HIV Pozitif Sistemik Kriptokok Enfeksiyonu Olgusu: Postmortem Tanı

A Case of HIV Positive Systemic Cryptococcal Infection: Postmortem Diagnose

Gülhan YAĞMUR¹, Taner DAŞ², Elif ÖMEROĞLU³, Hafize SAV⁴, Erdinç ÖZDEMİR³

¹ İstanbul Adli Tıp Kurumu, Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

¹ Laboratory of Postmortem Microbiology, Council of Forensic Medicine, Istanbul, Turkey

² İstanbul Adli Tıp Kurumu, Histopatoloji Şubesi, İstanbul, Türkiye

² Department of Histopathology, Council of Forensic Medicine, Istanbul, Turkey

³ İstanbul Adli Tıp Kurumu, Otopsi Bölümü, İstanbul, Türkiye

³ Department of Autopsy, Council of Forensic Medicine, Istanbul, Turkey

⁴ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴ Department of Micology, Faculty of Cerrahpasa Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

ÖZET

Cryptococcus neoformans insan immünyetmezlik virüsü (HIV) pozitif olgularda pnömoni ve meningoensefalit gibi enfeksiyonlara neden olabilen mortalitesi yüksek fırsatçı bir mantardır. Bazı olgularda nadiren dalak, karaciğer ve böbrek gibi organlara yayılarak sistemik enfeksiyona neden olabilir. Bu yazıda evde ölü bulunan HIV pozitif bir olguda sistemik kriptokok enfeksiyonunun postmortem değerlendirme sonuçları sunulmuştur. Çin uyruklu 30 yaşında, 167 cm boyunda, 57 kg ağırlığında erkek evde ölü bulunma nedeniyle Morg İhtisas Dairesine otopsi için gönderilmiştir. Olgunun anogenital bölgesinde en büyüğü 1 cm çapında kirli beyaz renkli, sert kıvamlı, yüzeyden kabarık çok sayıda popüler lezyonlar olduğu görülmüştür. Yapılan otopside beyin, beyincik yüzeyleri ödemli ve serebellar tonsillerde belirginleşme izlenmiş olup, beyin ağırlığı 1561 g olarak bulunmuştur. Sağ akciğerin 943 g, sol akciğerin 800 g olduğu gözlenmiştir. Beyin omurilik sıvısı, akciğer ve dalak dokularından yapılan aerop kültürlerde maya üremesi olmuştur. Üreyen maya API 32 C ve Maldi-Tof yöntemiyle *C. neoformans* olarak tanımlanmıştır. Kan ve akciğer doku kültüründe ayrıca *Serratia marcescens* üremiş, doku yaymasından yapılan Gram boyamada bol gram-negatif basiller görülmüştür. Postmortem dokuların histopatolojik incelemesinde; akciğer dokusunda yaygın kriptokokun neden olduğu histiyositik pnömoni ve bakteriyel bronkopnömoni bulgularının olduğu; beyin ve diğer organların parankiminde yaygın kriptokok varlığı bildirilmiştir. Olgudan alınan kanda HIV-RNA yüksek kantitasyonda pozitif olarak bulunmuştur. HIV pozitif kişiler bağışıklığı baskılanmış olduklarından sıklıkla fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilir. Olgumuz *C. neoformans*'a bağlı gelişen pnömoni ve sekonder *S. marcescens* bronkopnömonisine ilaveten, sistemik kriptokok enfeksiyonunun neden olduğu meningoensefalite bağlı olarak kaybedilmiştir. Bu nedenle klinik bilgi ve hikayesi bilinmeyen yabancı uyruklu evde ölüm olgularında AIDS hastalığı ve buna bağlı gelişen fırsatçı enfeksiyonlar mutlaka akla getirilmelidir.

Anahtar kelimeler: AIDS, *Cryptococcus neoformans*, meningoensefalit, pnömoni, postmortem

Geliş Tarihi: 16.09.2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 26.12.2014 • **Yayınlanma Tarihi:** 31.12.2014

ABSTRACT

Cryptococcus neoformans is a highly mortal opportunistic yeast causing pneumonia and meningoencephalitis in cases with HIV infection. In rare cases, it causes systemic infections, spreading to organs like the spleen, liver, and kidneys. In this paper we present the post-mortem evaluation results of a systemic cryptococcal infection in a HIV-positive case found dead at home. A 30-year-old, 167 cm tall, 57 kg Chinese man found dead at home was sent to the Morgue Department for autopsy. In the anogenital region, multiple papular lesions, which were found 1 cm in diameter, off-white, having hard consistency, and raising from surface, were found. In autopsy, edema was found in the brain and cerebellum and cerebellar tonsils were prominent. The brain weighed 1561 g. Right lung was found 943 g and left lung 800 g in weight. Yeast growth was observed in the aerobic cultures of CSF, lung and spleen tissue. The yeast form was defined as *C. neoformans* with API 32 C and Maldi-T of method. In addition, *Serratia marcescens* grew in blood and lung tissue culture. Plenty of gram-negative bacilli were seen in the Gram stain of tissue smear. In the post mortem histopathological examination of the tissues, histiocytic-pneumonia caused by cryptococcus and bacterial bronchopneumonia findings were seen in lungs and the parenchyma of the brain, and other organs were reported to be widely invaded with cryptococcus. HIV-RNA was found positive in high quantitation in the blood sample of the case. HIV-positive immunocompromised people often die due to opportunistic infections. Our case died due to pneumonia infection caused by *C. neoformans* and secondary infection with *S. marcescens* and meningoencephalitis caused by systemic cryptococcus infection. Therefore, AIDS and related opportunistic infections should be strongly considered in cases where there is death of a foreign person at home with unknown clinical data and stories.

Key words: AIDS, *Cryptococcus neoformans*, meningoencephalitis, pneumonia, postmortem

Received: 16.09.2014 • **Accepted:** 26.12.2014 • **Published:** 31.12.2014

GİRİŞ

Cryptococcus neoformans Basidiomycetes sınıfında yer alan, geniş bir kapsülle çevrili, tomurcuklanan, yuvarlak-oval şekilde görülen bir maya mantarıdır^[1]. Doğada yaygın olarak bulunan bu mantar, immünyetmezlikli özellikle insan immünyetmezlik virüsü (HIV) pozitif olgularda pnömoni ve meningoensefalit gibi mortalitesi yüksek enfeksiyonlara neden olur^[2]. *C. neoformans* primer olarak akciğerlerde enfeksiyon yaptıktan sonra daha sıklıkla santral sinir sistemi enfeksiyonu oluşturur. Bazı olgularda dalak, karaciğer ve böbrek gibi organlara yayılarak sistemik enfeksiyona neden olabilir^[1].

Bu makalede evde ölü bulunan ancak otopsi öncesi HIV pozitifliği bilinmeyen yabancı uyruklu olguda AIDS hastalığı ve buna bağlı gelişen fırsatçı enfeksiyonlardan olan sistemik kriptokok enfeksiyonunun postmortem değerlendirme sonuçları sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Çin uyruklu 30 yaşında, 167 cm boyunda, 57 kg ağırlığında erkek evde ölü bulunma nedeniyle Morg İhtisas Dairesine otopsi için gönderilmiştir. Olgunun postmortem 2 veya 3. günde olduğu, evinde çıplak vaziyette bulunduğu bildirilmiştir. Olguda anogenital bölgede en büyüğü 1 cm çapında kirli beyaz renkli, sert

kıvamlı, yüzeyden kabarık çok sayıda papüler lezyonlar olduğu görülmüştür. Yapılan otopsi sonucunda beyin, beyincik yüzeyleri ödemli ve serebellar tonsillerde belirginleşme izlenmiş olup, beyin ağırlığı 1561 g olarak bulunmuştur (Resim 1). Her iki akciğer hafif antrakotik görünümde olup, sağ akciğerin ağırlığı 943 g, sol akciğerin ağırlığı ise 800 g olarak gözlenmiştir.

Enfeksiyon şüphesi olan olgulardan Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı için rutin olarak alınan kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri BactAlert şişesi içinde, akciğer ve dalak dokusu steril kaplar içinde gönderilmiştir. Ayrıca, olgudan gerekli durumlarda HIV ve hepatit testlerini çalışmak üzere EDTA'lı tüp içerisine kan örneği alınmış ve plazması ayrıştırılarak saklanmıştır. Akciğer ve dalak dokusu örneklerinden direkt olarak kanlı, MacConkey, çikolata ve SDA besiyerlerine ekimler yapılmıştır. Akciğer ve dalak dokusundan direkt yapılan yaymanın Giemsa boyamasında bol maya hücreleri görülmüş, akciğer dokusunda ayrıca bol gram-negatif basillere rastlanmıştır (Resim 2). Kan ve BOS örneği cihaz pozitif sinyal verince aerop ekimleri yapılarak değerlendirilmiştir. BOS, akciğer ve dalak dokularından yapılan aerop kültürlerde maya üremesi, kan ve akciğer kültüründe oda ısısında bekletilmekle pembe renk alan gram-negatif üremesi olmuştur. Kan

Resim 1

Beyin, beyincik yüzeylerinde görülen ödem ve serebellar tonsillerde belirginleşme.

Resim 2

Akciğer dokusunda görülen maya hücreleri (Giemsa boyama x100).

ve akciğer doku kültüründe üreyen gram-negatif koloniler API 32 E (BioMerieux, Fransa) ile *Serratia marcescens* olarak tanımlanmıştır. Üreyen maya API 32 C (BioMerieux, Fransa) ve MaldiToF (BioMerieux, Fransa) yöntemiyle *C. neoformans* olarak tanımlanmıştır. Kriptokok tanısı alan olgumuzda, HIV pozitif olabilece-

ği düşünülerek, alınan kan örneğinden gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu çalışılmış, HIV-RNA'sı yüksek kantitasyonda pozitif olarak bulunmuştur.

BOS, akciğer ve dalakta üreyen maya kolonisinden yapılan çini mürekkebiyle boyamada kapsüllü maya hücreleri görülmüştür (Resim 3). *C. neoformans* olarak

Resim 3

Koloniden çini mürekkebiyle boyamada kapsüllü maya hücreleri (Çini mürekkebi x100).

Resim 4

Akciğer dokusunda yaygın kriptokok varlığında histiyositik pnömoni ve bronkopnömoni (HE x400).

tanımlanan mayanın antifungal duyarlılık testi M27-A3 buyyon mikrodilüsyon yöntemiyle yapılmıştır. Mikrodilüsyon yöntemiyle akciğer dokusundan üretilen *C. neoformans* için flukonazol, flusitozin ve amfoterisin B için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri sırasıyla 2 µg/mL, 0.5 µg/mL, 1 µg/mL, dalak dokusundan tanımlanan *C. neoformans* için 2 µg/mL, 0.5 µg/mL, 1 µg/mL iken, BOS'tan tanımlanan *C. neoformans* için ise 4 µg/mL, 0.5 µg/mL, 0.5 µg/mL olarak saptanmıştır.

Postmortem dokuların histopatolojik incelemesinde; akciğer dokusunda yaygın kriptokokun neden oldu-

ğu histiyositik pnömoni ve bakteriyel bronkopnömoni bulgularının olduğu; karaciğer, dalak, böbrek, beyin, beyincik, beyin sapı ve medulla spinaliste parankimde yaygın kriptokok varlığı bildirilmiştir (Resim 4,5).

TARTIŞMA

Geniş kapsüllü bir maya mantarı olan *C. neoformans* daha çok immün baskılanmış kişilerde, AIDS ve malignitelerde görülen bir patojendir. Doğada bulunan bu maya mantarı solunum yoluyla alınarak sağlıklı bireylerde asemptomatik seyrederken, immün baskılanmış kişilerin akciğerlerinde enfeksiyona neden olabilir. Akciğerlerden kan yoluyla yayılım sonucu en sık

Resim 5

Beyin dokusu
parankiminde
kriptokok varlığı
(HE x100).

santral sinir sistemine yerleşerek meningoensefalit tablosuna yol açar. AIDS'li olgularda meningeal enfeksiyonlar genellikle sinsi başlar. Baş ağrısı, ateş, uykuya eğilim, iritabilite ve konfüzyon görülebilir. Remisyon ve alevlenmelerle seyreden hastalık eğer tedavi edilmezse fatal seyreder^[1,3]. Kapsüler materyal üretimi yapan *C. neoformans* suşları segmentli nötrofillerin fagositozuna dayanmaları veya mononükleer fagositlerin sitoplazmaları içinde yaşayabilmeleri nedeniyle insan vücudunda yayılabilir. Bu nedenle etkenin vücuda yayılımı sonucu dalak, karaciğer ve böbrek gibi neredeyse birçok organı içine alan dissemine enfeksiyona neden olabilir^[4]. Özellikle AIDS ilişkili kriptokok olgularının otopsilerinde sıklıkla karaciğer, böbrekler, dalak ve lenf nodları gibi birçok organda yaygın kriptokok varlığı bildirilmiştir^[5].

Kriptokok meningoensefalitinde beynin bazal ganglion, orta beyin ve genellikle serebellum bölümlerinin etkilendiği belirtilmektedir^[5]. Kriptokok meningoensefalitli bir olgunun otopsisinde makroskopik olarak serebellumda herniasyon bulguları ve beynin ağırlığında artış bildirilmiştir^[6]. Bizim olgumuzda da beyin, beyincik yüzeyleri ödemli ve serebellar tonsillerde belirginleşme izlenmiş olup, beynin ağırlığının artmış olduğu gözlenmiştir.

Kriptokok enfeksiyonlarında otopsi çalışmaları oldukça nadirdir. Bu çalışmalarda postmortem kriptokok enfeksiyonlarının tanımlanmasında genellikle histopatolojik yöntemler kullanılmıştır^[7-9]. Ayrıntılı klinik

hikayesine ulaşılamamakla birlikte evde ölü olarak bulunan olgumuzun, otopsi yapılmak üzere gönderildiğinde AIDS hastası olduğu bilinmiyordu. Evinde mide ve ishal ilaçları dışında başka bir ilaca rastlanmadığı rapor edilmişti. Çin uyruklu olan şahsın bir üniversite bünyesinde eğitimci olduğu öğrenilmiş, ancak burada herhangi bir hastanede takip ve tedavi edildiğine dair bilgi ve evraklara ulaşılamamıştır. Antemortem tanı ve tedavisi yapılmamış olan olgumuzun otopsi sonrası HIV pozitif olduğunun tespit edilmesi ve kriptokok enfeksiyonunun histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak da tanımlanmış olması, bu tür olgularda postmortem tanımlamanın önemini ortaya koymaktadır.

S. marcescens; kültürleri oda ısısında bırakıldığında pembe-kırmızı pigment veren gram-negatif fırsatçı bir patojendir. Özellikle hastanede yatanlarda veya AIDS hastalarında alt solunum yolu enfeksiyonlarına ve bakteremilere neden olur^[1]. Olgumuzda da hem akciğer dokusunda hem de kanda tespit edilmiş olması, histopatolojik olarak da bakteriyel bronkopnömoni bulgularının görülmesi, *S. marcescens*'e bağlı fırsatçı bir enfeksiyonu doğrulamaktadır.

Molluskum kontagiyozum enfeksiyonu son zamanlarda HIV pozitif olgularda daha sıklıkla görülen ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde iyileşme şansı düşük olan enfeksiyonlardır^[10]. Olgumuzda otopsi sırasında anogenital bölgede kondilom benzeri çok sayıda papüller lezyon tanımlanmıştır. Bu lezyonlar histopatolojik olarak molluskum kontagiyozum enfeksiyonu olarak

değerlendirilmiştir. Dissemine kriptokok enfeksiyonlarında molluskum benzeri deri döküntüleri görülebilmektedir^[11]. Ancak olgumuzda bu döküntülerin sadece anogenital bölgede olması ve histopatolojik örneklerde mantar elemanlarının görülmemesi bu lezyonların kriptokok enfeksiyonu sonucu değil, cinsel yolla edinilmiş molluskum kontagiyozum enfeksiyonu olarak yorumlanmıştır.

HIV pozitif kişiler bağışıklığı baskılanmış olduklarından sıklıkla fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle kaybedilirler. Olgumuz *C. neoformans*'a bağlı gelişen pnömoni ve sekonder *S. marcescens* bronkopnömonisine ilave-ten, sistemik kriptokok enfeksiyonunun neden olduğu meningoensefalite bağlı olarak kaybedilmiştir. Bu tür ölümlerde, postmortem mikrobiyolojik örneklemenin de yapılarak etkenlerin tanımlanması etyolojiyi belirleme adına önemli olacaktır. Bu nedenle klinik bilgi ve hikayesi bilinmeyen yabancı uyruklu evde ölüm olgularında AIDS hastalığı ve buna bağlı gelişen fırsatçı enfeksiyonların tanımlanması ve bildirilmesi toplum sağlığı açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Yücesoy M. *Cryptococcus neoformans* ve diğer maya formundaki mantarlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:2427-38.
2. Teo YK. *Cryptococcal meningoencephalitis with fulminant intracranial hypertension: an unexpected cause of brain death*. Singapore Med J 2010;51:e133-6.
3. Xie S, Sao R, Braun A, Bottone EJ. *Difference in Cryptococcus neoformans cellular and capsule size in sequential pulmonary and meningeal infection: a postmortem study*. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;73:49-52.
4. Mycology Chapter 21. In: Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds). *Koneman's Color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006:1227.
5. Antinori S, Galimberti L, Magni C, Casella A, Vago L, Mainini F, et al. *Cryptococcus neoformans* infection in a cohort of Italian AIDS patients: natural history, early prognostic parameters, and autopsy findings. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:711-7.
6. Terada T. *Cryptococcosis in the central nervous system in a 36-year-old Japanese man: an autopsy study*. Tohoku J Exp Med 2010;222:33-7.
7. Klock C, Cerski M, Goldani LZ. *Histopathological aspects of neurocryptococcosis in HIV-infected patients: autopsy report of 45 patients*. Int J Surg Pathol 2009;17:444-8.
8. Benesová P, Buchta V, Cerman J, Zák P. *Cryptococcosis--a review of 13 autopsy cases from a 54-year period in a large hospital*. APMIS 2007;115:177-83.
9. Kalra A, Bansal M. *Postmortem pathology of opportunistic infection in a HIV positive patient--a case report*. Indian J Pathol Microbiol 2004;47:248-50.
10. Szymanski RM, Gizinska J, Podlasin RB. *Disseminated cryptococcosis as primary manifestation of HIV infection - case report*. HIV & AIDS Review 2008;7:25-8.
11. Kovarik CL, Barnard JJ. *Fatal disseminated cryptococcus as the initial presentation of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy*. J Forensic Sci 2009;54:927-9.

Yazışma Adresi /Address for Correspondence

Uzm. Dr. Gülhan YAĞMUR

İstanbul Adli Tıp Kurumu,

Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

İstanbul/Türkiye

E-posta: gyagmur1970@hotmail.com