KRIPTOKOKNI MENINGITIS KAO DIJAGNOSTIČKI PROBLEM U BOLESNIKA SA SUSTAVNIM ERITEMSKIM LUPUSOM – PRIKAZ BOLESNIKA

CRYPTOCOCCAL MENINGITIS AS A DIAGNOSTIC PROBLEM IN A PATIENT WITH SLE – CASE REPORT

DUBRAVKA BOSNIĆ, MISLAV CEROVEC, BRANIMIR ANIĆ, MIROSLAV MAYER, MIRNA SENTIĆ, MARKO BAREŠIĆ, JASENKA MARKELJEVIĆ, NADA ČIKEŠ*

Deskriptori: Sustavni eritemski lupus – komplikacije, farmakoterapija; Kriptokokni meningitis – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Oportunističke infekcije – dijagnoza, komplikacije, farmakoterapija; Imunosupresivi – neželjeni učinci; Cryptococcus neoformans

Sažetak. Sustavni eritemski lupus (SLE) bolest je sa širokim spektrom kliničkih očitovanja. Prognozu bolesnika uglavnom određuje zahvaćanje vitalnih organa kao što su bubreg i središnji živčani sustav (SŽS). Bitan uzrok smrtnosti u bolesnika sa SLE-om su infekcije. One su česte zbog agresivne imunosupresivne terapije koja je potrebna radi kontrole upalne aktivnosti osnovne bolesti. U tekstu je prikazan bolesnik sa SLE-om i klinički značajnom renalnom afekcijom, ali i komplikacijama imunosupresivne terapije primijenjene u liječenju. Iako slučajno otkrivena, bolest je od početka imala težak klinički tijek. Zbog lupusne nefropatije već je u ranoj fazi bolesti započeta agresivna imunosupresivna terapija (kombinirana parenteralna primjena glukokortikoida i ciklofosfamida). Kao posljedica kombiniranog učinka osnovne bolesti i imunosupresivne terapije razvila se infektivna dijateza (ponavljane infekcije *S. enteritidis* – uroinfekcije i sepsa). Tijekom jedne od hospitalizacija zbog relapsa osnovne bolesti razvila se oportunistička infekcija, meningitis uzrokovan gljivom *C. neoformans.* Infekcija se klinički očitovala nespecifičnim simptomima i znakovima afekcije SŽS-a te se postavilo pitanje afekcije SŽS-a sistemskim lupusom. Iako je dijagnostika provedena pravodobno te je promptno uvedena odgovarajuća antimikotična i simptomatska terapija, ishod je bio fatalan. Zbog infektivne dijateze bolesnika koji boluju od SLE-a a koja se očituje obolijevanjem od uobičajenih, ali i oportunističkih infekcija, kao i zbog visoke stope mortaliteta zbog ovih infekcija, pokušali smo upozoriti na potrebu pravodobnog uzimanja/analize primjerenih uzoraka prema rijetkim uzročnicima infekcija kao što je primjerice *C. neoformans.* U recentnoj medicinskoj literaturi dominiraju slučajevi opisani na području Azije, rijetki su izvještaji s područja Europe, a opisani je bolesnik prvi takav slučaj u Hrvatskoj.

Descriptors: Lupus erythematosus, systemic – complications, drug therapy; Meningitis, cryptococcal – diagnosis, complications, drug therapy; Opportunistic infections – diagnosis, complications, drug therapy; Immunosuppressive agents – adverse effects; Cryptococcus neoformans

Summary. Systemic erythematosus lupus (SLE) is a disease with wide range of clinical manifestations, signs and symptoms. Disease outcome depends mostly on the affection of kidneys and central nervous system by the disease. Very important cause of death in patients with SLE is infection. Infections are very common among these patients due to aggressive immunosuppressive treatment that is needed for the disease inflammatory activity control. in this case report we have presented a patient with SLE who initially had severe renal affection, but also complications of immunosuppressive therapy that was administered. Even though the disease was accidentally diagnosed, it had a severe clinical progress. Because of lupus nephropathy, in the early phase of the disease we administered aggressive immunosuppressive therapy (combined parenteral therapy of glucocorticoides and cyclophosphamide). As an outcome of the combined effect of disease and immunosuppressive agents used in the treatment of the disease, the patient had increased infective diathesis (repeated infections caused by S. enteritidis – urinary infections and sepsis). During one of the disease flares the patient was hospitalized an opportunistic infection developed. It was meningitis caused by C. neoformans. This opportunistic mycosis infection presented with clinically totally nonspecific signs and symptoms of CNS affection. Therefore, we suspected affection of CNS with SLE. Even though all diagnostic procedures were made on time and that adequate antifungal and supportive agents were applied very early after the infection onset, the outcome was fatal. Because of infective diathesis in patients with SLE, which present with common and opportunistic infections, and due to high mortality rates caused by these infections, we have tried to emphasise the importance of taking adequate specimens early after infection outcome for these rare infective agents like C. neophormans. In recent medical literature are dominant cases reported in Asia. Reports from Europe are very rare, and this case is the one of that kind in Croatia.

Liječ Vjesn 2008;130:136–140

* **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (Dubravka Bosnić, dr. med.; Mislav Cerovec, dr. med.; doc. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.; Miroslav Mayer, dr. med.; Mirna Sentić, dr. med.; Marko Barešić, dr. med.; doc. dr. sc. Jasenka Markeljević, dr. med.; prof. dr. sc. Nada Čikeš, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. M. Cerovec, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 7. veljače 2008., prihvaćeno 24. travnja 2008.

Sistemski eritemski lupus (engl. systemic lupus erythematosus, SLE) kronična je upalna nezarazna bolest.[1–3] SLE je sustavna reumatska bolest koja može zahvatiti praktično sve organe i organske sustave. Najčešće obolijevaju žene generativne dobi (90% bolesnika), ali obolijevaju i muškarci, mala djeca i stariji ljudi. Klinički je tijek bolesti obilježen izmjenama faza egzacerbacije i remisije.[1–3] Raspon intenziteta kliničkih očitovanja bolesti je velik i kreće se od blagih supkliničkih oblika do najtežih kliničkih oblika koji završavaju letalno. Vodeći uzrok smrti u bolesnika sa SLE-om razlikuje se ovisno o trajanju bolesti. U bolesnika u kojih bolest traje relativno kratko (manje od 3 godine) letalni je ishod posljedica aktivnosti same bolesti (zahvaćanje vitalnih organa poput bubrega i/ili središnjega živčanog sustava) ili infekcije kao posljedice agresivne imunosupresivne terapije. Vodeći uzroci smrtnosti u kasnijoj fazi bolesti (nakon desetak godina) jesu uz infekcije još i komplikacije dugotrajne bolesti ili primijenjene terapije (ubrzana ateroskleroza, vaskularni incidenti).[4–6] Stopa preživljenja i očekivano trajanje života bolesnika koji boluju od SLE-a značajno su se povećali u posljednjih 50-ak godina.[3] Veliki pomaci u stopi preživljenja bolesnika rezultat su napretka u dijagnostici, praćenju i evaluaciji bolesnika sa SLE-om, ali prije svega u djelotvornijoj imunosupresivnoj i poboljšanoj suportivnoj terapiji.

Bolesnici koji boluju od SLE-a često su snažno imunosuprimirani te stoga podložniji uobičajenim infekcijama, a osobito oportunističkim infekcijama. Imunosupresija je posljedica terapije osnovne bolesti, a dijelom i same bolesti. Faktori rizika od razvoja infekcije u bolesnika sa SLE-om su: aktivnost osnovne bolesti, leukopenija/limfopenija, renalna afekcija, imunosupresivna terapija osnovne bolesti (glukokortikoidi i citostatici). Oportunističke su infekcije u oboljelih od SLE-a povezane s visokom stopom mortaliteta, a osobito ako se zakasni s postavljanjem dijagnoze i početkom terapije. Jedna od oportunističkih infekcija koja se pojavljuje u bolesnika jest i infekcija kvasnicom *Cryptococcus neoformans*.[7–10]

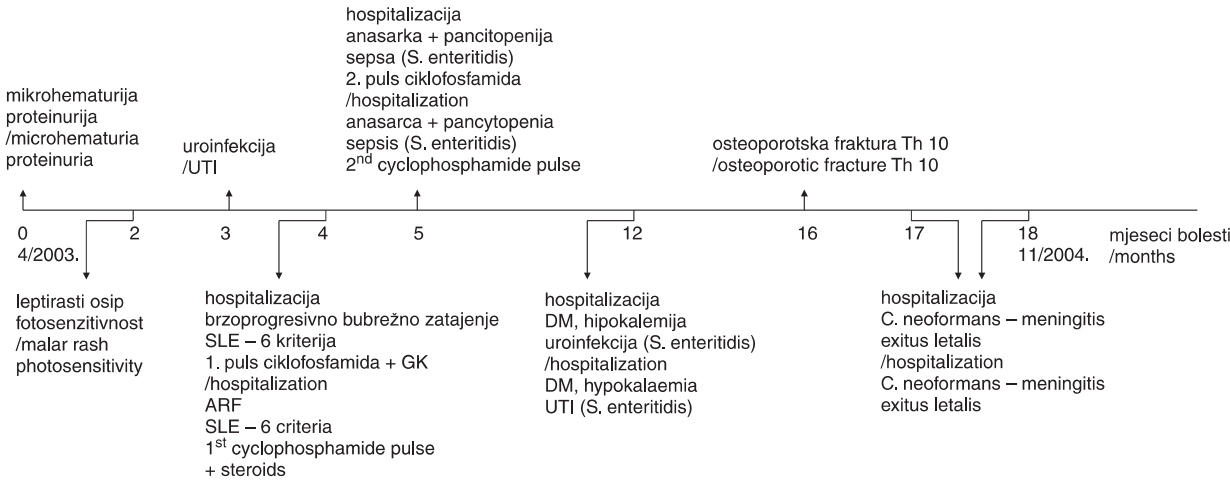
Kriptokokoza je teška, sustavna gljivična infekcija koju uzrokuje kvasnica *Cryptococcus neoformans.* Najčešće su zahvaćeni središnji živčani sustav (SŽS) i pluća, rjeđe koža, kosti i drugi organi. Pojavljuje se diljem svijeta kao sporadična infekcija. Uzročnik dolazi u tlo izmetom golubova i drugih ptica, a čovjek se zarazi inhalacijom uzročnika. Vrijeme inkubacije nije poznato. Plućna infekcija pojavljuje se mjesecima i godinama prije infekcije mozga, ali najčešće prolazi asimptomatski ili supklinički sa suhim kašljem, boli u prsima ili povišenom temperaturom. Rendgenogrami srca i pluća pokazuju različite tipove infiltrata, koji su najčešće lokalizirani u gornjim režnjevima.[11,12]

Kriptokokni meningitis je rijetka, ali često fatalna infekcija koja se pojavljuje u imunosuprimiranih bolesnika. Najčešće se uz kriptokokni meningitis spominju bolesnici koji boluju od AIDS-a (kr. prema acquired immunodeficiency syndrome). SŽS je zahvaćen u najvećem broju slučajeva kriptokokoze, što je posljedica neurotropnosti uzročnika. Zbog izuzetno rijetkog pojavljivanja bolesti i njezine nespecifične kliničke slike (vrućica, glavobolja, mučnina, iritabilnost, konfuzija, demencija, izmijenjena svijest, oštećena mentalna funkcija, asimetrični ispadi kranijalnih živaca, vizualni defekti) bolest često ostaje neprepoznata te se kasni s dijagnosticiranjem bolesti i početkom terapije.[11,12] Pri postavljanju dijagnoze rabi se prije svega analiza likvora (izravno bojenjem tušem, biokemijska i mikrobiološka obrada), dokaz uzročnika u krvi (ELISA – dokaz kriptokoknog antigena), kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) mozga. Nadalje, zbog vrlo nespecifične kliničke slike, afekcija SŽS-a kriptokokom diferencijalnodijagnostički je problem prema infekcijama SŽS-a drugim gljivama, tuberkulozi, neinfektivnim upalama (sarkoidoza), meningealnim metastazama, a tako i prema afekciji SŽS-a sistemskim eritemskim lupusom.[11,12,15]

Prikaz bolesnika

Prikazan je neoženjen urbani muškarac u dobi od 39 godina. Uz neupadljivu obiteljsku anamnezu nije bilo značajnijih podataka u osobnoj anamnezi osim hernioplastike te eksplorativne laparotomije nakon traume u prometnoj nesreći. Vremenski slijed u pojavi tegoba i razvoju kliničke slike prikazan je na slici 1.

Povijest bolesti počinje slučajnim nalazom mikrohematurije i proteinurije na sistematskom pregledu. Dva mjeseca kasnije (lipanj iste godine) kod bolesnika se pojavio eritem



Slika 1. *Vremenski slijed u razvoju kliničke slike u prikazanog bolesnika. Iz prikaza je razvidno da su klinički uočljive tegobe trajale ukupno 18 mjeseci od prvog uočenog znaka bolesti*

Figure 1. *Time course of disease progression in presented patient. Clinical manifestations of the disease were present during 18 months from the onset of disease*

Tablica 1. *Revidirani klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog društva za sustavni eritemski lupus (tzv. kriteriji ACR-a). Kriterije 1–4 mora objektivizirati liječnik prilikom fizikalnog pregleda, a za kriterij 3 dovoljan je pouzdan anamnestički podatak o reakciji na fotoekspoziciju (pripremljeno prema Tan i sur.[13] i Hochberg i sur.[14])*

Table 1. *American college of rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Criteria 1, 2 and 4 have to be observed by physician during physical examination, and for number 3 only history of clinically significant reactions due to sunlight exposure is sufficient. (Tan et al.[13] and Hochberg et al.[14])*

	Klasifikacijski kriterij /Classification criteria	Definicija kriterija/Definition
1.	leptirasti osip/Malar rash	makulopapulozni osip na korijenu nosa i obrazima (mora objektivizirati liječnik) /Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2.	diskoidni osip/Discoid rash	crveni uzdignuti plakovi na koži tijela prekriveni keratotičnim ljuskama (mora objektivizirati liječnik) /Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3.	fotosenzitivnost/Photosensitivity	abnormalna reakcija na sunčevo svjetlo koje uzrokuje/pojačava kožni osip (anamnestički ili prilikom fizikalnog pregleda)/Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4.	oralne ulceracije/Oral ulcers	bezbolne ulceracije u nosu ili ustima (mora objektivizirati liječnik) /Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
5.	neerozivni artritis/Arthritis	neerozivni artritis koji zahvaća ≥2 zgloba (nema razaranja paraartikularne kosti) /Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, effusion
6.	serozitis/Serositis	a. pleuritis – pleuritička bol u anamnezi ili klinički dokaz pleuralnog izljeva i/ili b. perikarditis – dokumentiran promjenom u EKG-u ili klinički dokaz perikardijalnog izljeva /a) Pleuritis – convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion or b) Pericarditis – documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion
7.	bubrežne promjene/Renal disorder	a. proteinurija (>0,5 mg/dan ili 3+ na test-traci) i/ili b. stanični cilindri (eritrocitni-leukocitni-tubulocitni) /a) Persistent proteinuria greater than 0.5 grams per day or grater than 3+ if quantitation not performed or b) Cellular casts – may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8.	neurološki/psihijatrijski poremećaj /Neurologic disorder	a. epilepsija (tipa grand mal) i/ili b. psihoza (u odsutnosti lijekova i metaboličkih poremećaja koji bi mogli uzrokovati ta stanja – npr. uremija, ketoacidoza, elektrolitski disbalans) /a) Seizures – in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance or b) Psychosis – in the absence of offending drugs or known metabolic derengements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9.	hematološki poremećaj /Hematologic disorder	a. hemolitička anemija s retikulocitozom, ili b. leukopenija (L<4×10^3/mm^3), ili c. limfopenija (ly<$1{,}5\times10^3$/mm^3), ili d. trombocitopenija (trc<100×10^3/mm^3) (leukopenija i trombocitopenija moraju biti prisutne u ≥2 mjerenja) (trombocitopenija mora biti prisutna bez prisutnosti lijekova koji bi je mogli uzrokovati) / a) Hemolytic anemia – with reticulocytosis or b) Leukopenia – less than 4,00/mm^3 total on 2 or more occasions or c) Lyphopenia – less than 1,500/mm^3 on 2 or more occasions or d) Thrombocytopenia – less than 100,00/mm^3 in the absence of offending drugs
10.	imunosni poremećaj /Immunologic disorder	a. dokaz anti-dsDNK-protutijela, ili b. dokaz anti-Sm-protutijela, ili c. dokaz antikardiolipinskih protutijela ili pozitivan lupusni antikoagulans, ili d. lažno pozitivan test na sifilis – VDRL /a) Positive LE cell preparation or b) Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer or c) Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen or d) False positive serologic test for syphilis known to be positive for at least 6 months and confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11.	antinuklearna protutijela (ANA) /Antinuclear antibody (ANA)	pozitivan test na antinuklearna protutijela – a bez prisutnosti lijekova koji bi ga mogli uzrokovati /An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs known to be associated with »drug-induced lupus« syndrome

na licu i trupu nejasne etiologije, zbog čega mu je propisan antihistaminik difenhidramin. Mjesec dana kasnije pojavila se suprapubična bol uz dizuriju koja je shvaćena kao uroinfekt te je *ex iuvantibus* liječen antibiotikom bez prethodne mikrobiološke potvrde. Tijekom sljedećih 14 dana u bolesnika se razvijaju generalizirane otekline lica, trupa i nogu uz tamni urin, opću slabost i gubitak apetita, zbog čega je hospitaliziran na nefrološkom odjelu naše ustanove. Tijekom sljedeća tri tjedna razvija se brzoprogresivno zatajenje bubrega s hipertenzijom. Temeljem učinjene obrade postavljena je dijagnoza sistemskog eritemskog lupusa i arterijske hipertenzije. Dijagnoza SLE postavljena je na temelju 6 kriterija (tzv. klasifikacijski kriterij ACR-a – od engl. American College of Rheumatology) – leptirasti osip, fotosenzitivnost, renalna afekcija (snižen klirens kreatinina; signifikantna proteinurija u nefrotskim vrijednostima), pozitivan antinuklearni faktor (ANF) te imunosni poremećaj (pozitivan titar protutijela protiv dvostruko spiralizirane dezoksiribonukleinske kiseline – kr. ADNA)[13,14] (v. tablice 1. i 2.). Koncentracija komponenti komplementa bila je snižena tijekom cijelog boravka u bolnici (C3 0,35 g/L, C4 0,09 g/L, CH50 >0,9) uz praktično normalnu sedimentaciju eritrocita (SE 24 mm/h). S obzirom na postavljenu dijagnozu i znakove zahvaćanja bubrega započeta je kombinirana parenteralna imunosupresivna terapija glukokortikoidima i ciklofosfamidom prema uobičajenoj shemi (500 mg metilprednizolona iv. tijekom tri dana + ciklofosfamid 1000 mg iv.). Nakon otpusta iz bolnice nastavljena je terapija prednizonom (dnevno 1 mg/kg ili 60 mg per os), a predviđen je nastavak »pulsne« primjene ciklofosfamida u mjesečnim razmacima sljedećih 6 mjeseci.[16,17] Uz imunosupresivnu terapiju bolesnik je primao simptomatsku terapiju (antihipertenzivi).

U rujnu iste godine (3 mjeseca od početka tegoba) bolesnik je ponovno hospitaliziran zbog pogoršanja općeg stanja uz sliku razvijenoga nefrotskog sindroma s opsežnim edemima potkoljenica i obostranim hidrotoraksom. Uz pancitopeniju i ubrzanu sedimentaciju eritrocita (44 mm/h), u laboratorijskim je nalazima dominirala proteinurija (10,08 g/dU). Budući da je (prema serološkim nalazima) procijenjeno da je pancitopenija posljedica aktivnosti osnovne bolesti, bolesnik je za vrijeme boravka u klinici primio drugi »puls« ciklofosfamida, a doza pronizona je smanjena (55 mg). U trećem tjednu boravka u Klinici bolesnik postaje febrilan do 39,5°C, bez znakova koji bi upućivali na izvor infekcije. Iz hemokulture i urinokulture izolirana je *Salmonella enteritidis tip A i B*. Doza pronizona je smanjena (0,5 mg/kg ili ukupno 30 mg), a u terapiju je uveden cipro-

Tablica 2. *Klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog društva (ACR) koje je ispunjavao prikazani bolesnik. Razvidno je da je ispunjavao 6 od ukupno 11 kriterija*
Table 2. *American college of rheumatology revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus that were complied in presented patient. It is obvious that he matched in 6/11 criteria*

Klasifikacijski kriterij /Classification criteria	Bolesnik /Patient	Opaska /Comment
Leptirasti osip /Malar rash	+	leptirasti makulopapulozni osip na jagodicama lica i nosu /butterfly-shaped rash over the cheeks and the nose
Diskoidni osip /Discoid rash	–	
Oralne ulceracije /Oral ulcers	–	
Fotosenzitivnost /Photosensitivity	+	eritem na fotoeksponiranoj koži nakon izlaganja suncu /Erythema on sunlight exposed skin
Artritis/Arthritis	–	
Serozitis/Serositis	–	
Bubrežne promjene /Renal disorder	+	reducirani klirens kreatinina; proteinurija 14,42 g/dU /proteinuria 14.42 g/dU
CNS/Neurologic disorder	–	
Hematološke promjene /Hematologic disorder	+	E $3,76\times10^{12}$, Rtc 25‰; L $3,2\times10^{9}$; Ly 34%; Trc 92×10^{9}
Imunološke promjene /Immunologic disorder	+	ADNA 610 (n<100)
Antinuklearni faktor /Antinuclear antibody (ANA)	+	ANF 1:256 (n<1:32)

Legenda/Legend: E – eritrociti/erythrocyte; Rtc – retikulociti/reticulocyte; L – leukociti/leukocyte; Ly – limfociti/lymphocyte; Trc – trombociti/platelets; ADNA – antitijela na dvosturkospiraliziranu DNA/Anti-double stranded DNA antibody; ANF – antinuklearni faktor/antinuclear antibody

floksacin parenteralno tijekom 14 dana, nakon čega je nastavljena peroralna terapija. Bolesnik je već drugog dana postao afebrilan te se popravilo i opće stanje. Nakon provedene parenteralne antibiotske terapije bolesnik je u poboljšanom stanju otpušten iz bolnice uz prilagođenu dozu pronizona zbog poboljšanja osnovne bolesti i povećane sklonosti infekcijama (0,5 mg/kg; ukupno 30 mg). Kod kuće je nastavljena peroralna antibiotska terapija još 2 tjedna (ciprofloksacin 2×500 mg), a ponavljani kontrolni uzorci urina prilikom kontrolnih pregleda bili su sterilni.

U travnju sljedeće godine bolesnik je ponovno hospitaliziran – ovaj put zbog novootkrivene šećerne bolesti i hiperkalemije. Tijekom hospitalizacije bolesniku je uz jasnu kliničku sliku uroinfekcije ponovno izolirana *S. enteritidis* u urinokulturi (liječen prema antibiogramu). Iako je infekcija salmonelom shvaćena kao reinfekcija, učinjeno je testiranje na HIV, a rezultat je bio negativan. Tijekom istog boravka ultrazvučno je verificirana obostrana nefrolitijaza koja je protumačena kao moguća podloga recidivu urinarnog infekta. Nakon sanacije uroinfekcije bolesnik je bio klinički stabilno, a kontrolni uzorci urina ponovno sterilni. Nekoliko mjeseci kasnije, prilikom dizanja tereta, bolesniku je kolabirao 10. torakalni kralježak najvjerojatnije kao posljedica jatrogene osteoporoze inducirane glukokortikoidima.

U listopadu (oko 16 mjeseci od početka bolesti) bolesnik je hospitaliziran zbog lošeg općeg stanja, prethodnog febriliteta, uz zimice i tresavice i hipertenziju. Uz slabost u nogama, postupno, tijekom nekoliko dana, dobiva glavobolju, fotofobiju i diskretne ispade kranijalnih živaca te blagu psihičku alteraciju. Glavobolje su postojale sve intenzivnije uz negativan meningealni znak, ali zato ima svakodnevne mučnine i povremeno povraća. Učinjenom laboratorijskom obradom nije dokazan značajniji metabolički poremećaj niti aktivnost osnovne bolesti. Svi analizirani mikrobiološki uzorci bili su sterilni – hemokulture i urinokulture, sputum, obrisci ždrijela i nosa, serologija na toksoplazme i HIV. EKG je pokazivao sinusnu tahikardiju frekvencije 120/min. Rendgenogram srca i pluća nije pokazao nikakve patološke promjene. Na ultrazvuku trbuha jedini je patološki nalaz bila od ranije poznata obostrana nefrolitijaza uz blagu dilataciju kanalnog sustava. Nalaz očne pozadine je upućivao na dijabetičku retinopatiju, ali bez znakova akutnih hipertenzivnih promjena. Bolesnik je neurološki pregledan – fizikalni je nalaz pokazao terminalno kočenje vrata, nešto niže položenu desnu vjeđu, blagu tromost desne zjenice te devijaciju jezika u lijevu stranu. Nalaz CT-a mozga nije pokazao nikakve patološke promjene. Nalaz citološke i biokemijske obrade likvora pokazao je povišenu koncentraciju bjelančevina, sniženu koncentraciju glukoze, sniženu koncentraciju klorida i laktata. U kulturi likvora dokazan je *C. neoformans* te je u terapiju uveden amfotericin B kao standardni lijek izbora za ovog uzročnika. No, usprkos ciljanoj antimikrobnoj terapiji te svim poduzetim simptomatskim mjerama stanje bolesnika se pogoršavalo te se konačno razvila koma i potom respiratorna insuficijencija. Usprkos svim poduzetim postupcima bolesnik je mjesec dana nakon prijma preminuo zbog centralno uzrokovane respiratorne insuficijencije.

Rasprava

Bolesnici sa sistemskim eritemskim lupusom teški su bolesnici u kojih postoji opasnost od razvoja oportunističkih infekcija, ponajprije zbog imunosupresije potrebne za kontrolu osnovne bolesti. *Cryptococcus neoformans* kvasnica je koja vrlo rijetko uzrokuje infekcije u imunosuprimiranih, a gotovo nikada u imunokompetentnih osoba.[11,12] Dakle, *C. neoformans* se ponaša kao tipični uzročnik oportunističkih infekcija. Iako se u pregledanoj recentnoj literaturi kriptokokoza u bolesnika sa SLE-om bilježi i u europskoj populaciji,[18,19] ovakvi se slučajevi uglavnom opisuju u časopisima iz azijskih zemalja[20–23] te bolesnika azijskog podrijetla.[24–26] Infekcija je najčešće lokalizirana u SŽS-u, kao meningitis ili meningoencefalitis, koji se očituju nizom nespecifičnih znakova i simptoma te na taj način otežavaju postavljanje dijagnoze.[18–26]

Afekcija SŽS-a sistemskim lupusom očituje se nizom netipičnih znakova i simptoma te stvara niz diferencijalnodijagnostičkih problema[15] (v. tablicu 3.). Neka od očitovanja su psihoze, epileptički napadaj, vrtoglavice, glavobolje, promjene kongnitivnih funkcija. Dijagnoza središnje afekcije postavlja se temeljem kliničke slike i isključenjem drugih uzroka poremećaja SŽS-a (sustavni metabolički i jatrogeni poremećaji, intrakranijalni ekspanzivni procesi, uobičajene infekcije). U diferencijalnoj dijagnozi osim tumora, krvarenja u mozgu, edema mozga, bakterijskog, virusnog ili neinfektivnog meningitisa/meningoencefalitisa, treba misliti i na upale uzrokovane nespecifičnim uzročnicima kao što je *C. neoformans.* Svi simptomi i znakovi od strane SŽS-a indikacija su za lumbalnu punkciju i analizu cerebrospinalnog likvora kako bi se prepoznali ovakvi uzročnici i započela pravodobna terapija.[15] Terapija kriptokoknog meningitisa sastoji se u primjeni amfotericina B (0,7 mg/kg/dan iv.) i flucitozina (100 mg/kg/dan u 4 dnevne doze per os). Liječenje traje minimalno 2 tjedna, odnosno do po-

Tablica 3. *Neuropsihijatrijska očitovanja koja se mogu pojaviti u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom (pripremljeno prema Moore PA i sur.[15])*

Table 3. *Possible neuropsychiatric manifestations in SLE patients (Moore PA et al.[15])*

1. Epilepsija/Seizures
2. Poremećaji svijesti, kognicije i ponašanja /Abnormalities in consciousness, cognition, behavior
   - Encefalopatija/Encephalopathies
   - Izolirani kognitivni poremećaji/Isolated cognitive abnormalities
   - Poremećaji ponašanja (sa psihozom ili bez nje) /Mood disorders, with or without psychoses
   - Poremećaji spavanja/Sleeping disorders
   - Psihološki poremećaji (somatoformni poremećaji, anksioznost, poremećaji osobnosti)/Psychological disorders (somatoform disorders, anxiety disorders, personality disorders)
3. Cerebrovaskularni poremećaji/Cerebrovascular disease
   - Cerebrovaskularni inzulti/Stroke
   - Multiinfarktni poremećaji/Multi-infarct disorders
   - Mikrovaskularna bolest/Microvascular disease
   - Subarahnoidalno krvarenje/Subarachnoid hemorrhage
   - Cerebralna venska tromboza/Cerebral venous thromboses
4. Kranijalne neuropatije/Cranial neuropathies
   - Optička neuropatija/Optic neuropathies
   - Kranijalna neuropatija s afekcijom ekstraokularnih mišića /Cranial neuropathies affecting extraocular muscles
   - Trigeminalna neuropatija/Trigeminal neuropathy
   - Facijalna neuropatija/Facial neuropathy
5. Ataksija/Ataxia
6. Poremećaji motorike, osobito koreja/Movment disorders, particularly chorea
7. Mijelopatije/Myelopathies
8. Periferne neuropatije/Peripheral neuropathy
   - Radikulopatija/Radiculopathy
   - Pleksopatija/Plexopathy
   - Mononeuropatija/Mononeuropathy
   - Mononeuritis multipleks/Mononeuropathy multiplex
   - Polineuropatija/Polyneuropathy
   - Autonomna neuropatija/Autonomic neuropathy
9. Miastenija gravis/Myasthenia gravis
10. Miopatija/Myopathy

boljšanja kliničkog stanja. Nakon liječenja amfotericinom B terapija se nastavlja flukonazolom u dozi od 400 mg peroralno 1×/dan tijekom idućih 8–10 tjedana. Nakon izlječenja preporučuju se kontrole cerebrospinalnog likvora (biokemija, mikrobiologija), kontrolne kompjutorizirane tomografije ili magnetske rezonancije mozga u sljedećih godinu dana. Prognoza infekcije izravno ovisi o vremenu postavljanja dijagnoze i početka terapije.

Prikazani bolesnik je prema našem znanju jedini do sada opisani bolesnik u Hrvatskoj sa sustavnim eritemskim lupusom i dokazanom krptokokozom. Štoviše, u pregledanoj literaturi rijetki su opisi bolesnika s europskog područja.[18,19] Budući da je afekcija SŽS-a sustavnim lupusom stanje koje ugrožava život, potrebno je agresivno i dosljedno provesti dijagnostiku da bi se moglo diferencijalnodijagnostički razlučiti je li riječ o izravnom očitovanju bolesti na SŽS-u ili je riječ o infektivnoj komplikaciji. Infekcije SŽS-a su uglavnom izlječive ako se dijagnoza postavi na vrijeme pa je potrebno odmah nakon postavljanja sumnje napore usmjeriti u tom pravcu. Budući da je uglavnom riječ o imunosuprimiranim bolesnicima, potrebno je misliti na oportunističke infekcije kakva je i kriptokokoza.

LITERATURA

1. *Anić B, Bosnić D.* Sustavni eritemski lupus. U: Vrhovac B i sur., ur. Interna medicina, 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; u tisku.
2. *Edworthy SM.* Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. U: Ruddy S, Harris ED jr, Sledge CB, ur. Kelly's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Co; 2001, str. 1105–23.
3. *Gladman DD, Urowitz MB.* Systemic lupus erythematosus. Clinical features. U: Klippel JH, Dieppe PA, ur. Rheumatology, 1. izd. London: Mosby; 1998, str. 7.1.15.
4. *Anić B, Bosnić D, Čikeš N, Markeljević J, Mayer M, Sentić M, Cerovec M.* Uzroci smrti u bolesnika sa SLE-om – rezultati petogodišnjeg praćenja. Liječ Vjesn 2004;126(S3):6.
5. *Nossent J, Čikeš N, Kiss E i sur.* Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000–2004. Relation to disease activity and acrued damage. Ann Rheum Dis 2007;66(Suppl II):474.
6. *Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J.* Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from single centre. II. Predictor variables for mortality. J Rheumatol 1995;22:1265–70.
7. *Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y.* Infections and SLE. Autoimmunity 2005;38:473–85.
8. *Kang I, Park SH.* Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. Curr Opin Rheumatol 2003;15:528–34.
9. *Ng WL, Chu CM, Wu AKL, Cheng VC, Yuen KY.* Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. Q J Med 2006;99:37–47.
10. *Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE.* Risk factor for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1996;39:1475–82.
11. *Turčinov D, Begovac J.* Cryptococcus neoformans. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija. Zagreb: Profil International; 2006, str. 674–5.
12. *Benett JE.* Cryptococcosis. U: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, ur. Harrison's principles of internal medicine, 16. izd. New York: McGraw Hill; 2005, str. 1183–5.
13. *Tan EM, Cohen AS, Fries JF i sur.* The 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1982;25:1271–7.
14. *Hochberg MC.* Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. Arthr Rheum 1997;40:1725–34.
15. *Moore PA.* Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. U: Lahita RG, ur. Systemic lupus erythematosus, 3. izd. San Diego: Academic Press; 1999, str. 575–601.
16. *Dooley MA, Falk RJ.* Imunosuppressive therapy of lupus nephritis. Lupus 1998;7:630–4.
17. *Gourley MF, Austin HA III, Scott D i sur.* Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. Ann Int Med 1996;125:549–57.
18. *Diaz Coto JF, Alpizar Campos R.* [Central nervous system cryptococcosis in 10 patients with systemic lupus erythematosus]. Rev Clin Esp 1995;195:12–5.
19. *Zimmermann B 3rd, Spiegel M, Lally EV.* Cryptococcal meningitis in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1992;22(1):18–24.
20. *Kim SH, Kim SD, Kim HR i sur.* Intraabdominal cryptococcal lymphadenitis in a patients with systemic lupus erythematosus. J Korean Med Sci 2005;20:1059–61.
21. *Liu Z, Wang A, Li T, Qin S, Sheng R.* [A clinical study of 26 cases of cryptococcal meningitis]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2002;41(8):541–3.
22. *Sato M, Saku N, Takeda A i sur.* [A case report-pulmonary cryptococcosis associated with systemic lupus erythematosus and review of 44 cases in Japan] Ryumachi 1993;33:56–62.
23. *Matsuda O, Hiruma M, Makiguchi K i sur.* [A case of systemic lupus erythematosus associated with cryptococcal meningitis which was successfully cured by the administration of massive dose of amphotericin B]. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1990;32:441–9.
24. *Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB.* Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. Rheumatology 2007;46:539–44.
25. *Hung JJ, Ou LS, Lee WI, Huang JL.* Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2005;32: 40–3.
26. *Mok CC, Lau CS, Yuen KY.* Cryptococcal meningitis presenting concurrently with systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:169–71.