

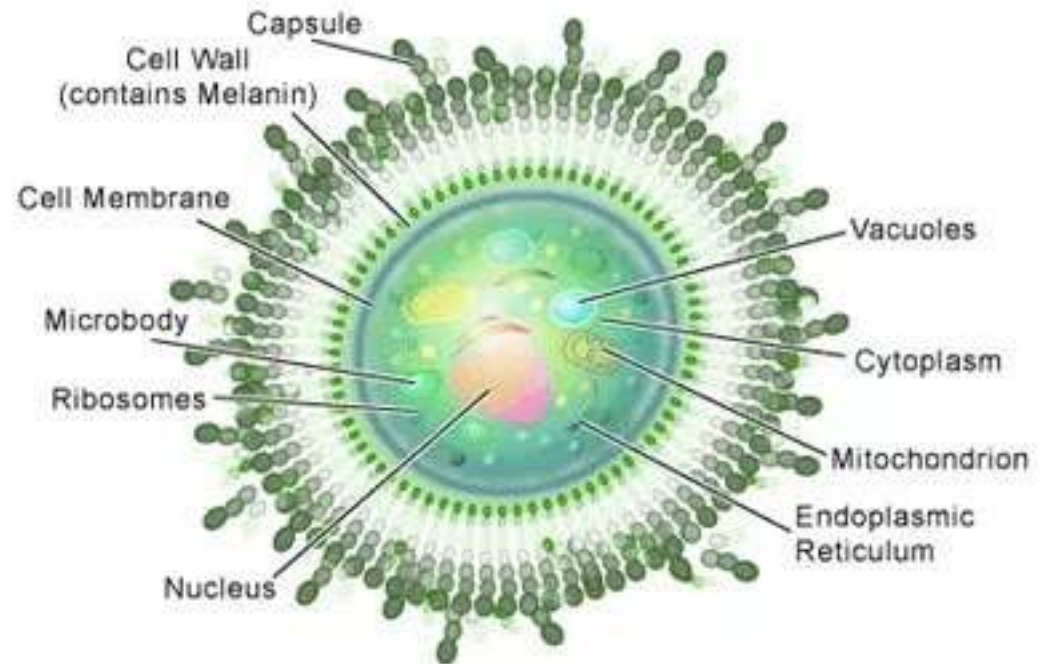
KRİPTOKOKOZ

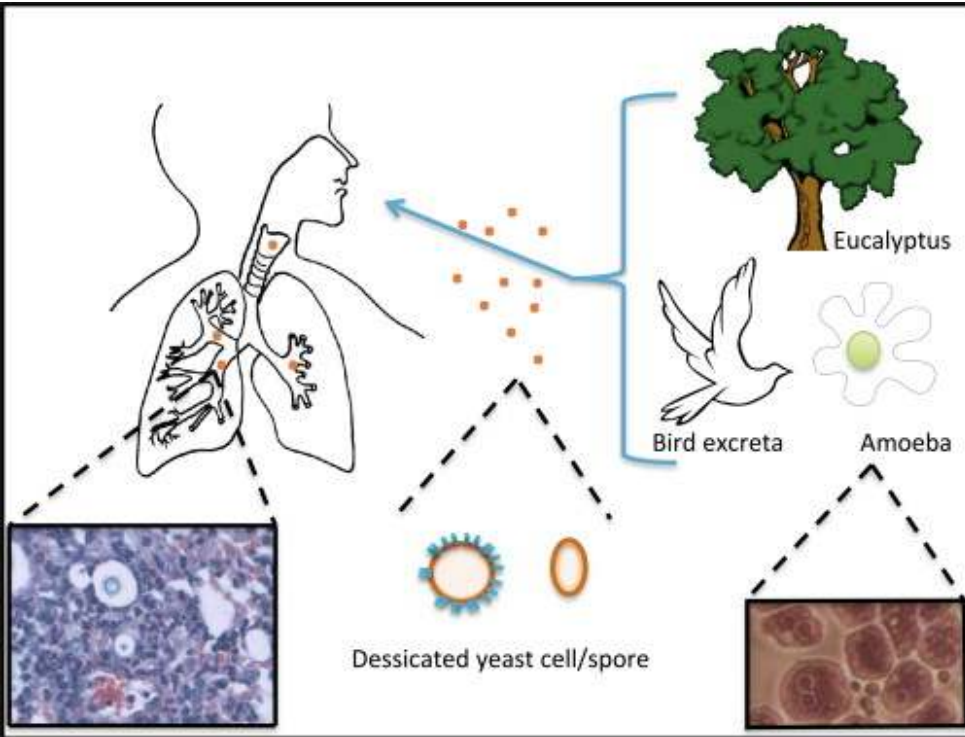
Dr. Süheyla Kömür

ÇÜTF Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD

Kriptokokoz “Saklı küre”

- *Cryptococcus neoformans*
 - Sferik, kapsüllü
- *Cryptococcus gattii*

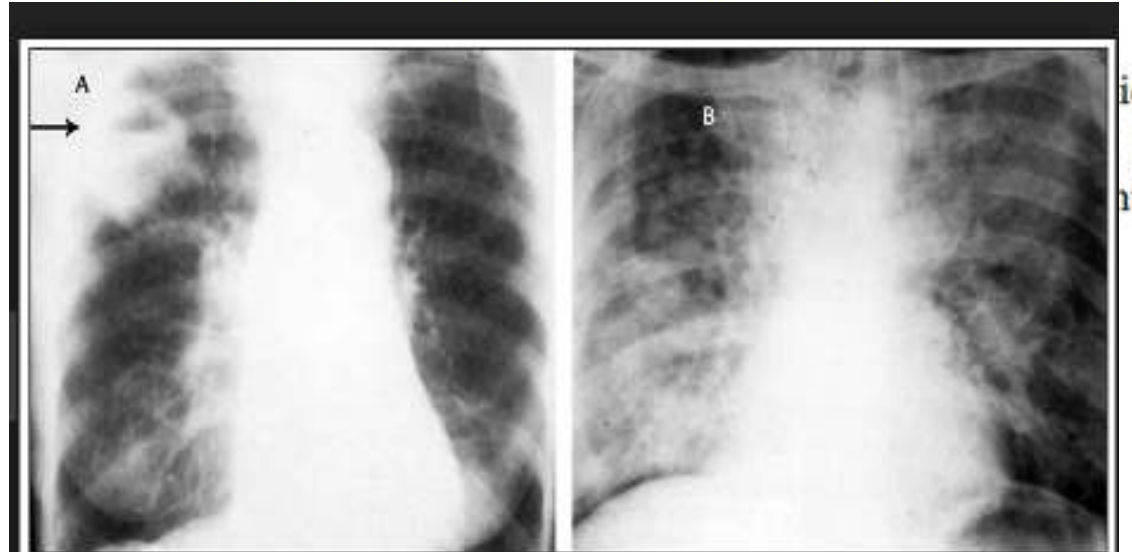
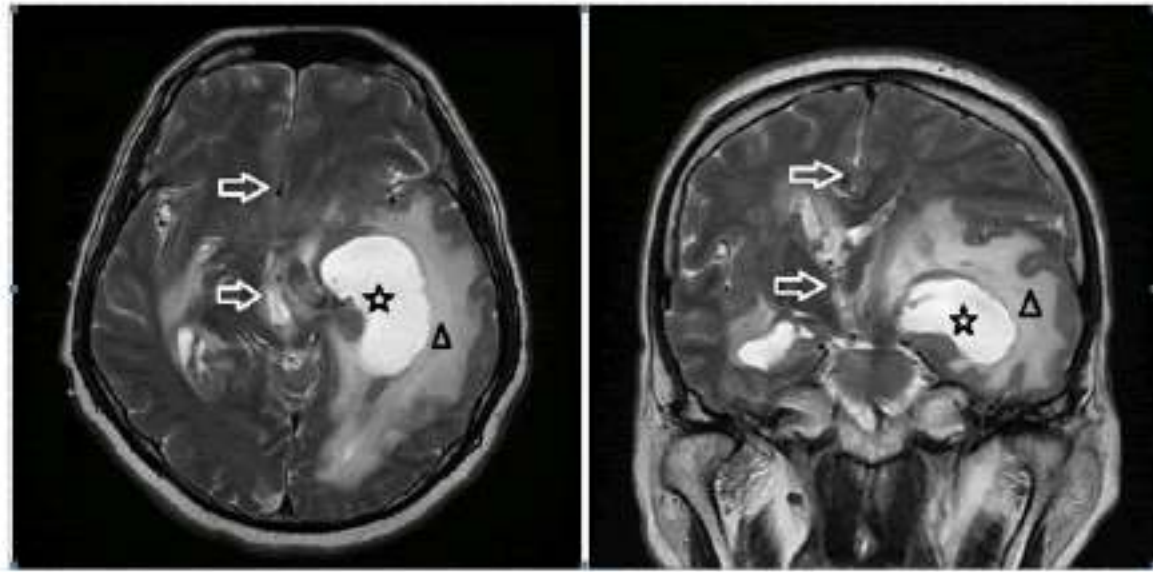




- Güvercin ve diğer kuş çıkartıları
- Çevrede, bitkilerde
- Hayvanlarda
(Kedi, köpek, at, koyun, inek)

Risk grupları

- HIV
- Kortikosteroid
- Organ nakli
- Sarkoidoz
- TNF alfa blokeri
- Malignite
- KBY
- Siroz



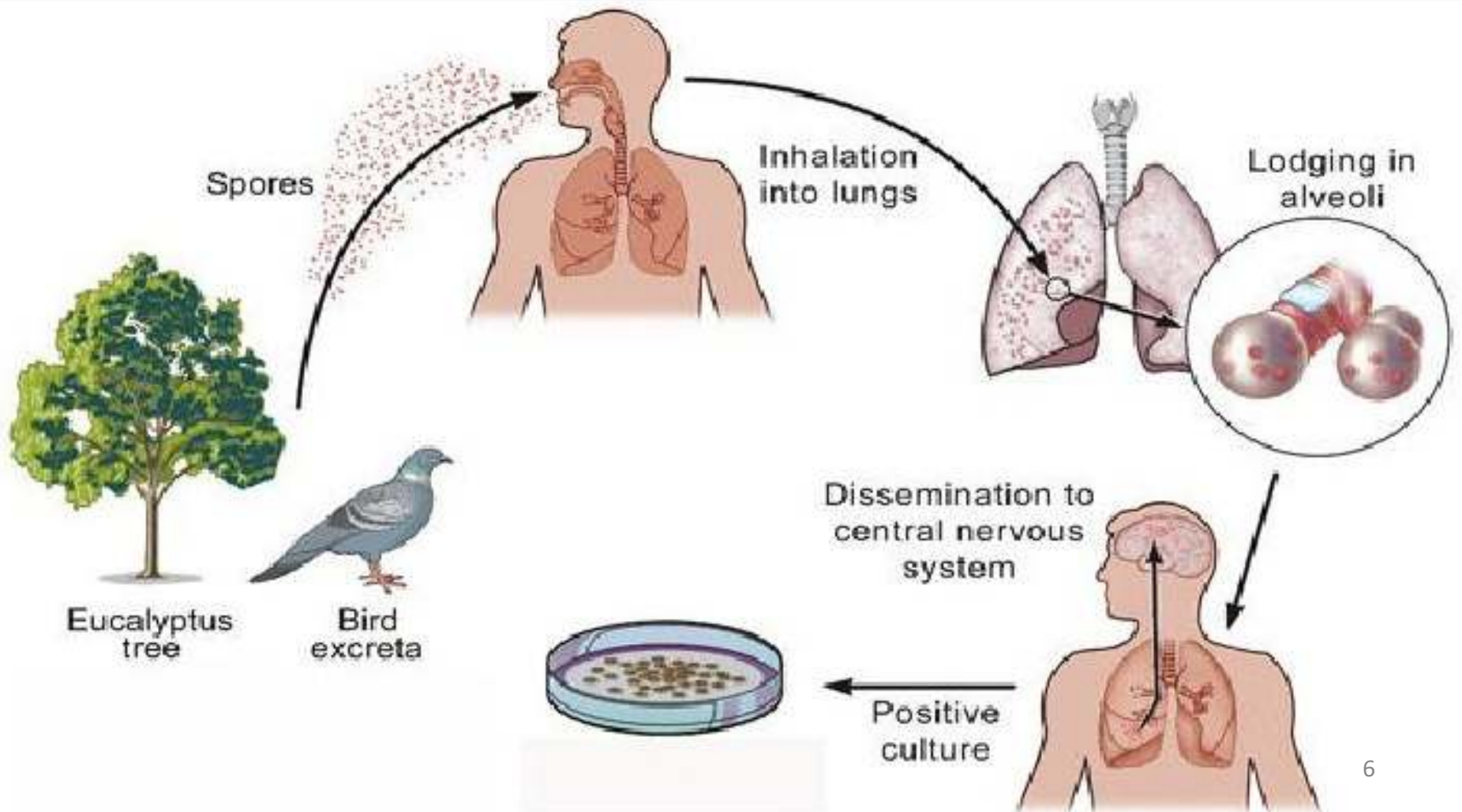
Resim 2. A: Böbrek transplantasyonlu bir hastada kavitei kriptokok kitlesi. B: Yüksek doz kortikosteroid tedavisi gören bir hastada milliyer kriptokokoz görünümü (16 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Kriptokokoz epidemiyolojisi

- HAART öncesi HIV enfeksiyonu olanların %5-8'inde
- Yıllık 1 milyon olgu, 600.000 ölüm
- Genellikle CD4 sayısı $<100 /\text{mm}^3$

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182676> .

LIFE CYCLE OF C. NEOFORMANS



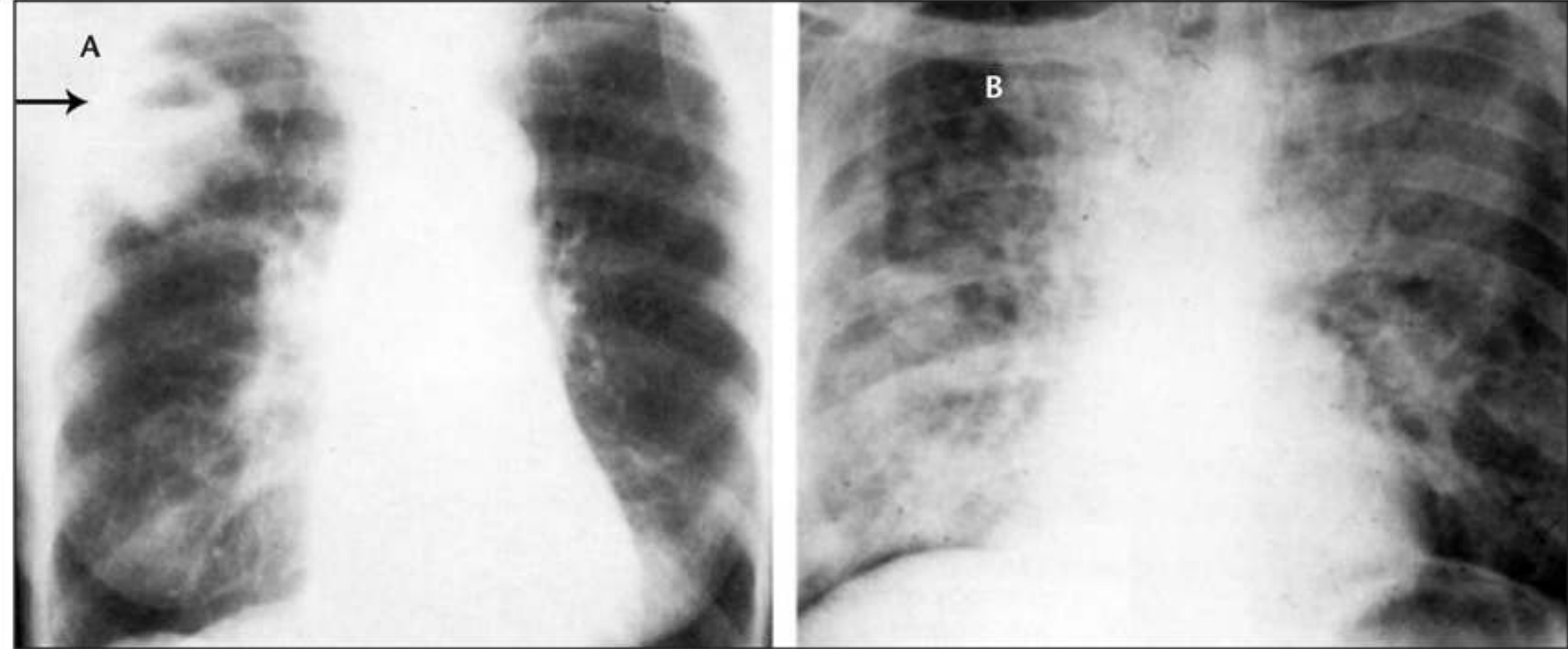
Kriptokokoz

- İn hale edildikten sonra enfeksiyon başlar
- Konağın fizyolojik durumu belirleyici
- SSS'ne geçiş
 - Transselüler, paraselüler ve “truva atı” yoluyla



Klinik

- Tanı anında genellikle dissemine
- Herhangi bir organı tutabilir
- Cilt lezyonları
- İzole akciğer tutulumu olabilir, PCP ile karışır



Resim 2. A: Böbrek transplantasyonlu bir hastada kaviteli kriptokok kitlesi. B: Yüksek doz kortikosteroid tedavisi gören bir hastada miliyer kriptokokoz görünümü (16 no'lu kaynaktan alınmıştır).

Cryptococcosis: Clinical Manifestations (3)



Skin lesions caused by *Cryptococcus neoformans*

Credit: © I-TECH



Kedilerde görülen en sık mantar enfeksiyonu



Klinik

- Santral sinir sistemini en sık etkileyen mantar enfeksiyonu
 - Yer kaplayıcı lezyon
 - Menenjit
 - Meningoensefalit

- AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında

Klinik

- En sık subakut menenjit/meningoensefalit
- Klasik meningeal irritasyon bulguları*
 - Ense sertliği, fotofobi, kusma 1/3 hastada
- 1-2 hafta içinde sessizce başlangıç

What can Cryptococcus do?
Gatti from eucalyptus,
Neoformans from pigeon poo.

Low T cells, COPD,
Will make neoformans easy
Hurt skin, soft tissue and bone,
the lungs, and basilar meninges.

Mucicarmine stains the capsule pink,
Or try some India ink.
Find the thin-based bud.
It'll stick out from the black crud.

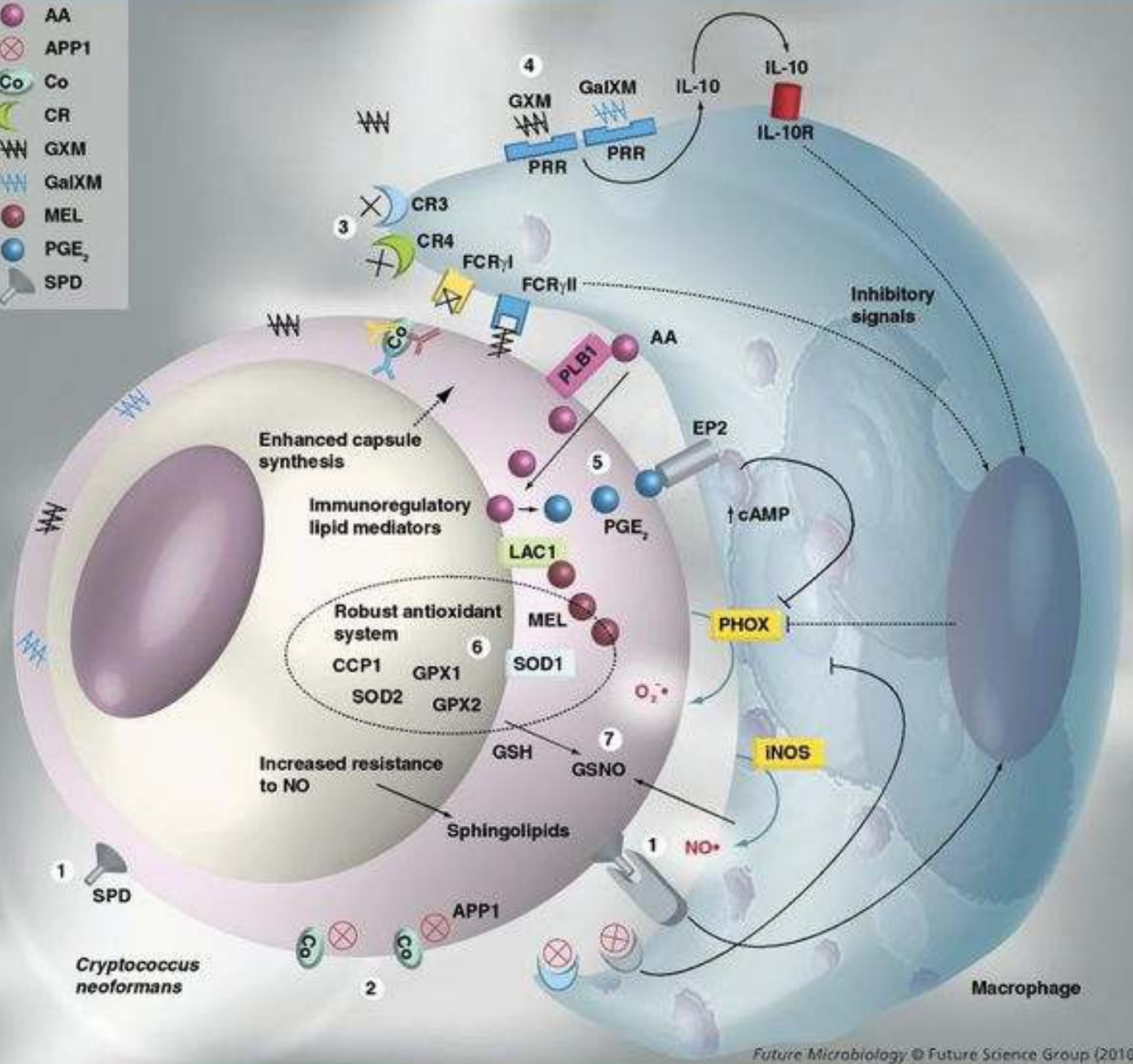
Also try the latex antigen test,
it is the best.



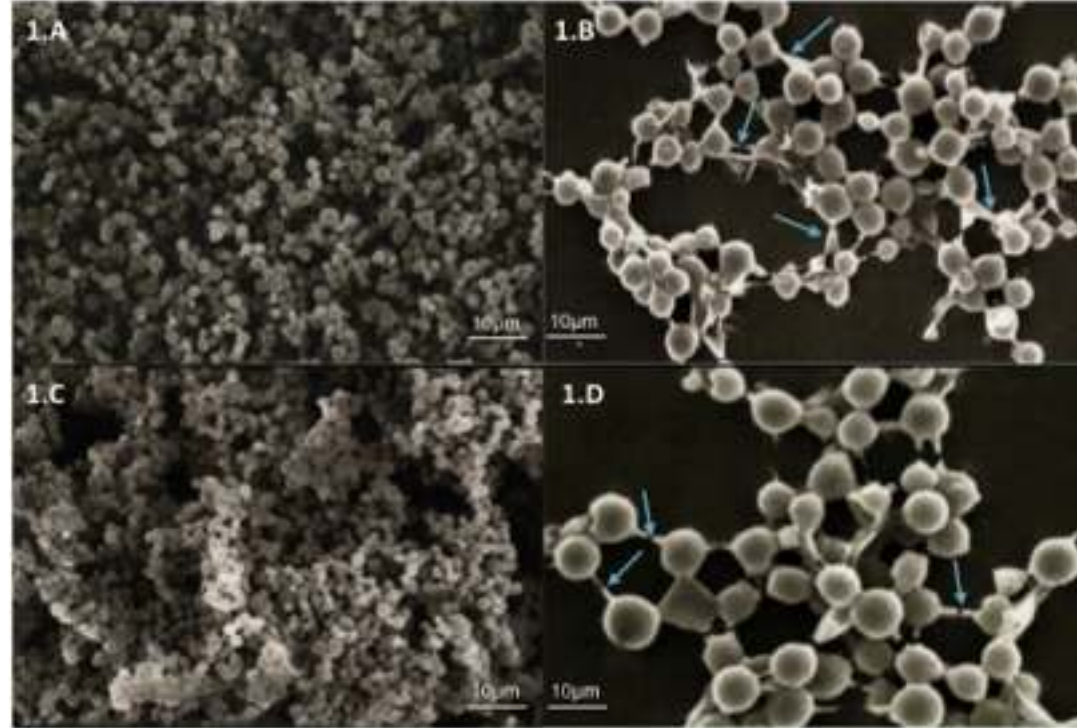
En önemli virülans faktörü: kapsül

- Mannandan zengin polisakkarit yapıda
- İmmün sistemden kaçma
 - Antikor aracılı öldürme ve komplemandan kaçma
- İnvazyon sonrası büyüme
- Makrofaj, dendritik hücre ve nötrofil inhibisyonu
- IL-10 aktivasyonu
- Proinflamatuvar sitokin inhibisyonu

- AA
- ⊗ APP1
- Co
- ☾ CR
- ⌘ GXM
- ⌘ GalXM
- MEL
- PGE₂
- ☞ SPD



- **Biyofilm** oluřturma
 - Kapsül oluřumunun artması
 - Antifungal direnç
- **Makrofajlar içinde yařama**



Kriptokok- Antioksidan Sistem

- Nötrofiller tarafından intraselüler öldürmeden korur
 - SOD1, SOD2
 - Glutatyon peroksidaz 1,2
 - Melanin
 - Sitokrom C peroksidaz

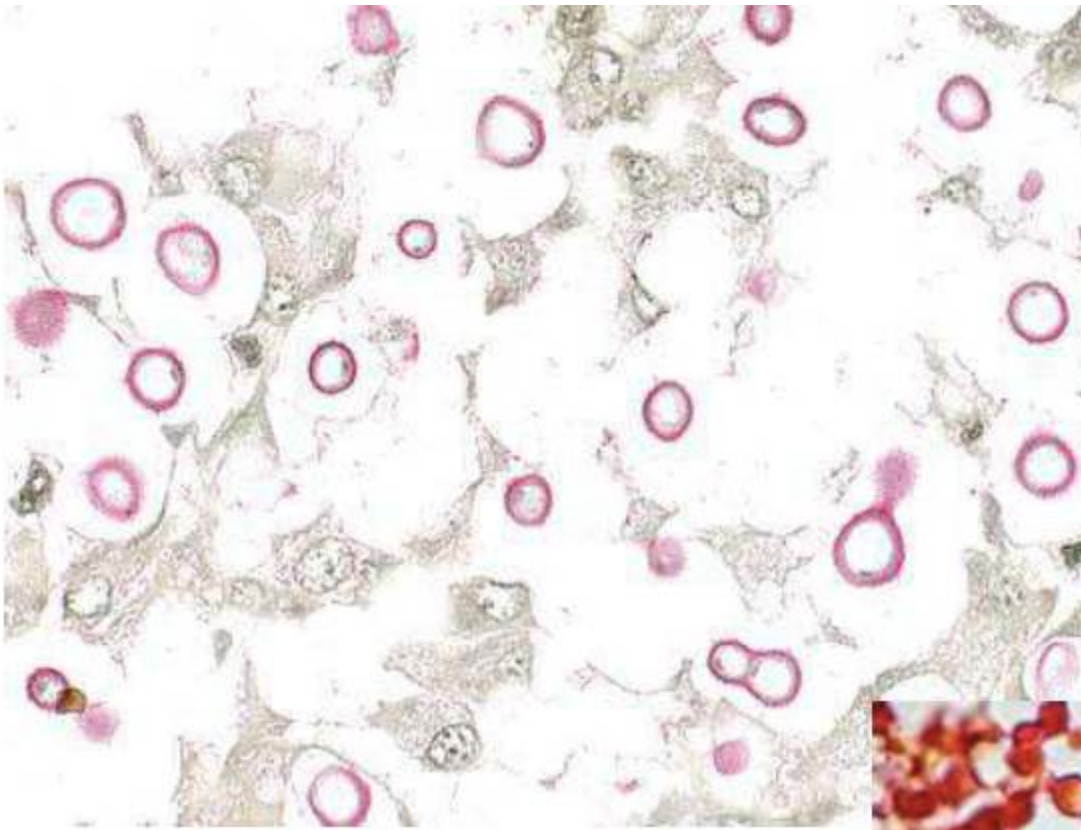
Melanin üretimi

- Melanin sentezinde L-DOPA'yı kullanabiliyor bu mantarın nörotropizmini açıklayabilir.
- Melanin çevre koşullarına dayanıklılık
- Amfoterisin B ve kaspofungine karşı mantarı korur

- Hücresel immünitede bozukluk en önemli risk
- NK, CD4, CD8 hücreleri savunmada önemli
- **CD4 <100 olan HIV hastaları**

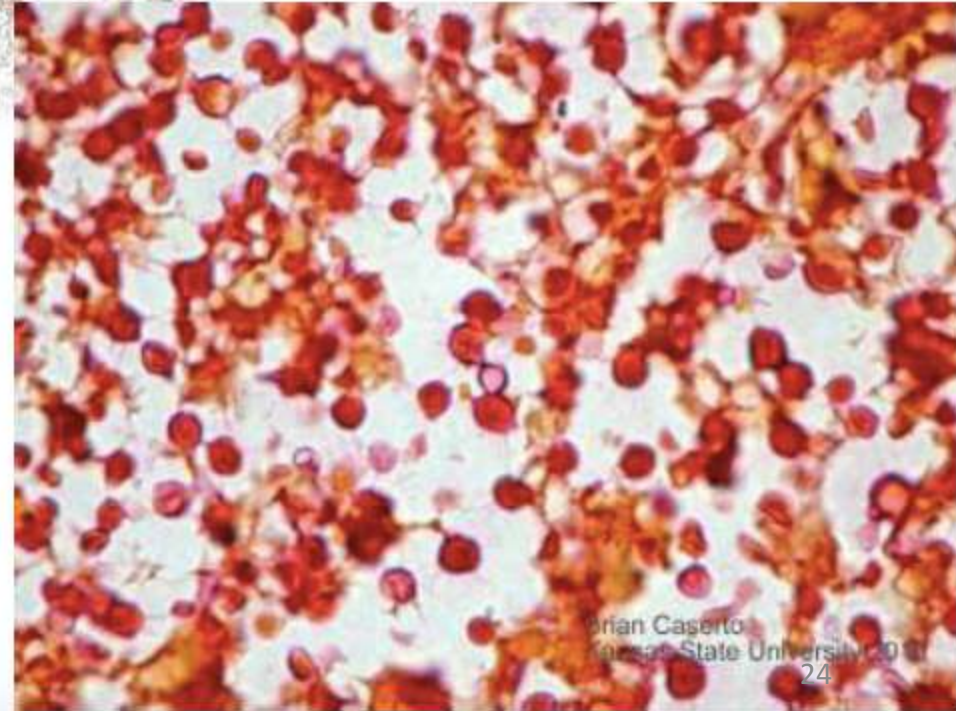
Tanı

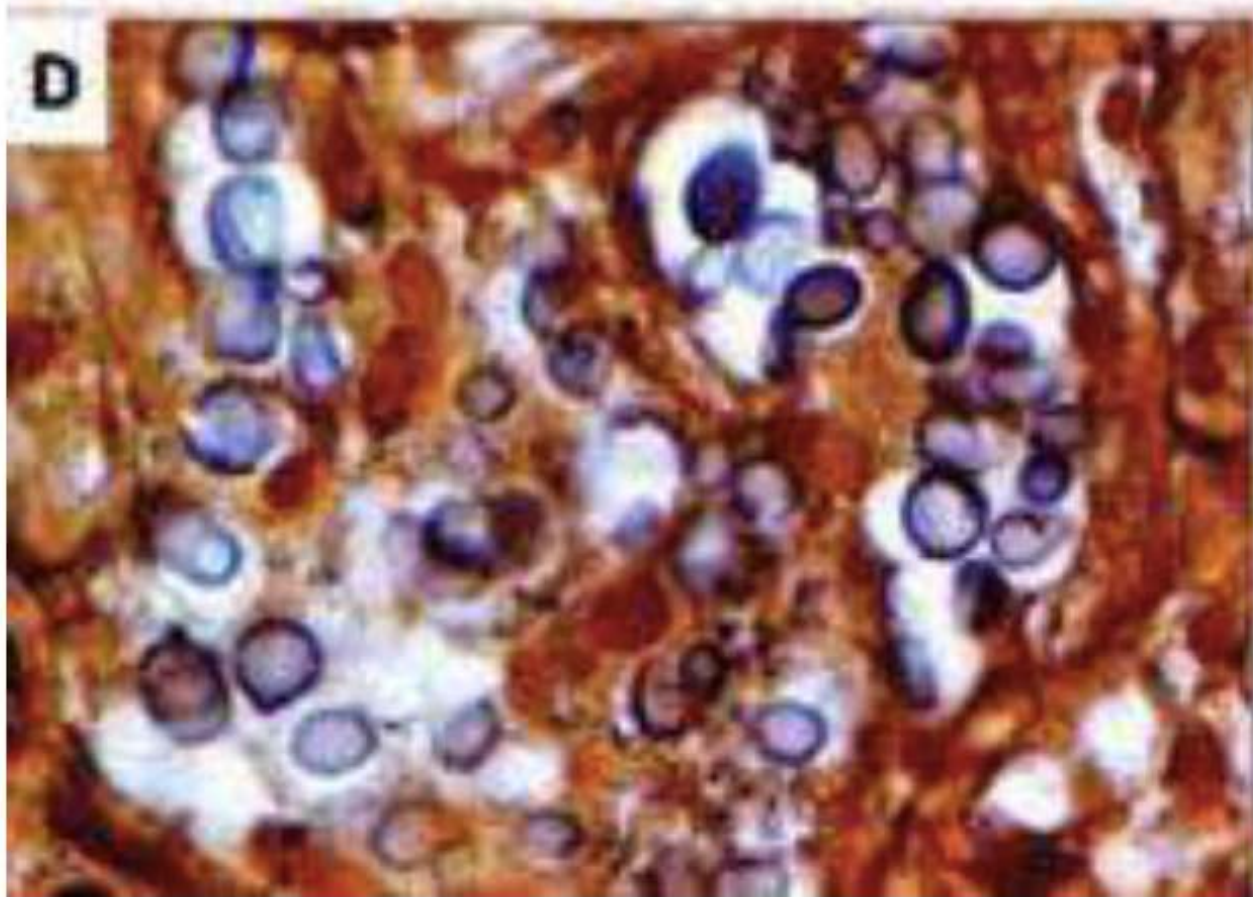
- Öykü
- Nörolojik muayene
- Çini mürekkebi ile boyama
- Serum kriptokokal antijen (CrAg)
- Kan kültürü
- Nörogörüntüleme
- BOS incelemesi
 - Biyokimya
 - Kültür
 - CrAg



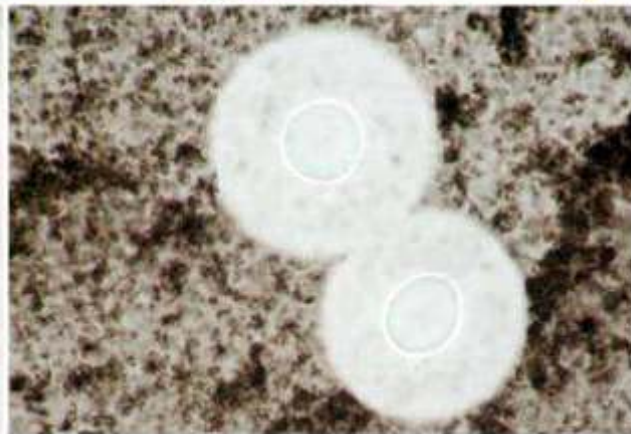
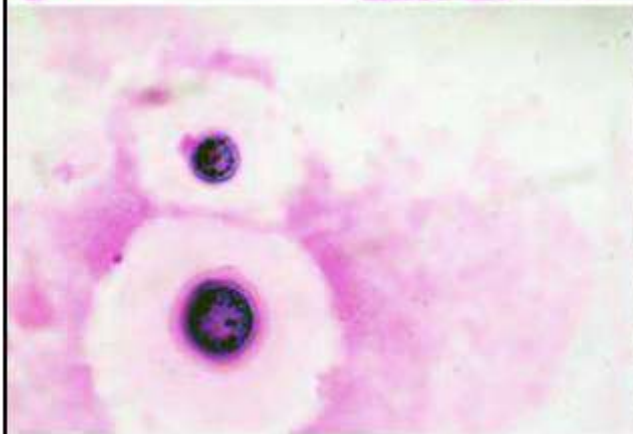
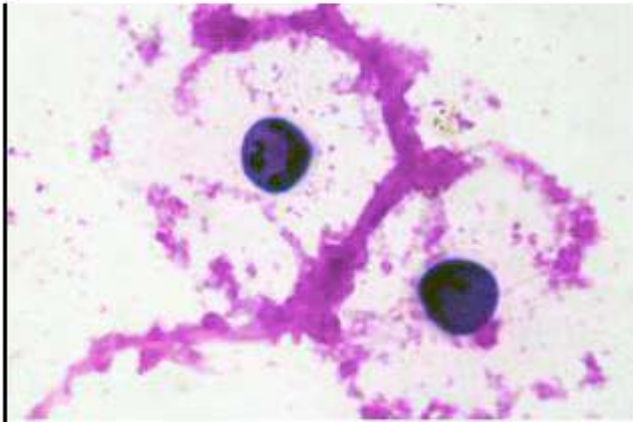
Mucicarmine

- Kapsül berrak ve maya kırmızı boyanır
- Spesifik





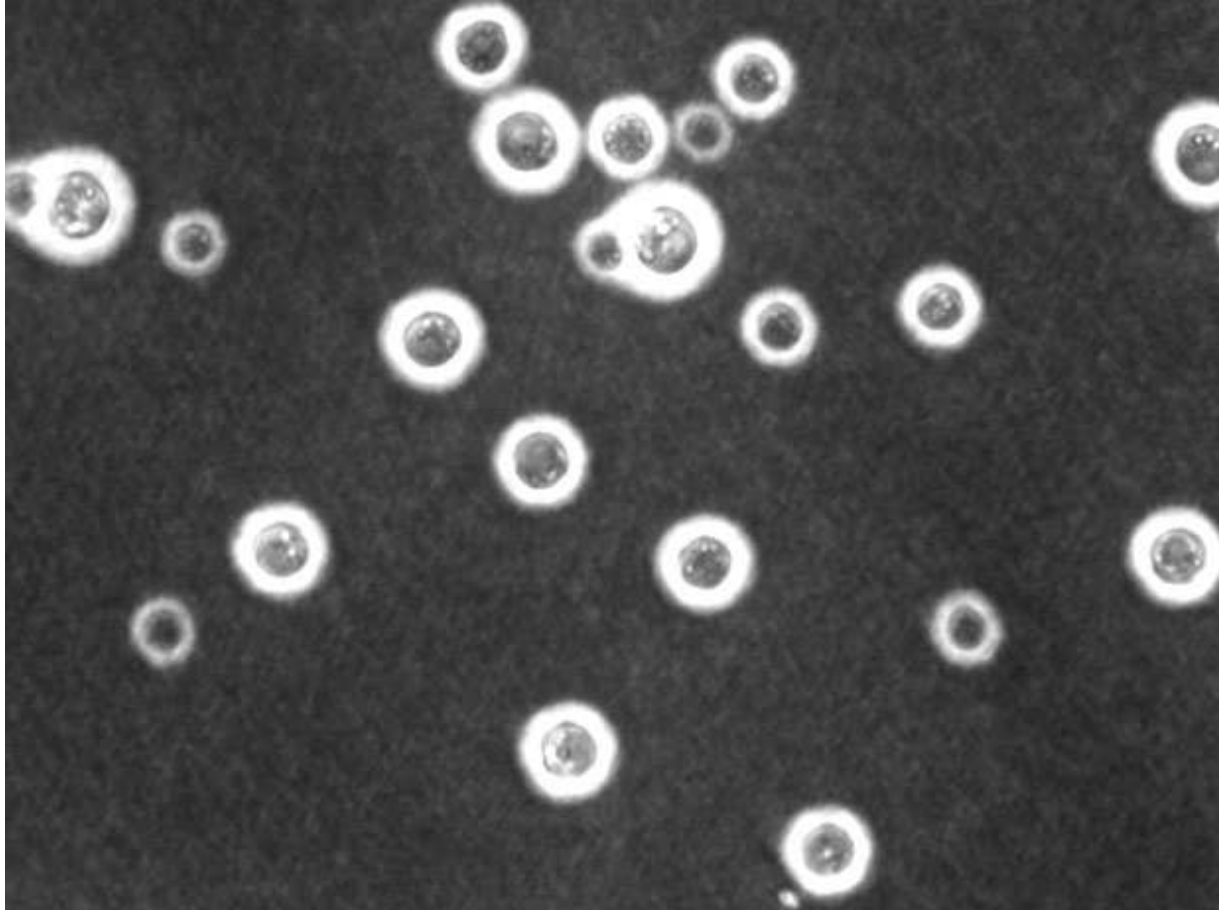
Fontana-Masson-Duvar melanini



Gram boyama

India ink

Cryptococcus neoformans



Kriptokok antijeni

- Serum kriptokok antijeni nörolojik semptomlardan 3 hafta önce saptanabilir
- Antijenemi prevalansı coğrafik bölgeye göre farklılık göstermekte
- Serum antijeni pozitifse LP yapılmalı

Serumda kriptokok antijeni

- % 93-100 duyarlı
- Titre yüksekse mikroorganizma çok
- Tedaviyi takipte kullanılmamalı

Curr Trop Med Rep, 2015

Serumda kriptokok antijeni

- CD4 <100  serumda rutin tarama?

McKenney J, Bauman S, Neary B, et al. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012. Clin Infect Dis . Mar 15 2015;60(6):959-965.

Prevalence, Correlates, and Outcomes of Cryptococcal Antigen Positivity Among Patients With AIDS, United States, 1986–2012

Jennie McKenney,¹ Sean Bauman,² Brandon Neary,² Roger Detels,¹ Audrey French,³ Joseph Margolick,⁴ Brian Doherty,² and Jeffrey D. Klausner^{1,5}

¹Department of Epidemiology, Fielding School of Public Health, University of California, Los Angeles; ²IMMY, Inc, Norman, Oklahoma; ³Division of Infectious Diseases, CORE Center/Stroger Hospital of Cook County, Chicago, Illinois; ⁴Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; and ⁵Department of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles

Background. Cryptococcal meningitis (CM) is one of the most common causes of AIDS-related mortality worldwide, accounting for 33%–63% of all cases of adult meningitis in sub-Saharan Africa and >500 000 deaths annually. In sub-Saharan Africa, the World Health Organization recommends routinely screening AIDS patients with a CD4 count ≤ 100 cells/ μL for cryptococcal infection. In the United States, there are no recommendations for routine screening. We aimed to determine the prevalence of cryptococcal infection and outcomes of those infected among people living with advanced AIDS in the United States, to inform updates in the prevention and management of CM.

Methods. Using stored sera from participants in the Multicenter AIDS Cohort Study and the Women's Interagency HIV Study from 1986 to 2012, we screened 1872 specimens with CD4 T-cell counts ≤ 100 cells/ μL for cryptococcal antigen (CrAg) using the CrAg lateral flow assay.

Results. The overall prevalence of CrAg positivity within the study population was 2.9% (95% confidence interval, .2%–3.8%). Results from multivariable analysis revealed that a previous diagnosis with CM and a CD4 count ≤ 50 cells/ μL were significantly associated with CrAg positivity. Participants who were CrAg positive had significantly shorter survival (2.8 years) than those who were CrAg negative (3.8 years; $P = .03$).

Conclusions. The prevalence of cryptococcal infection among advanced AIDS patients in the United States was high and above the published cost-effectiveness threshold for routine screening. We recommend routine CrAg screening among human immunodeficiency virus-infected patients with a CD4 count ≤ 100 cells/ μL to detect and treat early infection.

Keywords. cryptococcal meningitis; prevalence; screening; HIV/AIDS.

Kültür

- Sabouraud-dekstroz agar
 - *C.neoformans* 37 °C'de ürer -- Patojenite faktörü
 - 24-48 saat
 - Krem renkli-mukoid koloni

Cryptococcus neoformans (SAB)



Wet/Mucoid Capsule Forming Colonies

Cryptococcus neoformans (SAB)



Creamy Butyrous Colonies

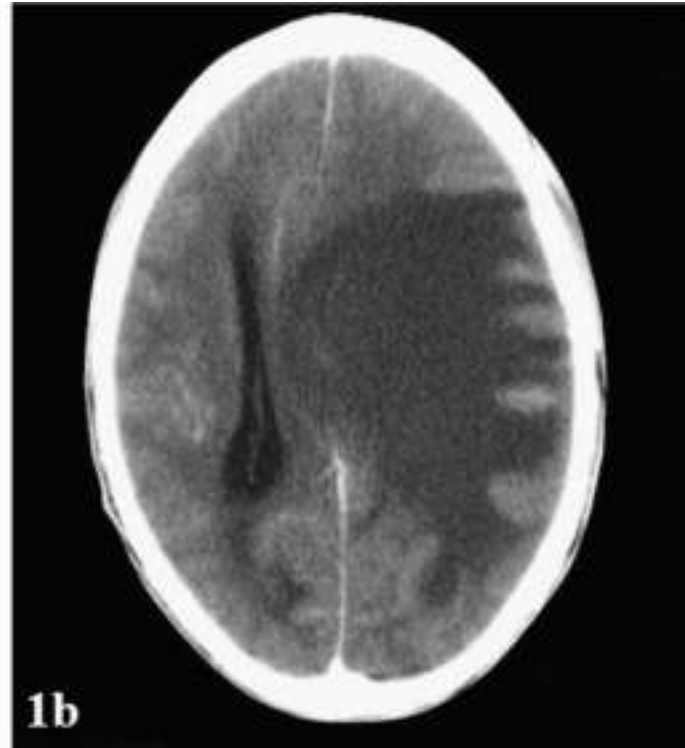
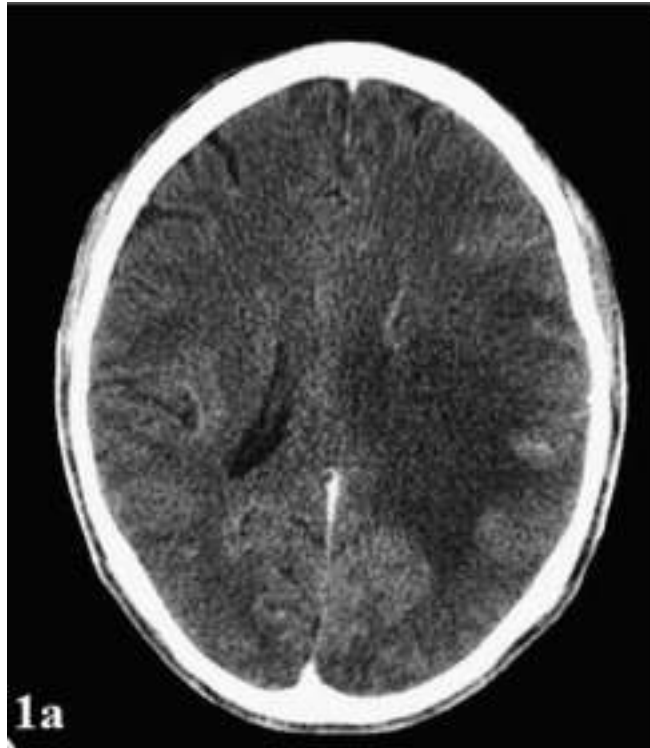
HIV- Kriptokok menenjiti

- Kan kùltürü pozitifiđi %55
- BOS kùltürü pozitifiđi %95

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Görüntüleme

- LP öncesi yer kaplayıcı lezyon dışlanmalı



BOS Bulguları

- Az sayıda mononükleer hücre ($<50/\text{mm}^3$)
 - Düşük glikoz
 - Hafif protein yüksekliği
 - **Basınç yüksekliği**
-
- Kültür pozitifliği olan %25-30 hastada normal

BOS basıncı

- Genellikle >25 cm H₂O
- Morbidite ve mortalite ile ilişkili
- Sitokin ilişkili inflamasyon
- Araknoid villusların antijenlerle tıkanması, fibrozis

Yüksek BOS basıncına yaklaşım

- Tekrarlayan boşaltıcı LP
- Hasta asemptomatik ve BOS basıncı normale gelinceye kadar*
- Kalıcı VP şant (indüksiyon tedavisi sonrası)
- Steroid önerilmiyor
 - IRIS hariç

Tedavi

- İndüksiyon
- Konsolidasyon
- İdame

İndüksiyon: En az 2 hafta

- **Lipozomal AMB 3-4 mg/kg + Flusitozin 25 mg/kg AI**
- **AMB deok 0.7-1 mg/kg iv + Flusitozin AI**

İndüksiyon- Alternatif rejimler

- AMB lipid kompleks 5 mg/kg/gün IV + flucytosine 25 mg/kg PO **(BII)**
- Liposomal AMB 3–4 mg/kg IV + Flukonazol 800 mg PO or IV **(BIII)**
- Amphotericin B (deoxycholate 0.7-1.0 mg/kg IV daily) plus fluconazole 800 mg PO or IV daily **(BI)**
- Liposomal AMB 3–4 mg/kg IV **(BI)**
- Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg IV **(BI)**
- Fluconazole 400 mg PO or IV daily plus flucytosine 25 mg/kg PO QID **(BII)**; •
- Fluconazole 800 mg PO or IV daily plus flucytosine 25 mg/kg PO QID **(BIII)**; or
- Flukonazol 1200 mg PO or IV **(CI)**

Amfoterisin B + Flusitozin (2 hafta)

BOS kültüründe üreme

VAR



- Tedaviye devam
- İki haftada bir LP

YOK



- Konsolidasyon tedavisi

Konsolidasyon

8 hafta

- Flukonazol 400 mg oral/IV AI
- Itrakonazol 2x200 mg CI

İdame

1 yıl

- Flukonazol 200 mg

Prognoz

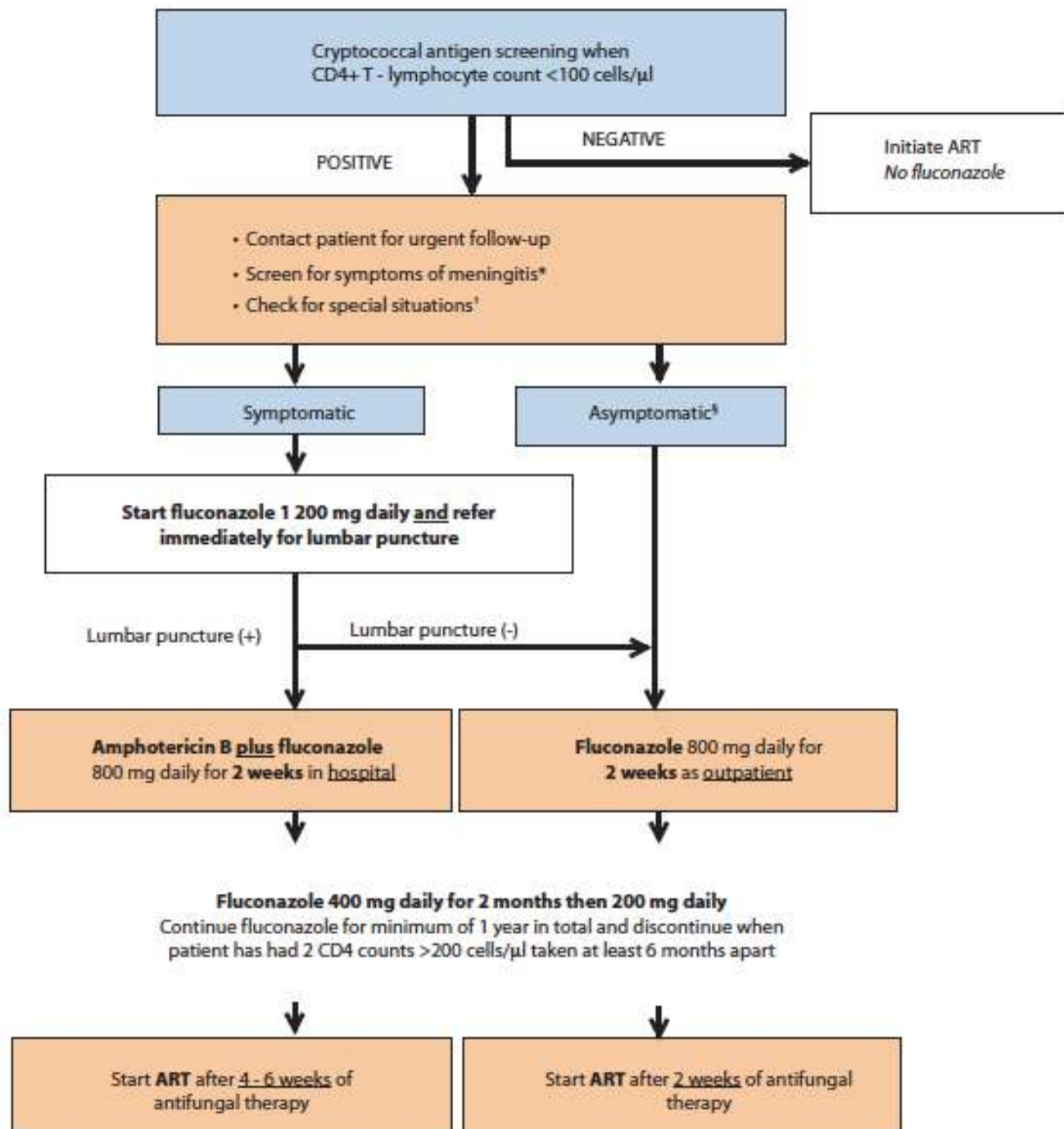
- HIV ile enfekte hastalarda akut mortalite %6-16
- Kötü prognoz göstergeleri; ilk haftalarda
 - Bilinç bozukluğu
 - BOS CrAg $> 1/1024$
 - BOS WBC < 20 hücre/mm³

Tedavinin kesilmesi

- Semptom olmaması ve

En az 3 ay $CD4 > 100$ ve viral yük negatif ise

- $CD4 < 100$ olursa idame tedavi tekrar başlanır **AIII**



Öneri...

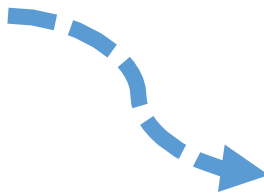
HIV + CD4 <100



Ateş + başağrısı



BT/MR



Serum kriptokok
antijeni

Tedavi başarısızlığı

- Uygun medikal tedavi ve yüksek basıncın yönetimine rağmen ikinci haftanın sonunda klinik iyileşmenin olmaması
- İndüksiyon tedavisi yetersizliği
- İlaç etkileşimi
- IRIS

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Relaps

- Başlangıçta klinik yanıt alınması, semptomların tekrarlaması ve BOS kültür pozitifliği

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Kriptokokoz tedavi

- SSS dışı, ekstrapulmoner ve difüz akciğer tutulumunda tedavi SSS enfeksiyonu ile aynı
- Fokal tutulumda ve izole serum antijen pozitifliğinde
 - Flukonazol 400 mg/gün-12 ay

<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

Kriptokokoz tedavi

- Flusitozin eklenmesi BOS sterilizasyonunu hızlandırır, relapsı önlemede etkili
- Flusitozin serum düzeyi takip gerektirir
- Kortikosteroid IRIS haricinde rutinde önerilmiyor
- Basıncı düşürmede mannitol ve kortikosteroid faydasız

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2011

Kriptokokoz tedavi

- Ekinokandinlerin etkinliđi yok
- Posakonazol ve vorikonazol in vitro etkili
Kurtarma tedavisi?
- Azol direnci yaygın deđil..

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2011