reseptörlerin sinyalizasyonu ile oluşmaktadır. Bu protein, fungal immün yanıtta rol oynayan "T helper 17 (Th17)" hücrelerinin dönüşümünü sağlayan granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interlökin-6 (IL-6), IL-23, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ve IL-1 β gibi sitokinlerin makrofajlar, dendritik ve periferik kan mononükleer hücrelerden salınmasına katkıda bulunmaktadır^{2,3}. CARD9 eksikliği durumunda fungal immün yanıtta ciddi kusur ortaya çıkmaktadır.

Bu olgu, invaziv fungal enfeksiyonlar için bilinen risk faktörü taşımayan çocuk ve yetişkinlerde, etkili antifungal tedaviye rağmen tekrarlayan ya da devam eden inatçı invaziv fungal enfeksiyon durumunda, CARD9 eksikliğinin göz önünde bulundurulmasını vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

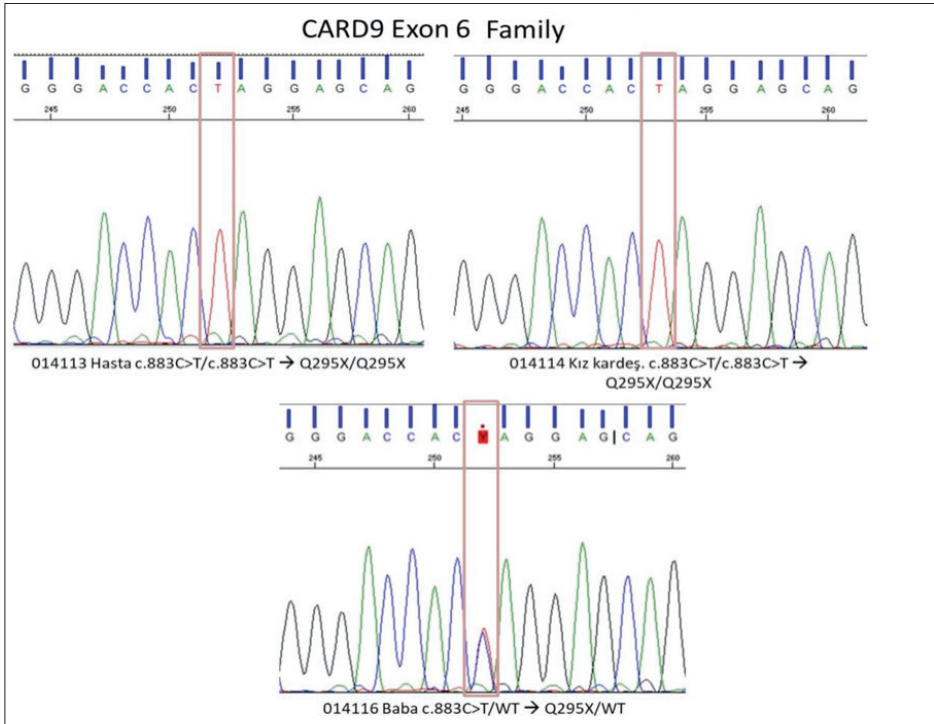
OLGU SUNUMU

Otuz yedi yaşında erkek hasta baş ağrısı, kusma, bilinç değişikliği şikayetleriyle başvurdu. Öyküsünden 2.5 ay önce üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle antibiyotik tedavisi aldığını, tedavi bitiminden bir hafta sonra baş ağrısı şikayetinin başladığını ve baş ağrısı şikayetiyle hastanemize başvurduğu öğrenildi. İki ay önceki hastane başvurusu sırasında hazırlanan konsültasyon raporunda yer alan fizik muayene bulgularında genel durum iyi, bilinç açık, ateş 38.4°C, ense sertliği, Kerning ve Bruzinski belirtileri negatif, gövdede Pityriasis versicolor lezyonları, oral mukoza ve tonsillerde kandidal plakların

mevcut olduğu belirtildi. Beyin MR raporunda solda talamus inferior ve sol serebral pedinkül karşılığında "Diffusion-weighted imaging (DWI)" hiperintens, "apparent diffusion coefficient (ADC)" izointens, T1'de kontrastlanma olduğu öğrenildi. BOS incelemesinde lenfosit 40/mm³, BOS protein 128 mg/dl, BOS glukoz 21 mg/dl (eş zamanlı kan glukozu 92 mg/dl) saptandığı; BOS'ta aside dirençli bakteri (ARB) görülmediği, BOS *Mycobacterium tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinin, serumdan çalışılan *Treponema pallidum* hemagglütinasyon (TPHA) ve insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) 1/2 antikör testinin, BOS ve serumdan çalışılan *Brusella Rose Bengal* ile Coombs testinin negatif olduğu bunun yanı sıra serumdan çalışılan "Lyme enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)" ve Western Blot testinin de negatif olduğu dosyasından öğrenildi. Ayrıca alınan kan kültürlerinde de üreme olmadığı görüldü. Hastaneye yatışından sonraki bir hafta içerisinde klinik kötüleşme olması üzerine *M.tuberculosis* menenjitisi ekarte edilemediğinden izoniyazid (INH) 1 x 300 mg/gün peroral (po), rifampisin (RIF) 1 x 600 mg/gün po, pirazinamid (PRZ) 1 x 2000 mg po, etambutol (ETB) 1 x 1500 mg/gün po, metilprednizolon 60 mg/gün intravenöz (IV) başlandığı ve takiben BOS kültüründe maya fazında fungal üreme bildirilmesi üzerine mevcut tedaviye lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg dozda IV olarak eklendiği gözlemlendi. Tedavisinin beşinci gününde BOS kültür sonucu flukonazole duyarlı *C.albicans* olarak rapor edilmesine rağmen antifungal tedavinin yanı sıra antitüberküloz tedavisine de devam edildiği öğrenildi. Klinik iyileşme sağlanan hastanın kontrol lomber ponksiyonu kabul etmediği, antitüberküloz tedavisinin 14. ve lipozomal amfoterisin B tedavisinin 10. gününde kendi isteğiyle taburcu olduğu, taburcu edilirken ilaç düzeyi kontrolü önerilerek vorikonazol tablet 2 x 400 mg po, takiben 2 x 200 mg po reçete edildiği görüldü. Taburcu olduktan sonra kontrole gitmediği, antitüberküloz tedavisine devam ettiği ancak vorikonazol tedavisini kestiği öğrenildi. Vorikonazol tedavisine ne kadar süre devam ettiği öğrenilemedi.

Hasta taburcu olduktan 1.5 ay sonra baş ağrısı ve bilinç değişikliği şikayetiyle ikinci kez hastanemize başvurdu. Beyin BT'de hidrosefali tespit edilen hastaya EVD kateteri takıldı. BOS'ta eritrosit 340/mm³ saptandı; lökosit görülmedi. BOS protein düzeyi 28 mg/dl, BOS glukoz düzeyi 59 mg/dl (eş zamanlı kan glukozu 104 mg/dl) olarak belirlendi. BOS Gram boyamada maya ya da bakteri, Ziehl-Neelsen boyamada ise ARB görülmedi. Önceki yatışında çalışılan BOS *M.tuberculosis* kültür raporunda üreme olmadığının görülmesi üzerine antitüberküloz tedavisi kesildi. Ancak BOS kültüründe yine flukonazole duyarlı *C.albicans* ürerken kan kültüründe üreme olmadı. Hastanın EVD kateteri değiştirilerek lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg IV tedavisi başlandı. Tedavinin üçüncü gününde EVD kateterinden alınan kontrol BOS kültüründe *C.albicans* üremesinin devam etmesi ve kreatin seviyesinde artış olması üzerine mevcut tedavisine flukonazol renal dozda 400 mg/gün IV olarak tedaviye eklendi. Tedavi yanıtızlığı nedeniyle apse ekartasyonu açısından yapılan beyin MR görüntüleme apse lehine patoloji saptanmadı. Lipozomal amfoterisin B tedavisinin 14. gününde, flukonazol tedavisinin 10. gününde kontrol BOS kültüründe ilk kez üreme olmadı. Hastada immünsupresyona neden olan komorbit bir durum ve/veya ilaç kullanım öyküsü saptanmadı, ancak tekrarlayan oral kandidiya-

zis ve kutanöz fungal enfeksiyonlar geçirdiği, bu nedenle topikal antifungal ve bitkisel tedaviler aldığı öğrenildi. Ayrıca bir yıl önce tanı konulamayan bir hastalık nedeniyle kaybedilen ağabeyi ile hayatta olan kız kardeşinde de benzer şikayetlerin olduğu ailesi tarafından belirtildi. Üçüncü dereceden akraba olduğu öğrenilen anne ve babasının herhangi bir şikayeti bulunmamaktaydı. Hastanın anne ve babasının akraba olmasının yanı sıra kendisinde ve kardeşlerinde tekrarlayan mukokutanöz fungal enfeksiyon yükünün olması CARD9 eksikliğini düşündürdü. Hasta ve ebeveynlerden bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra Paris Sorbonne Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları İnsan Genetiği Laboratuvarında hastanın kız kardeşinin, annenin ve babanın kan örneklerinden moleküler testler çalışıldı. Hastada ve kız kardeşinde CARD9 geninde p.Q295X mutasyonu homozigot; babasında ise heterozigot olarak saptandı (Şekil 1). Ancak annesinin kan örnekleri teknik nedenlerle çalışılmadı. Bunun üzerine hastanın kız kardeşine de 1 x 200 mg/gün po flukonazol profilaksisi başlanarak takibe alındı. Literatürde antifungal tedavinin yanı sıra önerilen G-CSF tedavisi, endikasyon dışı kullanım onamı alınamaması nedeniyle hastaya başlanamadı. Hasta, hastaneye yatışının 62. gününde tekrarlayan *C.albicans* meningoensefaliti sonrası gelişen serebral komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdi.



Şekil 1. Sol üstte yer alan, hastadan elde edilen sekansa homozigot CARD9 nokta mutasyonu görülmektedir. CARD9 ekzon 6 gen bölgesinde tek bir nükleotit değişimi (C → T) erken bir durdurma kodonu (Q295X) ile sonuçlanmaktadır. Sağ üstte, hastanın kız kardeşinden elde edilen sekansa homozigot CARD9 nokta mutasyonu görülmektedir. Sol altta, hastanın sağlıklı olan babasından elde edilen sekansa ise heterozigot CARD9 mutasyonu görülmektedir.

TARTIŐMA

Otozomal resesif kalıtım özelliğine sahip CARD9 eksikliği, bozulmuŐ sitokin ve kemo-kin üretimi sonucu fungusların kusurlu öldürülmesine neden olarak tekrarlayan mukokutanöz ve invaziv fungal enfeksiyonlara yol açmaktadır^{2,4}. CARD9 eksikliği tespit edilen bu olguda sistemik antibiyotik kullanımıyla oral mukoza ve tonsiller üzerinde yaygın kandidal plaklar ve gövdede Pityriasis versicolor lezyonları ortaya çıkmıŐ, sonrasında da baş ağrısı Şikayeti baŐlamıŐtır. Sistemik antibiyotik kullanımı, floradaki fungusların selektif artıŐına neden olduğundan invaziv kandidiyazis için önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır⁵. *C.albicans* meningoensefaliti gelişen bu hastada kaynağın gastrointestinal sistem mukozası olduğu düşünölmüŐtür.

Etkilenen bireylerde *Candida* ve *Trichophyton* türlerinin neden olduğu kronik mukokutanöz enfeksiyonlar sık bildirilmiştir^{6,7}. Sık görölen bu etkenler haricinde Erman ve arkadaşları, 15 yaŐındaki Iraklı bir çocuk hastada CARD9 eksikliğinden kaynaklanan, ateş ve kolestaz ile seyreden ilk invaziv *Saprochaete capitata* enfeksiyonunu bildirmiŐtir⁸. Ülkemizden elmeli ve arkadaşları, CARD9 eksikliğinde tekrarlayan *C.albicans* meningoensefaliti olgusu bildirirken etinkaya ve arkadaşları CARD9 eksikliği olan 17 yaşında genç bir hastada invaziv fungal meningoensefalit olgusu bildirmiŐtir^{3,9}. Bu hastalarda çoğunlukla tek tip invaziv fungal enfeksiyon görölmektedir^{6,10}. *C.albicans* invaziv kandidiyazisin baŐlıca nedeni olmakla birlikte mortalite %40'a ulaŐabilmektedir¹¹. Kandidalar en çok merkezi sinir sistemini etkilemektedir¹². CARD9 eksikliğinde, merkezi sinir sisteminin yanı sıra lenf düğümleri, deri, göz, kemik, karaciğer, akciğer ve safra yolları gibi birçok organı etkileyen yaygın invaziv fungal enfeksiyonlar da bildirilmiştir^{6,8,9,13,14}.

Hastanın bir yıl önce kaybedilen ağabeyinde ve yaŐayan kız kardeşinde de tekrarlayan mukokutanöz fungal enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Hastada ve kız kardeşinde CARD9 eksikliğine neden olan erken sonlandırma kodonuna yol açan homozigot p.Q295X nokta mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon, CARD9 eksikliğine neden olan, sık görölen alellerden biri olup tekrarlayan veya ölümcül olabilen ciddi invaziv fungal enfeksiyonlar ile kendini gösterebilmektedir^{3,15}. CARD9 eksikliği olan bireylerde p.Q295X mutasyonu yaygın görölmekle birlikte özellikle Orta Doğulu popölyasyonla ilişkilendirilmiştir^{6,16}. İnan ve Türkiye gibi coğrafi olarak birbirine yakın ve ortak költüre sahip popölyasyonlardaki yüksek akrabalık oranının, hastalığın görölme sıklığını artırdığı düşünölmektedir. Vaezi ve arkadaşları, Afrikalı hastalarda %75 oranında p.Q289X mutasyonu, Asyalı hastalarda ise %37.9 oranında p.Q295X mutasyonu saptamıŐlardır. Bu mutasyonların ve sıklıklarının, bölgeye göre farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir. CARD9 geninde görölen 24 farklı mutasyon içerisinde p.Q289X mutasyonunu %25.8 oranında en sık, p.Q295X mutasyonunu ise %17.7 oranında ikinci sıklıkta tespit etmişlerdir. Ayrıca hastaların %44.3'ünde p.Q289X ve p.Q295X mutasyonlarının birleşik heterozigot olarak izlendiğini bildirmişlerdir¹⁶. Quan ve arkadaşları tarafından yapılan genotip-fenotip korelasyon alıŐmasında¹⁷ p.Q289X ve p.Q295X mutasyonlarını taŐıyan bireylerin daha yüksek mortalite oranına

sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Usluoğlu ve arkadaşları, tekrarlayan vulvovajinal kandidiyazisi olan hastaların Dectin-1 fungal patojen tanıma reseptörlerinde saptanan Y238X mutasyonunun Türk popülasyonunda yüksek sıklıkta olduğunu tespit etmişlerdir¹⁸. Kalkancı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada¹⁹ ise funguslarla ilgili patojen tanıma reseptörlerinde görülen polimorfizmin invaziv fungal enfeksiyon riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren CARD9 eksikliğinde heterozigot ebeveynlerden doğacak çocukların hastalıktan etkilenme oranı %25'tir. Hastada ve kız kardeşinde CARD9 geninde p.Q295X mutasyonu homozigot, fungal enfeksiyon öyküsü vermeyen babasında ise heterozigot olarak gösterilmiştir. Böylece her iki kardeşte de CARD9 eksikliği olduğu moleküler olarak doğrulanmıştır. Ayrıca hastanın tanı konulamayan bir hastalık nedeniyle yaşamını yitiren ağabeyinde benzer öykünün varlığı ağabeyde de CARD9 eksikliği olabileceğini düşündürmüştür.

CARD9 eksikliği nedeniyle merkezi sinir sisteminde fungal enfeksiyon gelişen yetişkin bir hastada, GM-CSF ile yapılan tedavi sayesinde düşük seviyedeki Th17 hücrelerinin normal seviyeye ulaşması sonucu klinik iyileşme sağlandığı gösterilmiştir^{15,17,20}. Etkilenen bireylerde antifungal tedavinin yanı sıra G-CSF tedavisine başarılı yanıt alındığı literatürdeki diğer çalışmalarla da desteklenmiştir^{3,9,20}. Olgumuzun Th17 ve IL17 düzeyleri teknik ve mali nedenlerden dolayı çalışılamamıştır. Etkin antifungal tedaviye rağmen inatçı enfeksiyon ve nüks görülen hastaya G-CSF tedavisi planlanmıştır ancak endikasyon dışı kullanım onamı alınmadığından başlanamamıştır. CARD9 eksikliği olan hastaların %85'inden fazlasında, tedavi durdurulduğunda tekrarlayan fungal enfeksiyonların görüldüğü rapor edilmiştir. Rekürensi önlemek için uzun süreli tedaviler hatta yaşam boyu profilaksiler önerilmektedir⁶. Literatürdeki mevcut tedavi protokolleri doğrultusunda olgumuzun kız kardeşine de flukonazol profilaksisi başlanmıştır.

Olgumuzda enfeksiyonun toplum kaynaklı olması, enfeksiyon bölgesinde enflamatuvar yanıtın olmaması, immünsupresyona neden olacak komorbid durum ve/veya ilaç kullanım öyküsünün olmaması gibi birçok neden başlangıçta BOS kültüründe üreyen *C. albicans*'a şüphyle yaklaşılmaya yol açmıştır. Bunlara ilaveten rutin laboratuvar tetkiklerinde tanıyı destekleyecek bir bulgunun olmaması, tanı testlerine kolayca ulaşılamaması da tanının gecikmesine neden olmuştur. Ayrıca hastanın G-CSF tedavisini alamaması da tedavi yetersizliğine yol açmıştır. Tekrarlayan enfeksiyon atakları neticesinde gelişen komplikasyonlar nedeniyle hasta yaşamını yitirmiştir.

CARD9 eksikliğinin Türk popülasyonundaki sıklığı dikkate alındığında, nedeni açıklanamayan, ilerleyici veya tekrar eden fungal enfeksiyonu olan bireylerde CARD9 eksikliği göz önünde bulundurularak ayrıntılı klinik değerlendirme sonrasında detaylı öz geçmişi ve soy geçmişi sorgulaması ile birlikte moleküler tanı testlerinin yapılması, bu hastalıktan etkilenen bireylerde mortalite veya morbidite olasılığının ciddi oranda azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bundy V, Barbieri K, Keller M. Primary immunodeficiency: overview of management. UpToDate 2021.
2. Drummond RA, Collar AL, Swamydas M, Rodriguez CA, Lim JK, Mendez LM, et al. CARD9-dependent neutrophil recruitment protects against fungal invasion of the central nervous system. PLoS Pathog 2015; 17: 11(12): e1005293.
3. Celmeli F, Oztoprak N, Turkkahraman D, Seman D, Mutlu E, Frede N, et al. Successful granulocyte colony-stimulating factor treatment of relapsing *Candida albicans* Meningoencephalitis caused by CARD9 Deficiency. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(4): 428-31.
4. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, Schäffer A, Woellner C, Salzer U, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. N Engl J Med 2009; 361(18): 1727-35.
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of Candidiasis. America Clin Infect Dis 2009; 48: 503-35.
6. Corvilain E, Casanova JL, Puel A. Inherited CARD9 deficiency: invasive disease caused by ascomycete fungi in previously healthy children and adults. J Clin Immunol 2018; 38(6): 656-93.
7. Drummond RA, Franco LM, Lionakis MS. Human CARD9: a critical molecule of fungal immune surveillance. Front Immunol 2018; 9: 1836.
8. Erman B, Firtina S, Aksoy BA, Aydogdu S, Genc GE, Doğan O, et al. Invasive saprochaete capitata infection in a patient with autosomal recessive CARD9 deficiency and a review of the literature. Clin Immunol 2020; 40(3): 466-74.
9. Cetinkaya PG, Ayvaz DC, Karaatmaca B, Gocmen R, Söylemezoğlu F, Baninter W, et al. A young girl with severe cerebral fungal infection due to card 9 deficiency. Clin Immunol 2018; 191: 21-6.
10. Lionakis MS, Holland SM. Human invasive mycoses: immunogenetics on the rise. J Infect Dis 2015; 211(8): 1205-7.
11. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18026.
12. Gavino C, Cotter A, Lichtenstein D, Lejtenyi D, Fortin C, Legault C, et al. CARD9 deficiency and spontaneous central nervous system candidiasis: complete clinical remission with GM-CSF therapy. Clin Infect Dis 2014; 59(1): 81-4.
13. Jones N, Garcez T, Newman W, Denning D. Endogenous *Candida* endophthalmitis and osteomyelitis associated with CARD9 deficiency. BMJ Case Rep 2016; 2016: bcr2015214117.
14. Lanternier F, Mahdavian SA, Barbati E, Chaussade H, Koumar Y, Levy R, et al. Inherited CARD9 deficiency in otherwise healthy children and adults with *Candida* species-induced meningoencephalitis, colitis, or both. J Allergy Clin Immunol 2015; 135(6): 1558-68, e2.
15. Herbst M, Gazendam R, Reimnitz D, Sawalle-Belohradsky J, Groll A, Schlegel P, et al. Chronic *Candida albicans* meningitis in a 4-year-old girl with a homozygous mutation in the CARD9 gene (Q295X). Pediatr Infect Dis J 2015; 34(9): 999-1002.
16. Vaezi A, Fakhim H, Abtahian Z, Khodavaisy S, Geramishoar M, Alizadeh A, et al. Frequency and geographic distribution of CARD9 mutations in patients with severe fungal infections. Front Microbiol 2018; 9: 2434.
17. Quan C, Li X, Shi RF, Zhao XQ, Xu H, Wang B, et al. Recurrent fungal infections in a Chinese patient with CARD9 deficiency and a review of 48 cases. Br J Dermatol 2019; 180(5): 1221-5.
18. Usluogullari B, Gumus I, Gunduz E, Kaygusuz İ, Simayli S, Acar M, et al. The role of Human Dectin-1 Y238X Gene Polymorphism in recurrent vulvovaginal candidiasis infections. Mol Biol Rep 2014; 41(10): 6763-8.

19. Kalkancı A, Tug E, Fidan I, Guzel Tunccan O, Ozkurt ZN, Yegin ZA, et al. Retrospective analysis of the association of the expression and single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the TLR4, PTX3 and Dectin-1 (CLEC/A) genes with development of invasive aspergillosis among haematopoietic stem cell transplant recipients with oncohaematological disorders. *Mycoses* 2020; 63(8): 832-9.
20. Gaviria JM, van Burik JA, Dale DC, Root RK, Liles WC. Comparison of interferon-gamma, granulocyte colony-stimulating factor, and granulocyte-macrophage colony stimulating factor for priming leukocyte-mediated hyphal damage of opportunistic fungal pathogens. *J Infect Dis* 1999; 179(4): 1038-41.