

## گزارش مورد مننژیت کریپتوکوکال مقاوم به درمان ضد قارچ در یک بیمار پیوند کلیه

میترا سادات دیهیمی<sup>۱</sup>، محسن میدانی<sup>۱</sup>، محمد سعادت‌نیا<sup>۱</sup>، رسول محمدی<sup>۴</sup>

## گزارش مورد

## چکیده

**مقدمه:** مننژیت کریپتوکوکال، مننژیت قارچی مزمنی است که توسط *Cryptococcus neoformans* یا *Cryptococcus gattii* ایجاد می‌شود. سندرم نقص ایمنی اکتسابی و مصرف داروهای سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی، اصلی‌ترین عوامل زمینه‌ای بیماری محسوب می‌شوند. در این گزارش مورد، بیمار مبتلا به مننژیت کریپتوکوکال معرفی می‌گردد که پس از سه ماه مراقبت و پایش و درمان ناموفق، بیمارستان را ترک کرد.

**گزارش مورد:** بیمار خانم ۲۰ ساله‌ای بود که سه سال قبل تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته بود و با سردرد منتشر، دوبینی، ترس از نور، ترس از صدا، کاهش وزن، استفراغ و علامت کرنیک به بیمارستان الزهراء (س) اصفهان مراجعه نمود. با جداسازی مخمر از کشت مایع مغزی - نخاعی داروی فلوکونازول برای بیمار تجویز شد. پس از ۱۸ روز، رژیم داروی ضد قارچ به آمفوتریسین B دزوکسی کولات تغییر یافت. به دلیل عدم بهبود علائم، بیمار با رضایت شخصی پس از سه ماه بیمارستان را ترک کرد. شناسایی مولکولی قارچ با روش Polymerase chain reaction-Restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) انجام شد. بدین منظور، قطعه‌ی ITS1-5.8S-ITS2 تکثیر و با آنزیم محدودالتر HpaII برش داده شد و با استفاده از الگوی باندهای برش داده شده با اندازه‌های ۱۲۷ و ۴۲۸ جفت باز، *Cryptococcus neoformans* به عنوان عامل بیماری شناسایی شد.

**نتیجه‌گیری:** بیماران مصرف کننده‌ی داروهای سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی، در معرض خطر ابتلا به عفونت مهاجم قارچی هستند. با توجه به ظهور ایزوله‌های بالینی مقاوم به ترکیبات ضد قارچی، بررسی حساسیت‌های دارویی قارچ‌ها در آزمایشگاه‌های تخصصی به موازات درمان بالینی بیماران، توصیه می‌شود تا از میزان مرگ و میر و همچنین، تحمیل عوارض جانبی داروهای ضد قارچی به این بیماران جلوگیری شود.

**واژگان کلیدی:** مننژیت کریپتوکوکال؛ مقاومت به درمان؛ *Cryptococcus neoformans*

**ارجاع:** دیهیمی میترا سادات، میدانی محسن، سعادت‌نیا محمد، محمدی رسول. گزارش مورد مننژیت کریپتوکوکال مقاوم به درمان ضد قارچ در یک

بیمار پیوند کلیه. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۳۷): ۶۰۹-۶۰۴

## مقدمه

پیش‌گیری بیماری ایالات متحده‌ی امریکا، بار جهانی بیماری را (Global burden)، یک میلیون نفر در سال با حداقل صد هزار مرگ سالانه به تنهایی در صحرای آفریقا، تخمین می‌زند (۲). در همین راستا، Pappas و همکاران نشان دادند که ۱۵ درصد افرادی که تحت پیوند عضو قرار می‌گیرند، شانس ابتلا به این عفونت را دارا می‌باشند (۳). نشانه‌های بیماری غیر اختصاصی و شامل سردرد، تب، استفراغ، حملات صرع، کاهش بینایی و اختلالات شناختی می‌باشد. در این گزارش مورد، بیمار مبتلا به مننژیت کریپتوکوکال معرفی می‌گردد که پس از سه ماه

مننژیت کریپتوکوکال، متداول‌ترین نوع مننژیت قارچی در انسان است که توسط *Cryptococcus neoformans* یا *Cryptococcus gattii* ایجاد می‌شود. اگر چه میزبانان با سیستم ایمنی طبیعی نیز می‌توانند به این عفونت دچار شوند، اما بیماران دچار نقص ایمنی سلولی مانند سندرم نقص ایمنی اکتسابی و افرادی که داروهای سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی مصرف می‌کنند، بیشترین جمعیت مبتلایان به مننژیت‌های کریپتوکوکی را به خود اختصاص می‌دهند (۱). مراکز مدیریت و

۱- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه عفونی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- استاد، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: رسول محمدی؛ دانشیار، گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: dr.rasoul\_mohammadi@yahoo.com

مراقبت و پایش و درمان ناموفق، بیمارستان را ترک کرد.

(Resting tremor) نیز به علایم بالینی بیمار افزوده شد. جهت کاهش علایم نورولوژیک نظیر لرزش دست‌ها، قرص نورتریتیلین (۱۰ میلی گرم روزانه) به رژیم درمانی او اضافه شد و بیمار بار دیگر تحت پونکسیون کمبری قرار گرفت و با وجود توصیه به ادامه‌ی بستری، با رضایت شخصی و پس از دریافت داروی ضد قارچ آمفوتریسین B به مدت ۹۰ روز و عدم بهبود علایم، بیمارستان را ترک کرد. کشت مثبت جهت شناسایی قارچ به آزمایشگاه مولکولی ارسال شد.

جدول ۱. نتایج حاصل از واکاوی مایع مغزی- نخاعی بیمار به دست آمده از پونکسیون کمبری از بدو ورود بیمار تا ۳ ماه بعد از بستری

واحد اندازه گیری	نتایج	آزمایش	
میلی گرم/دسی لیتر	۱۲	گلوکز	واکاوی مایع مغزی-
میلی گرم/دسی لیتر	۱۸۷	پروتئین	نخاعی در هنگام پذیرش بیمار
واحد/لیتر	۶۶	لاکتات دهیدروژناز	
سلول/میکرو لیتر	۸۰	شمارش گلبول سفید	
درصد	۷۶	لنفوسیت	
درصد	۲۴	نوتروفیل	
سلول/میکرو لیتر	۰	شمارش گلبول قرمز	
کلنی	منفی	کشت	
میلی گرم/دسی لیتر	۹۴	گلوکز	واکاوی مایع مغزی-
میلی گرم/دسی لیتر	۹۵	پروتئین	نخاعی ۴۰ روز پس از بستری بیمار
واحد/لیتر	۱۵۵	لاکتات دهیدروژناز	
سلول/میکرو لیتر	۷۰	شمارش گلبول سفید	
درصد	۹۰	لنفوسیت	
درصد	۱۰	نوتروفیل	
سلول/میکرو لیتر	۱۰	شمارش گلبول قرمز	
کلنی	مثبت	کشت	
میلی گرم/دسی لیتر	۵۸	گلوکز	واکاوی مایع مغزی-
میلی گرم/دسی لیتر	۴۵	پروتئین	نخاعی ۹۰ روز پس از بستری بیمار
واحد/لیتر	۱۵۵	لاکتات دهیدروژناز	
سلول/میکرو لیتر	۲	شمارش گلبول سفید	
درصد	۱۰۰	لنفوسیت	
درصد	۰	نوتروفیل	
سلول/میکرو لیتر	۰	شمارش گلبول قرمز	
کلنی	مثبت	کشت	

جهت شناسایی قارچ، از روش Polymerase chain reaction- Restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) استفاده شد. بدین منظور، با استفاده از پرایمرهای یونیورسال ITS1 و ITS4 قطعه‌ی ITS1-5.8S-ITS2 تکثیر و تحت برش آنزیمی با آنزیم محدودالتر HpaII (Fast digest, Fermentas, Lithuania) قرار گرفت

### گزارش مورد

بیمار خانم ۲۰ ساله‌ی بود که سه سال قبل تحت عمل پیوند کلیه قرار گرفته بود و با سردرد منتشر، دوبینی، ترس از نور (فوتوفوبیا)، ترس از صدا (فونوفوبیا)، کاهش وزن و استفراغ به بیمارستان الزهراء (س) اصفهان مراجعه نمود. نتایج معاینه‌ی بیمار در هنگام بستری شامل فشار خون (۱۲۰/۸۰ میلی متر جیوه)، ضربان نبض (۷۰ بار در دقیقه)، درصد اکسیژن اشباع خون (SpO<sub>2</sub>) (۹۵ درصد)، تعداد تنفس بیمار (۱۸ بار در دقیقه) و دمای بدن (۳۷ درجه‌ی سانتی گراد) ثبت گردید. اندام‌های فوقانی و تحتانی از نظر حسی و حرکتی طبیعی بودند و بیمار دارای علامت کرنیگ (Kernig's sign) بود. سی تی اسکن مغز طبیعی بود و بیمار پس از دو روز بستری در بخش اورژانس، به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل شد و تحت اولین پونکسیون کمبری (Lumbar puncture) قرار گرفت و مایع مغزی- نخاعی به آزمایشگاه ارسال شد.

واکاوی آزمایش‌های بیوشیمیایی و سیتولوژی مایع مغزی- نخاعی بیمار در جدول ۱، خلاصه شده است. بیمار تحت درمان با وانکومایسین (یک گرم هر ۱۲ ساعت) و مروپنم (یک گرم هر ۱۲ ساعت) قرار گرفت و جهت بهبود دسترسی آنتی‌بیوتیک‌ها به سطح مننژ و افزایش تأثیر داروها، آمپول دگزامتازون (۴ میلی گرم هر ۱۲ ساعت)، به رژیم دارویی او اضافه شد. به جهت پیوند کلیه، قرص‌های تاکرولیموس (۴ میلی گرم روزانه) و متیل پردنیزولون (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم در روز) توسط بیمار مصرف می‌شد. یک هفته بعد از پذیرش، بیمار برای مرتبه‌ی دوم تحت پونکسیون کمبری قرار گرفت که این بار مخمر از کشت مایع مغزی- نخاعی جدا شد. با شک به عفونت کاندیدا، آمپول فلوکونازول (۲۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) برای بیمار تجویز و وانکومایسین و مروپنم از رژیم دارویی وی حذف گردید.

پس از ۱۸ روز ادامه‌ی درمان با فلوکونازول، در کشت مایع مغزی- نخاعی به دست آمده از سومین پونکسیون کمبری، باز هم مخمر رشد کرد (شکل ۱) و تعداد گلبول سفید در مایع مغزی- نخاعی، ۸۵ سلول در میکرو لیتر بود. بیمار به بخش عفونی منتقل شد و پس از تعیین سطح پتاسیم (۴/۵ میلی مول/لیتر) رژیم داروی ضد قارچ به آمفوتریسین B دوزکسی کولات (۲۵ میلی گرم روزانه) تغییر یافت. دو هفته پس از تغییر داروی ضد قارچ، همچنان سردرد، سرگیجه، فوتوفوبیا، دوبینی، استفراغ و تب (۳۸/۵ درجه‌ی سانتی گراد) ادامه داشت. بیمار برای بار چهارم تحت پونکسیون کمبری قرار گرفت که واکاوی نتایج در جدول ۱ آمده است. درمان با آمفوتریسین B دوزکسی کولات (۴۰ میلی گرم روزانه) نزدیک به سه ماه ادامه یافت، اما سردرد و دوبینی برطرف نشد و لرزش در حال استراحت

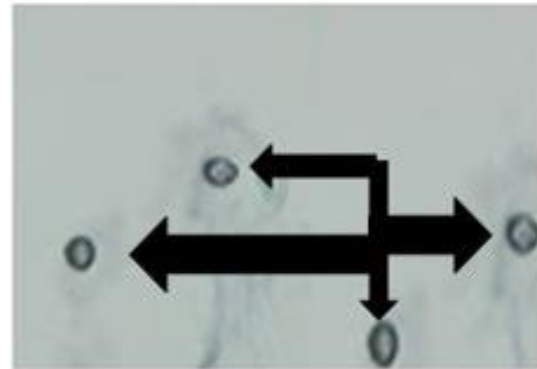
**بحث**

بیماری Cryptococcosis در ۸-۲/۸ درصد از بیماران پیوند عضو رخ می‌دهد و سومین عفونت قارچی مهاجم شایع پس از Candidiasis و Aspergillosis است (۵). در یک مطالعه‌ی مروری گذشته‌نگر، از داده‌های ایالات متحده‌ی آمریکا از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۱۰، گیرندگان پیوند کلیه بیشتر تحت تأثیر این عفونت قارچی قرار گرفتند و پس از آن، گیرندگان کبد، قلب، ریه و پانکراس قرار دارند (۶). میانگین زمان تشخیص بعد از پیوند عضو، ۲۰ ماه است و علت آن به طور معمول فعال شدن مجدد بیماری نهفته است (۷). در بیمار حاضر، عفونت Cryptococcosis، ۳۶ ماه بعد از پیوند کلیه، بروز پیدا کرد که شاید نشانگر ظهور یک عفونت جدید و نه عود یک بیماری قبلی باشد. علایم ممکن است زودتر از پیوند عضو ظاهر شوند. شاید به این دلیل که سطح مورد نیاز داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی بعد از عمل، بیشتر است. خطر ابتلا به بیماری Cryptococcosis بین بیمارانی که از تاکرولیموس، سیکلوسپورین یا آزاتیوپرین به عنوان عامل اصلی سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی استفاده می‌کنند، از لحاظ آماری متفاوت نیست، اما در بیمارانی که هم‌زمان از کورتیکواستروئیدها با دز بالا استفاده می‌شود، خطر ابتلا بیشتر می‌باشد (۶).

به ندرت، عفونت با قارچ Cryptococcus از بافت اهدا کننده ایجاد می‌شود. اگر بیماری در عرض ۳۰ روز از پیوند در بیمار اتفاق بیفتد، این فرضیه تقویت می‌شود (۸) که در مورد بیمار معرفی شده در این گزارش مورد، این امر متغی است؛ به دلیل آن که عفونت نزدیک به سه سال بعد از پیوند کلیه، بروز نمود. غربالگری اهدا کنندگان عضو، به طور معمول انجام نمی‌شود، اما در صورتی که اهدا کننده دارای ضایعات ریوی، بیماری‌های عصبی تشخیص داده نشده یا تب بدون علت باشد، انجام این غربالگری ضروری است. متغیرهای اپیدمیولوژیکی نظیر ماهیت عوامل سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی و گونه‌های قارچ بیماری‌زا، بر تظاهرات بالینی بیماری Cryptococcosis تأثیر می‌گذارد (۹)، اما در مجموع، بیماری غالب، مننژیت است و در افراد غیر آلوده به Human immunodeficiency virus (HIV)، آلودگی سایر اعضا شایع‌تر است. شایع‌ترین ویژگی‌های مننژیت کریپتوکوکال، سردرد تحت حاد و گیجی است. فشار داخل جمجمه (Increased intracranial pressure یا ICP) اغلب افزایش می‌یابد و ممکن است باعث فلج عصب جمجمه یا تشنج شود (۱۰).

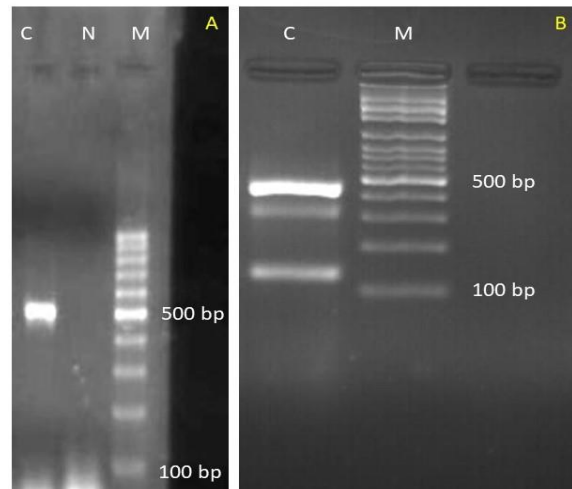
بیمار معرفی شده در این گزارش، هیچ گاه سابقه‌ای از تشنج نداشت، اما سردردهای مقاوم به مسکن، مرتب در سابقه‌ی بیمار دیده می‌شد. ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به مننژیت کریپتوکوکال، دارای درگیری چشمی از جمله پایلدهما و التهاب عروق تغذیه‌کننده‌ی چشم همراه با کوریوریتینیت چند کانونی هستند (۱). بیمار حاضر نیز از این

که با استفاده از الگوی برشی به دست آمده در اندازه‌های ۱۲۷ و ۴۲۸ جفت باز (۴)، قارچ Cryptococcus neoformans شناسایی شد (شکل ۲).



شکل ۱. آزمایش مستقیم از ته‌نشین مایع مغزی-نخاعی که سلول‌های مخمری را با بزرگ‌نمایی عدسی ۱۰۰× نشان می‌دهد (پیکان‌های سیاه‌رنگ).

این مطالعه، توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی IR.MUI.MED.REC.1400.400 تأیید شد و رضایت کتبی آگاهانه از بیمار جهت انتشار این گزارش مورد، دریافت گردید.



شکل ۲. (A): الکتروفورز محصول Polymerase chain reaction

(PCR) حاصل تکثیر قطعه‌ی ITS1-5.8S-ITS2.

ردیف C: Cryptococcus neoformans، ردیف N: شاهد منفی،

ردیف M: نشانگر ۱۰۰ جفت‌بازی. (B): الکتروفورز محصول

Restriction fragment length polymorphism (RFLP) به دست

آمده با استفاده از برش آنزیمی توسط محدودالایز HpaII.

ردیف C: Cryptococcus neoformans،

ردیف M: نشانگر ۱۰۰ جفت‌بازی

در طول درمان مننژیت کریپتوکوکال متوقف شود یا خیر؟». توقف مصرف این دسته از داروها، ممکن است ریشه‌کنی عامل بیماری‌زا را تسریع کند، اما خطر رد پیوند را در پی دارد (۱۴). هر چند شواهد واضحی در دست نیست، برخی نویسندگان نتایج خوبی را با کاهش مرحله‌ای درمان سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی در کنار داروهای ضد قارچی گزارش می‌دهند (۱۵).

لازم به ذکر است در مورد بیمار معرفی شده در این مطالعه، مصرف داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی (قرص‌های تاکرولیموس و متیل پردنیزولون) متوقف نشد و تا روز آخر بستری بیمار، این داروها استفاده شدند که شاید یکی از دلایل عدم بهبودی، عفونت Cryptococcosis پس از ۴ ماه بستری، مصرف همین داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی بود.

### نتیجه‌گیری

همچنان، عفونت HIV پیشرفته، مهم‌ترین عامل خطر برای ایجاد بیماری Cryptococcosis در سراسر جهان محسوب می‌شود، اما بیماران مصرف‌کننده‌ی داروهای سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی و برخی از میزبان‌های دچار بیماری‌های خود ایمن، در معرض خطر ابتلا به این عفونت کشنده‌ی قارچی هستند. اگر چه درمان با داروهای ضد قارچ قوی تابلویی از بهبودی بیمار را ارایه می‌دهد، در دسترس نبودن داروهای قارچ‌کش مؤثر، منجر به مرگ و میر بالا در جمعیت این بیماران می‌شود. در نهایت، با توجه به ظهور ایزوله‌های بالینی مقاوم به ترکیبات ضد قارچی، بررسی حساسیت‌های دارویی قارچ‌ها در آزمایشگاه‌های تخصصی به موازات درمان بالینی بیماران، توصیه می‌شود تا از تحمیل عوارض جانبی داروهای ضد قارچی و همچنین، هزینه‌های اقتصادی بالا به این بیماران جلوگیری شود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از پرسنل زحمت‌کش بیمارستان الزهرا (س) که در تکمیل اطلاعات مربوط به این بیمار، ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

امر مستثنی نبود و التهاب شدید عروق تغذیه‌کننده‌ی چشم را بروز داد. اختلال عملکرد عصب بینایی و نابینایی به ویژه در بیماران مبتلا به *Cryptococcus gattii* گزارش شده است (۱۱) که خوشبختانه این قارچ، تاکنون از ایران جداسازی نشده است. تأیید مننژیت کریپتوکوکال، نیازمند پونکسیون کم‌ری و بررسی مایع مغزی-نخاعی است. ویژگی‌های مایع مغزی-نخاعی در این بیماران، شامل افزایش فشار مایع و افزایش لنفوسیت‌ها می‌باشد (جدول ۱). با این حال، مایع مغزی-نخاعی ممکن است در ۱۷-۱۰ درصد از بیماران به ویژه در افراد HIV مثبت، طبیعی باشد (۶). شناسایی ارگانسم آلوده‌کننده، به طور سنتی با میکروسکوپ نوری پس از رنگ‌آمیزی با جوهر هندی انجام می‌شود، اما این روش با حساسیت متغیر، وابسته به آزمایش‌کننده و مهارت اوست. از این رو، تشخیص آنتی‌ژن کریپتوکوک با آزمایش *Latex agglutination* یا *Immunoassay* ارجح است (۱۲). رادیولوژی نقش چندانی در تشخیص مننژیت کریپتوکوکال ندارد، اما سی‌تی اسکن و *Magnetic resonance imaging (MRI)* برای تشخیص عوارضی چون کریپتوکوما و هیدروسفالی کمک‌کننده است (۱). در این گزارش مورد به دلیل آنکه بیمار نشانه‌ای از کریپتوکوما و هیدروسفالی نداشت، یافته‌های ام آر آی او طبیعی بود و کمکی به تشخیص بیماری نکرد. بیمارانی که بعد از پیوند عضو دچار مننژیت کریپتوکوکال می‌شوند، اغلب برای جلوگیری از رد پیوند، از داروهای سرکوب‌کننده‌ی نفروتوکسیک (تاکرولیموس، سیرولیموس یا سیکلوسپورین) استفاده می‌کنند که ۲۵ درصد از این بیماران، دچار اختلال عملکرد کلیه می‌شوند و بهتر است در این بیماران، از آموتریسین B لیپوزومال استفاده شود (۱۳)؛ در مورد بیمار مورد مطالعه، به دلیل کمبود دارو ناشی از تحریم‌های بین‌المللی و همچنین، هزینه‌ی بالای آموتریسین B لیپوزومال و عدم توانایی مالی وی در تأمین این دارو، از آموتریسین B دزوکسی کولات استفاده شد که متأسفانه نفروتوکسیسیته‌ی بالایی در مقایسه با فرم لیپوزومال دارد و برای یک بیمار پیوند کلیه، پیشنهاد نمی‌شود.

مشخص نیست که «آیا درمان سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی باید

### References

- Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: Epidemiology and therapeutic options. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 169-82.
- Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS* 2009; 23(4): 525-30.
- Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33(5): 690-9.
- Mohammadi R, Mirhendi H, Rezaei-Matehkolaei A, Ghahri M, Shidfar MR, Jalalizand N, et al. Molecular identification and distribution profile of *Candida* species isolated from Iranian patients. *Med Mycol* 2013; 51(6): 657-63.
- Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3): 375-81.
- Pan WG, Chen BC, Li YF, Wu RX, Wang CH. An unusual case of reactivated latent pulmonary

- cryptococcal infection in a patient after short-term steroid and azathioprine therapy: a case report. *BMC Pulm Med* 2021; 21(1): 76.
7. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010; 12(3): 220-9.
  8. Singh N, Huprikar S, Burdette SD, Morris MI, Blair JE, Wheat LJ. Donor-derived fungal infections in organ transplant recipients: guidelines of the American Society of Transplantation, infectious diseases community of practice. *Am J Transplant* 2012; 12(9): 2414-28.
  9. Diaz JH. The Disease Ecology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management of Emerging *Cryptococcus gattii* Complex Infections. *Wilderness Environ Med* 2020; 31(1): 101-9.
  10. Nsenga L, Kajjimu J, Olum R, Ninsiima S, Kyazze AP, Ssekamatte P, et al. Cryptococcosis complicating diabetes mellitus: A scoping review. *Ther Adv Infect Dis* 2021; 8: 20499361211014769.
  11. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS, Mielke J, Mushangi E, Taziwa A, et al. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: A prospective study of 406 predominantly adult patients. *AIDS* 2000; 14(10): 1401-7.
  12. Kabanda T, Siedner MJ, Klausner JD, Muzoora C, Boulware DR. Point-of-care diagnosis and prognostication of cryptococcal meningitis with the cryptococcal antigen lateral flow assay on cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2014; 58(1): 113-6.
  13. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50(3): 291-322.
  14. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell K, et al. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 40(12): 1756-61.
  15. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome associated with opportunistic mycoses. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(6): 395-401.

## A Case Report of Antifungal-Resistant Cryptococcal Meningitis in a Patient with Kidney Transplant

Mitra Sadat Deyhimi<sup>1</sup>, Mohsen Meidani<sup>2</sup>, Mohammad Saadatnia<sup>3</sup>, Rasoul Mohammadi<sup>4</sup>

### Case Report

#### Abstract

**Background:** Cryptococcal meningitis is a chronic fungal meningitis caused by *Cryptococcus neoformans* or *Cryptococcus gattii*. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the use of immunosuppressive drugs are the main underlying factors of the disease. In this case report, we present a patient with cryptococcal meningitis who left the hospital after three months of unsuccessful monitoring and treatment.

**Case Report:** The patient was a 20-year-old woman who underwent a kidney transplant three years before, and was referred to Alzahra hospital in Isfahan, Iran, with generalized headache, diplopia, photophobia, phonophobia, weight loss, vomiting, and Kernig's sign. By isolating the yeast from the cerebrospinal fluid, fluconazole was prescribed for her. After 18 days, the antifungal drug regimen was changed to amphotericin B deoxycholate. Due to no improvement in symptoms, the patient left the hospital after three months with personal consent. Molecular identification of the fungus was performed by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method. For this purpose, ITS1-5.8S-ITS2 region was amplified and cut with HpaII restriction enzyme and *Cryptococcus neoformans* was identified as the causative agent of infection using the digested band pattern (127 and 428 bp).

**Conclusion:** Patients taking immunosuppressive drugs are at risk for invasive fungal infections. Due to the emergence of resistant clinical isolates to antifungal agents, evaluation of drug susceptibility of fungi in specialized laboratories in parallel with clinical treatment of patients is recommended to prevent mortality and impose side effects of antifungal drugs on these patients.

**Keywords:** Cryptococcal meningitis; Drug resistance; *Cryptococcus neoformans*

**Citation:** Deyhimi MS, Meidani M, Saadatnia M, Mohammadi R. A Case Report of Antifungal-Resistant Cryptococcal Meningitis in a Patient with Kidney Transplant. J Isfahan Med Sch 2021; 39(637): 604-9.

1- Student of Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Medicine AND Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Rasoul Mohammadi, Associate Professor, Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Medicine AND Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: dr.rasoul\_mohammadi@yahoo.com