

# Vyšetření likvoru u pacientů s mozkovou kryptokokózou - kasuistiky pacientů

**Z. Čermáková, J. Gottwaldová, M.Dastych, I.Kocmanová**

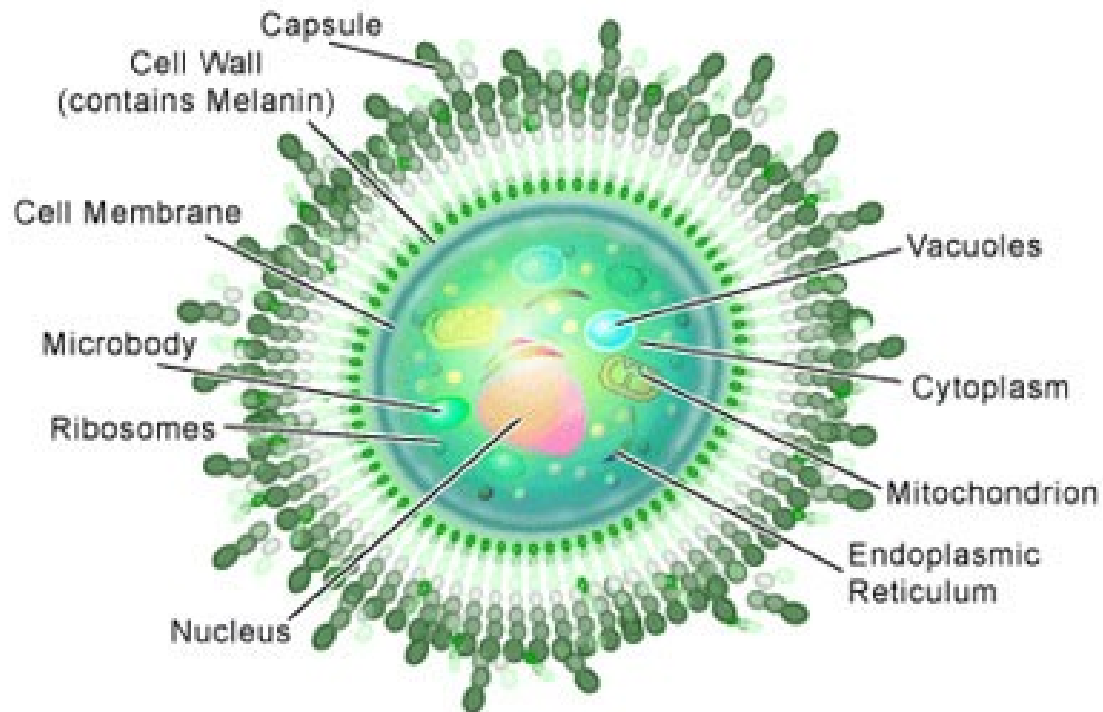
Oddělení klinické biochemie FN Brno

Oddělení klinické mikrobiologie FN Brno

# Cryptococcus neoformans

- Houba kvasinkovitého typu
- Mikroorganismus znám více než 100 let
- Izolován z broskvového džusu
- Objeven v kožní lézi pacientky → odhalen jeho patogenní potenciál
- Popsáno více než 50 druhů
- Patogenní druhy:
  - cryptococcus neoformans
  - cryptococcus gatii

# Cryptococcus neoformans



[www.scq.ubc.ca/.../2006/08/neoformans2.jpg](http://www.scq.ubc.ca/.../2006/08/neoformans2.jpg)

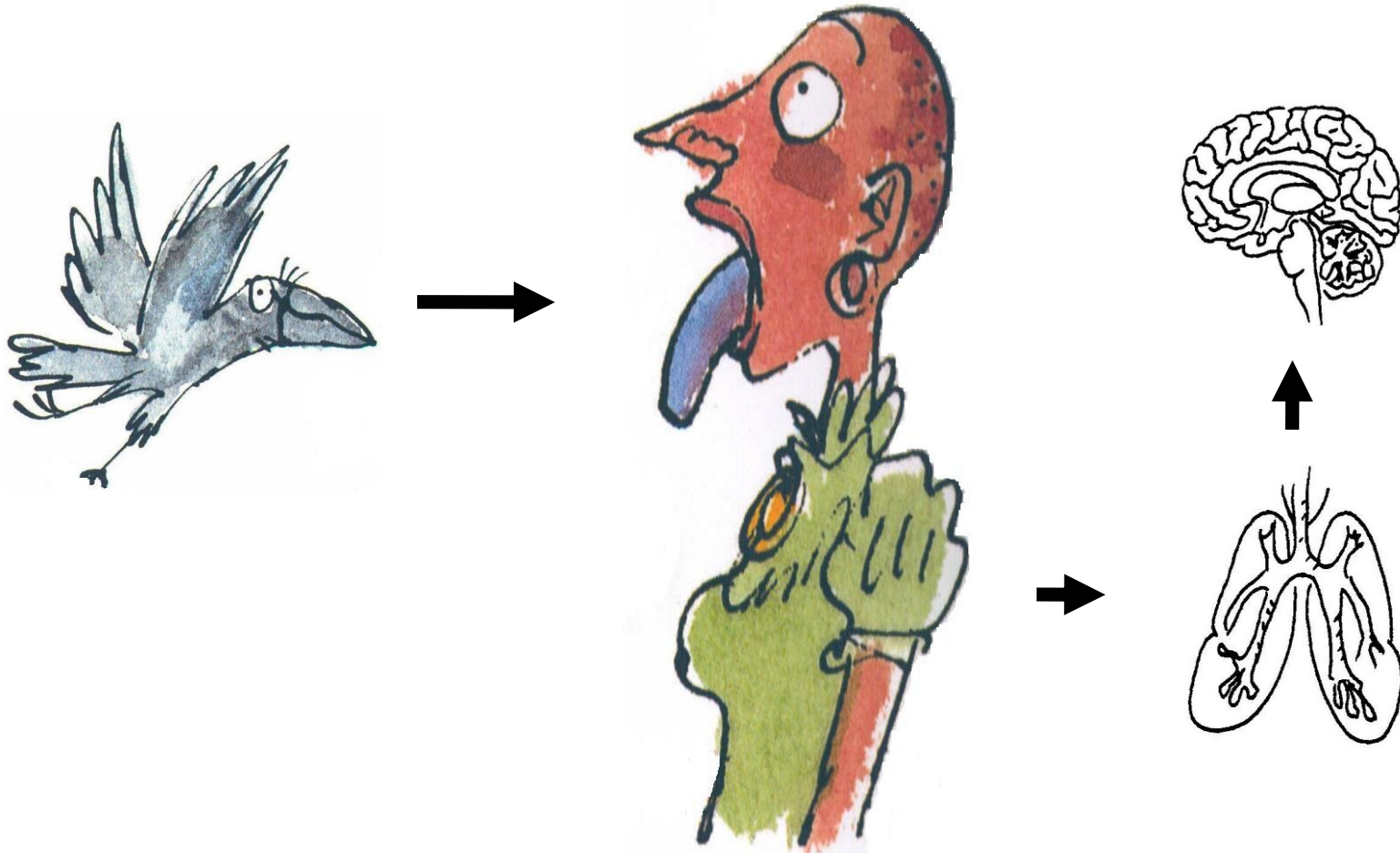
# Hostitelská odpověď

- **Virulence pravděpodobně hraje relativně malou roli ve výsledku infekce**
- **Rozhodujícím faktorem je imunitní stav hostitele**
  - **Neškodná kolonizace dýchacích cest a asymptomatická nákaza u laboratorních pracovníků**
  - **Nejvážnější infekce se obvykle vyvíjí u pacientů s poruchou buněčné imunity**
    - Například pacienti s AIDS, pacienti po transplantaci, pacienti, kteří podstupují léčbu kortikosteroidy

# Výskyt

- **Cryptococcus neoformans**
  - Celosvětově v pásmech s mírným klimatem
  - Rezervoárem je trus holubů a domácích i divoce žijících ptáků, ptačí hnízda
  - V trusu výhodné podmínky → utilizace nízkomolekulárních dusíkatých látek (kreatinin), možnost přežívání několik let
  - Způsobuje většinu kryptokokových infekcí u imunokompromitovaných pacientů, včetně pacientů nakažených virem HIV
- **Cryptococcus gattii**
  - Hlavně v tropických a subtropických oblastech, vyskytuje se kolem některých druhů eukalyptů
  - Zřídka nakazí osoby s infekcí HIV, pacienti jsou obvykle imunokompetentní, reagují pomalu na léčbu, hrozí trvalé poškození mozku

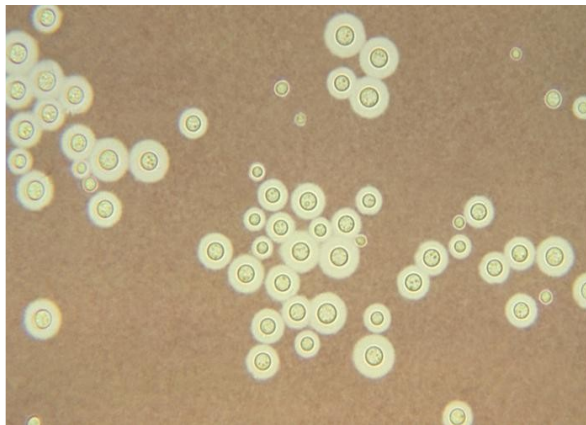
# Patogeneze 1/2



# Patogeneze 2/2

⊕ T-lymfocyty → produkce cytokinů → aktivace makrofágů a neutrofilů

⊖ Usnadnění hematogenního rozsevu



→ snížená produkce cytokinů (pokročilá HIV infekce)

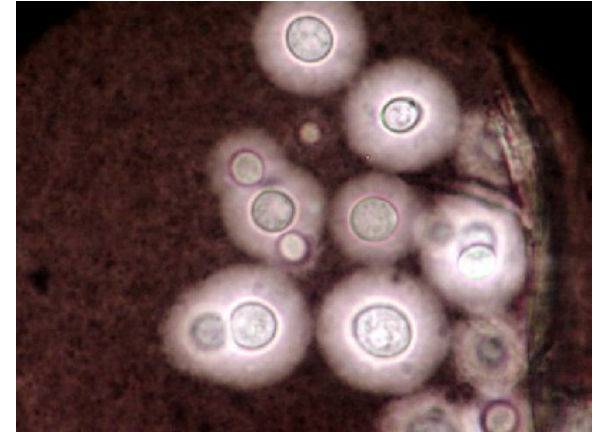
→ brždění fagocytózy (polysacharidové pouzdro)

⊖ Mozkomíšní mok = snížená hladina komplementu a imunoglobulinů  
→ optimální růstové médium

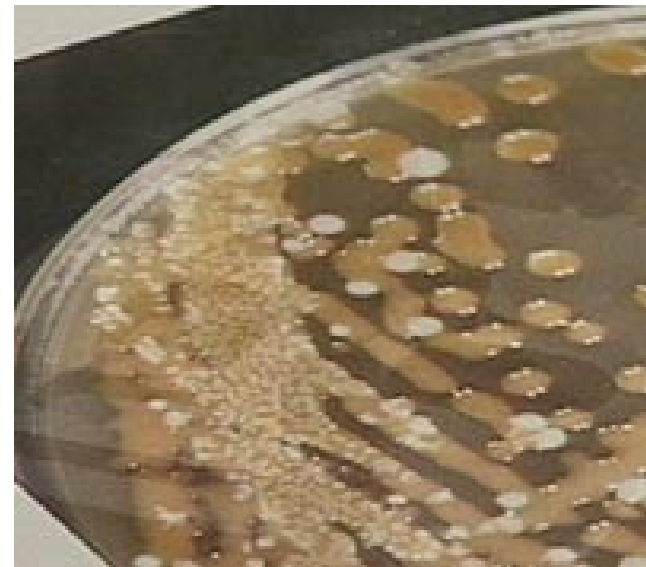


# Laboratorní diagnostika

- **Přímá mikroskopie**
- **Kultivace likvoru na kvasinky (Sabouradův agar)**
  - **dourčení mikroskopické + biochemické**
- **Latexová aglutinace na průkaz kapsulárního antigenu v likvoru**
- **DNA diagnostika**



[www.syadh.com/vb/t50872.html](http://www.syadh.com/vb/t50872.html)





# Antimykotická léčba

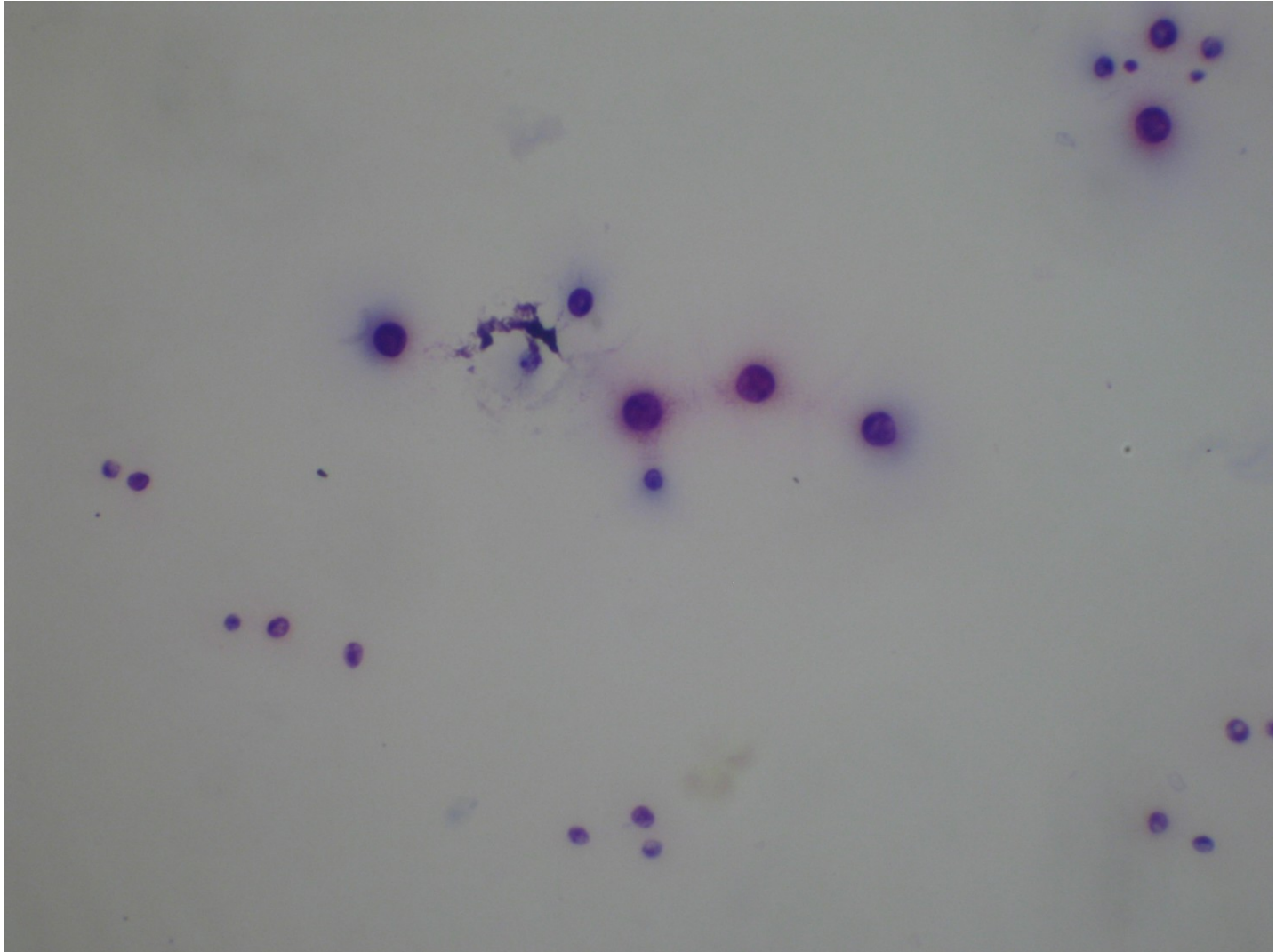
- **Mechanismus účinku – interference se syntézou ergosterolu v buněčné stěně**
- **Polyeny**
  - **Amphotericin-B –i.v. podání**
    - **toxicita – nefrotoxicita, porušení rovnováhy iontů**
- **Azoly**
  - **Triazoly (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol)**
    - **hlavní výhodou je především vysoká bezpečnost a minimální riziko interakcí**
    - **dostupný jak v perorální, tak v intravenózní formě**

# Pacient č.1

<b>Pohlaví, věk:</b>	muž, 43 let
<b>RA:</b>	bezvýznamná
<b>OA:</b>	opakované kožní mykózy dle dokumentace opakované respirační infekty
<b>FA:</b>	bez trvalé medikace
<b>Nynější onemocnění:</b>	vyšetřen na neurologii pro asi týden trvající stupňující se cefaleu, vertigo a světloplachost - hospitalizaci odmítnul po 4 dnech se pro další progresi stavu nakonec k hospitalizaci dostavil
<b>Obj.:</b>	opozice šíje +4, Lassegue 70°, bez ložiskového neurol. nálezu.
<b>Lab.:</b>	Leu 3.12, Tr 109, HGB 111, CRP 1.5

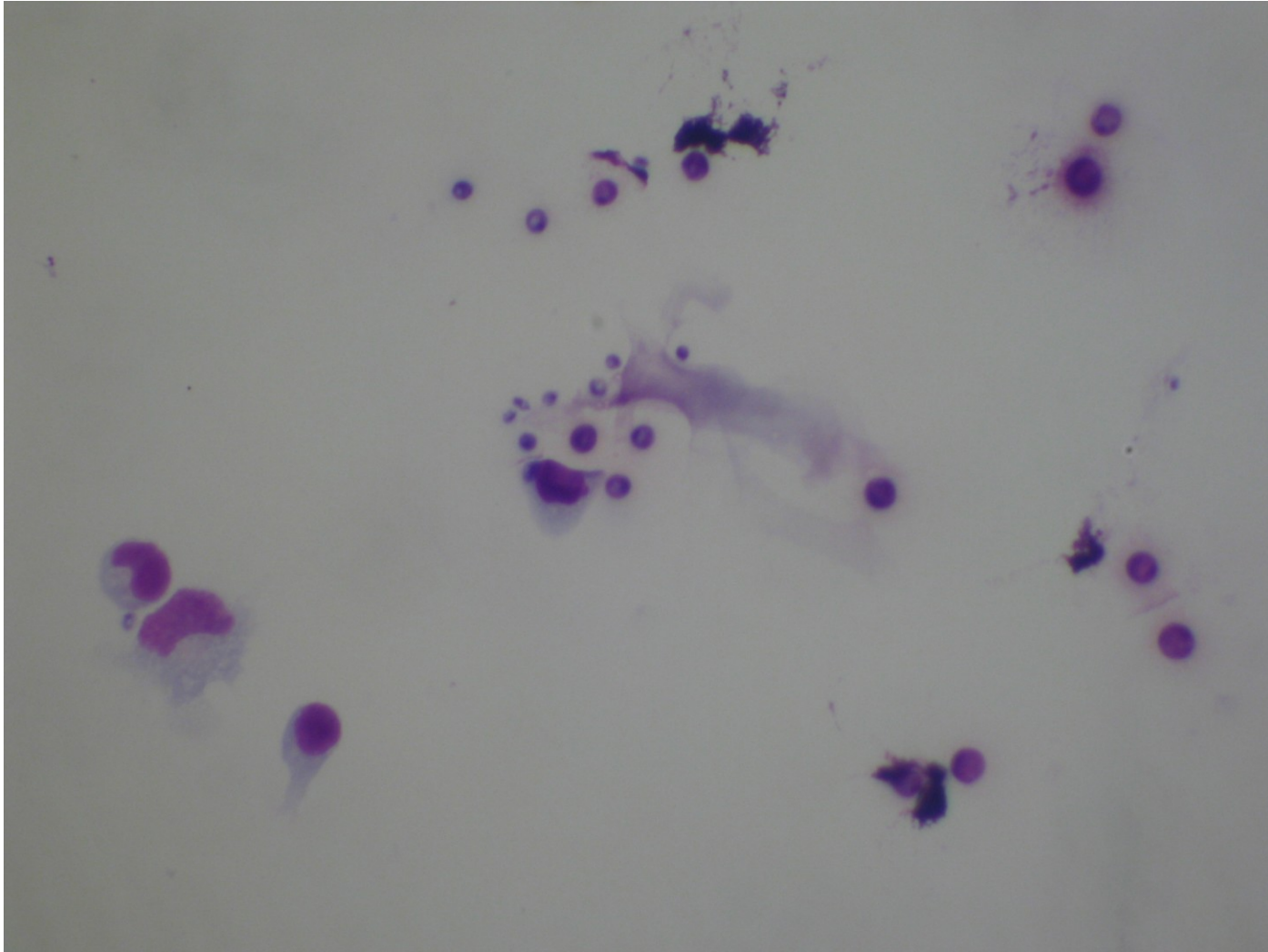


# Kvalitativní cytologie



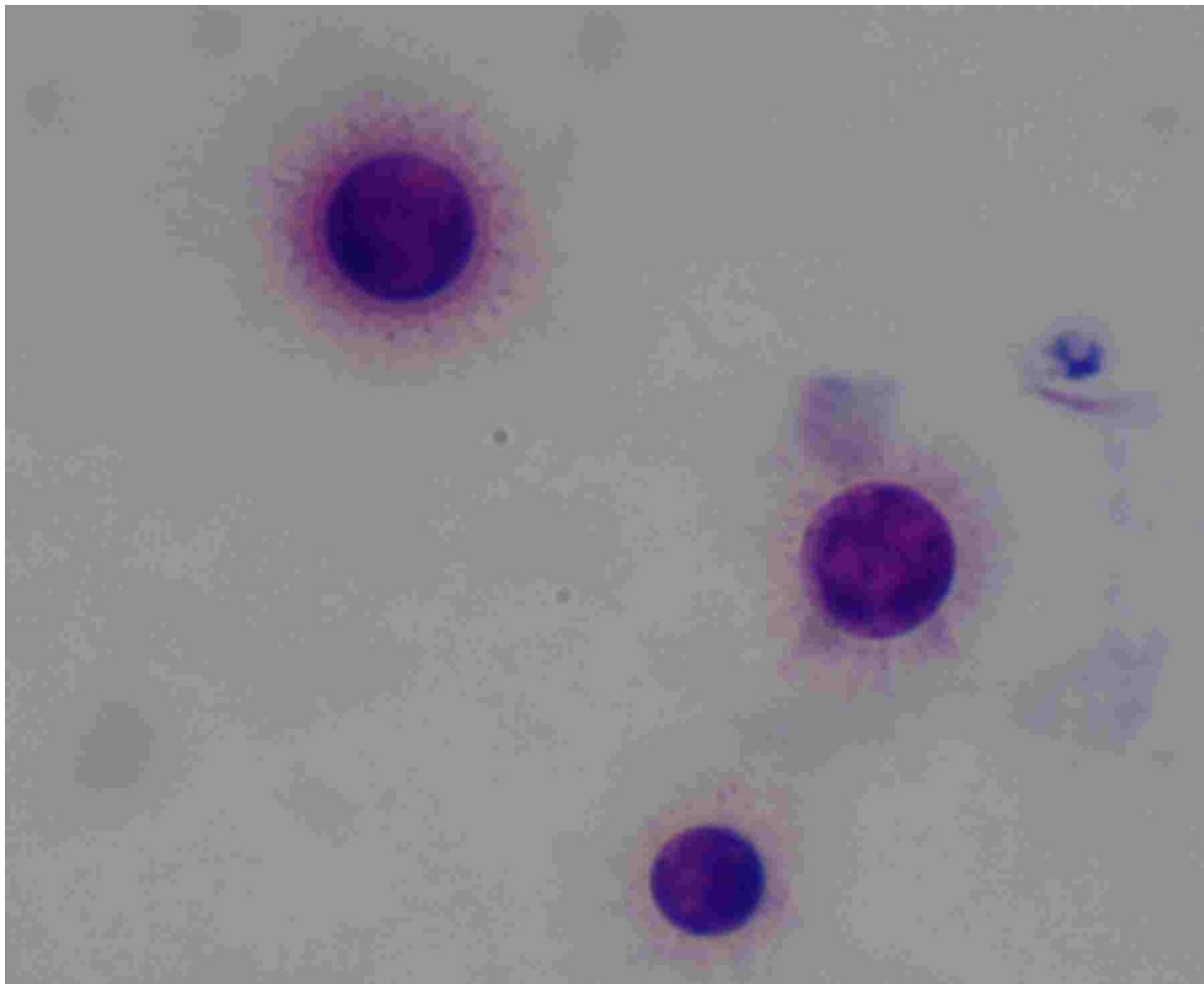
Zvětšení 400x

# Kvalitativní cytologie



Zvětšení 400x

# Kvalitativní cytologie



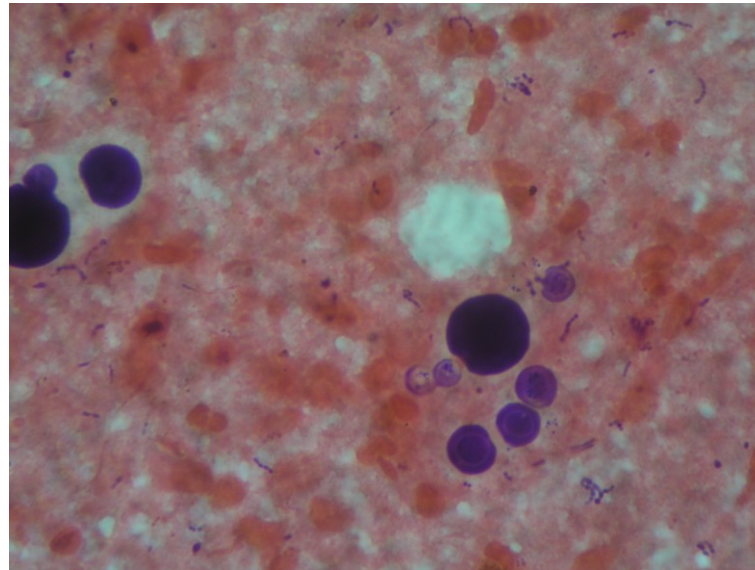
Zvětšení 1000x

# Další vyšetření

- **Kultivace likvoru na kvasinky → masivní průkaz *Cryptococcus neoformans***
- **Průkaz antigenu latexovou aglutinací - pozitivní**
  
- **Protilátky proti HIV – pozitivní**
- **KO – pancytopenie**
- **Výrazný pokles CD4+ lymfocytů**
- **RTG S+P normální nález**
- **CT mozku bez patologie**
- **MR mozku – bez patologie**

# Průběh hospitalizace

- Zahájení antimykotické a antiretrovirové terapie
- Přechodné stavy zmatenosti
- Poruchy zraku, postupně ztráta zraku
- Poruchy vědomí
- Překlad na JIP
- 12.den hospitalizace náhle asystolie, zahájena resuscitace, bez efektu, exitus letalis



*C. neoformans* (plíce z pitvy), barveno dle Grama



## Pacient č.2

<b>Pohlaví, věk:</b>	muž, 58 let
<b>RA:</b>	otec a dva sourozenci maligní onemocnění
<b>OA:</b>	Hypertenze
<b>FA:</b>	Zorem
<b>Nynější onemocnění:</b>	opakovaná hospitalizace pro časný relaps febrilie a cefaley po přeléčené serózní meningoencefalitidě, etiologické agens neurčeno
<b>Subj:</b>	výrazné bolesti hlavy
<b>Obj:</b>	bez ložiskového neurologického nálezu, ameningeální
<b>Lab.:</b>	CRP 17,2 mg/l, Leu 11.0, Tr 196, HGB 149

# Průběh hospitalizace

- **1. Odběr lumbální punkce:**
  - v likvoru známky serózního zánětu
    - terapie antiedematozní, podpůrná, ATB, aciklovir
  - Nadále horšení klinického stavu → překlad na JIP
- **2. Odběr lumbální punkce:**
  - mikroskopicky susp. přítomnost kryptokoka
  - kultivačně negativní
  - průkaz antigenu pozitivní
    - Terapie Amfotericin B, fluconazol parenterálně

██████████  
KICH 1 (tel.2274)

1311

PP 2274

Narozen(a) 27/02/1952

72100034/

Diagnosa...G03.9

3717/16

Komentář...

Rodné číslo. ██████████

Výška... 0

Pojišťovna...111

Hmotnost 0.0

Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení
650 Makro p.před cen	čirý, bezbarvý	-		
651 Makro p.po cent.	čirý, bezbarvý	-		
652 Hemogl.před cent	negativní	(		
653 Hemogl.po centr	negativní	(		
656 CSF-mononukleáry	118.0 /lul	(	0.0... 3.0	VH (...).<x
657 CSF-polynukleáry	7.0 /lul	(	0.0... 0.3	H (...).x
658 CSF-erytrocyty	0.3 /lul	(		
660 CSF-lymfocyty	85 %	(		
661 CSF-monocyty	10 %	(		
662 CSF-granulocyty	5 %	(		
663 CSF-erytrocyty	0	(		
664 CSF-plasmocyty	0 %	(		
665 CSF-makrofágy	0 %	(		
666 CSF-epitelie	0	(		
667 CSF-nádorové bb.	0	(		
668 CSF-erytrofágy	0 %	(		
669 CSF-siderofágy	0 %	(		
670 ZÁVĚR CYT.KVAL:	Zánět s přítomností	granulocyt	Vhodná kontrola.	
671 Hodnotil:	doc.MUDr. Štourač Ph.D			
701 CSF-Bílkovina c.	1.23 g/l	(	0.15... 0.45	H (...).x
702 CSF-Albumin	834.0 mg/l	(	120.0... 300.0	VH (...).<x
703 CSF-IgG	102.00 mg/l	(	12.00... 40.00	VH (...).<x
704 CSF-IgM	9.60 mg/l	(	0.20... 2.50	VH (...).<x
705 CSF-IgA	13.20 mg/l	(	0.20... 3.00	VH (...).<x
207 CSF-Glukosa	2.4 mmol/l	(	2.2... 3.9	(x..)
713 Q-ALBUMIN	23.9	(	2.5... 8.0	VH (...).<x
714 Hodnocení Q-ALB.	střední porucha	(		
715 Loc.IgG	neprokázáno	(		
716 Loc.Ig G relat.	0.00 %	(		
717 Loc.IgM	0.77 mg/l	(		
718 Loc. IgM relat.	8.01 %	(		
719 Loc.IgA	neprokázáno	(		
720 Loc.IgA relat.	0.00 %	(		
734 S-Olig. pásy	1 počet	(	0... 1	(..x)
733 CSF-Olig.pásy	3 počet	(	0... 1	H (...).x
735 Hodnocení OP	větší počet oligokl.pásů v likvoru než v séru svědčí pro systémovou a navíc lok. syntézu IgG v CSF - typ 3			
18 S/P-Albumin	34.9 g/l	(	34.0... 48.0	(x..)
352 S/P-IgG	5.91 g/l	(	7.00... 16.00	L x(...)
353 S/P-IgM	0.84 g/l	(	0.40... 2.30	(.x.)
351 S/P-IgA	1.20 g/l	(	0.70... 4.00	(x..)
2000 Schválil:	MUDr. Čermáková			

\*\*\*\*\*

VÝSLEDKY PROŠLY ANALYTICKOU A ELEKTRONICKOU KONTROLOU

VYDAL: Sklenářová

↓

██████████  
KICH JIP (tel.2168)

1331

PP 2168

Narozen(a) 27/02/1952  
Diagnosa...G03.9  
Komentář...

Rodné číslo... ██████████  
Pojišťovna...111

72100033/  
3591/31  
Výška... 0  
Hmotnost 0.0

Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení
650 Makro p.před cen	mírně zkalený -			
651 Makro p.po cent.	čirý, bezbarvý - bílý sed.,			
652 Hemogl.před cent	+-			
653 Hemogl.po centr	negativní			
656 CSF-mononukleáry	7.0 /lul		0.0... 3.0	H (... )x
657 CSF-polynukleáry	0.3 /lul		0.0... 0.3	(..x)
658 CSF-erytrocyty	5.0 /lul			
660 CSF-lymfocyty	ojedinělé			
661 CSF-monocyty	ojedinělé			
662 CSF-granulocyty	ojedinělé			
663 CSF-erytrocyty	ojedinělé			
664 CSF-plasmocyty	0 %			
665 CSF-makrofágy	přítomny			
666 CSF-epitelie	0			
667 CSF-nádorové bb.	0			
668 CSF-erytrofágy	0 %			
669 CSF-siderofágy	0 %			
670 ZÁVĚR CYT.KVAL:	Serózní zánět.-			
701 CSF-Bílkovina c.	0.79 g/l		0.15... 0.45	H (... )x
702 CSF-Albumin	390.0 mg/l		120.0... 300.0	H (... )x
703 CSF-IgG	64.20 mg/l		12.00... 40.00	H (... )x
704 CSF-IgM	2.74 mg/l		0.20... 2.50	H (... )x
705 CSF-IgA	6.26 mg/l		0.20... 3.00	VH (... )<x
207 CSF-Glukosa	1.0 mmol/l		2.2... 3.9	L x(...)
215 CSF-Laktát	8.1 mmol/l		1.1... 2.4	VH (... )<x
713 Q-ALBUMIN	9.1		2.5... 8.0	H (... )x
714 Hodnocení Q-ALB.	lehká porucha			
715 Loc.IgG	19.27 mg/l			
716 Loc.Ig G relat.	30.02 %			
717 Loc.IgM	neprokázáno			
718 Loc. IgM relat.	0.00 %			
719 Loc.IgA	0.08 mg/l			
720 Loc.IgA relat.	1.26 %			
734 S-Olig. pásy	2 počet		0... 1	H (... )x
733 CSF-Olig.pásy	8 počet		0... 1	H (... )x
735 Hodnocení OP	větší počet oligokl.pásů v likvoru než v séru svědčí pro systémovou a navíc lok. syntézu IgG v CSF - typ 3			
18 S/P-Albumin	42.8 g/l		34.0... 48.0	(.x.)
352 S/P-IgG	6.35 g/l		7.00... 16.00	L x(...)
353 S/P-IgM	1.38 g/l		0.40... 2.30	(.x.)
351 S/P-IgA	1.28 g/l		0.70... 4.00	(x..)
2000 Schválil:	MUDr. Čermáková			

Kulovité útvary-1700/lul - susp. kryptokok - dop. ověřit kultivačně i serologicky na OKM, hláš. dr Freibergové

dle sdělení OKM - průkaz kryptokoka pozitivní

↓  
Materiál číslo 3515 ze dne 21/06/2010-13:46

FN Brno OKB-PMDV 02/11-11:  
telefon : 53223 3168

1311

██████████  
KICH 1 (tel.2274)

PP 2274

Narozen(a) 27/02/1952

72100034/  
3515/21

Diagnosa...G03.9

Rodné číslo. ██████████  
Pojišťovna...111

Výška... 0  
Hmotnost 0.0

Komentář...

Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení
650 Makro p.před cen	čirý, bezbarvý	-		
651 Makro p.po cent.	čirý, bezbarvý	-		
652 Hemogl.před cent	+-	(		
653 Hemogl.po centr	negativní	(		
656 CSF-mononukleáry	11.6 /ul	(	0.0... 3.0	H (... )x
657 CSF-polynukleáry	0.0 /ul	(	0.0... 0.3	(x..)
658 CSF-erytrocyty	16.0 /ul	(		
660 CSF-lymfocyty	ojedinělé	(		
661 CSF-monocyty	ojedinělé	(		
662 CSF-granulocyty	0 %	(		
663 CSF-erytrocyty	ojedinělé	(		
664 CSF-plasmocyty	0 %	(		
665 CSF-makrofágy	ojedinělé	(		
666 CSF-epitelie	0	(		
667 CSF-nádorové bb.	0	(		
668 CSF-erytrofágy	0 %	(		
669 CSF-siderofágy	0 %	(		
670 ZÁVĚR CYT.KVAL:	Serózní zánět.-			
701 CSF-Bílkovina c.	0.88 g/l	(	0.15... 0.45	H (... )x
207 CSF-Glukosa	1.2 mmol/l	(	2.2... 3.9	L x(...)
215 CSF-Laktát	10.1 mmol/l	(	1.1... 2.4	VH (... ).<x
2000 Schválil:	MUDr. Čermáková			

Asi 250 kulovitých útvarů/ul - susp. kryptokok - dop. kultivační a serologické ověření na OKM

\* \* \* \* \*

VÝSLEDKY PROŠLY ANALYTICKOU A ELEKTRONICKOU KONTROLOU

VYDAL: Sklenářová

↓



↓  
Materiál číslo 3616 ze dne 26/07/2010-11:06

FN Brno OKB-PMDV 02/11-11:  
telefon : 53223 3168

████████████████████

1331

KICH JIP (tel.2168)

PP 2168

Narozen(a) 27/02/1952

72100033/

Diagnosa...G03.9

3616/26

Komentář...

Rodné číslo... ██████████

Výška... 0

Pojišťovna...111

Hmotnost 0.0

Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení
650 Makro p.před cen	čirý, bezbarvý	-		
651 Makro p.po cent.	čirý, bezbarvý	-		
652 Hemogl.před cent	+-	(		
653 Hemogl.po centr	negativní	(		
656 CSF-mononukleáry	0.0 /lul	(	0.0... 3.0	(x..)
657 CSF-polynukleáry	0.0 /lul	(	0.0... 0.3	(x..)
658 CSF-erytrocyty	0.0 /lul	(		
660 CSF-lymfocyty	ojedinělé	(		
661 CSF-monocyty	ojedinělé	(		
662 CSF-granulocyty	0 %	(		
663 CSF-erytrocyty	0	(		
664 CSF-plasmocyty	0 %	(		
665 CSF-makrofágy	0 %	(		
666 CSF-epitelie	0	(		
667 CSF-nádorové bb.	0	(		
668 CSF-erytrofágy	0 %	(		
669 CSF-siderofágy	0 %	(		
670 ZÁVĚR CYT.KVAL:	Serózní zánět.-			
671 Hodnotil:	doc.MUDr Štourač Ph.D			
701 CSF-Bílkovina c.	0.92 g/l	(	0.15... 0.45	H (... )x
207 CSF-Glukosa	1.7 mmol/l	(	2.2... 3.9	L x(...)
215 CSF-Laktát	6.8 mmol/l	(	1.1... 2.4	VH (... ).<x
2000 Schválil:	MUDr. Čermáková			

suspekt. přítomnost kryptokoku počet 11 v 1 mikrolitru

\*\*\*\*\*

VÝSLEDKY PROŠLY ANALYTICKOU A ELEKTRONICKOU KONTROLOU

VYDAL: Sklenářová

↑

1311

KICH 1 (tel.2274)

PP 2274

Narozen(a) 27/02/1952

72100034/

Diagnosa...G03.9

3552/17

Komentář...

Rodné číslo. [REDACTED]

Výška... 0

Pojišťovna...111

Hmotnost 0.0

Název vyšetření	Výsledek	Jednotky	Referenční interval	Hodnocení
650 Makro p.před cen	čirý, bezbarvý	-		
651 Makro p.po cent.	čirý, bezbarvý	- velmi jemný, bílý sed.		
652 Hemogl.před cent	+-	(		
653 Hemogl.po centr	negativní	(		
656 CSF-mononukleáry	15.0 /lul	(	0.0... 3.0	H (...)
657 CSF-polynukleáry	0.0 /lul	(	0.0... 0.3	(x..)
658 CSF-erythrocyty	3.7 /lul	(		
660 CSF-lymfocyty	90 %	(		
661 CSF-monocyty	10 %	(		
662 CSF-granulocyty	0 %	(		
663 CSF-erythrocyty	ojedinělé	(		
664 CSF-plasmocyty	0 %	(		
665 CSF-makrofágy	0 %	(		
666 CSF-epitelie	0	(		
667 CSF-nádorové bb.	0	(		
668 CSF-erytrofágy	0 %	(		
669 CSF-siderofágy	0 %	(		
670 ZÁVĚR CYT.KVAL:	Artefi.hemoragická příměs. Serózní zánět.- Vhodná kontrola.			
671 Hodnotil:	doc.MUDr Štourač Ph.D			
701 CSF-Bílkovina c.	0.69 g/l	(	0.15... 0.45	H (...)
702 CSF-Albumin	434.0 mg/l	(	120.0... 300.0	H (...)
703 CSF-IgG	63.60 mg/l	(	12.00... 40.00	H (...)
704 CSF-IgM	4.68 mg/l	(	0.20... 2.50	VH (...)
705 CSF-IgA	7.23 mg/l	(	0.20... 3.00	VH (...)
207 CSF-Glukosa	1.5 mmol/l	(	2.2... 3.9	L x(...)
215 CSF-Laktát	5.7 mmol/l	(	1.1... 2.4	VH (...)
713 Q-ALBUMIN	14.8	(	2.5... 8.0	VH (...)
714 Hodnocení Q-ALB.	lehká porucha	(		
715 Loc.IgG	7.19 mg/l	(		
716 Loc.Ig G relat.	11.31 %	(		
717 Loc.IgM	2.69 mg/l	(		
718 Loc. IgM relat.	57.43 %	(		
719 Loc.IgA	1.63 mg/l	(		
720 Loc.IgA relat.	22.55 %	(		
18 S/P-Albumin	29.3 g/l	(	34.0... 48.0	L x(...)
352 S/P-IgG	4.60 g/l	(	7.00... 16.00	VL x<(...)
353 S/P-IgM	0.38 g/l	(	0.40... 2.30	L x(...)
351 S/P-IgA	0.63 g/l	(	0.70... 4.00	L x(...)

2000 Schválil: MUDr. Čermáková

\*\*\*\*\*

VÝSLEDKY PROŠLY ANALYTICKOU A ELEKTRONICKOU KONTROLOU

VYDAL: Sklenářová

‡

# Vyšetření likvoru

Datum / vyšetření	30.4.2010	16.5.2010	31.5.2010	21.6.2010	8.7.2010	26.7.2010	17.8.2010
<b>cytologické vyšetření</b>	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět
<b>kryptokok - mikroskopicky [počet/1 µl]</b>			1700	250	300	11	
<b>CSF/CB [g/l]</b>	2,39	1,23	0,79	0,88	0,60	0,92	0,69
<b>CSF/GLU [mmol/l]</b>	2,7	2,4	1,0	1,2	0,9	1,7	1,5
<b>CSF/LAK [mmol/l]</b>			8,1	10,1	11,2	6,8	5,7
<b>Q-Albumin</b>	Těžká porucha	Střední porucha	Lehká porucha	-	Lehká porucha	-	Lehká porucha
<b>Lok. syntéza Ig</b>	přítomna	přítomna	přítomna	-	přítomna	-	přítomna



# Průběh onemocnění - komplikace

- **Bronchopneumonie**
- **Renální insuficience**
- **Subileózní stav**
- **Šokový stav - podpora oběhu katecholaminy**
- **Hypacuse s postupnou progresí do hluchoty**
  
- **Po 71 dnech ukončena parenterální terapie flukonazolem, p.o.itrakonazol, Amphotericin B podáván 49 dnů**
  
- **Postupně úprava renální insuficience, po třech měsících pacient propuštěn do domácího ošetřování**
  
- **Provedená vyšetření během hospitalizace neprokázala imunodeficit, maligní ani autoimunní onemocnění**

# Závěr

- 1. K diagnóze vedlo důsledné rutinní mikroskopické vyšetření likvoru**
- 2. Serózní zánět s vysokým podílem anaerobního metabolismu**
- 3. Rizikové pacienti – porucha imunitního systému (infekce HIV, malignity, imunosupresivní terapie)**
- 4. Onemocnět mohou lidé bez prokázané poruchy imunity**

