

Antifosfolipid Sendromu Düşünülen HIV-Negatif Bir Hastada *Cryptococcus neoformans* Menenjit

Cryptococcus neoformans Meningitis in an HIV-Negative Patient Suspected of Having Anti-Phospholipid Syndrome

Zehra Leyla Yapalak*, Aysun Yalçı**, Serhat Duyan*, Ramazan Gümrall*

* Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

** Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Yapalak ZL, Yalçı A, Duyan S, Gümrall R. Antifosfolipid sendromu düşünülen HIV-negatif bir hastada *Cryptococcus neoformans* menenjit. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2025;55(3):222-225.

Alındığı tarih / Received:

17.05.2025 / 17.May.2025

Kabul tarihi / Accepted:

18.07.2025 / 18.July.2025

Yayın tarihi / Publication date:

25.09.2025 / 25.September.2025

ORCID Kayıtları

Z. L. Yapalak 0000-0003-3183-019X
A. Yalçı 0000-0002-4074-0797
S. Duyan 0000-0002-3097-6317
R. Gümrall 0000-0002-2303-8234

✉ zehraleylayapalak@gmail.com

Öz

Cryptococcus neoformans, insanlara inhalasyon yolu ile bulaşabilen ve merkezi sinir sistemine tropizmi olan kapsüllü, fırsatçı bir maya türüdür. Bu raporda, çeşitli otoimmün serolojik belirteçleri pozitif olup yüksek doz steroid tedavisi altında, çeşitli nörolojik semptomları olan HIV negatif bir hastada gelişen *C. neoformans*'a bağlı menenjit vakası sunulmuştur. *C. neoformans*'ın etken olduğu klinik tablolarda tanı geciktiğinde mortalite yüksek seyretmektedir.

Anahtar kelimeler: *Cryptococcus neoformans*, menenjit, kriptokokkal menenjit, antifosfolipid sendromu

ABSTRACT

Cryptococcus neoformans is an encapsulated, opportunistic yeast species that can infect humans through inhalation and shows a preference for the central nervous system. This report presents a case of *C. neoformans* meningitis in an HIV-negative patient exhibiting various neurological symptoms, who also tested positive for autoimmune markers and was undergoing high-dose steroid therapy. In clinical cases due to *C. neoformans* is the causative agent, mortality rates are elevated when diagnosis is delayed.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*, meningitis, Cryptococcal meningitis, anti-phospholipid syndrome

GİRİŞ

Kriptokoklar, çevrede saprofit olarak bulunan ve Basidiomycota filumuna ait olan, aralarında insanlarda patojenite gösterebilen *Cryptococcus neoformans* ve *Cryptococcus gattii* gibi kapsüllü maya türlerini içeren bir gruptur^(1, 2). Genel olarak edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarının yer aldığı immün supresif bireyler, daha nadir olarak da immün kompetan bireylerde sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. En sık görülen klinik tablo menenjit ve meningoensefalit şeklindedir⁽³⁾. Kriptokokal menenjit, dünya çapında 220.000'den fazla vaka ve 181.000 ölümle fungal menenjitin ve ekstra pulmoner kriptokokozun en yaygın nedenidir^(4,5).

Bu makalede çeşitli otoimmün serolojik belirteçleri pozitif olup, yüksek doz steroid tedavisi alan

hastalarda elektrolit bozukluğuna bağlı deliryum klinik tablosunun geliştiği steroid psikoza şeklinde nörolojik semptomları yorumlanan, insan immün yetmezlik virusu (HIV) negatif bir hastada gelişen *C. neoformans*'a bağlı menenjit vakası sunulacaktır.

OLGU

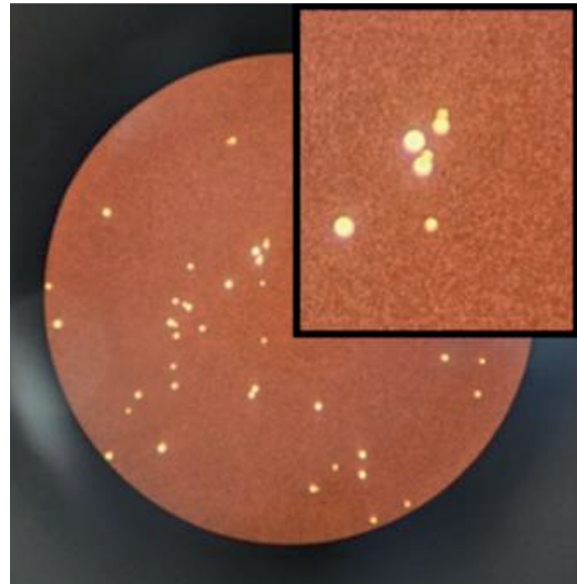
Diabetes mellitus, hipertansiyon, hipotiroidi ve koroner arter hastalığı olan 50 yaşında erkek hasta, başvurusundan iki hafta önce başlayan sol bacakta, sol kolda ve sol dudak kenarında yarım saat kadar sürüp geçen uyuşma ve baş ağrısı ile dış merkez acil servisine başvurmuştur. Yapılan incelemede geçici iskemik atak düşünüldüğü asetil salisilik asit (ASA)/klopidogrel tedavisi ile hasta taburcu edilmiştir. Ancak hasta şiddetli baş ağrısı, aşağı bakışta çift görme ve sol bacak arkasında uyuşma şikayetleri

ile tekrar hastaneye başvurmuş, bu kez Nöroloji Servisi'nde yatışı gerçekleşmiştir. Çekilen difüzyon Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de noktasal multiple akut-subakut iske mi lehine difüzyon kısıtlılığı saptanmış olup ön tanıda iskemik veya enfeksiyöz süreçler düşünülmüştür.

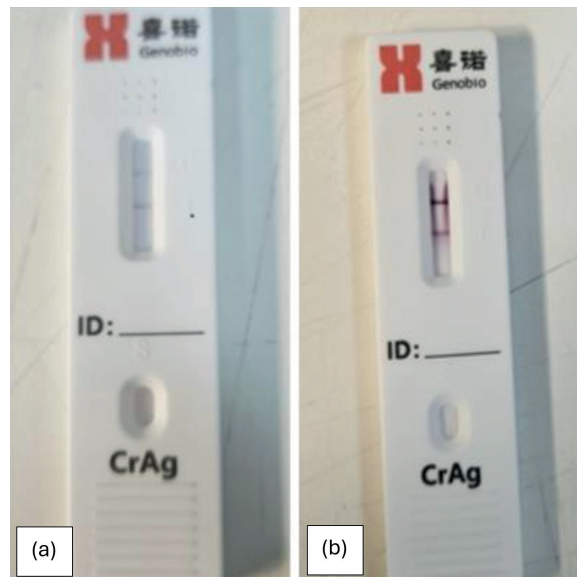
Klinik izlem sırasında şiddetli baş ağrısı ve aralıklı bilinç bulanıklığı gelişen hastadan alınan ilk beyin-omurilik sıvısı (BOS) örneği, %5 koyun kanlı, EMB (eozin metilen mavis i) ve çikolatamsı agar besiyerlerine ekilmiş; kültürlerde üreme saptanmamış, gram boyamada lökosit ve mikroorganizma izlenmemiştir. Ek olarak çini mürekkebi ile değerlendirme yapılmamıştır. Aside dirençli basil (ARB) boyası ile yapılan incelemede aside dirençli bakteri izlenmedi. Rose Bengal test negatif, Brucella IgG/IgM antikorları negatif, CMV IgM antikor non-reaktif, *Toxoplasma* IgG/IgM antikorları non-reaktif saptanıp; anti-HIV, anti-HCV ve HBsAg testleri negatif olarak tespit edilmiştir. Hastanın HIV serolojisi, hem HIV-1/2 antikorlarını hem de HIV-1 p24 antijenini tespit edebilen dördüncü nesil bir elektro-kemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile değerlendirildi (Elecys® HIV Duo, Roche Diagnostics, Almanya). Hastanın takibinde subfebril ateşi olması üzerine ampirik olarak seftriakson (2x2 gr) ve metronidazol (3x500 mg IV) tedavileri başlanmıştır. Antinökleer antikor (ANA) anti-double stranded DNA (anti-dsDNA), anti-beta 2 glikoprotein, anti kardiyolipin IgM (IgG negatif) gibi otoimmün marker sonuçlarının çoklu pozitifliklerinin görülmesi üzerine Romatoloji Kliniği görüşüyle olası "Akut Fosfolipid Sendromu" (AFAS) ön tanısıyla üç gün yüksek doz (500 mg pulse) daha sonrasında ise idame (0.5 kg/mg/gün) şeklinde kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Ancak sonrasında hipertansif, bradikardik ve bilinç durumunun uykuya meyilli olmasıyla birlikte yoğun bakım servisindeki takibinde görsel halüsinasyonlar ve anlamsız konuşmaları olan hastada deliryum tablosu gelişmiş, steroid tedavisi sonlandırılmıştır.

Hastadan alınan ikinci BOS örneğinde glukoz 4.5 mg/dL ve protein 113.3 mg/dL olarak menenjit ile uyumlu düşük glikoz, yükselmiş protein değerleri saptanmıştır. BOS'un mikroskopik incelemesinde her alanda 4-5 lökosit ve maya hücresi saptandı. Olası *Cryptococcus* enfeksiyonu ön tanısıyla Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı bilgilendirildi. Acil olarak

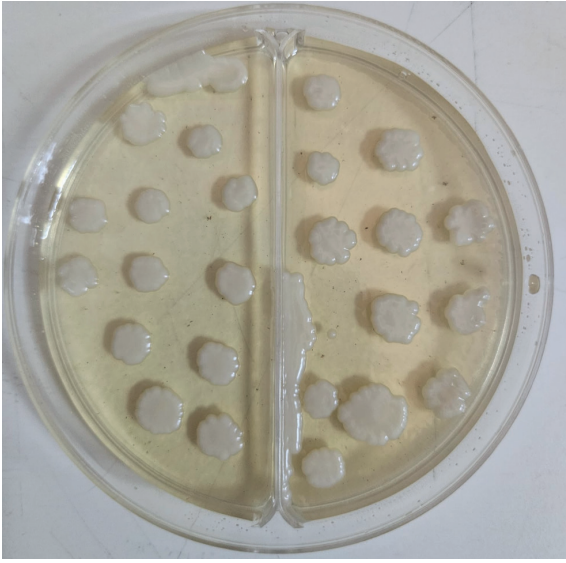
yapılan negatif boyamada kapsüllü, tomurcuklanan maya hücreleri izlendi (Şekil 1). Yine sendromik PCR panel test ile (BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis Panel) *Cryptococcus neoformans/gatti* şeklinde etken saptanmıştır. *Cryptococcus* polisakkarit kapsül antijeni (CrAg), yan al akış testi (Lateral flow testi, LFA) ile FungiXpert (Genobio Pharmaceutical, Tianjin, Çin) kiti kullanılarak pozitif



Şekil 1. Beyin-omurilik sıvısında tomurcuklanmış *Cryptococcus neoformans* (Negatif boyama - Çini mürekkebi, 100x immersiyon)



Şekil 2. *Cryptococcus* polisakkarit kapsül antijeninin (CrAg) yan al akış testi (Lateral flow testi, LFA) ile pozitif görüntüsü. (a) 20 dakika sonra (b) Bir gün sonunda



Şekil 3. SDA'da 2. günde üreyen *Cryptococcus neoformans* kolonileri

bulunmuştur (Şekil 2). Sikloheksimid içermeyen Sabouraud dekstroz agar (SDA), %5 koyun kanlı ve çikolatamsı agar besiyerlerinde 72 saat sonra krem renkli, mukoid görünümlü koloniler gözlemlenmiştir (Şekil 3). Matris Destekli Lazer Dezorpsiyon İyonizasyon-Uçuş Zamanı Kütle Spektrometresi (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, Almanya) ile yine *Cryptococcus neoformans* şeklinde tanımlanmıştır. Üreaz aktivitesi 25°C'de inkübasyonda 2. günde pozitif olarak belirlenmiştir (Şekil 4). Laboratuvar da hazırlanan kuş yemi (niger seed, *Guizotia abyssinica*) agarda melanin oluşumundan dolayı kahverengi koloniler oluşmuştur.

Hastanın immun parametreleri incelenmiş olup bunlardan periferik kan akım-sitometrik incelemesinde ve kompleman değerlerinde anormallik saptanmamıştır. Bununla beraber immunoglobulin değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 4. Üreaz aktivitesi (2. günde)

Tablo 1. Hastanın immünoglobulin değerleri

Immunglobulin	Ölçülen hasta değeri	Referans Aralık
IgA	155.4 mg/dL	70-400
IgG	531 mg/dL	700-1600
IgG1	2.40 g/L	4.05-10.11
IgG2	2.10 g/L	1.69-7.86
IgG3	0.25 g/L	0.11-0.85
IgG4	0.333 g/L	0.03-2.01
IgM	80.7 mg/dL	40-230

Ampirik başlanan antibiyotik tedavisi kesilerek antifungal tedavilerine geçiş yapılmıştır. Flusitozin temin edilemediği için indüksiyon tedavisinde amfoterisin B deoksikolat (0.7 mg/kg/gün, IV) ve yüksek doz flukonazol (1200 mg/gün, oral) kombinasyonu tercih edilmiştir. Tedaviden 18 gün sonra alınan BOS örneğinde glukoz 69.5 mg/dL ve protein 57.6 mg/dL olarak saptanmıştır. Mikroskopik incelemede lökosit ve mikroorganizma izlenmemiş, kültürlerde üreme gözlenmemiş ve sendromik panel PCR testi ile etken saptanmıştır. Ancak CrAg pozitif saptanmaya devam etmiştir. Hastada indüksiyon tedavisi devam ederken post iskemik komplikasyonlar görülmeye başlanmıştır. Bunlar bilateral total işitme kaybı, fasiyal dipleji, parapleji şeklinde iken; devamında stupor, genel durumda kötüleşme ve mevcut bilinç durumunda yanıt alınamamasının üzerine hasta kaybedilmiştir.

TARTIŞMA

Cryptococcus'un 2022 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) mantar öncelikli patojen listesine dahil edilmesi, bu patojenin önemini vurgulamaktadır⁽⁶⁾.

Kapsüllü bir fırsatçı maya olan *C. neoformans*, inhalasyon yolu ile insanlara bulaşmaktadır⁽¹⁾. Bulaş, klasik olarak kuş pisliğine maruz kalmayla ilişkilendirilir, ancak maruziyet ile hastalık arasındaki kesin ilişki net değildir⁽⁷⁾. Akciğerler ilk tutulum yeri iken santral sinir sistemine tropizmi söz konusudur^(2,4). Bu nedenle mortalitesi yüksek olan menenjit ve meningoensefalit en yaygın görülen sistemik enfeksiyon şekli olup latent enfeksiyonun aktivasyonu şeklinde olabileceği gibi primer tutulum şeklinde de gerçekleşebilmektedir^(1,7). Klinik belirtiler

kronik veya subakut seyirde gelişir ve baş ağrısı, ateş, kusma, bilinç değişikliği, nöbet, görme kaybı, davranış değişiklikleri ve bilişsel bozukluk şeklinde kendini göstermektedir^(8,9).

Kriptokoksik enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan faktörler arasında diyabet, kanser, HIV enfeksiyonu, kemoterapötik ajanlar, kortikosteroid tedavisi, böbrek yetmezliği/diyaliz, akciğer hastalıkları ve hematolojik maligniteler yer almaktadır^(7,8,10). İmmün süpresyon belirgin olmadığında, daha az düşünülen minör immün süpresyon kaynakları araştırılmalıdır⁽⁷⁾. Hastamızdaki immün parametreler incelendiğinde IgG değerlerinde, alt ünite olarak da IgG1 değerlerinde (Tablo 1) belirgin düşüş ve yine immün supresyonu derinleştiren yüksek doz kortikosteroid tedavisi *C. neoformans* enfeksiyonunun gelişiminde veya var olması muhtemel latent enfeksiyonun aktifleşmesinde predispozan faktörler olarak düşünülebilir.

Güncel tedavi protokolleri, amfoterisin B, flusitozin ve flukonazol dahil olmak üzere antifungal ilaçların kombinasyonlarını içermektedir⁽¹⁾. Ancak uygun antifungal tedaviyle bile 90 günlük ölüm oranları, küresel olarak %30-50 arasında yüksek kalmaya devam etmektedir⁽⁴⁾. Sağ kalanlar arasında tanıdan bir yıl sonra sakatlık bildirimleri %11-69.2 arasında değişmektedir⁽¹¹⁾. Nitekim bildirdiğimiz bu vakada kalıcı VI. kranial sinir felci, sensörinöral işitme kaybı, nöbetler gelişen nörolojik komplikasyonlar arasındadır.

Sonuç olarak, klinik özellikler spesifik olmadığında ve kranial görüntüleme verileri atipik seyredebildiğinde kronik veya subakut menenjit, meningoensefalitin ayırıcı tanısına her zaman *C. neoformans* dahil edilmelidir. Sinsi başlangıcı ve yüksek ölüm oranı göz önüne alındığında, baş ağrısı ve değişmiş zihinsel durumu olan hastalarda bu patojenin dikkate alınması önemlidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Tugume L, Ssebambulidde K, Kasibante J, et al. Cryptococcal meningitis. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):62. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00472-z>
2. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull. 2004;72(1):99-118. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh043>
3. Panackal AA, Wuest SC, Lin YC, et al. Paradoxical immune responses in non-HIV cryptococcal meningitis. PLoS Pathog. 2015;11(5):e1004884. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004884>
4. Fisher KM, Montrieff T, Ramzy M, Koyfman A, Long B. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. Intern Emerg Med. 2021;16:1031-42. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02875-w>
5. 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. J Clin Microbiol. 2019;57(1):e01238-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.01238-18>
6. World Health Organisation (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022. [https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241] (Accessed on: 22.Feb.2025).
7. Poley M, Koubek R, Walsh L, McGillen B. Cryptococcal meningitis in an apparent immunocompetent patient. J Investig Med High Impact Case Rep. 2019;7:2324709619834578. <https://doi.org/10.1177/2324709619834578>
8. Zhou W, Lai J, Huang T, Xu Y, Hu S. Cryptococcal meningitis mimicking cerebral infarction: a case report. Clin Interv Aging. 2018;13:1999-2002. <https://doi.org/10.2147/CIA.S177694>
9. Paramitha P, Ritarwan K. Case report: Cryptococcal meningitis. Open Access Maced J Med Sci. 2022;10(T7):138-41. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9238>
10. Polk C, Meredith J, Kuprenas A, Leonard M. *Cryptococcus* meningitis mimicking cerebral septic emboli, a case report series demonstrating injection drug use as a risk factor for development of disseminated disease. BMC Infect Dis. 2020;20(1):381. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05108-1>
11. Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, et al. Long-term mortality and disability in cryptococcal meningitis: a systematic literature review. Clin Infect Dis. 2018;66(7):1122-32. <https://doi.org/10.1093/cid/cix870>