

# Cryptokokkenmeningitis en neuropsychiatrische gevolgen van hiv-besmetting

P.J.S. MICHELSEN, M.H.L. ARTS

**SAMENVATTING** Een 49-jarige man van Afrikaanse herkomst werd met een acute psychose opgenomen. Hij bleek in behandeling te zijn bij een internist wegens hiv-besmetting en door gebrekkige therapietrouw sinds vier maanden had hij bij opname een aantal CD4-cellen van  $40/\text{mm}^3$ . Een half jaar eerder maakte hij een cryptokokkenmeningitis door, waardoor hij neurologische en psychiatrische klachten kreeg. Tijdens deze opname was een goede samenwerking met de internist noodzakelijk om zowel het dramatisch lage aantal CD4-cellen te behandelen als de psychose. Cryptokokkenmeningitis blijkt een risicofactor voor psychiatrische stoornissen en mortaliteit bij hiv-infectie.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)8, 539-543

**TREFWOORDEN** cryptokokkenmeningitis, hiv, psychose



Cryptokokkenmeningitis is een frequent voorkomende opportunistische infectie bij patiënten met een laat stadium van hiv-infectie, vooral bij mensen die in Zuidoost-Azië en Midden-Afrika leven; de incidentie wordt wereldwijd op 1 miljoen gevallen geschat (Holmes e.a. 2003). Het voorkomen in westerse landen is sinds het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw gedaald door het gebruik van fluconazol voor orale candidiasis en zeer actieve antiretrovirale therapie (HAART). In Nederland zijn in 2013 21.990 geregistreerde hiv-geïnfecteerde personen (Van Sighem & Op den Coul 2013), in België 25.879 (Sasse e.a. 2013). Mortaliteit van hiv-geassocieerde cryptokokkenmeningitis blijft hoog (10-30%) door de ontoereikendheid van antifungale behandelingen en de complicatie van verhoogde intracranieële druk.

*Cryptococcus neoformans* is een gekapselde gist en wordt wereldwijd gevonden in de uitwerpselen van vogels, voornamelijk duiven, en kan besmetting geven bij immuungecompromitteerde patiënten (Hagen & Boekhout 2006). Behalve bij hiv kan dit ook gebeuren bij sarcoidose, lymfoproliferatieve stoornissen, langdurig corticosteroidengebruik en orgaantransplantatie (Bicanic & Harrison 2004). De droge gekapselde gisten worden ingeademd en via de longen verspreid in de meeste organen, waaronder het centraal zenuwstelsel. Klinische sympto-

men van cryptokokkenmeningitis zijn koorts, hoofdpijn, braken en een veranderde psychische toestand. Nekstijfheid, papiloedeem en focale neurologische uitvalsverschijnselen zijn soms aanwezig. We beschrijven in dit artikel de casus van een patiënt die eerst een delier en enkele maanden later een psychose kreeg na een doorge maakte cryptokokkeninfectie.

## GEVALSBESCHRIJVING

Een 49-jarige man van Afrikaanse herkomst met blanco psychiatrische voorgeschiedenis werd met een inbewingstelling opgenomen. Patiënt was ervan overtuigd dat er gevaarlijke, brandbare stoffen in zijn woning zaten en ging daarom de vloer en leidingen vervangen. Reeds 3 maanden eerder werd hij bij ons FACT-team aangemeld wegens buurtoverlast en gedragsveranderingen.

Bij psychiatrisch onderzoek zagen we een lichamelijk verzwakte, matig verzorgde negroïde man die ouder oogde dan zijn kalenderleeftijd. Het bewustzijn was helder; de aandacht was goed te trekken en te behouden. De oriëntatie was gestoord in tijd en plaats, niet in persoon. Het denken was formeel ongestoord, inhoudelijk was er sprake van betrekkingsideeën en paranoïde wanen. De stemming was normofoor, het affect moduleerde matig, soms oninvoelbaar. Er was geen ziektebesef of ziekte-inzicht. Patiënt

was niet bekend wegens middelenmisbruik. Hij klaagde over frontotemporale zeurende hoofdpijn en misselijkheid. Lichamelijk onderzoek leverde behoudens een huidlaesie ter hoogte van het rechter onderbeen verder geen bijzonderheden op. Opvallend was dat patiënt een wat onvaste loop had en traag bewoog.

Aangezien het een eerste opname betrof, werd voor de voorgeschiedenis contact opgenomen met de huisarts. De voorgeschiedenis vermeldde uitgebreid eczeem, hemorroiden en een perianale fistel. Twee jaar eerder was bij patiënt hiv gediagnosticeerd, met een uitgangswaarde van het CD4-celaantal van 30/mm<sup>3</sup>. Een half jaar voor de opname bij onze instelling werd hij opgenomen in een algemeen ziekenhuis met een delier door cryptokokkenmeningitis (ICD-9-CM-code 293.0) veroorzaakt. Hierbij had hij bewustzijnsschommeling, desoriëntatie en een verstoord gangpatroon. Zijn behandelend internist vertelde dat patiënt sinds de opname snel niet meer verscheen op afspraken en de hiv-medicatie niet meer innam.

Er werd vervolgens een uitgebreid bloedonderzoek verricht. Hierbij viel de hoge bezinking (70 mm/uur) op en een CD4-celaantal van 40/mm<sup>3</sup>. Bepalingen voor toxoplasmose, lues, *Borrelia*, varicellazostervirus waren negatief. Bij lumbaalpunctie bleek de openingsdruk verhoogd: 26 cmH<sub>2</sub>O (normaal onder 20 cm). In de liquor vielen de lage glucosewaarde (2,4 mmol/l) en een verhoogde eiwitwaarde op: 1,10 g/l (normaal 0,27-0,60). De titerbepaling voor cryptokokken was 1:4. Voor het starten van fluconazol was de kweek voor cryptokokken negatief, evenals de kleuring met Oost-Indische inkt. Voor een niet-infectieuze oorzaak vond de neuroloog geen aanwijzingen. Een MRI-scan van het cerebrum toonde geen ruimte-innemende afwijking of hydrocefalus.

Bij opname werd patiënt ingesteld op risperidon 2 mg. Op de afdeling was hij coöperatief en vriendelijk, maar de paranoïde gedachten bleven aanwezig. Na overleg met de internist werd op dag 7 wegens vermoeden van een cryptokokkenmeningitis gestart met fluconazol 400 mg en cotrimoxazol 480 mg daags als profylaxe tegen *Pneumocystis carinii*-pneumonie. Op dag 14 werd de dosis risperidon verhoogd naar 4 mg. Op dag 21 werd hij voor 2 weken opgenomen in het algemeen ziekenhuis om te herstarten met HAART. Daarbij werd gekozen voor de combinatie van emtricitabine/tenofovir 200/245 mg eenmaal daags en nevirapine 200 mg, eenmaal daags twee tabletten.

Twee weken later bleek de desoriëntatie verdwenen te zijn, maar bleef hij wel persevereren in paranoïde gedachten. Twee maanden na het starten van de risperidon waren deze nagenoeg verdwenen, waarna patiënt verder ambulantly gevolgd kon worden door het FACT-team. Maandelijks afspraken bij de internist en psychiater en toezicht op medicatie-inname zijn belangrijke voorwaarden vermeld

## AUTEURS

**PHILIP MICHIELSEN**, psychiater en plaatsvervangend A-opleider, GGZ Westelijk Noord-Brabant, Halsteren.

**MATHEUS ARTS**, psychiater, GGZ Friesland, Leeuwarden en Universitair Medisch Centrum Groningen.

## CORRESPONDENTIEADRES

P.J.S. Michielsen, GGZ WNB, locatie laan van België, Postbus 371, 4600 AJ Bergen op Zoom.

E-mail: P.Michielsen@ggzwnb.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-4-2014.

in de voorwaardelijke machtiging. Zijn somatische en psychiatrische toestand bleven verder stabiel.

## BESPREKING

Bij deze patiënt kon tijdens de opname niet bevestigd worden dat het om een recidief van cryptokokkenmeningitis ging, zoals hij 6 maanden eerder doormaakte. In de liquor werden wel een hoge eiwit- en een lage glucosewaarde gevonden, wat kan passen bij cryptokokkenmeningitis. De kweken waren echter negatief. Een onbehandelde hiv-infectie kan eveneens een hoge totaaleiwitwaarde veroorzaken in de liquor, maar meestal lager dan bij patiënt. Het bleef onduidelijk wat het verband was tussen de cryptokokkenmeningitis en het psychotische toestandsbeeld. Na het doormaken van de meningitis heeft hij in de volgende maanden een eerste psychotische stoornis NAO (ICD-9-CM-code 298.9) ontwikkeld. Een mogelijke verklaring is dat de meningitis de psychose heeft veroorzaakt; een tweede mogelijke verklaring is dat de hiv-infectie met het lage aantal CD4-cellen een psychose uitgelokt heeft.

## Literatuur

Via PubMed verrichtten wij een zoekactie in de literatuur met als zoektermen '(Cryptococcus or HIV) and (psychosis or delirium or neuropsychiatric)'. Dit leverde 824 artikelen op, waarvan er 33 bruikbaar waren.

De literatuurgegevens over cryptokokkenmeningitis en psychose zijn beperkt tot gevalbeschrijvingen en retrospectief dossieronderzoek. Prakash en Sugandhi (2009) beschrijven een patiënt bij wie de psychotische symptomen zonder antipsychotica na 12 weken behandeling met amfotericine B volledig in remissie zijn. Verder beschrijven ze nog 8 patiënten bij wie de cryptokokkenmeningitis met amfotericine, al dan niet in combinatie met antipsychotica, behandeld werd; 2 patiënten overleden, de andere 6

hadden een verbetering op de meningitis en de psychose. In een retrospectief onderzoek vonden Wang en Carm (2001) bij 6/18 hiv-positieve patiënten een delier. Cryptokokkenmeningitis bleek vooral voorspeld te zijn door een laag CD4-celaantal (< 100/mm<sup>3</sup>). In een ander retrospectief onderzoek werden bij 142 hiv-positieve patiënten met cryptokokkenmeningitis en een CD4-celaantal < 100/mm<sup>3</sup> neuropsychiatrische complicaties bepaald (Ibanez-Valdes e.a. 2004) over een periode van 1 jaar. Patiënten met andere oorzaken van encefalitis en meningitis en een psychiatrische voorgeschiedenis werden uitgesloten. Delirante beelden kwamen het vaakst voor (47%), gevolgd door manische episodes (33%) en een psychose (6%).

Veranderingen in de psychische toestand blijken een belangrijke voorspeller van mortaliteit bij hiv-geïnfecteerde patiënten met cryptokokkenmeningitis (oddsratio: 3,1; 95%-BI: 1,7-5,9), naast hogere leeftijd (> 50 jaar), hoog perifeer aantal witte bloedcellen en hoge concentratie cryptokokken in de liquor cerebrospinalis (Jarvis e.a. 2013). Dit maakt een adequate en snelle behandeling van het delier dan ook essentieel.

Hiv-infectie op zich verhoogt de kans op een psychose; er zijn prevalenties tussen 0,5 en 15% gevonden (Kendler e.a. 1996). Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken verricht naar de werking van antipsychotica bij hiv-patiënten. In een open studie (n = 21) bleek risperidon (dosis 0,5-2 mg) effectief met relatief minder bijwerkingen dan klassieke antipsychotica (Singh e.a. 1997), in een andere studie was

clozapine (n = 6) effectief wat betreft psychotische symptomen en extrapyramidale bijwerkingen (Lera & Zirulinik 1999).

Er bestaat één gecontroleerd onderzoek naar de behandeling van het delier bij hiv-patiënten en daarbij bleken haloperidol (n = 13) en chloorpromazine (n = 11) in lage doseringen superieur aan lorazepam (n = 6), terwijl extrapyramidale effecten nauwelijks gemeld werden (Breitbart e.a. 1996).

Toepassing van HAART kan neuropsychiatrische complicaties veroorzaken; zo meldden patiënten die efavirenz kregen de eerste 6 weken frequent centrale bijwerkingen, waaronder hallucinaties, depersonalisatie en depressie (Treisman & Kaplin 2002). Het combineren van meerdere middelen bij HAART vergroot de kans op geneesmiddelinteracties onderling en met antipsychotica. **TABEL 1** toont de meest voorkomende interacties tussen antipsychotica en HAART.

Van de HAART-medicatie die onze patiënt voorgeschreven kreeg, zijn bij emtricitabine geen interacties ter hoogte van cytochroom P450 bekend; tenofovir geeft lichte CYP1A2-inductie en nevirapine is een inductor van CYP3A4, zodat dosisverhoging van risperidon wellicht noodzakelijk was (**ZIE TABEL 1**). Psychiatrische monitoring op comorbiditeit, bijwerkingen en toxiciteit zijn in de regel aangewezen (Treisman & Kaplin 2002). Behandeling van de psychiatrische stoornissen blijkt ook de therapietrouw voor antiretrovirale regimes te verbeteren (Lyketos e.a. 1997).

**TABEL 1** Interacties van psychotrope met psychosomatische medicijnen (Cozza e.a. 2006)

Farmacon	Substraat	Inhibitie/inductie	Interactie met HAART
Haloperidol	3A4, 1A2, 2D6 Glucuronidatie	Inhibitie 3A4, 2D6 Inductie 3A4	Proteaseremmers Efavirenz, Delavirdine, Nevirapine
Pimozide	3A4, 1A2	Inhibitie 2D6, 3A4	Proteaseremmers Efavirenz, Delavirdine Tenofovir, Nevirapine
Aripiprazol	2D6, 3A4	?	Proteaseremmers Efavirenz, Delavirdine, Nevirapine
Clozapine Quetiapine	1A2, 3A4, 2D6, 2C19 3A4, sulfoxidatie Oxidatie, P-gP-substraat	Inhibitie 2D6 -	Tenofovir, Nevirapine Proteaseremmers Efavirenz, Delavirdine, Nevirapine
Olanzapine Risperidon	UGT 1A4, 1A2, 2D6, FMO3 2D6, 3A4	- Inhibitie 2D6, 3A4	Tenofovir Proteaseremmers Efavirenz, Delavirdine, Nevirapine

## CONCLUSIE

Cryptokokkenmeningitis is een vaak voorkomende opportunistische infectie bij hiv-positieve patiënten. Zowel de hiv-besmetting, cryptokokkenmeningitis als HAART zijn risicofactoren voor het ontstaan van psychiatrische stoornissen zoals delier en psychose. Snelle behandeling van zowel het lage CD4-celaantal, de cryptokokkenmeningitis en de psychiatrische stoornis zijn noodzakelijk voor een betere prognose. Het is van belang bij niet-wes-

terse patiënten die een eerste psychose krijgen te denken aan hiv-besmetting, bij twijfel is het raadzaam de huisarts om informatie te vragen. Gezien het gebrek aan data over de behandeling van een psychose of delier door een cryptokokkenmeningitis is goede monitoring op werking en bijwerking van antipsychotica noodzakelijk, evenals monitoring op bijwerkingen en geneesmiddelinteracties van HAART, een medisch psychiatrische unit is hiervoor een geschikte setting.

## LITERATUUR

- Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull* 2004; 72: 99-118.
- Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, e.a. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 231-7.
- Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR, Sandson N. Psychotropic drug interactions in psychosomatic medicine. In: Blumenfeld M, Strain JJ, red. *Psychosomatic medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
- Hagen F, Boekhout T. Epidemiologische trends in cryptokokkose. *Infectieziektenbulletin* 2006; 17: 220-4.
- Holmes CB, Losina E, Walensky RP, Yazdanpanah Y, Freedberg K. Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 652-62.
- Ibanes-Valdes L, Foyaca-Sibat H, Mfenyana K, Chandia J, Gonzalez-Aguilera H. Neuropsychiatry manifestations in patients presenting cryptococcal meningitis. *Internet J Neurol* 2004; 5: 4.
- Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, e.a. Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: implications for improving outcomes. *Clin Infect Dis* 2013; 58: 736-45.
- Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime prevalence, demographic risk factors and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1022-31.
- Lera G, Zirulinik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999; 14: 128-31.
- Lyketsos CG, Fishman M, Hutton H, Cox T, Hobbs S, Spoler C, e.a. The effectiveness of psychiatric treatment for HIV-infected patients. *Psychosom* 1997; 38: 423-32.
- Prakash PY, Sugandhi RP. Neuropsychiatric manifestation of confusional psychosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* in an apparently immunocompetent host: a case report. *Cases Journal* 2009; 2: 9084.
- Sasse A, Deblonde J, van Beckhoven D. Epidemiologie van aids en hiv-infectie in België: Toestand op 31 december 2012. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV). Dienst infectieziekten in de algemene populatie. Brussel: Volksgezondheid & Surveillance; 2013. ([https://www.wiv-isp.be/Documents/WIV-ISP\\_Rapport\\_hiv-AIDS\\_2012.pdf](https://www.wiv-isp.be/Documents/WIV-ISP_Rapport_hiv-AIDS_2012.pdf))
- Sighem A van, Op de Coul E. The HIV epidemic in the Netherlands. In: *Monitoring Report 2013; Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands*, Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2013. p. 18. ([http://www.hiv-monitoring.nl/files/5913/8443/2799/SHM\\_MonitoringReport2013.pdf](http://www.hiv-monitoring.nl/files/5913/8443/2799/SHM_MonitoringReport2013.pdf))
- Singh AN, Colledge H, Catalan J. Treatment of HIV-related psychotic disorders with risperidone: A series of 21 cases. *Psychosom Res* 1997; 42: 489-93.
- Treisman GJ, Kaplin AI. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *AIDS* 2002; 16: 1201-15.
- Wang W, Carm AR. Clinical manifestations of AIDS with cryptococcal meningitis. *Chin Med Journal* 2001; 114: 841-3.

## SUMMARY

# Cryptococcal meningitis and neuropsychiatric consequences of HIV-infection

P.J.S. MICHIELEN, M.H.L. ARTS

A 49-year-old African-born male was admitted to hospital with an acute psychosis. He had been treated by an internist after being found to have HIV; as a result of non-compliance over a period of about four months his CD4-count had dropped to 40. Six months earlier he had developed a cryptococcal meningitis, which left him a number of neurological and psychiatric symptoms. During his stay in hospital there had to be good collaboration with the specialist in internal medicine whose dual task was to manage the patient's dramatically low CD4-account as well as his psychosis. Cryptococcal meningitis is a risk factor for psychiatric disorders and mortality in HIV-infected persons.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)8, 539-543]

**KEY WORDS** cryptococcal meningitis, HIV, psychosis