

*Dorota Rogowska-Szadkowska, Alicja Wiercińska-Drapała,  
Agnieszka Borzuchowska, Danuta Prokopowicz*

INFEKCJA *CANDIDA HUMICOLA*  
OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO U PACJENTA  
ZAKAŻONEGO LUDZKIM WIRUSEM  
UPOŚLEDZENIA ODPORNOŚCI (HIV) – OPIS PRZYPADKU

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w Białymstoku,  
Kierownik: prof. zw. dr n. med. *D. Prokopowicz*

*Drożdżaki z rodzaju Candida są rzadką przyczyną zagrażających życiu chorób ośrodkowego układu nerwowego, także u pacjentów zakażonych HIV. Przedstawiono przypadek śmiertelnego zakażenia ośrodkowego układu nerwowego Candida humicola u pacjenta uzależnionego od przyjmowanych dożylnie środków odurzających, znajdującego się w zaawansowanym stadium infekcji HIV.*

Drożdżaki z rodzaju *Candida* są przyczyną wielu poważnych schorzeń u osób żyjących z HIV. Najczęściej i najwcześniej w przebiegu zakażenia HIV pojawiają się zmiany o charakterze pleśniawek na błonie śluzowej jamy ustnej. Nieco rzadziej drożdżaki powodują zapalenie przetyku. Definitywne rozpoznanie kandydowego zapalenia przetyku stanowi, zgodnie z obowiązującą klasyfikacją stadiów infekcji HIV, jedną z infekcji definiujących AIDS (3).

Zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) *Candida spp.* zdarzają się względnie rzadko. *Lipton* i wsp. w roku 1984 wykazali, iż w ostatnich latach infekcje *Candida* OUN z rosnącą częstością rozpoznawane są w badaniach autopsyjnych, a czynnikami predysponującymi do ich wystąpienia są: agresywna chemoterapia, kortykoterapia, leczenie immunosupresyjne, odżywianie parenteralne, a także dożylnie przyjmowanie środków odurzających (9). *Pons* i wsp. (12) za czynniki sprzyjające kandydowemu zakażeniu OUN uważają także choroby nowotworowe, długotrwałą hospitalizację pacjentów, długotrwałe utrzymywanie cewników żylnych oraz stosowanie szerokowachlarszowej antybiotykoterapii. Częściej zdarzają się zapalenia mózgu wywołane *Candida spp.*, znacznie rzadziej zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (9, 12). Pierwszy przypadek zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u zakażonego HIV opisano w roku 1987 (6).

OPIS PRZYPADKU

31 letni narkoman, uzależniony od środków odurzających od ponad 15 lat, pozostający pod opieką Punktu Konsultacyjnego przy Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej od 1990 roku kiedy potwierdzono zakażenie HIV, przybył do Kliniki z Aresztu

Śledczego z powodu znacznego osłabienia, bólów głowy, szczególnie nasilających się przy pionizacji, podwyższonej do 37,5°C temperatury ciała, podwójnego widzenia, zez, zaburzeń równowagi. Trzy tygodnie wcześniej pacjenta konsultowano w Klinice z powodu znacznego osłabienia, braku łaknienia, bólów za mostkiem przy polykaniu wszelkich pokarmów, zarówno stałych jak i płynnych. Stwierdzono wówczas niezwykle masywną kandydozę jamy ustnej, a na podstawie typowych dolegliwości powzięto podejrzenie współistniejącego zapalenia przetyku. Pacjentowi wydano fluconazole do terapii doustnej. Dolegliwości związane z polykaniem pokarmów ustąpiły. Tydzień później pojawiły się i ulegały stopniowemu nasileniu wymienione wyżej objawy neurologiczne.

W dniu przyjęcia do Kliniki badaniem przedmiotowym stwierdzono sztywność karku (4 cm), objaw Kerniga obustronnie dodatni, porażenie nerwu czaszkowego V lewego, niedowład nerwu VI prawego. W badaniu okulistycznym na dnie oka obserwowano obrzęk tarczy nerwu wzrokowego prawego, ponadto zez zbieżny. Na błonie śluzowej jamy ustnej pojawiły się pojedyncze białawe ogniska kandydozy.

W badaniach laboratoryjnych, poza przyspieszeniem OB (47/92) i limfopenią (2800/mm<sup>3</sup>), nie stwierdzono istotnych zmian. Nie wykazano obecności komórek CD4 we krwi obwodowej (liczba komórek CD4 od prawie 2 lat wynosiła <200/mm<sup>3</sup>) Pacjent niesystematycznie zgłaszał się na badania kontrolne, nie stosował profilaktyki pierwotnej pneumocystowego zapalenia płuc i toksoplazmozy, nie wyrażał zgody na leczenie antyretrowirusowe.

W tomografii komputerowej głowy nie wykazano obecności zmian patologicznych, ani cech sugerujących wzmocnienie ciśnienia śródczaszkowego. Wykonano nakłucie łędźwiowe, uzyskując płyn mózgowo-rdzeniowy wodojasny, klarowny, bez komórek, białko 25,9 mg%, cukier 56,8 mg%, chlorki 118 mEq/L. W preparacie bezpośrednim wykazano obecność licznych drożdżaków, sugerujących zakażenie *Cryptococcus neoformans*. W hodowli płynu mózgowo-rdzeniowego dokonano identyfikacji drożdżaków jako *Candida humicola*\*

Ze względu na obecność zmian grzybiczych w jamie ustnej przy przyjęciu do Kliniki rozpoczęto leczenie fluconazole, dożylnie, 2 × 100 mg. Po uzyskaniu informacji o etiologii zmian w płynie zdecydowano, iż dotychczasowa terapia będzie kontynuowana. Stan ogólny pacjenta ulegał szybkiej poprawie, dolegliwości subiektywne ustąpiły. Po 14 dniach hospitalizacji pacjent w stanie ogólnym dobrym został wypisany do domu z zaleceniem kontynuowania leczenia doustnie przez następne 4 tygodnie.

Pacjent nie zgłosił się na badania kontrolne. Po ponad 8 tygodniach chorego przewieziono do Kliniki Obserwacyjno-Zakaźnej w Białymstoku w stanie ogólnym bardzo ciężkim, bez kontaktu z otoczeniem. Z wywiadu uzyskanego od żony pacjenta okazało się, iż po wypisaniu z Kliniki pacjent czuł się dobrze, nie kontynuował zalecanej terapii, nie wyrażał zgody na badania kontrolne. Kilka dni przed hospitalizacją zdecydował się na wyjazd na festiwal muzyki młodzieżowej. Bóle w okolicy kręgosłupa krzyżowo-łędźwiowego, które wystąpiły, pacjent początkowo wiązał ze spaniem w namiocie. Dwa dni przed przybyciem do Kliniki rozpoczęły się nagle zaburzenia świadomości, nasilające się w następnych dniach, nastąpiła trwająca około 5 minut całkowita utrata widzenia, pogorszenie słuchu. Pacjent zgłosił się do

\* Zakład Mikrobiologii Akademii Medycznej w Białymstoku, kierownik: prof. dr hab. L. Zaremba.

miejscowego ośrodka zdrowia, skąd przewieziony został do Kliniki Obserwacyjno-Zakaźnej AM w Białymstoku.

W dniu przyjęcia do Kliniki stan ogólny pacjenta był bardzo ciężki, był nieprzytomny, okresowo pobudzony ruchowo, stwierdzono tachykardię (120/min), okresowo nasilające się zaburzenia oddechu, całkowitą sztywność karku. W badaniu dna oka stwierdzono obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, potwierdzony przez okulistę, oraz zmiany sugerujące obecność cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki. W tomografii komputerowej głowy nie wykazano zmian patologicznych, poza miernego stopnia zanikami kory. Stan pacjenta pogarszał się bardzo szybko, w drugiej dobie pobytu nastąpił zgon.

Uzyskany po śmierci chorego wynik posiewu krwi wykazał obecność drożdżaków. (Nie wykonano nakłucia łądźwiowego w 1 dobie pobytu ze względu na istniejący obrzęk tarcz nerwu wzrokowego, w 2 dobie uniemożliwił badanie bardzo ciężki stan chorego).

## DYSKUSJA

Najczęstszymi przyczynami schorzeń OUN u pacjentów HIV (+) jest sam wirus, reaktywacja zarażenia *Toxoplasma gondii* oraz *Cryptococcus neoformans*. Obraz kliniczny choroby przedstawianego pacjenta oraz wynik badania preparatu bezpośredniego płynu mózgowo-rdzeniowego sugerował zakażenie grzybicze OUN. Infekcja *Cryptococcus neoformans* manifestuje się zwykle jako zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, rozwijające się powoli lub pojawiające jako ostra choroba (4). Objawy neurologiczne mogą być bardzo niewielkie, lub nie występować wcale, a dominować mogą: złe samopoczucie, gorączka i bóle głowy, także miernie nasilone objawy ogniskowe (13). Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego zwykle nie wykazuje istotnych zmian (15). Stężenie glukozy jest na ogół prawidłowe, białka w granicach normy lub nieznacznie podwyższone, pleocytoza jeśli występuje, jest umiarkowana, częściej liczba komórek mieści się w granicach normy (13).

W przypadku opisywanego pacjenta stwierdzano obecność objawów neurologicznych (ból głowy, zez, zaburzenia widzenia, sztywność karku). Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazało zmian stężenia glukozy i białka, nie wykazało także obecności komórek zapalnych. Pomocne diagnostycznie okazało się badanie mikroskopowe preparatu bezpośredniego płynu.

Badania preparatów bezpośrednich krwi obwodowej mają również istotne znaczenie w diagnostyce rozsianej kryptokokozy. W przypadkach rozsianej masywnej obecności drożdżaków we krwi używane coraz częściej analizatory hematologiczne mogą błędnie rozpoznawać je jako krwinki białe. Średnica *Cryptococcus* waha się od 4 do 15  $\mu\text{m}$ , leukocytów zaś od 7 do 10  $\mu\text{m}$  (18). Podobne rozmiary ma również *Candida* (4–6  $\mu\text{m}$ ) (2). Autorzy amerykańscy postulują, by u pacjentów w późnych stadiach infekcji HIV, wykazujących objawy posocznicy oraz niewyjaśnioną leukocytozę dokonywać dokładnych badań leukogramów krwi obwodowej. Liczba krwinek białych we krwi obwodowej opisywanego pacjenta obliczana była przy użyciu mikroskopu.

Ze względu na stwierdzaną przy przybyciu do Kliniki kandydozę jamy ustnej rozpoczęto leczenie fluconazole (2  $\times$  100 mg, doustnie). Po uzyskaniu w 2 dobie hospitalizacji wyniku badania preparatu bezpośredniego płynu mózgowo-rdzeniowego,

sugerującego infekcję *Cryptococcus neoformans*, zdecydowano się na kontynuowanie leczenia, w większych dawkach ( $2 \times 400$  mg, dożylnie), zwłaszcza iż stan pacjenta ulegał poprawie. Lekiem z wyboru zakażeń *Cryptococcus neoformans* jest amfoterycyna B, alternatywę stanowi właśnie fluconazole (4). Wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego (*Candida humicola*) uzyskano po 7 dniach leczenia, kiedy stan ogólny pacjenta był już dobry.

Zakażenia ośrodkowego układu nerwowego spowodowane drożdżakami z rodzaju *Candida* są niezwykle rzadko opisywane w literaturze medycznej. Infekcje wywołują najczęściej *Candida albicans*, rzadziej *Candida tropicalis* i *Candida (Torulopsis) glabrata*, powodując zapalenie mózgu (2, 5, 10, 12). Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane drożdżakami z rodzaju *Candida* opisywane jest niezwykle rzadko (6, 16).

W przypadku opisywanego pacjenta obraz kliniczny sugerował równoczesne zajęcie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (objawy ogniskowe, objawy oponowe). Typowe dla zakażenia *Candida* jest niestwierdzanie zmian w tomografii komputerowej (CT). Zarówno podczas pierwszej, jak i drugiej hospitalizacji nie stwierdzano cech patologicznych, poza miernego stopnia zanikami mózgowymi. Mikroropnie powstające w mięszu mózgu są zbyt małe, by mogły być widoczne w badaniu CT (10).

Rzadko udaje się wyizolować czynnik etiologiczny z płynu mózgowo-rdzeniowego (2, 12), co miało miejsce w opisywanym przez nas przypadku. Drożdżaki rzadko udaje się wykryć w barwionych metodą Grama preparatach bezpośrednich płynu mózgowo-rdzeniowego (1).

Leczenie grzybiczego zakażenia ośrodkowego układu nerwowego jest trudne i wymaga, szczególnie u pacjentów w późnych stadiach infekcji HIV, kontynuowania leczenia podtrzymującego po zakończeniu terapii ostrego okresu. Przedstawiony pacjent zaprzestał leczenia po ustąpieniu niepokojących go objawów neurologicznych. Ponowne ich wystąpienie sugeruje reaktywację utrzymywanego przez pewien czas pod kontrolą zakażenia, a wyhodowanie drożdżaków z krwi – uogólnienie infekcji.

Jednakże skuteczność terapii podtrzymującej nie musi być zupełna. Przemawia za tym także fakt, iż objawy zajęcia OUN wystąpiły w czasie przyjmowania fluconazole celem leczenia zmian pleśniakowych w jamie ustnej. Jest także prawdopodobne, iż dawka  $2 \times 100$  mg jest zbyt mała, by zapobiec uogólnieniu zakażenia. Przeniknięcie drożdżaków do krwioobiegu opisywano u pacjentów z masywną kandydozą jamy ustnej lub przewodu pokarmowego, sprzyja mu także dożylnie stosowanie środków odurzających (9, 19). Choroba pacjenta, wieloletniego narkomana, rozpoczęła się masywną grzybicą jamy ustnej i przełyku.

W dostępnej literaturze medycznej napotkano bardzo niewiele informacji o patogenności *Candida humicola*. Zakażenia tym drożdżakiem obserwowano w oftalmopatii (11), zakażeniu spojówki (8), melanonychii (17). *Candida humicola*, izolowana z ziemi Antarktydy, wykazuje zdolność wydzielania kwaśnej proteazy do podłoża, zachowującej aktywność w zakresie temperatur od 0 do  $45^{\circ}\text{C}$  (7, 14), co potwierdza możliwość jego bytowania także w klimacie umiarkowanym.

Przedstawiony przez nas przypadek zwraca uwagę na konieczność starannego badania mikroskopowego płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów zakażonych HIV, znajdujących się w późnym stadium infekcji, szczególnie gdy nie stwierdza się zmian patologicznych w płynie. Wskazuje ponadto, iż spektrum patogenów zagrażających pacjentom w późnych stadiach infekcji HIV poszerza się.

D. Rogowska-Szadkowska, A. Wiercińska-Drapalo, A. Borzuchowska, D. Prokopowicz

CANDIDA HUMICOLA INFECTION OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM  
IN HIV-INFECTED PATIENT – CASE REPORT

SUMMARY

HIV infection and parenteral drug abuse are at increased risk of developing *Candida* infection. Central nervous system (CNS) infection is an exceptional finding. We present fatal CNS infection by *Candida humicola* in drug abuser at late stage of HIV disease. In MEDLINE we have found only 3 reports about pathogenicity *Candida humicola* in humans (ophthalmopathy, conjunctivitis, melanonychia). Our case report suggests, that spectrum of pathogens dangerous to persons with AIDS increases.

PIŚMIENNICTWO

1. Bayer A.S., Edwards J.E.Jr., Seidel J.S., Guze L.B.: *Medicine* (Baltimore), 1976, 55, 477.
- 2. Bennett J.E.: *W: Principles and practice of infectious diseases. Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E., Wiley Medical, Philadelphia, 1985.*
- 3. Centers for Disease Control: *MMWR*, 1992, 41, 1.
- 4. Dismukes W.E.: *J. Infect. Dis.*, 1988, 157, 624.
- 5. Edwards J.E.JR., Filler S.G.: *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14 (Suppl. 1), 106.
- 6. Ehni W.F., Ellison R.T. III: *Am. J. Med.*, 1987, 83, 806.
- 7. Gueho E., Improvisi L., Christen R., de Hoog G., S. Antonie Van Leeuwenhoek, 1993, 63, 175.
- 8. Liotet S., Rouchy J.P., Drouhet E.: *Bull. Soc. Ophtalmol. Fr.*, 1971, 71, 737.
- 9. Lipton S.L., Hickey W.F., Morris J.H., Loscalzo J.: *Am. J. Med.*, 1984, 76, 101.
- 10. Nielsen S.L., Davis R.L. *W: AIDS and the nervous system. Rosenblum M.L., Raven Press, New York, 1988.*
11. Nitrulescu V., Niculescu M.: *Arch. Roum. Pathol. Exp. Microbiol.*, 1975, 34, 357.
- 12. Pons V.G., Jacobs R.A., Hollander H.W.: *AIDS and the nervous system. Rosenblum M.L., Raven Press, New York, 1988.*
- 13. Price R., W.: *Lancet*, 1996, 348, 445.
- 14. Ray M.K., Devi K.U., Kumar G.S., Shivaji S.: *Appl. Environ. Microbiol.*, 1992, 58, 1918.
- 15. Salavert M., Carrasco R., Roig P., Nieto A., Cervello A., Navarro V.: *Neurologia*, 1991, 6, 295.
- 16. Sanchez-Portocarrero J., Perez-Cecilia E., Roca V. i wsp.: *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 1993, 11, 244.
- 17. Velez A., Fernandez-Roldan J.C., Limares M., Casal M.: *Br. J. Dermatol.*, 1996, 134, 375.
- 18. Yao J.D.C., Arkin C.A., Dowejko J.P., Hammer S.M.: *Am. J. Med.*, 1970, 89, 100.
- 19. Zaremba M.L., Borowski J.: *Podstawy mikrobiologii lekarskiej, PZWL, Warszawa, 1994.*

Adres: Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AMB  
ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok