

## مورد نگاری

# گزارش یک مورد مننژیت ناشی از کریپتوکوکوس نئوفورمنس

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۲/۲ - تاریخ پذیرش: ۹۱/۵/۲۴

### خلاصه

#### مقدمه

عفونت های قارچی سیستم عصبی مرکزی از علل ناشایع ولی مهم و قابل درمان مننژیت آسپتیک می باشند. این مقاله به گزارش سیر بالینی یک مورد مننژیت کریپتوکوکوس می پردازد.

#### معرفی بیمار

پسر ۱۵ ساله ای با شکایت تب، سردرد و استفراغ به بیمارستان مراجعه می کند (وی از ۸ سال قبل به سارکوئیدوز مبتلا بوده و تا هنگام بستری روزانه پنج میلی گرم پردنیزولون دریافت می کرده است) پس از بزل مایع نخاع با تشخیص احتمالی مننژیت حاد باکتریال بستری و درمان شروع می شود ولی به درمان پاسخی نمی دهد و چون Brain CT Scan هیدروسفالوس را نشان می دهد، با احتمال مننژیت سلی، درمان با داروهای ضد سل آغاز می گردد. در LP بعد از شروع درمان ضد سل که به منظور کاهش فشار انجام گردید، کریپتوکوکوس نئوفورمنس در اسمیر و کشت مایع مغزی نخاعی مشاهده شد. بیمار تحت درمان با آمفوتریسین B و سپس فلوکونازول قرار گرفت، که پاسخ به درمان تا یکسال پیگیری پس از شروع درمان کاملاً رضایت بخش بود.

#### نتیجه گیری

در تشخیص افتراقی مننژیت آسپتیک به همراه هیدروسفالوس، علاوه بر مننژیت سلی، مننژیت کریپتوکوکوس را (به خصوص در بیماران بانقص ایمنی) باید مد نظر داشت.

**کلمات کلیدی:** سارکوئیدوز، کریپتوکوکوس نئوفورمنس، کود کان، مننژیت

۱ محمد سعید ساسان\*  
۲ ناهید دنیا دیده  
۳ عبدالوهاب البرزی

۱- استادیار گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۲- دستیار تخصصی گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران  
۳- استاد گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

\*مشهد- بیمارستان امام رضا (ع)، دفتر گروه اطفال، مشهد، ایران  
تلفن: ۹۸-۵۱۱-۸۵۹۳۰۴۵  
email:sasanms@mums.ac.ir

## مقدمه

قارچ ها از علل ناشایع مننژیت می باشند. مننژیت های قارچی تقریباً همیشه در افراد با نقص ایمنی رخ می دهند و از میان نقایص ایمنی مصرف کورتیکواستروئیدها و بیماری ایدز عوامل مساعد کننده اصلی برای شایعترین نوع مننژیت قارچی (یعنی مننژیت کریپتوکوکی) است.

عوامل مساعد کننده دیگر برای سایر مننژیت های قارچی عبارتند از: Prematurity، اعتیاد تزریقی، تروما، اعمال جراحی مغز (کاندیدا)، درمان با دسفرال و کتواسیدوز دیابتی (زیگو مایست). در این مقاله یک مورد مننژیت کریپتوکوکی در پسر ۱۵ ساله ای مبتلا به سارکوئیدوز گزارش می شود.

## معرفی بیمار

بیمار پسر ۱۵ ساله افغانی (ساکن میناب) می باشد که از سال ۱۳۷۲ با تشخیص سارکوئیدوز تحت درمان با استروئید روزانه بوده است. او از نیمه اردیبهشت ۱۳۸۰ دچار تب، سردرد و استفراغ شده است. در اواخر اردیبهشت، یک هفته بعد از شروع علائم، با تشخیص احتمالی مننژیت حاد باکتریال (با کشت و اسمیر منفی مایع نخاع) در بیمارستان (ش - د) شیراز، بستری شده و تحت درمان با سفتریاکسون و وانکومايسين قرار می گیرد. ده روز پس از شروع درمان، به دلیل عدم بهبودی (ادامه سردرد، استفراغ و تب) Brain Ct Scan انجام می شود، که هیدروسفالی خفیف - متوسط را نشان می دهد. با مشاهده هیدروسفالوس، درمان مننژیت توپرکولوز برای وی شروع می شود. اما در اوائل خرداد به دلیل عدم پاسخ به داروهای فوق به بیمارستان نمازی منتقل می شود. در اولین روز بستری در بیمارستان نمازی، حال عمومی بیمار چندان بد نبود و از ضعف، سردرد، بیحالی و بی اشتهائی شاکی بود. تمایل به خروج از بستر نداشت و در عین حال کاملاً هوشیار بود و به سوالات به خوبی پاسخ می داد. نکات مهم در معاینه به قرار زیر بود: تب خفیف ( $T = 38.5$ )، کاهش صدا در ناحیه تحتانی ریه راست، هپاتومگالی (Liver span 13 cm)، اسپلنومگالی و مثبت بودن علامت کرنینگ و برودنسکی، معاینه شبکیه و پوست طبیعی بود.

در ابتدای بستری در بیمارستان نمازی آزمایشهای CRP, CBC ، قند خون، تست های کبدی، یونوگرام، اوره و کراتین طبیعی بود، کشت خون منفی بود،  $ESR = 37$  و آنالیز مایع مغزی - نخاعی به قرار زیر بود:

CSF cultur and smear: Neg  
Total cell:  $210/mm^3$  , WBC:  $100/mm^3$ ,  
Lymph: 30%  
Sugar:  $10mg/100^{cc}$ , Protein:  $210mg/100^{cc}$

در اولین روز بستری در بیمارستان نمازی بزل مایع نخاع (LP) برای دومین بار، انجام شد که در اسمیر مستقیم آن با استفاده از مرکب چین، ارگانسیم های مخمر مانند مشاهده گردید و کشت نمونه فوق پس از ۷۲ ساعت بر محیط شکلات آگار و SDA در درجه حرارت  $35^{\circ}C$ ، کریپتوکوکوس نئوفورمنس را نشان داد. از همان روز درمان با آمفوتریسین شروع شد و سایر آنتی بیوتیک ها قطع گردید. چند روز پس از شروع درمان، سردرد برطرف شده و بیمار احساس بهبودی نسبی می کرد. اما احساس سنگینی سر و تب و بی اشتهائی در طول یک ماه دریافت آمفوتریسین و بستری در بیمارستان ادامه داشت. در اواسط بستری، بیمار دچار سرفه همراه با مختصر خلط غیر چرکی نیز گردید.

در بررسی های گسترده شامل تکرار رادیوگرافی قفسه سینه، رادیوگرافی سینوسهای پارانازال، تکرار سونوگرافی شکم، اسکن رادیویزوتوپ با تکنسیم ایزوفسفانات، کشت ادرار و مدفوع و تکرار کشت خون، علتی برای بقای تب و بی اشتهائی پیدا نشد. حتی درمان آزمایشی با کوتریموکسازول (با دوز ضدپنوموسیستیس کاربونی) و سفتریاکسون هم تغییری در تب ایجاد نکرد. بیمار در طول مدت بستری هفته ای یکبار و مجموعاً ۵ بار LP شد، در نمونه CSF دوم (به فاصله ۶ روز از LP اولیه) کشت منفی بود اما در اسمیر مستقیم با مرکب چین کریپتوکوک مشاهده شد گرچه که تعداد آن نسبت به LP اول کاهش چشمگیری نشان می داد. نمونه های CSF سوم - چهارم و پنجم از نظر کشت و اسمیر منفی بودند (جدول ۱).

بیمار پس از ۳۴ روز بستری و درمان با آمفوتریسین، با بهبودی نسبی و با دستور فلوکونازول  $400mg$  در روز و پردنیزولون  $10mg$  ۱۰ خوراکی یک روز در میان مرخص شد (تب خفیف و بی اشتهائی و سنگینی سر هم چنان ادامه داشت).



## جدول ۱ - سیر تغییرات مایع مغزی نخاعی در بیمار مبتلا به مننژیت کریپتوکوکی

شمارگان LP	شمارش گلبولهای سفید (/mm <sup>3</sup> )	لنفوسیت (%)	پروتئین (mg/dL)	قند (mg/dL)	اسمیر با مرکب چین	کشت
1 <sup>st</sup> LP	۱۰۰	٪۳۰	۲۱۰	۱۰	انجام نشد	-
2 <sup>nd</sup> LP	۷۵	٪۹۸	۷۸	۵	+++ *	+ *
3 <sup>rd</sup> LP	۱۵۰	٪۱۰۰	۹۱	۱۲	+ *	-
4 <sup>th</sup> LP	۲۰۰	٪۹۰	۱۳۷	۱۰	-	-
5 <sup>th</sup> LP	۱۴۰	٪۹۰	۱۱۰	۱۰	-	-
6 <sup>th</sup> LP	۸۷	٪۶۵	۱۱۱	۱۰	-	-
7 <sup>th</sup> LP	۵		۴۱	۲۴	-	-
8 <sup>th</sup> LP	۵		۳۲	۳۷	-	-
9 <sup>th</sup> LP	۱		۱۴	۳۸	-	-

\*Cryptococcus Neoformans

بی اشتغالی برطرف شده، هیچ شکایتی نداشت و حال عمومی کاملاً خوب بود.

آخرین مراجعه بیمار یکسال پس از تشخیص و ۲ ماه پس از قطع فلوکونازول بود. حال عمومی خوب، معاینه طبیعی و CSF بیمار کاملاً طبیعی بود.

## بحث

کریپتوکوکوس نتوفورمنس به طور آزاد در طبیعت وجود دارد. متشاه عفونت با این قارچ در غالب بیماران نامعلوم است و آنچه قطعی به نظر می رسد، ارگانسیم از محیط کسب می شود و بیماری انتقال فرد به فرد ندارد. کریپتوکوکوزیس با استنشاق قارچ و جایگزینی آن در ریه شروع می شود. عفونت ریه در غالب موارد بدون علامت است. اکثریت بیماران در هنگام تشخیص به مننژیت کریپتوکوکی مبتلا هستند.

دکتر میکائیلی و همکاران در اصفهان کریپتوکوکوس نتوفورمنس را در ۱۳۶ نمونه خاک آلوده به مدفوع کبوتر جستجو کرده اند که در ۸/۵ موارد نتیجه مثبت بوده است (۱). دکتر زینی و همکاران واریته گتی کریپتوکوک را از گل و میوه درختان اکالیپتوس در شمال ایران جدا نموده اند (۲).

اولین مورد کریپتوکوکوزیس انسانی در ایران در ۱۳۵۷ توسط علیلو و همکاران در واحد قارچ شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه تهران تشخیص داده شد. مقدمی و همکاران در ۱۳۶۴ یک مورد مننژیت کریپتوکوکی را در یک فرد ۲۶ ساله گزارش کردند (۳). زینی و همکاران (۱۳۷۲ و ۱۳۶۸) دو مورد مننژیت

بیمار حدود یک ماه بعد جهت پیگیری و معاینه سرپائی مراجعه کرد، این بار تب قطع شده بود ولی هم چنان از احساس سنگینی سر و بی اشتغالی شکایت داشت و تا روز مراجعه روزانه ۴۰۰mg فلوکونازول را دریافت می کرد. در معاینه فیزیکی حال عمومی خوب بود، تب نداشت. علائم تحریک مننژیت وجود نداشت و هپاتواسپلنومگالی نیز برطرف شده بود. در بررسی CSF هیپوگلیکوراخی (قند ۱۰mg/۱۰۰cc) و پلئوسیتوز (۸۷/mm<sup>3</sup> = WBC) مشاهده گردید ولی کشت و رنگ آمیزی منفی بود. به دلیل تداوم بی اشتغالی و سنگینی سر و تداوم هیپوگلیکوراخی و پلئوسیتوز CSF بیمار مجدداً بستری و به علت عدم دسترسی به فلوسیتوزین، درمان با آمفوتریسین به تنهایی دوباره شروع شد. احساس سنگینی سر و بی اشتغالی بیمار در روزهای اول، درمان مجدد با آمفوتریسین، برطرف شد. در طول مدت بستری در بیمارستان تب نداشت حال عمومی نسبت به بار اول بستری بسیار بهتر بود و برخلاف بار اول که همیشه در بستر در حال استراحت بود، این بار غالب اوقات در محیط بخش رفت و آمد می کرد. پس از ۱۶ روز بستری و دریافت آمفوتریسین باحال عمومی خوب و بدون هیچ گونه احساس کسالت، با دستور دارویی فلوکونازول روزانه ۶۰۰mg و پردنیزولون ۵mg، یک روز در میان مرخص شد.

حدود ۲ هفته بعد در معاینه سرپائی بیمار از بی اشتغالی شاکی بود و در معاینه هیچ مشکلی نداشت، به همین دلیل فلوکونازول به ۴۰۰mg روزانه کاهش داده شد و ۱۰ روز بعد در مراجعه بعدی

است و گاهی اوقات چند ماه طول می کشد (۱۱). در مننژیت کریپتوکوکی بسیاری اوقات علیرغم پاسخ میکروبیولوژیک مناسب، فشار CSF حین درمان افزایش می یابد و موجب بدتر شدن و یا تداوم ناخوشی بیمار می گردد. یک جزء مهم درمان این نوع مننژیت کاهش فشار CSF است. کاهش فشار CSF باعث کاهش ناخوشی و کاهش مرگ بیماران می گردد (۱۲). اقدام اصلی جهت کاهش فشار، بزل مکرر مایع نخاع است. اگر در اولین LP، فشار بالا باشد، آنقدر مایع نخاع بزل می گردد تا فشار CSF ۵۰٪ کاهش یابد و پس از آن، روزانه LP را تکرار می کنیم. تا بیش از ۲ روز فشار طبیعی داشته باشیم (۱۳، ۱۴). اگر LP مکرر امکان پذیر نباشد از Lumbar drain یا VP Shunt استفاده می شود. چنانچه در اولین LP فشار طبیعی یا مختصری بالا باشد، (که در این بیمار این چنین بود) LP هفته ای یک بار جهت کنترل فشار و بررسی کشت و اسمیر انجام می شود. در این بیمار که کشت CSF به سرعت منفی شد. به احتمال زیاد علت تداوم نسبی ناخوشی بیمار همین فشار بالای CSF بود، و بستری مجدد و درمان دوباره بیمار با آمفوتریسین اقدام مناسبی نبود. تداوم هیپوگلیکوراشی نیز نشانه شکست درمان نمی باشد. احساس سنگینی سر بیمار را فقط با تکرار LP به طور علامتی می توان درمان کرد. از آن جا که ۲۵٪-۳۰٪ این بیماران با درمان آمفوتریسین دچار عود می شوند، پیگیری بالینی و آزمایشگاهی به خصوص تکرار LP ضروری است. باید توجه داشت که عود ابتدا به صورت کشت مثبت CSF ظاهر می کند و علائم بالینی مدت ها بعد و بسیار تدریجی بروز می کنند. مننژیت کریپتوکوکی در بیماران غیر ایدزی با درمان مناسب دارویی ۲۵-۳۰٪ منجر به مرگ می شود.

### نتیجه گیری

در تشخیص افتراقی مننژیت آسپتیک به همراه هیدروسفالوس، علاوه بر مننژیت سلی، مننژیت کریپتوکوکی را (به خصوص در بیماران بانقص ایمنی) باید مد نظر داشت.

### تشکر و قدردانی

از کارشناسان آزمایشگاه تحقیقات میکروب شناسی بالینی دکتر البرزی بویژه جناب آقای نصیری قدردانی می گردد.

کریپتوکوکی را گزارش کرده اند (یک مرد ۲۶ ساله و یک زن ۳۶ ساله) که هر دو بیمار مدتی به عنوان مننژیت سلی درمان شده بودند (۴). دکتر رهبری منش در بررسی ۱۰ ساله بر عفونت های قارچی سیستمیک در کودکان بستری در بیمارستان، ۲۶ بیمار را گزارش کرده است که تنها یکی از آن ها کریپتوکوک (مننژیت) بوده است و آن هم در زمینه بدخیمی خونی رخ داده است (۵). مطالعه ای در آمریکا بر ۶۳ بیمار زیر ۱۹ سال مبتلا به کریپتوکوکوزیس نشان داد که ۱۶٪ مبتلایان HIV مثبت بودند و در ۲۱٪ هیچ عامل زمینه ای یافت نشد (۶).

در مننژیت کریپتوکوکی، رنگ آمیزی CSF با مرکب در بیش از ۵۰٪ موارد در بیماران HIV سرنگاتیو و ۷۵٪ بیماران HIV سرپوزیتیو، مثبت است (۸، ۷). آگلوتیناسیون لاتکس برای یافتن آنتی ژن کپسول، در ۹۰٪ مننژیت های کریپتوکوکی مثبت است، اما وسیله قطعی تشخیص کشت CSF می باشد. چنانچه حجم زیادی از مایع نخاع (۵-۱۰ cc) را سانتریفوژ کرده و از رسوب آن کشت تهیه نمائیم تا ۹۵٪ کشت CSF مثبت می شود.

درمان استاندارد مننژیت کریپتوکوکی ترکیب آمفوتریسین و فلوسیتوزین است که ۲ دارو حداقل به مدت ۲ هفته تجویز می شوند (فاز Induction) و پس از آن ادامه درمان با فلوکونازول به مدت حداقل ۸-۱۰ هفته می باشد (۹، ۱۰). اصلاح سیستم ایمنی از طریق قطع یا کاهش دوز داروهای ایمنوساپرسیو (بویژه کورتیکواستروئیدها) نقش بسیار مهمی در موفقیت درمان دارد. برخلاف مننژیت سلی، استروئید نقشی در درمان مننژیت کریپتوکوکی ندارد. بیمار به دلیل عدم دسترسی به فلوسیتوزین، با آمفوتریسین به تنهایی به مدت ۳۲ روز درمان شد. و سپس با فلوکونازول (۴۰۰ میلی گرم در روز) مرخص شد که این درمان با پاسخ نسبی بالینی همراه بود و علائم به طور کامل از بین نرفت و CSF بیمار هم رو به بدتر شدن گذاشت و مجدداً بیمار بستری شده و با آمفوتریسین درمان ادامه پیدا کرد.

اگر بعد از ۲ هفته از شروع درمان، کشت CSF مثبت باشد، باید درمان فاز Induction برای یک بار دیگر تکرار شود و کشت هر ۲ هفته یک بار تکرار شود تا کشت استریل شود. باید توجه داشت که پاسخ به درمان مننژیت کریپتوکوکی تدریجی

**References:**

1. Nasr Isfahani B, Shadzi Sh, Chadegani Pour M, Ilchi N. Isolation and detection of *Cryptococcus Neoformans* from pigeon droppings: Isfahan and its suburbs province pigeon towers. *J Res Med Sci* 2001; 6:20-22.
2. Bineshian F, Zaini F. Study of *cryptococcus neoformans var-gattii* from eucalyptus camaldulensis in some northern regions of Iran. *komesh J Semnan Unive Med Sci* 2001; 3:67-59.
3. Moghadami M, Kordbacheh P, Emami M. A case report of cryptococcal meningitis. *Iran J Pub Health* 1988; 17:68-61.
4. Zini F, Mahbod A, Emami M. Medical mycology. *Tehran Univ Pub* 1998; 102-4.
5. Rahbari Manesh AA, Tabatabaei P, Zamani A, Ghoreishi AS, Daneshjoo Kh. Systemic fungal diseases in children. *Iran J Pediatr* 2005; 15:271-275.
6. Joshi NS, Fisher BT, Prasad PA, Zaoutis TE. Epidemiology of cryptococcal infection in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 12:91-5.
7. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, *et al*. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987; 317:334-341.
8. Diamond RD, Bennett JE. Prognostic factors in cryptococcal meningitis. A study in 111 cases. *Ann Intern Med* 1974; 80:176-181.
9. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, *et al*. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:291-322.
10. Dismukes WE, Cloud G, Gallis HA, Kerkering TM, Medoff G, Craven PC, *et al*. Treatment of cryptococcal meningitis with combination amphotericin B and flucytosine for four as compared with six weeks. *N Engl J Med* 1987; 317:334-341.
11. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, *et al*. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000; 30:47-54.
12. Park MK, Hospenthal DR, Bennett JE. Treatment of hydrocephalus secondary to cryptococcal meningitis by use of shunting. *Clin Infect Dis* 1999; 28:629-633.
13. Macsween KF, Bicanic T, Brouwer AE, Marsh H, Macallan DC, Harrison TS.