

Cryptococcus-fungeemia AIDSiga patsiendil

Helle Järv¹, Jelena Smidt², Tatjana Tuisk², Piret Mitt³, Vivika Adamson³, Paul Naaber¹ – ¹TÜ Kliinikumi ühendlabor, ²Puru haigla, ³TÜ Kliinikumi infektsioonikontrolli teenistus

Cryptococcus neoformans, seeninfektsioon, oportunistlik infektsioon, HIV, AIDS, diagnostika

Kuna HI-viiruse kandjate arv Eestis pidevalt suureneb, on lähiaastatel väga tõenäoline mitmesuguste oportunistlike infektsioonide esilekerkimine. Artiklis on kirjeldatud Eestis teadaolevalt esimest krüptokokkoosi-juhtu AIDSiga patsiendil. 18aastasel naispatsiendil diagnoositi 2003. a mais süsteemne *Cryptococcus neoformans* infektsioon ja AIDS *post mortem*. Oportunistlik seenpatogeen isoleeriti patsiendi verekülvist. Krüptokokkoosi diagnostikaks soovitatakse kasutada seene polüsahhariidsete antigeenide määramist lateksaglutinatsiooni või ELISA-meetodil patsiendi liikvorist või vereseerumist. Halvenenud immuunsuse ja meningiidiga patsientidel võib teostada kiirdiagnostilise testina liikvori otsese mikroskoopia. Artiklis on esitatud rahvusvahelistes ravijuhistes toodud soovitused *Cryptococcus*-infektsiooni raviks.

Haigusjuhu kirjeldus

18aastane naispatsient pöördus perearsti poole 7. mail 2003. a, kaebusteks olid süvenev nõrkus ning palavikutõus kuni 39 °C, millega kaasnesid külmavärinad. Anamneesis esines intravenoosne narkootikumide tarvitamine. Alustati antibakteriaalset ravi ampitsilliiniga 0,5 g 4 korda päevas, kuid kuna patsiendi seisund ei paranenud, hospitaliseeriti ta 6 päeva hiljem (13. mail) Puru haiglasse nakkushaiguste osakonda. Hospitaliseerimisel oli patsient raskes üldseisundis, kehatemperatuur 39 °C, nahal vesikulopapuloosne lööve kogu kehal, üksikud hemorraagiad. Kopsudes esines vesikulaarne hingamiskahin. Kõht oli palpatsioonil pehme, esines kerge valulikkus paremal roidekaare all. Maks oli palpeeritav 3 cm. Patsiendil puudusid meningeaalärritusnähud. Röntgeniülesvõtte kopsudest oli koldeleiuta. Ultraheliuuringul leiti maksa suurenemine 3 cm ja tsüst paremas neerus, põrna mõõtmed 13,3 x 6,07 cm.

Biokeemilised analüüsid: 13. mail leukotsüütide arv $6,1 \times 10^9/L$; CRV – 34 mg/l; 15. mail leukotsüütide arv $20,9 \times 10^9/L$; 16. mail leukotsüütide arv $47,6 \times 10^9/L$; verevalemis neutrofiile 82%.

Mikrobioloogilised külvid 13. mail: 14. mail isoleeriti kurgukaapest *Staphylococcus aureus*, uriinikülv oli negatiivne, 16. mail isoleeriti verekülvist *Cryptococcus neoformans*.

Seroloogilised uuringud 15. mail: HIV antikehad positiivsed, HB_s Ag positiivne, anti-HB_c IgM negatiivne.

Antibakteriaalseks raviks manustati tsefasoliini 1 g 2 korda päevas kombineeritult gentamüsiiniga 80 mg 2 korda päevas parenteraalselt, seenevastast ravi ei rakendatud. 15. mail patsiendi üldseisund halvenes veelgi, tekkis äge hingamispuudulikkus ja patsient viidi üle intensiivravi osakonda, kus ta 16. mail suri. Lahanguleiu alusel diagnoositi süsteemne krüptokokkoos (koldeleiid maksas, põrnas, kopsudes) ja AIDS.

Krüptokokkoos Euroopas ja Põhja-Ameerikas

Tekitaja dimorfne seen *Cryptococcus neoformans* satub organismi hingamisteede kaudu. Esmane kopsuinfektsioon võib kulgeda peitestaadiumis ilma sümptomiteta. Paljudel juhtudel, kui sümptomid esinevad (köha, valu rinnus, rögaeritus, kaalulangus, palavik), jääb haigus kopsuinfektsiooni vormis diagnoosimata. AIDSiga patsientidel väljendub esmane *Cryptococcus*-infektsioon sageli meningiidina ning 60–70%-l haigetest kujuneb dissemineerunud infektsioon. Lisaks AIDSile on *Cryptococcus*-infektsiooni soodustavateks teguriteks neoplastilised ja autoimmuunhaigused. Harva haigestuvad ka riskiteguriteta patsiendid, kes on suures koguses sisse hinganud seene eoseid. Seent esineb looduses tuvide ja nahkhiirte väljaheidetes ning mõnede puude koorel (eukalüptid, viigipuud, teatud okaspuu liigid). Looduslikus keskkonnas kasvab seen, moodustades seeneniidistiku (hallitusseen), kehavedelikest isoleeritakse *C. neoformans* tavaliselt temperatuuril >30 °C pärmseenele omases kasvuvormis (pungrakud).

Krüptokokkoos on AIDSiga patsientidel sageli esinev seeninfektsioon. Itaalias registreeriti 1997.–1999. a 156 tekitaja isoleerimisega või seroloogiliselt diagnoositud haigusjuhtu, millest 135 juhul kulges nakkus sümptomite avaldumisega. Sagedasemateks kliinilisteks sümptomiteks olid meningism ja palavik (vt tabel 1). Itaalia patsientidest 94% olid HIV-positiivsed. Krüptokokkoos osutus AIDSi indikaatoriks 65%-l patsientidest (1). USAs aastatel 1992–2000 korraldatud

epidemioloogilises uuringus registreeriti 1491 krüptokokkoosi juhtu, neist 89% (1322) HIV-positiivsetel patsientidel (2).

Siia tabel 1, asub artikli lõpus

Diagnostika

Kõige sagedamini isoleeritakse krüptokokkoosi tekitavat pärmseent *Cryptococcus neoformans* liikvorist ja verest. *Cryptococcus*-fungemia esineb erinevatel andmetel 10–70%-l haigetest (3). Automatiseeritud verekülvi-süsteemi Bactec 9240 kasutamisel osutus 80% dissemineerunud krüptokokkoosiga patsientide verekülvidest positiivseks (3). *C. neoformans* on võimalik külvata rögest, BAList (bronhoalveolaarse lavaaži vedelikust), uriinist, biopsiamaterjalist ja nahal paiknevatest kolletest (sarnanevad *molluscum contagiosum* -ga) võetud materjalist. Liikvori soovitatakse seente külviks võtta vähemalt 3 ml, lisaks kuni 5 ml antigeeni tiitri, glükoosi, valkude sisalduse ja rakulise koostise määramiseks (4).

Suure tundlikkusega meetodiks on liikvori otsene mikroskoopiline uuring. Tsentrifugimisel kontsentreeritud liikvorist valmistatud tušipreparaadi tundlikkus on 97% (2). Liigile *Cryptococcus neoformans* on iseloomulikud ümarad, tumedal taustal hästi nähtava polüsahhariidse limakapsliga ümbritsetud pärmirakud (vt jn 1). Kõige tundlikumaks kiirdiagnostiliseks meetodiks on tekitaja kapsli antigeenide määramine lateksaglutinatsioonitestiga või ELISA-meetodil liikvorist (tundlikkus >99%) ja vereseerumist.

Siia joonis 1, pealkiri artikli lõpus, pilt eraldi failis Järv.Joonis1.tif

Ravi

Cryptococcus neoformans infektsiooni ravi sõltub eelkõige haiguskolde asukohast ning patsiendi immuunstaatuselt. HIV-positiivse kopsuinfektsiooniga patsiendi raviks soovitatakse flukonasooli 200–400 mg/päevas kogu eluaja. Alternatiivina flukonasoolile võib manustada itrakonasooli 200–400 mg/päevas.

Kõiki kesknärvisüsteemi *Cryptococcus*-infektsiooniga patsiente soovitatakse ravida, manustades amfoteritsiin B 0,7–1,0 mg/kg päevas intravenoosselt ja flutsütosiini 75–100 mg/kg päevas suukaudselt 2 nädala vältel, seejärel flukonasooli 400 mg/päevas 8–10 nädalat (kuni liikvori külvid jäävad steriilseks). Kui amfoteritsiini manustamisel esinevad toksilised kõrvaltoimed, soovitatakse alternatiivina liposomaalset amfoteritsiini (AmBisome™) 4,0 mg/kg päevas (4, 5).

Haiguse taasteke on sagedane ning selle vältimiseks on otsustava tähtsusega HI-viiruse replikatsiooni kontroll HAART (ingl *highly active antiretroviral therapy*) raviga ja seenevastane ravi. Krüptokokkoosi esinemissagedus on vähenenud seoses HAART-ravi kasutamisega, kuid seeninfektsioonid on jätkuvalt probleemiks patsientidel, kellele ravi ei ole kättesaadav või kes ei jälgi raviskeemi (2, 6).

Järeldused

- Kirjeldatud juhul diagnoositi süsteemne krüptokokkoos mikrobioloogiliselt ja patohistoloogiliselt pärast patsiendi surma. Krüptokokkoosidiagnoosi hilinemine oli seotud põhidiagnoosi (HIV-infektsioon) puudumisega, mistõttu ei osatud kahtlustada oportunistliku infektsiooni võimalust. Patsiendi anamneesis oli intravenoosete narkootikumide tarbimine, mis on HIV-infektsiooni nakatumise oluliseks riskiteguriks. Krüptokokkoosi diagnoosimisele oleks kaasa aidanud varasem HIV-infektsiooni diagnoosimine (näiteks haiglaeelses etapis).
- Krüptokokkoosi kliiniline pilt võib kulgeda alaägedalt. Riskirühma patsientidel aitab oportunistlike infektsioonide õigeaegsele diagnostikale ja ravile kaasa immuunstaatusel selgitamine meningiaalsete ärritusnähtude korral ning CD⁴⁺ T-lümfotsüütide hulga määramine. Kui CD⁴⁺ rakkude arv kahaneb väärtuseni $0,3-0,4 \times 10^9/L$, suureneb vastuvõtlikkus infektsioonidele, väärtustel $<0,2 \times 10^9/L$ kasvab oluliselt oportunistlike mikroorganismide põhjustatud infektsioonide, sh krüptokokkoosi oht.
- Sellise haigusjuhu korral on oluline laboratoorne kiirdiagnostika – lateks-aglutinatsiooni test liikvorist ja/või vereseerumist ning liikvori mikroskoopiline uuring. Mõlemad testid on teostatavad TÜ Kliinikumi ühendlabori mikrobioloogia osakonnas.
- Teadaolevalt on tegemist Eestis esimese süsteemse krüptokokkoosi juhuga. Seoses HIV suureneva sagedusega Eestis on oodata krüptokokkoosi, samuti teiste oportunistlike infektsioonide sagenemist lähiaastatel. Kõigil arstiabi tasanditel, sealhulgas perearstidel, tuleks pöörata suuremat tähelepanu oportunistlike infektsioonide kliinilisele ja laboratoorsele diagnostikale ning arstide täienduskoolitusele selles valdkonnas.

Kirjandus

1. FIMUA Cryptococcosis Network. European Confederation of Medical Mycology (ECMM) prospective survey of cryptococcosis: report from Italy. *Med Mycol* 2002;40:507–17.
2. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:789–94.
3. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infections. Diagnosis and management. 2nd edition. Blackwell Science Ltd, 1997.
4. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710–8.
5. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society of Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003;3:230–40.
6. Chairprasert A. Diagnosis of cryptococcal meningitis in AIDS patients by conventional methods and PCR. In: Trends in medical mycology. Program and abstract book; 2003 Sep 28 – Oct 1; Amsterdam, The Netherlands; 2003. p. 56.

Summary

***Cryptococcus*-fungemia in a patient with HIV infection**

We report the first case of *Cryptococcus neoformans* infection in a HIV patient in Estonia. Systemic cryptococcosis and AIDS were diagnosed in an 18-year-old female *post mortem* in May 2003. The opportunistic fungal pathogen was isolated from the patient's blood. For diagnostic purposes, testing of the CSF or serum for the polysaccharide antigen of *Cryptococcus neoformans* by latex agglutination or ELISA is highly recommended. For patients with immunosuppression and signs of meningeal irritation, direct microscopic examination of the cerebrospinal fluid can be used for rapid diagnosis. Treatment guidelines for cryptococcosis are discussed. In Estonia, the number of HIV positive patients is high and increase in different opportunistic infections is predictable.

Tabel 1. Kliinilised sümptomid 135 Itaalias ajavahemikul 1997–1999 diagnoositud krüptokokkoosi-juhu korral (1)

Sümptom	Sümptomi esinemine (%) / neist juhtiva sümptomina (%)
Meningism	71/29
Palavik	58/12
Teadvushäired	22/10
Respiratoorsed sümptomid	15/10
Kolded nahal	9/50

Joonis 1. Liigile *Cryptococcus neoformans* iseloomulikud ümarad, polüsahhariidse limakapsliga ümbritsetud pärmrakud (tušš, 1000 kordne suurendus).