مجلهٔ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
سال دهم - شماره سوم / ۱۷۸

بررسی یک مورد مننژیت کریپتوکوکی درمان شده

دکتر علاءالدین علمی غروی*

خلاصه

موردی از مننژیت کریپتوکوکی در پرنده‌بازی از اهالی مازندران مشاهده شده است. وی پس از یک ماه و نیم بیماری به حالتی نزار و با کاشکسی به بخش عفونی مرکز پزشکی شهید دکتر لبافی‌نژاد مراجعه کرد و بستری شد و با مطالعه روی مایع مغزی نخاعی او و تطبیق آن با آزمایشان سرمی و ایمونولوژی (ایمنی شناسی) پی به ابتلای او به عفونت مننگوآنسفالی برده شد و با درمان با آمفوتریسین B(amphotericin B) و ۵-فلوئوسیتوزین(5-fluocytosin) بهبود پیدا کرد. بررسی ایمنی شناختی نشان دهندهٔ طبیعی بودن مصونیت هومورال و نقص ایمنی یاخته‌ای با کمبود لنفوسیت‌های T بود.

* بخش عفونی مرکز پزشکی شهید دکتر لبافی نژاد (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

مقدمه

مننگوآنسفالیت کریپتوکوکی از جمله عفونتهای مزمن سیستم عصبی مرکزی محسوب می شود. در گذشته به علت پیدا شدن این میکرواورگانیسم در بعضی پرندگان من جمله کبوترها، نقش خاصی برای پرنده بازی در پیدایش این بیماری قائل بودند که امروزه این مسئله مورد تردید فراوان قرار گرفته است. مننگوآنسفالیت کریپتوکوکی معمولاً در افراد دچار نقصهای دفاعی پیدا می شود ولی ممکن است در افراد کاملاً سالم نیز مشاهده شود.

معرفی بیمار

ر.ن. مذکر، ۲۲ ساله، اهل و ساکن شیرگاه مازندران به علت سردرد، استفراغ، هذیان، تب و بی حالی فوق العاده شدید از یکی از بیمارستانهای تهران به بخش عفونی بیمارستان لبافی نژاد منتقل شد. بیماری وی از یک ماه و نیم قبل شروع شده و درمانهای مقدماتی در چند بیمارستان تأثیری بر حال وی نکرده بود. در آزمایشات وی، غیر از لکوسیتوز نکتهٔ مثبتی مشاهده نمی‌گردید. در لحظهٔ ورود به بیمارستان دزاوریانته (گمگشته) و دزیدراته (بدنش کم آب) بود و علائم تحریک مننژ توأم با محوی کناره‌های پاپی و کنژسیون (پُرخونی) عروق ته چشم مشاهده شد.

بیمار با تشخیص آنسفالیت در بخش عفونی بستری و در بررسی مستقیم مایع مغزی — نخاعی (CSF) در آزمایشگاه میکروب‌شناسی پزشکی بخش عفونی با مشاهده یاخته‌های مخمری کروی و جوانه‌های آنها در اولین نمونه CSF احتمال مننژیت کریپتوکوکی مطرح و اقدام به بررسی با مرکب هندی و کِشت گردید. پس از ۴۸ ساعت کلنی (پرگنه)های خاص کریپتوکوک، شناسایی و بلافاصله درمان سیستمیک با آمفوتریسین B و ۵-فلوئوسیتوزین توأم با تزریق داخل نخاعی آمفوتریسین B دو بار در هر هفته برای بیمار آغاز شد و پس از ۱۰۰ روز بیمار با حال عمومی خوب بیمارستان را ترک نمود.

در دوره درمان، بررسیهای بیشتری در مورد بیمار به عمل آمد. پرتونگاری ریه بیمار به استثناء وجود تصاویر فلزی مربوط به اصابت ترکش، طبیعی بود. در کشت ادرار مجدداً به کریپتوکوک برخورد شد ولی کشتهای خون به منظور پیدا کردن ارتباط جایگزینی کریپتوکوک در مننژ و سیستم ادراری همگی منفی بودند.

از بیمار چندین بار بزل مایع نخاعی به عمل آمد. در اولین نمونه تعداد گویچه‌های سفید ۱۷۵ توأم با اکثریت چند هسته‌ای ها بر تک هسته‌ای ها، قند فوق العاده کم (۳mg/۱۰۰ml) و افزایش متوسط پروتئین (۱۲۰mg/۱۰۰ml) مشاهده شد. در بررسیهای بعدی مایع نخاعی با گذشت زمان و تأثیر درمان به تدریج افزایش قند و جابجایی یاخته‌ای به شکل افزایش لنفوسیت‌ها و افزایش فشار خروجی و تعدادی گویچهٔ سرخ (به رغم پیکوریزاسیون) در مایع نخاعی مشاهده می شد. برش نگاری کامپیوتری (CT scan) مغز فقط اتساع بطنهای مغزی را نشان داد. فشار خون بیمار طبیعی و تب بیمار که در اوایل به ۳۹—۴۰ درجه سانتی‌گراد می‌رسید به کندی و ظرف ۶۰ روز اُفت کرد. اولین سدیمانتاسیون بیمار نیز که ۱۳۷ میلی متر در ساعت بود با گذشت زمان کاهش پیدا کرد و این کاهش از روزهای ۵۰ درمان مشهودتر بود.

آزمون توبرکولین بیمار با ۵ واحد PPD سفتی (اندوراسیون) به قطر ۵ میلی‌لیتر به وجود آورد.

بحث

علائم و نشانه های عفونت کریپتوکوکی سیستم عصبی مرکزی از خیلی جهات شبیه دیگر مننگوآنسفالیت‌ها یا مننژیت‌های مزمن می باشد و در حقیقت می توان آنها را مشابه ضایعه فضاگیری دانست که به آرامی رشد می‌کند و بر حجم خود می افزاید(۱). در ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران هیچ‌گونه علامتی که دال بر گرفتاری سیستم عصبی مرکزی باشد مشاهده نمی شود و بنابراین می توان این گروه از بیماران را خیلی شبیه به بیماران مبتلا به مرحلهٔ اول مننژیت سلی دانست؛ ولی، در اکثر بیماران مجموعه‌ای از علائم گرفتاری مننژها و مغز مشاهده می شود. در مراحل اولیهٔ بیماری سردردهای گهگیر در بیماران وجود دارد ولی با گذشت زمان و پیشرفت پدیده‌های آماسی، سردرد خیلی شدیدتر و مداومتر می شود. سردرد بیماران اکثراً در قسمتهای پیشانی و گیجگاهی و یا پشت کره‌های چشم ذکر شده است. علائم روانی و نورولوژیک در بیش از نصف بیماران و با درجات مختلف شدت و حدت مشاهده می شوند. اختلالات روانی، از افزایش تحریک‌پذیری گرفته تا پسیکوز لتارژی و اغماء، ممکن است مشاهده شوند. اختلالات اعصاب محرکه از درجات مختلف از تغییرات بازتابی گرفته تا فلجهای پیشرفته ممکن است مشاهده شوند. اختلالات اعمال اعصاب جمجمه‌ای از قبیل آفازی، اختلال بینایی و اختلال شنوایی در بیماران مشاهده می شود. گذشته از این مسائل ممکن است که علائم مخچه‌ای و علائم افزایش فشار داخل جمجمه‌ای نیز در بیماران وجود داشته باشند(۲).

نهایتاً می توان نتیجه‌گیری نمود که مننژیت کریپتوکوکی مثال جالبی از مننژیت‌های مزمن است که شروع آن فوق العاده کند و تدریجی است و با گذشت زمان تابلوی بیماری کامل می شود. بیمار ما نیز نمایی کاملاً شبیه به این تابلو را از خود نشان داده بود و علائم برجستهٔ این دوره در حقیقت همان علائم و نشانه‌های تحریک مننژ و اختلالات روانی بوده است.

تشخیص مننژیت کریپتوکوکی با دیده شدن میکرواورگانیسم در مایع مغزی نخاعی و کشت آن و جداسازی آن مسجل می شود. ذکر شده است که در موارد منفی محیطهای کشت را باید چهار تا شش هفته نگاه داشت (۹و۲). ما ۵ میلی لیترمکعب از مایع مغزی نخاعی را سانتریفیوژ کردیم و

سپس رسوب به دست آمده را برای آزمایشهای میکروسکوپی و یا کشت بر روی محیطهای انتخابی تهیه شده در آزمایشگاه میکروب شناسی پزشکی بخش عفونی مورد استفاده قرار دادیم. و در مدت ٤٨ ساعت پس از اولین کشت موفق شدیم که کلنی (پرگنه)های مخصوص کریپتوکوک را مشاهده نماییم. ذکر شده است که در بیش از ۵۰ تا ٦۰ درصد از موارد می‌توان با امتحان مستقیم مایع نخاعی کریپتوکوک‌ها را مشاهده کرد (۳—۸). کشت کریپتوکوک نیز کار ساده‌ای بوده و در مطالعات مختلف حتی تا ۹۰درصد نیز کشت مثبت گزارش گردیده است (۵و٦و۸).

آزمونهای سرم شناسی اکثراً به منظور جستجوی پادگن‌های کریپتوکوکی، از قبیل آزمونهای اگلوتیناسیون (با حساسیت تعیینی ۲۵ الی ٦۰ نانوگرم از پادگن‌های کریپتوکوکی در هر میلی‌لیتر مکعب از مایعات بدن) (۱۳—۱۵) و با دقت ۹۰درصد (۱٦)؛ آزمون ثبوت مکمل (با حساسیت ۱۰۰٪) و با دقت ۳۲٪ برای مایع نخاعی و ۳٦٪ برای سرم(۱۷)؛ آزمون ELISA (با حساسیت تعیینی ٦/۲۵ نانوگرم پادگن در میلی‌لیتر)(۱۸) ابداع و به کار گرفته شده‌اند ولی آزمونهای ایمیونوفلورسان برای این عفونت آزمونهای مناسبی نبوده‌اند (۲۰). به دلیل موفقیت در کشت میکروارگانیسم و انجام آزمونهای تعیین کننده بر روی آن، در مورد بیمار ما انجام این گونه آزمایشها لازم نشد. تنها برای بررسی وضعیت پادتن اختصاصی از آزمون ثبوت مکمل استفاده شد.

همان طور که ذکر شد یکی از مخازن ویروسی این عفونت کبوتران، فضولات و در نتیجه لانه‌های محل زندگی و توقف آنهاست ولی، در اینکه منبع و منشاء عفونت باشند به دلایل زیر تردید است.

۱) مدت زنده ماندن کریپتوکوک در خاک زیاد نیست زیرا میکروارگانیسم‌های موجود در خاک رشد آن را متوقف می‌کنند و باعث نابودی‌اش می شوند (۲۱و۲۲)؛

۲) در پوست بعضی از میوه‌ها به وجود کریپتوکوک پی برده شده است (۲۱)؛

۳) با انجام آزمون پوستی کریپتوکوکین در کبوتربازان اغلب مصونیت تأخیری یاخته‌ای دیده می شود(۱) و بیمار ما هم بعد از اینکه قدرت بازگویی مطالب را پیدا کرد اعتراف نمود که کبوتربازبوده است؛

٤) با توجه به سروتیپ‌های ذکر شده A, B, C, D. اغلب بین عوامل بیماریزا و نمونه‌های به دست آمده از کبوتران عدم هماهنگی سروتیپی دیده شده است.

مکانیسم‌های دفاعی ضدکریپتوکوکی در بدن میزبان فوق‌العاده قوی می باشند. مطالعات تجربی روی موشها نشان می دهد که در جریان حملهٔ اولیه نوتروفیل‌ها به طرف کریپتوکوک، تعداد زیادی از کریپتوکوک‌ها نابود می شود و با تکامل واکنش آماسی به تدریج نوتروفیل‌ها جای خود را به مونوسیت‌ها می دهند(۱۰). نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های انسان نیز قدرتی مشابه از خود نشان می دهند و معمولاً با استفاده از مکانیسم‌های آنزیمی داخل یاخته‌ای، بخصوص سیستم میلوپراکسیداز، و وجود پروتئین‌های کاتیونیک کریپتوکوک‌ها را فاگوسیته (خورده) و نابود می سازند (۱۱و۱۲).

در مطالعات انجام شده روی حیوانات معلوم شده است که لنفوسیت‌های تحریک شده نقش عمده‌تر و اصلی تری دارند و در نتیجه تحریک شدن آنها ماکروفاژ (درشتخوار)ها نیز تحریک می شوند و فاگوسیتوز (بیگانه خواری) کریپتوکوک‌ها آغاز می شود(۱۲). از بین بردن تیموس نیز در حیوانات منجر به محدودیت قدرت دفاعی می شود (۲۳و۲٤) و پیوند مجدد آن به مکانیسم‌های دفاعی حیوان قدرت بیشتری می بخشد(۲۵). به علاوه لنفوسیت‌های کُشنده —به تنهایی یا به کمک پادتنهای ضد کریپتوکوکی— در از بین بردن کریپتوکوک‌ها قدرت مستقلی دارند(۲٦). در عین حال خود کریپتوکوک نیز با چند مکانیسم من جمله تحریک لنفوسیت‌های سوپرسور (سرکوبگر) و ترشح مواد ممانعت کننده از فاگوسیتوز ماکروفاژی قوای دفاعی بدن میزبان را تحت تأثیر قرار می دهند (۲۷و۲۸)؛ و باز خود کریپتوکوک‌ها قدرت فعال سازی کمپلمان (مکمل) از مسیر آلترناتیو (دیگر) را دارند و نتیجتاً تولید جزءِ C5a را می‌کنند که روی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌های انسان اثری کموتاکسیک دارد (۲۹و۳۰).

آنچه از این قسمت بحث می توان نتیجه‌گیری نمود در واقع در برگیرندهٔ کلیهٔ مسائل ایمیونولوژیک روز بوده و از تداخل عمل اجزای سیستم ایمیونولوژیک در مکانیسم‌های انفلاماتوار (التهابی) مربوط به عفونت کریپتوکوکی حکایت می‌کند. بررسی کامل این مکانیسم‌ها محتاج وجود آزمایشگاههای کاملاً پیشرفته و استاندارد شده و تکنولوژی پرخرجی می باشد که ما کمتر بدان دسترسی داشتیم ولی در عین حال تا جایی که مقدور بود بیمار خود را از نظر ایمنی شناسی مورد بررسی قرار دادیم.

پروتئین‌های خون بیمار ۵/٦ گرم بودند که از این مقدار ٤/۳ گرم آلبومین بود. بررسی کمّی مصونیت هومورال به شکل الکتروفورز ایمیونوگلوبولین‌های بیمار نشاندهندهٔ مقادیر طبیعی IgA,IgM,IgG بودند. به منظور بررسی مصونیت هومورال اختصاصی در مقابل کریپتوکوک، آزمون ثبوت مکمل در آزمایشگاه میکروب شناسی پزشکی بخش عفونی انتخاب شد. به همان ترتیب که در قسمت تشخیص بدان اشاره شد آزمون ثبوت مکمل در تلاش به منظور بازشناسی پادگن‌های کریپتوکوکی در نمونه‌های کلینیک از مدتها قبل مورد استفاده قرار گرفته و ارزش خود را نشانداده است؛ ولی، در کلیه گزارشهای دیگر از این آزمون به منظور جستجوی پادگن‌های میکرواورگانیسم استفاده شده و کمتر در گزارشهای دیگر به استفاده از این آزمون به منظور عیارزدن و بررسی پادتن‌های ضد کریپتوکوکی اشاره شده است. شاید علت این امر مربوط به ساختمان پادگنی متنوع و در نتیجه آن پیدایش پادتن‌های مختلف در خون بیمار بوده باشد. با در نظر گرفتن این اصل تنوع پادگنی سطح کریپتوکوک، پس از اقدامات تکنیکی مقدماتی بر روی سرم بیمار و مایع مغزی نخاعی او آزمون ثبوت مکمل — هم برای کریپتوکوک و هم

برای کاندیدا البیکانس — را انجام دادیم. در این آزمایش مشاهده شد که فقط در سرم بیمار نسبت به کریپتوکوک عیاری معادل $\frac{1}{8}$ وجود دارد، در حالی که نه در مایع نخاع و نه نسبت به کاندیدا پادتنی وجود ندارد و با استفاده از 2ME نشانداده شد که کلیه این عیار مربوط به IgG است و IgM در آن دخالت ندارد.

به منظور بررسی مصونیت یاخته‌ای (CMI) اقدام به آزمون توبرکولین شد. آزمون توبرکولین بیمار با دو واحد PPD انستیتو پاستور ایران منفی بود و پس از تزریق PPD پنج واحدی اندوراسیونی (سفتی) معادل ۵ میلیمتر از خود نشان داد. شمارش لنفوسیت‌های T و B نیز از بیمار به عمل آمد و معلوم شد که در عین حالی که لنفوسیت‌های B تعداد و درصد طبیعی داشتند لنفوسیت‌های T کاهش درصدی به میزان $\frac{2}{3}$ حد طبیعی از خود نشان دادند.

مراجع

1. Mandell D, Bennet JE: Principles and practice of infectious diseases. 2nd ed. 1979
2. Paul D, Hoeprich: Infectious diseases. 3rd ed. 1983
3. Beeson PB: Cryptococcal meningitis of nearly sixteen years duration. Arch Intern Med 89: 797, 1952
4. Baidschadler DD, Bennet JE: Serology of human cryptococcosis. Ann Intern Med 69: 45, 1968
5. Butter WT, Alling WD, Spickard et al: Diagnostic and prognostic Value of Clinical and laboratory findings in cryptococcal meningitis. N Eng J Med 270: 59, 1964
6. Dewytt CN, Dickson PL, Holt JW: Cryptococcal meningitis: A review of 32 years experience. J Neurol Sci 53: 283, 1982
7. Gordon MA, Lapa EW: Elimination of rheumatic factor in the latex test for the cryptococcosis. Am J Clin Pathol 60: 488, 1974
8. Sarosi GA, Parker JD, Doto IL et al: Amphotericin B in cryptococcal meningitis: Long — term results of treatment. Ann Intern Med 71: 1709, 1978
9. Sabetta JR: Cryptococcal infection of the central nervous system. Medical Clinics of North America 69(2), 1985
10. Gadebush HH: Mechanisms of negative and aquired resistance to infections with cryptococcus neoformance. CRC Crit Revi Microbiol 1: 311, 1972
11. Diamond RD, Root RK, Bennet JE: Factors influencing killing of Cryptococcus neoformance by human leukocytes in vitro. J Infect Dis 125: 367, 1972
12. Lehrer RI, Ladra KM: Fungicidal components of mammalian granulocytes active against Cryptococcus neoformance. J Infect Dis 136: 96, 1977
13. Bennet JE, Baily JW: Control for rheumatoid factor the Latex test for cryptococcosis. Am J Clin Path 56: 560, 1971
14. Kaufman CA, Bergman AG, Severance RJ et al: Detection of cryptococcal antigen: Comparision of two Latex agglutination tests. Am J of Cli Pathol 75: 106, 1981
15. Prevost E: Commercial cryptococcal Latex Kit: Clinical evaluation in a medical centre hospital. J Clin Microbiol 8: 529, 1978
16. Snow SM: Cryptococcal meningitis: Diagnostic Value of cryptococcal antigen in cereberospinal fluid. Arch Intern Med 135: 1155, 1975
17. Bennet JE, Tynes BS: Detection of cryptococcal polysaccharide in sera and spinal fluid value in diagnosis and prognosis. Trans Associ Am physicians 77: 145, 1964
18. Scott EN, Muchmore HG, Felton FG: Comparison of enzyme immunoassay and Latex agglutination methods for detection of Cryptococcus neoformans antigen. Am J Clin Pathol 73: 790, 1980
19. Diamond RE, Bennet JE: Prognostic factors in cryptococcal meningitis: A study in III cases. Ann Intern Med 80: 176, 1974

20.Kaufman L, Blumer S: Value and interpretations of serological tests for the diagnosis of cryptococcosis. Appl Microbiol 16: 190, 1968
21.Littman ML, Walter JE: Cryptococcosis, current status, Am J of Med 45: 922, 1966
22.Ruiz A, Neilson JB, Blumer GS: Control of Cryptococcus neoformance in nature by biotic factors. Sabouraudia 20:21, 1978
23.Cauley LK, Murphy J W: Response of congenitally atypic mice (nude) and phenotypically normal mice to Cryptococcus neoformance infections. Infect Immun 23: 644, 1979
24.Graybill JR, Mitchell L, Drutz DJ: Host defence in cryptococcosis: III Protection of nude mice by thymus transplantation. J Infect Dis 140: 546, 1979
25.Lim TS, Murphy JW: Transfere of immunity to cryptococcosis by T.enriched splenic lymphocytes from cryptococcus Neoformance sensitized mice. Infect Immun 30: 5, 1980
26.Murphy J W, McDaniel Do: In vitro reactivity of natural killer (NK) cells against Cryptococcus neoformance. J Immunol 128: 1577, 1982
27.Murphy JW, Moorhead JW: Regulation of cell mediated immunity in cryptococcosis: I: Induction of specific afferent T suppressor cells by cryptococcal antigen. J Immunol 128: 276, 1982
28.Morgan MA, Blackstock RA, Blumer GS, Hall NK:Modification of macrophage phagocytosis in murine cryptococcosis. Infect Immun 40: 493, 1983
29.Laxalt KA, Kozel TR: Chemotaxigenesis and activation of the alternative complement pathway by encapsulated and non — encapsulated Cryptococcus neoformance. Infect Immunol 26: 435, 1979
30.Diamond RD, Erickson NF: III: Chemotaxis of human neutrophils and monocytes induced by Cryptococcus neoformance. Infect Immunol 38: 380, 1982
31.Chrestie AB: Acute bacterial or pyogenic meningitis,in Infectious Diseases, 3rd eds 1980, p638
32.The deep mycosis Cryptococcus in Harrison's Principles of Internal Medicine. 10th eds 1983, p1056