

Vyšetření likvoru u pacientů s mozkovou kryptokokózou - kasuistiky pacientů

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

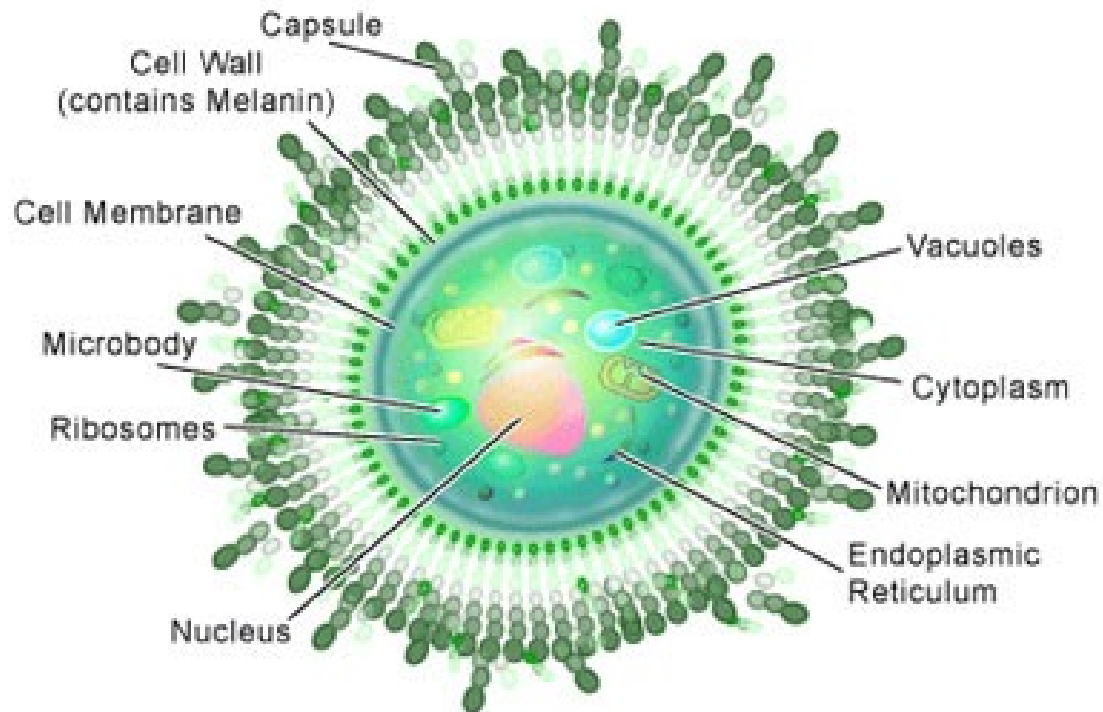
Oddělení klinické biochemie FN Brno

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

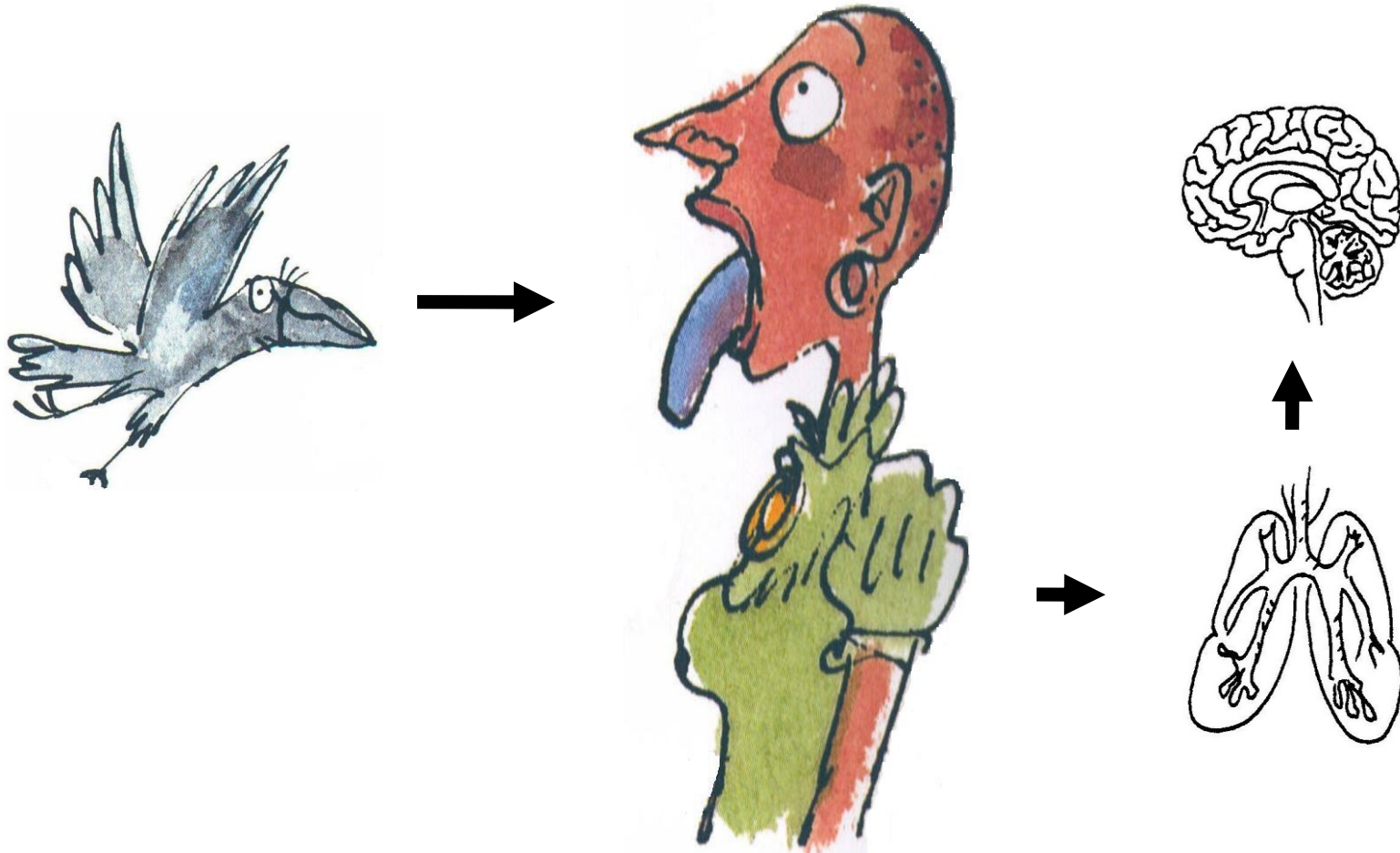
Hostitelská odpověď

- **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

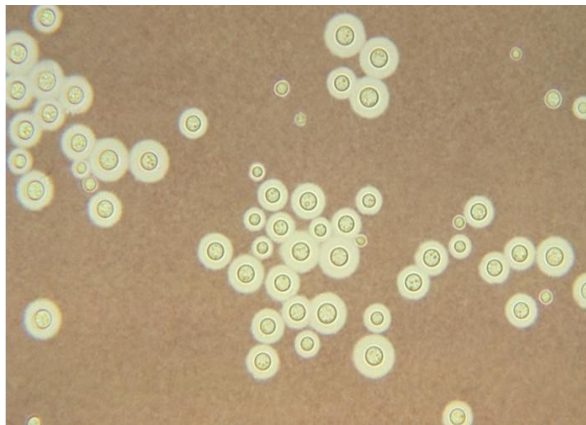
Patogeneze 1/2



Patogeneze 2/2

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

⊖ Usnadnění hematogenního rozsevu



→ snížená produkce cytokinů (pokročilá HIV infekce)

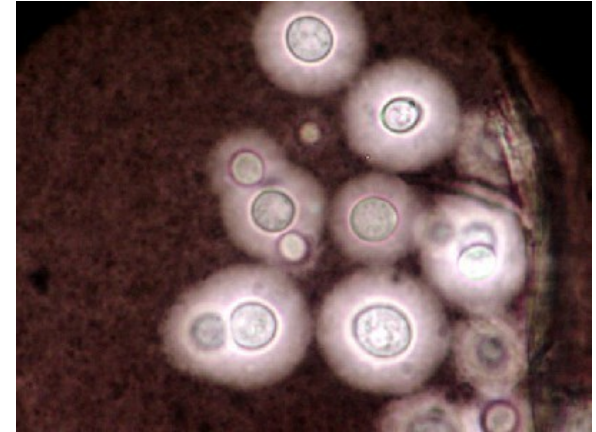
→ brždění fagocytózy (polysacharidové pouzdro)

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

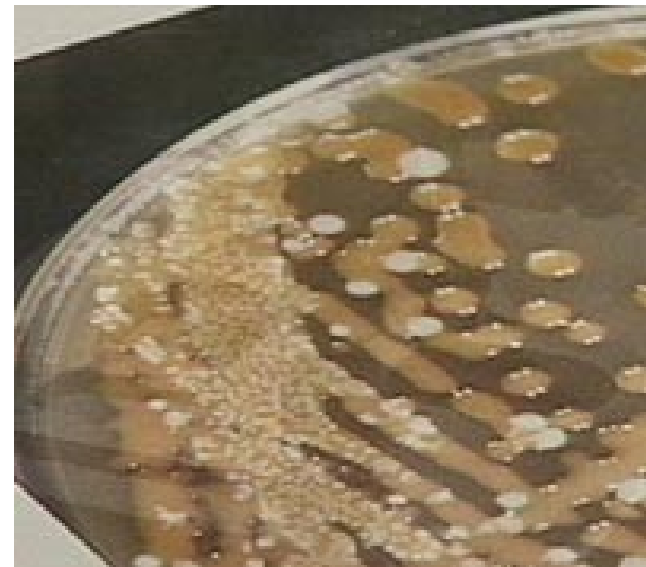


Laboratorní diagnostika

- **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



Antimykotická léčba

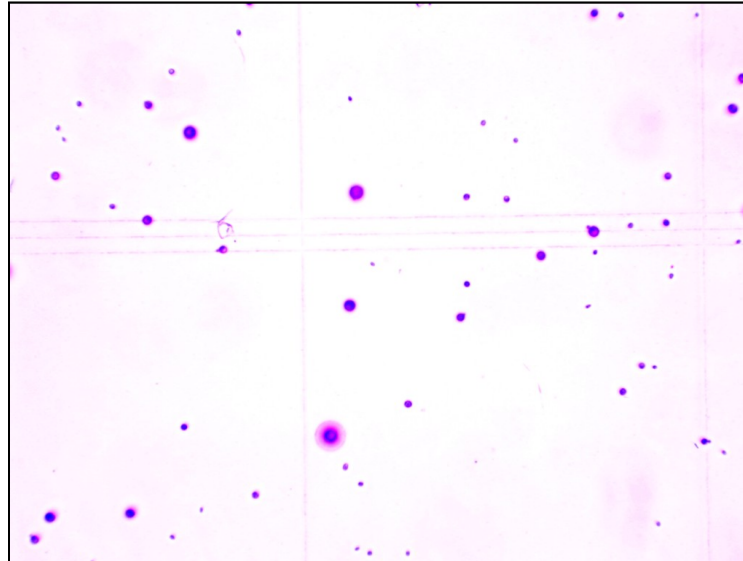
- **Mechanismus účinku – interference se syntézou ergosterolu v buněčné stěně**
- **Polyeny**
 - **Amphotericin-B –i.v. podání**
 - **toxicita – nefrotoxicita, porušení rovnováhy iontů**
- **Azoly**
 - **Triazoly (fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol)**
 - **hlavní výhodou je především vysoká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

Pacient č.1

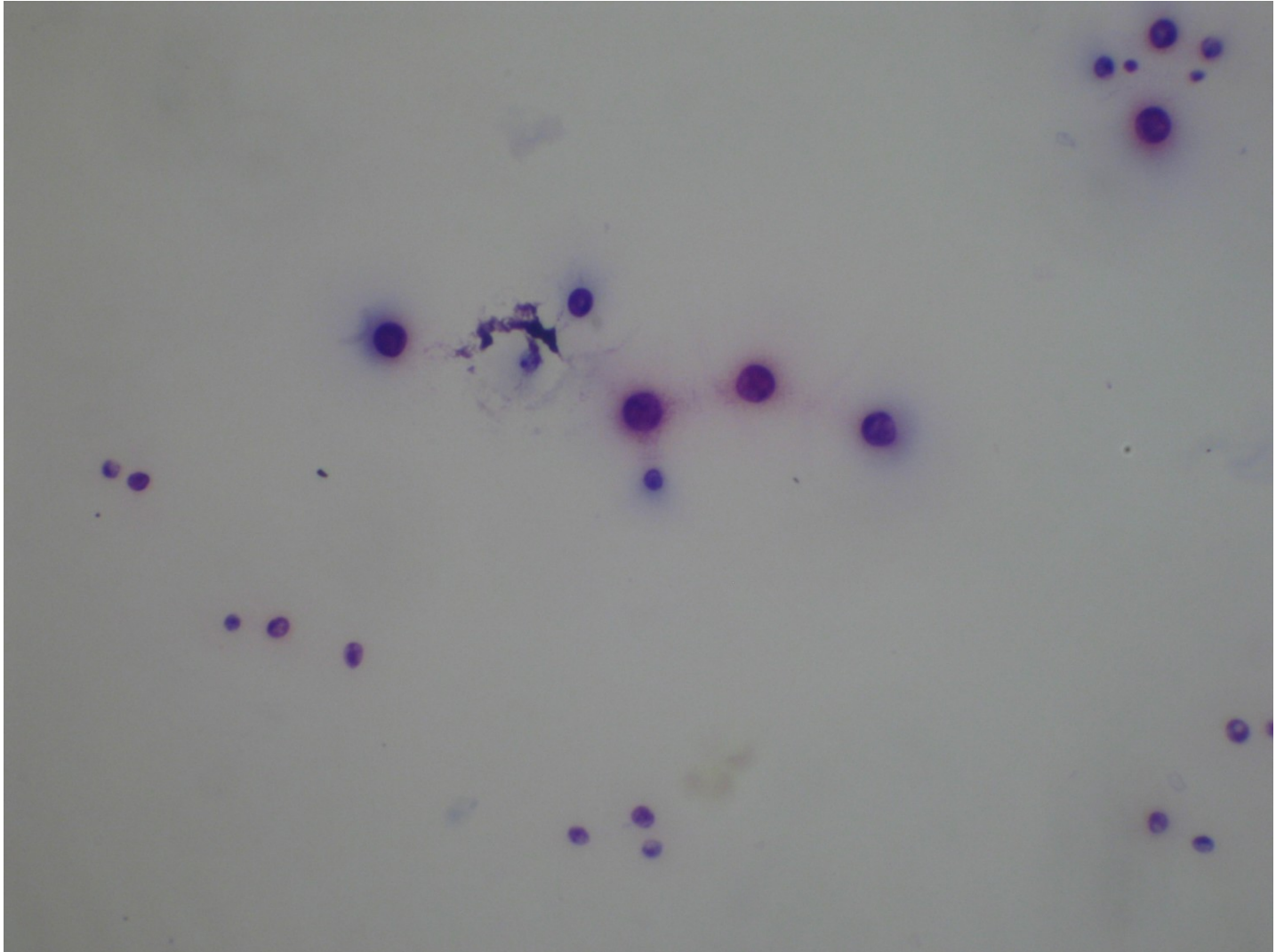
Pohlaví, věk:	muž, 43 let
RA:	bezvýznamná
OA:	opakované kožní mykózy dle dokumentace opakované respirační infekty
FA:	bez trvalé medikace
Nynější onemocnění:	vyšetřen na neurologii pro asi týden trvající stupňující se cefaleu, vertigo a světloplachost - hospitalizaci odmítnul po 4 dnech se pro další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

Vyšetření likvoru

- Cytologie
 - Mikroskopicky
 - CSF - glukóza
 - CSF - laktát
 - Q alb.
 - Přítomna intratékální syntéza protilátek ve třídě IgG a IgM
- mírná lymfocytární pleocytóza – serózní zánět
susp. přítomnost kryptokokus cca 200 buněk/ul
3,3 mmol/l (S-glukóza 5,7mmol/l) poměr 0,58
1,9 mmol/l
3,4 *10⁻³ (bariéra neporušena)

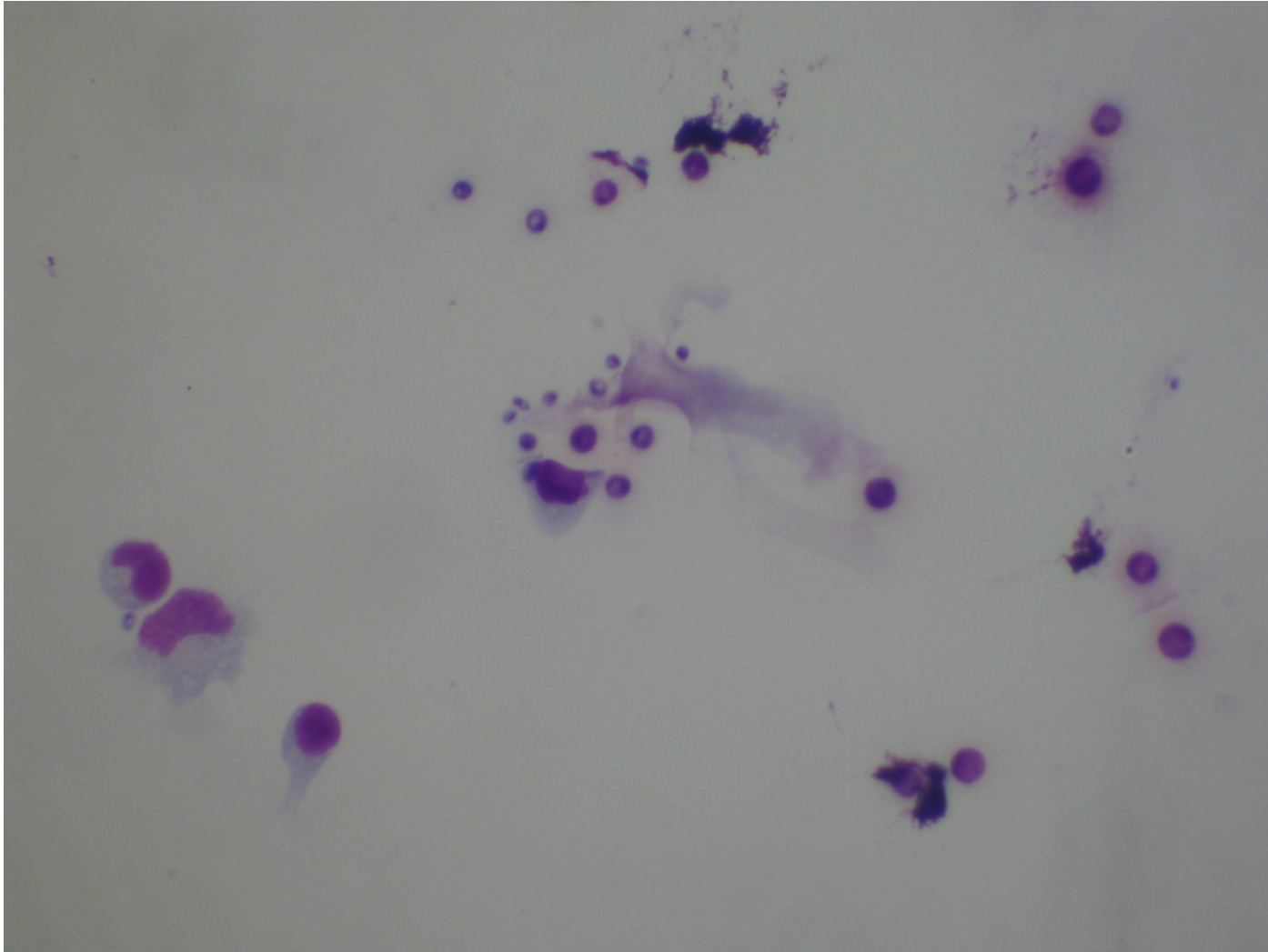


Kvalitativní cytologie



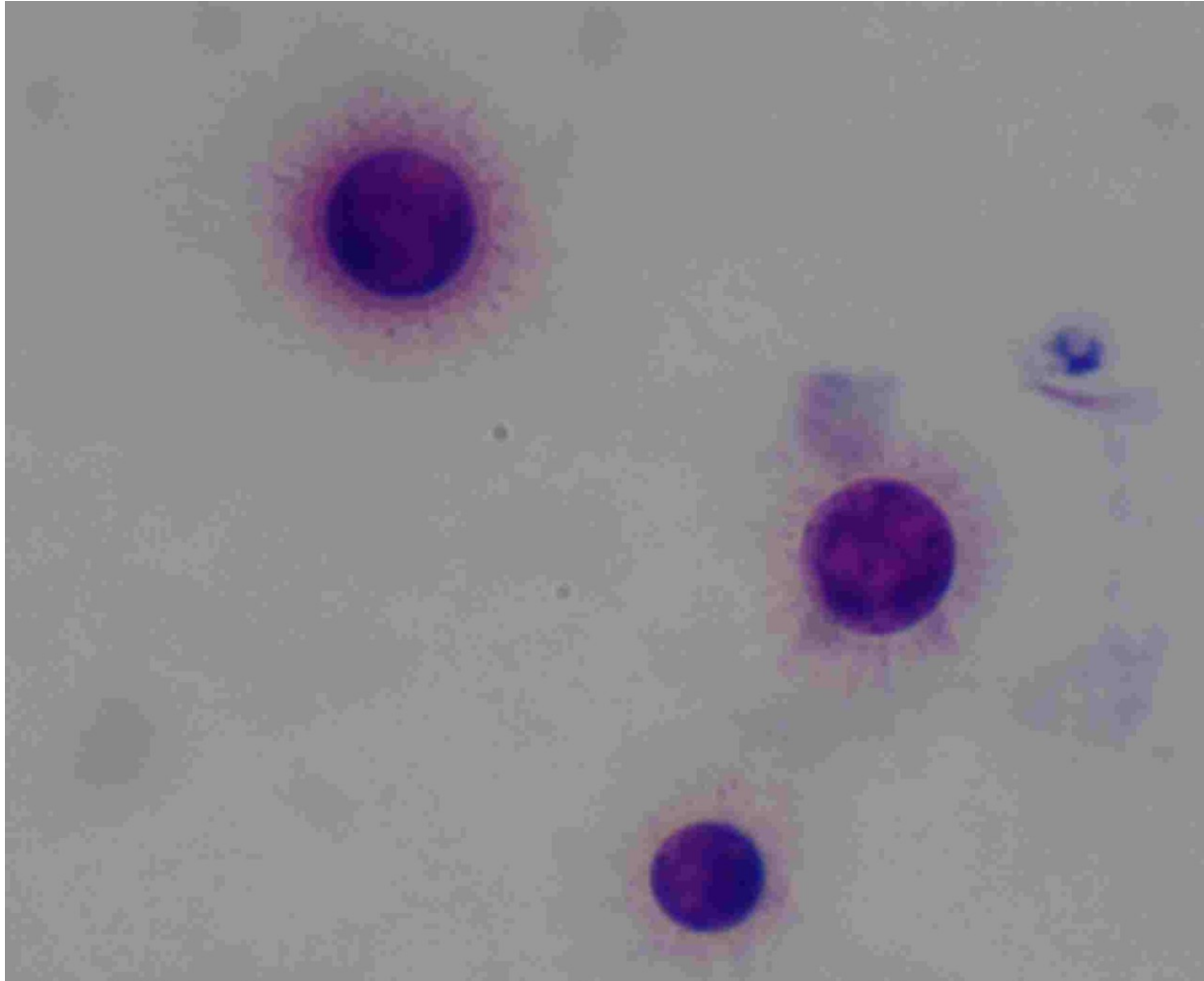
Zvětšení 400x

Kvalitativní cytologie



Zvětšení 400x

Kvalitativní cytologie



Zvětšení 1000x

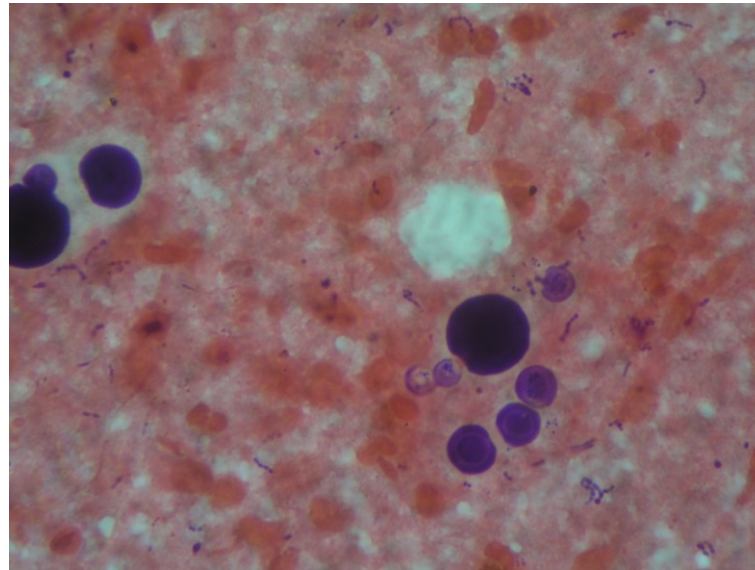
Další vyšetření

- **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

Pohlaví, věk:	muž, 58 let
RA:	otec a dva sourozenci maligní onemocnění
OA:	Hypertenze
FA:	Zorem
Nynější onemocnění:	opakovaná hospitalizace pro časný relaps febrilie a cefaley po přeléčené serózní meningoencefalitidě, etiologické agens neurčeno
Subj:	výrazné bolesti hlavy
Obj:	bez ložiskového neurologického nálezu, ameningeální
Lab.:	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)
PP 2274
Narozen(a) 27/02/1952
Diagnosa...G03.9
Komentář...

1311

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

72100034/
3717/16
Výška... 0
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 /lul	(0.0... 3.0	H (...)x
657 CSF-polynukleáry	0.0 /lul	(0.0... 0.3	(x..)
658 CSF-erytrocyty	16.0 /lul	(
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
cytologické vyšetření	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět	Serózní zánět
kryptokok - mikroskopicky [počet/1 µl]			1700	250	300	11	
CSF/CB [g/l]	2,39	1,23	0,79	0,88	0,60	0,92	0,69
CSF/GLU [mmol/l]	2,7	2,4	1,0	1,2	0,9	1,7	1,5
CSF/LAK [mmol/l]			8,1	10,1	11,2	6,8	5,7
Q-Albumin	Těžká porucha	Střední porucha	Lehká porucha	-	Lehká porucha	-	Lehká porucha
Lok. syntéza Ig	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**

