

P-166

Diğer

Yeni Tanı Kronik Mukokütanöz Kandidiyazis Olgusunda Gelişen Kandida Menenjitinin Tedavisinde Karşılaşılan Sorunlar

Nefise ÖZTOPRAK¹, Derya SEYMAN¹, Fatih ÇELMELİ², Hande BERK¹, Filiz KIZILATEŞ¹, Umay BALCI¹, Alper TAHMAZ¹

¹ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya

² Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Kliniği, Antalya

Soru(n)

Kronik mukokütanöz kandidiyazis nedeniyle gelişen ve antifungal tedaviye refrakter kandida menenjitinin tedavisini nasıl yapabiliriz? Tedaviyi hangi kriterlere göre sonlandırmalıyız? İmmün stimulan tedavileri ne kadar süreyle kullanmalıyız?

Olay/Olgu

Yirmi altı yaşında erkek hasta bir aydır olan baş ağrısı şikayetiyle nöroloji kliniğine yatırıldı. Üç yaşından beri tekrarlayan orofarengeal kandidiyazis öyküsü olan hastanın beyin MRG'de yaygın leptomeningeal tutulum, ventrikülit, 8, 10 ve 11. kraniyal sinirlerde tutulum, multipl milimetrik boyutlu nodüler lezyonlar ve hidrosefali görüldü. Kronik menenjit ön tanısıyla lomber ponksiyon (LP) yapıldı. BOS incelemesinde 150 lenfosit/mm³, protein 116 mg/dL, BOS/serum glukoz oranı 1/4 olan hastaya ampirik seftriakson, vankomisin ve dördümlü antitüberküloz tedavisi başlandı. BOS kültüründe *Candida albicans* izole edilince flukonazol 1 x 800 mg IV eklendi. Tedavinin 10. günündeki kontrol BOS incelemesinde düzelme olmayınca (Tablo 1) lipozomal amfoterisin B 1 x 300 mg IV eklendi. Antibakteriyel menenjit tedavisi 14. günde kesildi. Hastada altta yatan olası immünyetmezlik açısından immünoloji görüşü alındı, HIVAb, PPD, Quantiferon testi, kandidin deri testi, lenfosit alt grupları çalışıldı. Flowsitometri incelemesinde T hücre alt gruplarının sayısı normaldi, kandidin deri testi negatifti. Ön planda kronik mukokütanöz kandidiyazis (KMK) düşünüldü. Antifungal tedavinin birinci ayında kontrol beyin MRG'de hidrosefali devam ediyordu. Kraniyal lezyonlarında minimal gerileme saptandı; BOS değerlerinde değişiklik olmayan hastada nefrotoksisite geliştiği için lipozomal amfoterisin B tedavisi kesildi, flukonazol dozu 2 x 600 mg çıkıldı. Takiplerde BOS'ta Tbc PCR ve AARB negatif ve tüberküloz kültüründe de üreme olmadığından antitüberküloz tedavi 35. günde kesildi.

Ne Yapıldı?/Ne Yapılmış?

Antifungal tedavinin 46. gününde BOS bulguları benzer şekilde devam eden hastada tedaviye kısmi yanıt olduğu düşünülerek flukonazol tedavisi kesilip, vorikonazol 800 mg geçildi. Vorikonazole bağlı papil ödemi gelişti beyin MRG'de lezyonlarda minimal gerileme mevcuttu, vorikonazol tedavisiyle taburcu edildi, 15 günde bir BOS incelemesi yapıldı. Vorikonazol tedavisinin 42. gününde BOS kültüründe tekrar tüm antifungalere duyarlı *C. albicans* üredi. Hastaya tekrar sistemik amfoterisin B 300 mg ve intratekal (IT) amfoterisin B haftada 2 kez 1 mg başlandı, yurt dışından flusitozin istemi yapıldı. IT sonrası hastada bulantı ve kusmalar oldu. Sistemik amfoterisin B'nin 7. gününde ve ikinci doz IT öncesi BOS kültüründe *C. albicans* üremesi devam etti. Takiplerde ajitasyon, uykusuzluk, apatik yüz görünümü ve yürüme bozukluğu izlendi. MRG'de hidrosefalide artış, ponsta yeni gelişen fokal pia-araknoidal sinyal artışı, aqua duktusta stenoza saptandı. Servikal vertebrada fungal menenjitte uyumlu granüloamatöz lezyonlar izlendi. Klinik, radyolojik ve BOS bulgularında düzelme olmayan hastanın tedavisine flukonazol 1200 mg eklendi, immünstimulan etkisi nedeniyle haftada 3 gün granülosit-koloni uyarıcı faktörler (G-CSF) başlandı. IT dördüncü dozu sonrasında orofarengeal kandidiyazisi tekrarlayan ve BOS bulgularında bozulma olan hastaya kurtarma tedavisi olarak kaspofungin eklendi. Üç BOS kültüründe üremesi olmayan hastaya eksternal ventriküler drenaj kateteri (EVD) takıldı. Hasta halen IV + IT amfoterisin B, flukonazol ve kaspofungin tedavilerini almakta, kliniği stabil seyretmektedir.

Yorum/Öneri/Tartışılması İstenen Konu:

KMK deri ve mukoz membranlarda kandida türlerinin neden olduğu, tedaviye dirençli infeksiyonlarla karakterize, nadir görülen kronik bir bozukluktur. KMK'de kandidaya karşı hümmoral yanıt normalken, hümmesel yanıtta seçici bozukluk vardır. T helper hümmreleriyle ilişkili sinyalizasyonda defektler vardır. Kandida menenjit (KM) sıklıkla immün-kompromize hastalarda görülür. Olgumuzda KMK zemininde izole KM gelişmiştir. Bu durum literatürde çok nadiren bildirilmiştir.

KM'de etkin tedaviye rağmen mortalite oranı %30-40'tır. Tedavide BOS'a geçişi düşük olmasına rağmen amfoterisin B tek veya flusitozinle birlikte önerilir. Flusitozin sinerjik etki ve BOS geçişinin yüksek olması nedeniyle eklenir. Flukonazolün BOS'a geçişi iyi olduğundan başlangıç ve devam tedavisi olarak önerilir. IT sadece BOS'a geçişi zayıf olan

ajanlara duyarlılık; sistemik tedaviyle BOS sterilizasyonun sağlanamaması; toksisite nedeniyle doz artırımı yapılamayan durumlar ve şant veya diğer yabancı cisimler sebebiyle sistemik tedavi etkinliğinin azaldığı durumlarda uygulanabilir. Tedaviye tüm klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular düzelene kadar devam edilmelidir.

KMK'de antifungal tedaviyle başarı düşüktür. Farklı etki mekanizmalarına sahip antifungallerin kombine kullanımı ve immünolojik destek tedavilerinin [interferon-gama/G-CSF] verilmesi tedavi başarı şansını artırabilir. Olgumuzda ikili sistemik antifungal ve IT'ye rağmen BOS'ta yeniden kandida üremesi ve orofaringeal kandidiyazisin tekrarlaması antifungal tedavinin yetersizliğinin göstergesidir ve literatürde örneğine rastlanmamıştır. G-CSF ile birlikte üçlü antifungal tedaviye yanıt alınmaya başlanmıştır. KMK'de immünstimülasyonun tedavide önemli bir basamak olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1. Hastalık seyrindeki beyin omurilik sıvısı bulguları

Yatış günü	BOS hücre sayımı	BOS Protein mg/dL	BOS/Serum Glukoz mg/dL	Boyalı mikroskopik inceleme	BOS Kültürü	Tedavi
1. gün 11/10/2013 14/10/2013	150 lenfosit	116	31/121	1-2 lenfosit	<i>C. albicans</i>	Seftriakson 2 x 2 g + Vankomisin 2 x 1 g + dördü anti-Tbc başlandı Flukonazol 1 x 800 mg eklendi
24/10/2013	200 lenfosit	73	33/150	1 lenfosit	Steril	Amfoterisin B 1 x 300 mg eklendi
34. gün 14/11/2013	120 lenfosit	87	35/92	Nadir alanda lenfosit	Steril	Anti-Tbc (34. gün) ve amfoterisin B (21. gün) nefrotoksiste geliştiği için kesildi. Flukonazol dozu 2 x 600 mg'a çıkıldı (29. gün)
49. gün 27/11/2013	50 lenfosit	101	41/115	Nadir alanda lenfosit	Steril	Flukonazol kesildi (46. gün) Vorikonazol 2 x 400 mg başlandı.
78. gün 26/12/13	45 lenfosit	70	47/92	Nadir lenfosit	Steril	Vorikonazol 2 x 400 mg oral (28. gün)
91. gün 08/01/13	70 lenfosit	79	44/93	Nadir lenfosit	<i>C. albicans</i>	Vorikonazol 2 x 400 mg oral 42. gün
95. gün 12/01/2013						Vorikonazol 2 x 400 mg oral 46. gün kesildi Amfoterisin B 1 x 300 mg başlandı
97. gün 14/01/14	65 lenfosit	83	44/104	Mikroorganizma ve hücre görülmedi	Steril	Amfoterisin B 1 x 300 mg 3. gün İntratekal amfoterisin B 1 x 1 mg- 3 gün ara ile eklendi (1. doz).
100. gün 17/01/14	55 lenfosit	77	50/117	Bol mantar görüldü	<i>C. albicans</i>	Amfoterisin B 1 x 300 mg 6. gün
104. gün 21/01/14	70 lenfosit	75	44/108	2-3 lenfosit		Amfoterisin B 1 x 300 mg (10. gün) İntratekal amfoterisin B 1 x 1 mg 2. doz
107. gün 24/01/14	180 lenfosit	81	47/153	Her sahada 2-3 lenfosit-mantar hücreleri görüldü	Steril	Amfoterisin B 1 x 300 mg 13. gün + İntratekal amfoterisin B 1 x 1 mg 3. doz + Flukonazol 2 x 600 mg eklendi
113. gün 30/01/14	140 lenfosit	111	43/117	2-3 lenfosit	Steril	Amfoterisin B 19. gün + Flukonazol 4. gün, + İntratekal amfoterisin B 1 x 1 mg 5. doz Kaspofungin eklendi
121. gün 7/2/14	10 lenfosit 90 eritrosit	25	66	Her sahada 2-3 lenfosit	Steril	Amfoterisin B 27. gün + Flukonazol 12. gün, + İntratekal amfoterisin B 1 x 1 mg 7. doz + Kaspofungin 9. gün EVD takıldı
124. gün 10/2/14	40 lenfosit Bol eritrosit	52	207/107	Nadir alanda lenfosit	Amfoterisin B	30. gün + Flukonazol 15. gün, + İntratekal amfoterisin B 1 x 1 mg 8. doz + Kaspofungin 12. gün