

Kryptokokkmeningitt

Sammendrag

Bakgrunn. *Cryptococcus neoformans* forårsaker systemisk sykdom hos pasienter med nedsatt immunforsvar. Insidensen av kryptokokkmeningitt har steget parallelt med økningen i antall AIDS-tilfeller, men kreft er også en kjent predisponerende faktor.

Materiale og metode. Vi presenterer to sykehistorier og en gjennomgang av litteraturen vedrørende epidemiologi, diagnostikk og behandling av kryptokokkmeningitt.

Resultater. Insidensen av sykdommen synes å være lavere i Skandinavia enn i andre deler av verden. Kliniske tegn og symptomer er ofte lite karakteristiske. Påvisning av antigen i spinalvæske er en sensitiv og rask undersøkelse.

Fortolkning. Kryptokokkmeningitt er en sjelden sykdom med ofte ukarakteristiske kliniske symptomer. Pasienter med AIDS og hematologisk kreft er utsatt for sykdommen, og den er en aktuell differensialdiagnose ved neurologiske symptomer hos disse pasientene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Einar Andreas Sivertsen

einaras@labmed.uio.no
Immunologisk avdeling
Institutt for kreftforskning

Dag Torfoss

Onkologisk avdeling
Radiumhospitalet
0310 Oslo

Pasient 1. En 45 år gammel mann hadde hatt lavgradig malignt lymfom i 13 år. To år før innleggelsen startet han opp med IgG-substitusjonsbehandling pga. hypogammaglobulinemi. I en måneds tid før innleggelsen var han febril, slapp og utilpass, og han fikk etter hvert hodepine og episoder med sitringer i høyre overarm. Ved innleggelsen var han sengeliggende og noe uklar, men verken nakkestiv eller lys sky. Det ble ikke palpert patologisk lymfeknutesvulst eller hepatosplenomegali. Spinalvæsken var klar og fargeløs og viste leukocytter på $248 \cdot 10^6/l$ (referanseområde $< 5 \cdot 10^6/l$) totalprotein 2,92 g/l (0,15–0,50 g/l) og glukose 1,72 mmol/l (referanseområdet er 50–70% av blodverdien). Blodglukosenivået var 6,0 mmol/l. CT caput viste sentral og kortikal atrofi. Cytologisk undersøkelse av celler fra spinalvæsken viste mononukleære celler uten tegn til malignitet. Det var oppvekst av gjærsopp i spinalvæsken, og det ble påvist antigen fra *C neoformans*. Pasienten ble behandlet med flucytosin og amfotericin B, uten at den kliniske tilstanden bedret seg. Forløpet ble komplisert av en bilateral pneumoni. Han døde tre måneder etter innleggelsen.

Pasient 2. En 43 år gammel mann hadde hatt Hodgkins sykdom i stadium IIB i sju år. Han hadde fått høydosebehandling med autolog stamcellestøtte og helkroppsbehandling, men sykdommen residiverte og ble senere holdt i sjakk med strålebehandling og kjemoterapi. To dager før innleggelsen hadde han en fem minutters episode med nummenhet i høyre hånd og høyre side av ansiktet. Han hadde da hatt hodepine i flere måneder. Ved innleggelsen var han våken og mentalt klar. Det var ingen nakkestivhet. Neurologisk undersøkelse var uten anmerking. Cerebral MR viste patologisk oppladning i pia mater, som et tegn på meningeal betennelse. Spinalvæsken viste leukocytter på $92 \cdot 10^6/l$, protein 2,32 g/l og glukose 1,5 mmol/l samt titer mot kryptokokkantigen på

4 096. Det vokste 35 000 kolonidannende enheter (cfu)/ml *C neoformans* i spinalvæsken. Blodkultur var også positiv for *C neoformans*. HIV-test var negativ. Det ble startet behandling med amfotericin B etterfulgt av suppressjonsbehandling med fluconazol i fem måneder. Han hadde da ingen symptomer fra sin kryptokokkmeningitt, men lymfombehandlingen ble avsluttet pga. beinmargdepresjon. Han døde en måned senere, og Hodgkins sykdom ble oppfattet som dødsårsaken.

Cryptococcus neoformans er en lavvirulent gjærsopp, vidt utbredt i naturen, som særlig forårsaker sykdom hos personer med nedsatt cellulært immunforsvar. Det naturlige forsvaret mot infeksjon er sterkt, og sykdom rammer sjelden personer med normalt immunforsvar. 80–90% av sykdomstilfellene oppstår hos personer med AIDS (1). Av de resterende tilfellene oppstår om lag halvparten hos immunkompetente, mens malign sykdom, særlig Hodgkins sykdom, og organtransplantasjon er viktige risikofaktorer i den siste gruppen (1).

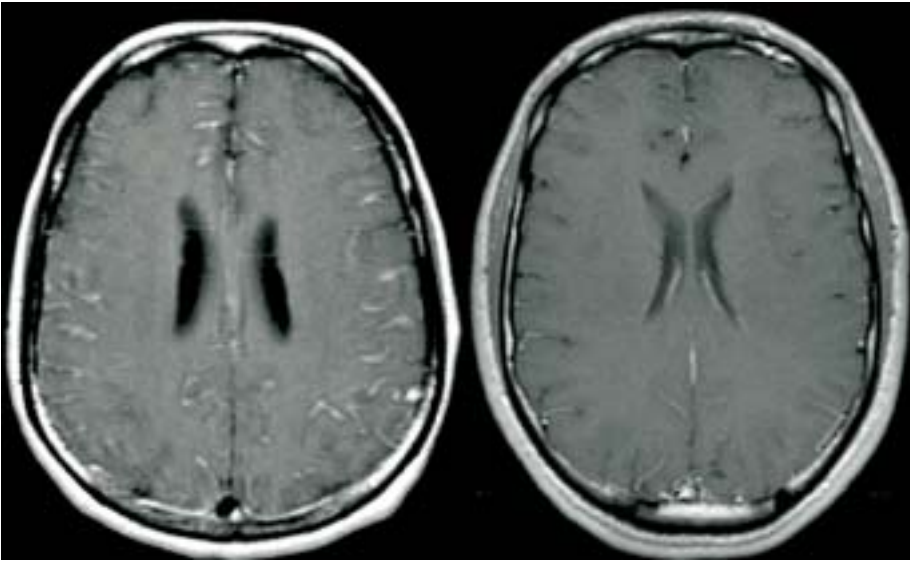
Epidemiologi

C neoformans inndeles i fire serotyper, hvorav type B og type C finnes i tropiske strøk, mens type A og type D finnes over hele verden. Den høyeste konsentrasjonen av serotype A og D er i duefeces, og det antas at en vanlig eksponeringsmåte for mennesker i vår del av verden er inhalering av luftbårne partikler fra tørket dueavføring (2). Insidensen av kryptokokkose har steget parallelt med prevalensen av HIV-infeksjon. I en britisk studie fra 1993 fant man en firedobling i insidens i perioden 1982–91 sammenliknet med perioden 1953–81 (3). I en undersøkelse av 657 tilfeller i Europa ble insidensen i befolkningen uten AIDS beregnet til å være seks tilfeller per 100 000 (M. Viviani, foredrag ved European congress of clinical



Hovedbudskap

- Kryptokokkmeningitt er sjeldent, men insidensen er økende
- Pasienter med HIV-infeksjon og annen immunsvikt er utsatt for sykdommen
- Kliniske tegn og symptomer er ofte ukarakteristiske



Figur 1 MR cerebri. Til venstre vises patologisk kontrastoppladning i pia mater hos pasient med kryptokokkmeningitt. Til høyre normalt funn til sammenlikning

microbiology and infectious diseases, april 2002).

I Skandinavia er forekomsten lavere. Av 28 pasienter med kryptokokkmeningitt i Danmark i perioden 1988–93 var 24 HIV-positive (4). Blant HIV-positive er likevel insidensen av *C neoformans* lav i Danmark sammenliknet med andre land (5). I Norge er sykdommen svært sjelden. Fra 1923 til 1991 ble det beskrevet åtte tilfeller av kryptokokkose i vårt land, alle med meningitt (6). Sykdommen er nominativt meldepliktig, og det ble i perioden 1987–2001 registrert 14 tilfeller i MSIS. I åtte av disse tilfellene rammet sykdommen pasienter uten AIDS (B. Iversen, Folkehelseinstituttet, personlig meddelelse).

Insidensen av kryptokokkose hos kreftpasienter ble systematisk undersøkt av Kaplan og medarbeidere i 1977. Pasienter med kronisk lymfatisk leukemi, Hodgkins sykdom, kronisk myelogen leukemi og myelomatose hadde den høyeste insidensen av kryptokokkinfeksjon, henholdsvis 24,3, 13,3, 10,9 og 6,9 per 1 000. Forekomsten av kryptokokkinfeksjon hos pasienter med solide svulster var svært lav (7).

Vertens forsvar

De viktigste predisponerende faktorene for kryptokokksykdom er HIV-infeksjon, steroidbehandling, organtransplantasjon, kronisk leukemi, lymfom og sarkoidose (1). Risikogruppene illustrerer det cellemedierede immunforsvarets betydning for normal resistens mot kryptokokkose. Eliminering av kryptokokker krever mobilisering og aktivering av makrofager og andre effektorceller. Dette skjer ved at det utvikles T-hjelpeceller av Th1-type som produserer cytokiner, bl.a. IL-2, TNF- α og interferon- γ .

Virulente stammer av *C neoformans* stimulerer ikke til frisetting av disse cytokinene. Derimot kan soppens kapselantigen indukere utskilling av IL-10, og dermed en forrykking av cytokinbalansen i Th2-retning (8) og en nedregulering av det cellemedierede immunforsvaret. Th2-hjelpecellene produserer andre cytokiner som stimulerer B-celler til produksjon av antistoffer. Reed-Sternberg-cellene i Hodgkins sykdom skiller også ut cytokiner som kan nedregulere Th1-responser. Dette kan bidra til den generelle svekkelse av det cellemedierede immunforsvaret hos disse pasientene (9).

Diagnostikk

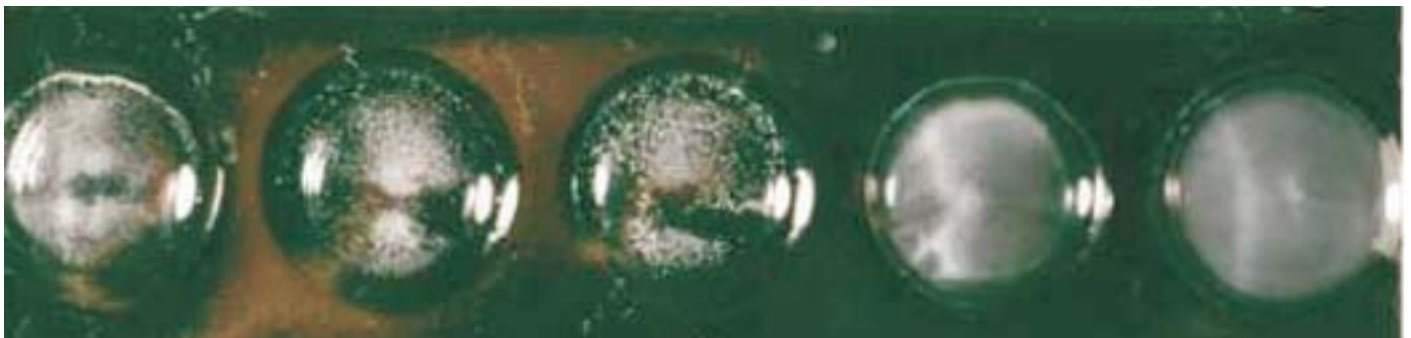
Primærinfeksjonen er i lungene og er oftest asymptomatisk. Disseminert sykdom manifesterer seg oftest som meningitt. De kliniske symptomene er gjerne milde og uspesifikke og har ikke sjelden et intermitterende forløp. Hodepine, slapphet, feber og etter hvert fokalneurologiske symptomer kan forekomme. Bare i et fåtall av tilfellene er det nakkestivhet. Symptomene og forløpet er avhengig av vertens immunstatus (1, 2, 10).

Differensialdiagnoser er cerebrale eller meningeale metastaser og kronisk meningoencefalitt av annen årsak, særlig tuberkuløs meningitt. Ved Hodgkins sykdom er intrakranielle metastaser sjeldent, mens kompliserende infeksjoner i sentralnervesystemet forekommer hyppigere. Neoplastisk meningitt ses derimot hyppig ved non-Hodgkins lymfom, særlig av aggressiv type (11). I spinalvæsken er det oftest moderat forhøyet antall leukocytter, forhøyet spinalproteinivå og nedsatt glukosekonsentrasjon. CT og MR av hjernen kan gi varierende funn (fig 1). Det kan påvises ødem, pseudocyster og hydrocephalus (2).

Den mikrobiologiske diagnostikken består først og fremst av dyrking og påvisning av kapselantigen (fig 2). Sensitiviteten til disse undersøkelsene er henholdsvis ca. 75 % og ca. 95 % (12, 13). Ved meningitt er spinalvæske det beste mediet å undersøke. Antigenpåvisning i serum er nyttig og har høy sensitivitet ved diagnostikk av kryptokokkmeningitt hos HIV-pasienter. Undersøkelse på kapselantigen gir meget raskt svar. Det viktigste er derfor å tenke på diagnosen når pasienter med HIV-infeksjon eller andre predisponerende faktorer får uklare symptomer fra sentralnervesystemet.

Behandling

Ubehandlet er kryptokokkmeningitt en sykdom med 100 % dødelighet. Tidlig diagnostikk og behandling kan være avgjørende for utfallet (2). For pasienter med HIV-infeksjon anbefales fra amerikansk hold følgende regime: Først gis *induksjonsbehandling* med Amfotericin B 0,7–1 mg/kg/døgn i to uker, kombinert med flucytosin 100 mg/kg/døgn under monitorering av serumkonsentrasjon.



Figur 2 Positiv lateksagglutinasjonstest for påvisning av antigen fra *Cryptococcus neoformans*. I brønnene fra venstre mot høyre er det økende grad av fortynninger av serum. Brønn nummer tre fra venstre har det høyeste positive titer. Prøvene i brønn nummer fire og fem er så fortynnet at de gir negativt resultat

Dernest gis en *konsoliderende behandling* med flukonazol 400 mg/d. Avslutningsvis gis så en *vedlikeholdsbehandling* med en lavere dose flukonazol, 200–400 mg/d (10, 12). Varigheten av vedlikeholdsbehandlingen må individualiseres. Behandling med flukonazol fra begynnelsen av har vist seg mindre effektivt enn amfotericin B (12).

Konklusjon

Kryptokokkose er en sjelden sykdom som kun meldes 1–2 ganger i Norge årlig selv etter at HIV-epidemien oppstod. Den lave forekomsten er sannsynligvis reell og skyldes trolig at soppen er relativt sjelden her til lands. Nakkestivhet forekommer sjelden og symptomene tilskrives svært ofte grunnsykdommen. Påvisning av antigen i spinalvæske gjør at diagnosen kan stilles raskt.

Vi takker Arne Høiby, Folkehelseinstituttet, for hjelp med den mikrobiologiske diagnosen.

Litteratur

1. Diamond RD. Cryptococcus neoformans. I: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, red. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2707–18.
2. Jensen T, Jensen IL. Kryptokokkmeningitis hos pasienter uten disponerende immundefekt. Ugeskr Læger 1994; 156: 5532–4.
3. Knight FR, Mackenzie DW, Evans BG, Porter K, Barrett NJ, White GC. Increasing incidence of cryptococcosis in the United Kingdom. J Infect 1993; 27: 185–91.
4. Knudsen JD, Jensen L, Sorensen TL, Jensen T, Kjersem H, Stenderup J et al. Cryptococcosis in Denmark: an analysis of 28 cases in 1988–1993. Scand J Infect Dis 1997; 29: 51–5.
5. Hoffmann S, Stenderup J, Mathiesen LR. Low yield of screening for cryptococcal antigen by latex agglutination assay on serum and cerebrospinal fluid from Danish patients with AIDS or ARC. Scand J Infect Dis 1991; 23: 697–702.
6. Luhr H, Svane S. Pulmonal pseudotumor fremkalt av Cryptococcus neoformans. Tidsskr Nor Lægeforen 1991; 111: 3288–90.
7. Kaplan MH, Rosen PP, Armstrong D. Cryptococcosis in a cancer hospital: clinical and pathological correlates in forty-six patients. Cancer 1977; 39: 2265–74.
8. Levitz SM, Tabuni A, Nong SH, Golenbock DT. Effects of interleukin-10 on human peripheral blood mononuclear cell responses to Cryptococcus neoformans, Candida albicans, and lipopolysaccharide. Infect Immun 1996; 64: 945–51.
9. Poppema S, Potters M, Visser L, van den Berg AM. Immune escape mechanisms in Hodgkin's disease. Ann Oncol 1998; 9 (suppl 5): 21–4.
10. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the era of AIDS – 100 years after the discovery of Cryptococcus neoformans. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 515–48.
11. Hollender A, Kvaløy S, Lote K, Nome O, Holte H. Prognostic factors in 140 adult patients with non-Hodgkin's lymphoma with systemic central nervous system (CNS) involvement. A single centre analysis. Eur J Cancer 2000; 36: 1762–8.
12. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30: 710–8.
13. Christensen A, Eikenæs E. Kryptokokkmeningitt hos pasient uten kjent disponerende sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 3132–4.