

گزارش یک مورد عفونت مننژیت کریپتوکوکی در بیمار با نقص سیستم ایمنی و مروری بر کریپتوکوکوزیس در ایران

ستاره آقا کوچک افشاری^۱، محمد کرد^۱، پیام طبرسی^۲، افشین منیری^۲، مجید مرجانی^۲،
زهرا صالحی^۲، میهن پورعبدالله توتکابنی^۴، عبدالرضا محمدنیا^۴، سمیه شریفی نیا^{۲*}

- (۱) گروه انگل شناسی و قارچ شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
(۲) مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران
(۳) گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
(۴) مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده:

کریپتوکوکوزیس عفونت قارچی ایجاد شده توسط گونه‌های مختلف مخمر فرصت طلب کریپتوکوکوس می‌باشد. بخش عمده‌ای از بیماران را افراد سرکوب شده ایمنی تشکیل می‌دهند به طوری که یکی از چهار بیماری عفونی کشنده در مبتلایان به ایدز می‌باشد. در مطالعه حاضر به بررسی یک مورد عفونت مننژیت کریپتوکوکال در فرد مبتلا به ایدز و همچنین مروری کوتاه بر گزارشاتی از موارد کریپتوکوکوزیس طی دهه‌های گذشته در ایران پرداخته می‌شود. بیمار به علت تب، لرز و سردرد شدید در بهمن ماه سال ۱۳۹۵ به بیمارستان دکتر مسیح دانشوری مراجعه کرده است. در بررسی‌های آزمایشگاهی به عمل آمده از نمونه مایع مغزی نخاعی (CSF) مخمرهایی با هاله‌ای شفاف در اطراف، در زیر میکروسکوپ دیده شد. جهت تایید عامل بیماری تست‌های سرولوژیکی و مولکولی صورت گرفت. بیمار با تشخیص اولیه مننژیت کریپتوکوکال تحت درمان با آمفوتریسین و فلوکونازول قرار گرفت و بعد از دو هفته درمان و بهبودی کامل از بیمارستان مرخص گردید.

به طور کلی در کشورهایی که اطلاعات زمینه‌ای از بیماری‌هایی نظیر کریپتوکوکوزیس اندک بوده و نیز به علت عدم وجود ابزار تشخیصی دقیق در مراکز آزمایشگاهی، شناخت حقیقی بیماری امکان پذیر نیست. از طرفی با توجه به اهمیت این بیماری به‌ویژه در افراد دارای نقص سیستم ایمنی، تشخیص سریع و درمان به موقع و مناسب فرد اهمیت زیادی در کاهش میزان مرگ و میر مبتلایان به این عفونت دارد.

کلمات کلیدی: کریپتوکوکوزیس، گونه‌های کریپتوکوکوس، HIV، مایع مغزی نخاعی، ایران

* نویسنده مسئول:

سمیه شریفی نیا، مرکز تحقیقات سل بالینی و اپیدمیولوژی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دارآباد، نیاوران، تهران، ایران، کد پستی: ۴۴۴۱۳-۱۹۵۶۹، پست الکترونیکی: sharifynias@gmail.com

مقدمه:

کریپتوکوکوزیس عفونتی است که توسط قارچ شبه مخمری کریپتوکوکوس^۱ ایجاد می‌شود. کریپتوکوکوس یک پاتوژن فرصت طلب بوده و در اکثر موارد عفونت در بیماران دارای زمینه‌ی مساعد کننده مانند ایدز، بدخیمی‌های لنفاوی و دریافت کنندگان داروهای ضعیف کننده سیستم ایمنی رخ می‌دهد [۱-۳]. جنس کریپتوکوکوس نزدیک به ۹۰ گونه دارد که در این میان کریپتوکوکوس *neoformans*^۲، *C. grubii*^۳ و *C. gatii*^۴ شایع‌ترین گونه‌های جدا شده از بیماران می‌باشند. سایر گونه‌ها همانند کریپتوکوکوس *albidosimilis*^۵، *C. laurentii*^۶ و *C. curvatus*^۷ نیز به عنوان عامل عفونت گزارش شده‌اند [۴، ۵]. گونه‌های مختلف کریپتوکوکوس از نظر زیستگاه طبیعی، اپیدمیولوژی، اکولوژی، خصوصیات بیوشیمیایی و مولکولی نیز با یکدیگر تفاوت دارند. شاخص‌ترین زیستگاه محیطی گونه *neoformans* خاک آلوده به فضولات پرندگان چون کبوتر، طوطی و قناری می‌باشد و گونه *gatii* از درختان اوکالیپتوس و همچنین از چوب‌های پوسیده تنه و حفرات درختان دیگری نظیر درخت بادام، صنوبر و بلوط نیز جدا شده است [۶، ۷]. مخمر کریپتوکوکوس به کرات از خاک آلوده به فضولات پرندگان در مناطق مختلف ایران گزارش شده و بطور کلی میزان جداسازی کریپتوکوکوس از کودکان پرندگان و خاک‌های آلوده در ایران بین ۰/۸ تا ۳۴ درصد گزارش شده است [۸]. کریپتوکوکوزیس به دو فرم حاد و مزمن مشاهده می‌شود. عفونت اولیه در انسان از طریق استنشاق اسپورهای قارچی در ریه ایجاد شده با این وجود سایر نقاط درگیر در این بیماری شامل سیستم اعصاب مرکزی، ریه، پوست، پروستات و چشم می‌باشند. فرم منتشره بیماری نیز به ندرت ایجاد شده و ممکن است هر ارگانی را درگیر کند [۹]. مننژیت و مننگوآنسفالیت بیشترین فرم بیماری هستند و اغلب مرتبط با افراد HIV مثبت می‌باشند [۱۰]. از دیگر

فاکتورهای زمینه‌ساز میزبان میتوان اختلالات لنفوپرولیفراتیو^۸، پیوند عضو، درمان با مواد سرکوبگر سیستم ایمنی و مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها و بیماری‌هایی نظیر دیابت ملیتوس و هوچکین را نیز نام برد. بطور کلی ارگان‌سیسم عامل بیماری انتشار جهانی دارد و در تمام دنیا و در افراد سالم نیز قادر به ایجاد بیماری است، اما بخش عمده‌ای از بیماران را افراد سرکوب شده ایمنی تشکیل می‌دهند. به طوری که یکی از چهار بیماری عفونی تهدید کننده حیات در مبتلایان به ایدز می‌باشد و عقیده بر این است که در مقابل هر یک مورد بیماری شناخته شده دو هزار مورد عفونت ناشناخته وجود دارد. با این وجود موارد اندک و پراکنده‌ای از کریپتوکوکوزیس در ایران گزارش شده که به دلیل عدم وجود مراکز تشخیصی مرجع جهت انجام آزمایشات تخصصی، میزان بروز کریپتوکوکوزیس در ایران دقیقاً مشخص نیست و موارد بصورت تصادفی گزارش می‌شوند. در این مطالعه ما به بررسی یک مورد مننژیت کریپتوکوکال در فرد مبتلا به ایدز و مروری کوتاه بر موارد گزارش شده از کریپتوکوکوزیس در ایران در طی دهه‌های گذشته می‌پردازیم.

گزارش مورد:

بیمار آقای ۴۱ ساله‌ای است که به علت تب و لرز و سردرد شدید در بهمن ماه سال ۱۳۹۵ به بیمارستان دکتر مسیح دانشوری تهران مراجعه نموده‌اند. بیمار مبتلا به ایدز بود و تحت درمان درمان ضد رتروویروسی^۹ قرار گرفت. سابقه مصرف مواد نیز در شرح حال بیمار گزارش گردیده است. بیمار به مدت چند هفته در بیمارستان بستری و علائمی شامل تب، بی‌اشتهایی، سرفه و تنگی نفس نیز در این مدت گزارش شده است. در بررسی‌های آزمایشگاهی بعمل آمده از نمونه مایع مغزی نخاعی^{۱۰} (CSF) که با نیگروزین^{۱۱} رنگ آمیزی شد، مخمرهایی با هاله شفاف در اطراف آن، در زیر میکروسکوپ مشاهده شد. در بررسی مایع مغزی نخاعی افزایش فشار، افزایش غلظت پروتئین، کاهش قند و افزایش لنفوسیتی مشاهده گردید و مننژیت کریپتوکوک تشخیص داده شد. سپس

¹ Cryptococcus² C. neoformans³ C. grubii⁴ C. gatii⁵ C. albidosimilis⁶ C. laurentii⁷ C. curvatus⁸ Lymphoproliferative⁹ Antiretroviral therapy¹⁰ Cerebrospinal fluid¹¹ Nigrosin

مقداری از نمونه را در محیط غنی BHI^۱ کشت داده و در ۳۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۸ ساعت انکوبه شد. بعد از گذشت چند روز کلنی‌های مخمری کرم رنگ بر روی محیط قابل مشاهده بودند. از بیمار بررسی‌های ایمنولوژیک صورت گرفت که از نظر تست HIV و همچنین از نظر حضور آنتی‌ژن کپسولی کریپتوکوکوس در مایع مغزی نخاعی نتایج مثبت گزارش گردید. جهت تایید تشخیص و تعیین گونه عامل بیماری تکثیر قطعه هدف (ITS1 - ITS2) و تعیین توالی ناحیه مذکور صورت گرفت. بدین منظور مقداری از نمونه CSF را بر روی محیط سابورو دکستروز آگار^۲ کشت داده و به مدت دو روز در ۳۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. سپس استخراج DNA به روش فنل کلروفرم مطابق روشی که پیشتر توصیف شده است انجام گرفت [۱۱]. واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) با کمک پرایمرهای یونیورسال ITS1:(5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3') و ITS4:(5-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3') و با استفاده از غلظت‌های مناسب از مواد برای انجام یک واکنش ۵۰ میکرولیتری صورت گرفت. میکروتیوب‌ها در دستگاه ترموسایکلر^۳ با برنامه دمایی ۹۵ درجه سانتی‌گراد سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه برای دناتوراسیون اولیه، جمعاً ۳۵ سیکل برای تکثیر DNA در ۹۴°C به مدت ۳۰ ثانیه، ۵۸°C به مدت ۴۵ ثانیه، ۷۲°C به مدت ۴۵ ثانیه و تکثیر نهایی در ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه و سپس به مدت ۱۰ دقیقه در ۴ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. پس از تعیین توالی نمونه‌های مورد نظر، از طریق سایت NCBI توالی‌های نوکلئوتیدی حاصله با توالی‌های نوکلئوتیدی موجود در بانک ژنی (Gene Bank) مورد مقایسه قرار گرفتند و گونه قارچی با توجه به آنالیز سکانس‌ها کریپتوکوکوس نئوفورمنس تعیین گردید. بیمار بعد از تشخیص اولیه به مدت دو هفته تحت درمان با آمفوتریسین^۴ و فلوکونازول^۵ قرار گرفت و بعد از ۲ هفته تست LP^۶ مجدد انجام شد که نرمال بود. از طرفی نتیجه نتیجه کشت مجدد از نظر وجود مخمر کریپتوکوکوس نیز

منفی گزارش شد و بیمار با حال عمومی خوب از بیمارستان مرخص گردید.

بحث:

بطور کلی بیماری کریپتوکوکوزیس انتشار جهانی داشته با این حال توزیع جغرافیایی گونه‌های مختلف تفاوت‌هایی را نیز نشان می‌دهد. ک. نئوفورمنس و ک. گروبی بعنوان شایع‌ترین عوامل بیماری‌زا بوده که از افراد ایدزی جدا می‌شوند و اندمیک منطقه خاصی نمی‌باشند، در حالی که ک. گتی، در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری نظیر استرالیا، کانادا، برزیل، هاوایی، کالیفرنیا و آفریقا بیشتر جدا شده‌اند و معمولاً از افراد سالم بدون نقص سیستم ایمنی گزارش می‌شود [۱۲، ۱۳]. کریپتوکوکوزیس بیماری فرصت‌طلبی است که توسط گونه‌های مختلف کریپتوکوکوس ایجاد می‌شود. علی‌رغم اینکه عفونت متعاقب استنشاق بازیدیوسپورهای^۷ قارچ اتفاق می‌افتد، اما مننژیت شایع‌ترین علامت بالینی بیماری است. اختلال در سیستم ایمنی میزبان و بیماری‌هایی نظیر ایدز و همچنین فاکتورهای مربوط به ارگانیزم از جمله کپسول پلی‌ساکاریدی و فعالیت فسفولیپازی خارج سلولی از شرایط زمینه ساز ایجاد بیماری می‌باشند [۱۴].

در طول دهه‌های گذشته موارد محدود و تک‌گیری از کریپتوکوکوزیس در مناطق مختلف ایران گزارش شده که به اختصار مواردی از آن در جدول شماره ۱ آورده شده است [۱۵-۳۱]. بطور کلی در کشورهایی که اطلاعات مربوط به وجود بیماری‌هایی نظیر کریپتوکوکوزیس اندک است و همچنین ابزار تشخیصی مناسب و کافی در مراکز آزمایشگاهی موجود نیست، شناخت حقیقی بیماری امکان‌پذیر نمی‌باشد. از طرفی تشخیص بیماری از روی علائم کلینیکی بسیار مشکل بوده و معمولاً تشخیص نهایی بر اساس آزمایشات میکروسکوپی و کشت نمونه‌های بالینی به منظور جداسازی مخمر صورت می‌گیرد. این روش‌ها معمولاً وقت‌گیر بوده و در مواردی نیز نتایج منفی کاذب گزارش شده است. در اغلب موارد گزارش بیماری در ایران، تشخیص براساس مطالعات میکروسکوپی و رنگ‌آمیزی با مرکب چین از نمونه‌های مشکوک، بدست آمده است. با این حال اخیراً در مواردی از روش لاتکس آگلوتیناسیون^۸ و روش‌های مولکولی

^۱ Brain heart infusion agar

^۲ Sabouraud dextrose agar

^۳ Thermocycler

^۴ Amphotericin B

^۵ Fluconazole

^۶ Lumbar puncture

^۷ Basidiospores

^۸ Latex agglutination

دیده شده که ممکن است ناشی از اختلافات هورمونی یا مسائل شغلی باشد.

در یک مورد بیماری با درگیری منتشره با استفاده از روش‌های هیستوپاتولوژیک مخمر کریپتوکوکوس در بیوپسی پوست، بیوپسی روده، ریه، کبد و نیز نمونه BAL^۹ بیمار مشاهده شد. بیمار هیچ‌گونه سابقه‌ی نقص ایمنی نداشت و از آنجا که سابقه‌ی وجود سل در اعضای خانواده بیمار وجود داشت، در ابتدا تشخیص بالینی به سمت توپرکلوزیس پیش رفت بطوری که تشخیص دقیق عفونت کریپتوکوکوزیس ۱۰ روز به طول انجامید و بیمار در نهایت فوت شد [۲۶].

از دیگر فرم‌های غیر شایع کریپتوکوکوزیس درگیری ناخن می‌باشد که اولین و تنها مورد آن از ایران توسط اختیاری و همکاران در سال ۲۰۱۷ گزارش شد. در این مطالعه قارچ کریپتوکوکوس از ناخن پای مردی ۵۷ ساله توسط روش‌های آزمایش مستقیم و کشت جدا شد، سپس با تعیین توالی ناحیه ITS1-5.8S-ITS2 گونه‌ی کریپتوکوکوس فریدمانی^{۱۰} تعیین هویت گردید [۳۱].

طول دوره‌ی درمان بیماری بسته به شدت درگیری و سیستم ایمنی میزبان معمولاً بین ۲ هفته تا چند ماه است و در مواردی نیز امکان عود بیماری وجود دارد. کریپتوکوکوس نئوفورمنس به داروهای آموتریسین B، ۵-فلوروسیتوزین^{۱۱}، و آزولها^{۱۲} حساس است. با این حال تمام سویه‌ها به صورت ذاتی مقاوم به اکینوکاندینها^{۱۳} می‌باشند. مطالعه‌ای از روند جهانی حساسیت کریپتوکوکوس نئوفورمنس از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۰۴ در پنج ناحیه جغرافیایی جهان گزارش شد که مقاومت به آموتریسین B و ۵ فلوروسیتوزین و فلوکنازول $\leq 1\%$ گزارش گردید [۳۴]. در گزارشات موارد کریپتوکوکوزیس در ایران نیز آموتریسین B به همراه فلوسیتوزین و فلوکنازول بعنوان خط اول درمان بکار برده شده‌اند و از طرفی میزان درمان ناموفق مطابق موارد مشابه در سایر مطالعات صورت گرفته بوده است.

جدید مانند واکنش زنجیره‌ای پلیمرز و تعیین توالی نوکلئوتیدی نیز استفاده می‌شود. روش‌های سرولوژیک می‌توانند بعنوان روشی سریع جهت تشخیص کریپتوکوزیس مطرح باشند [۱۹، ۲۴]. روش لاتکس آلگوتیناسیون با فاکتور روماتوئید^۱ و عفونت کلبسیلایی^۲ واکنش متقاطع دارد که با بکار بردن مخلوطی از آنزیم‌های پروتئولیتیک تخریب کننده این فاکتور مثل مرکاپتواتانول^۳ یا پروناز^۴ از ایجاد واکنش مثبت کاذب جلوگیری می‌شود. همچنین با عفونت‌های منتشر ناشی از ترایکوسپورون بیژلی^۵، باکتری استوماتوکوک^۶ و کاپنوسایتوفگا^۷ نیز واکنش متقاطع مثبت کاذب ایجاد می‌شود که برای تشخیص افتراقی می‌توان از روش‌های دیگری استفاده نمود. روش‌های ایمونواسی^۸ بر پایه‌ی آنتی بادی‌های مونوکلونال نیز در سال‌های اخیر طراحی و استفاده شده است [۳۳، ۳۲]. با توجه به جدول شماره ۱ تعیین هویت مخمر کریپتوکوکوس در بیماران مبتلا به کریپتوکوکوزیس در ایران تنها در موارد محدودی با استفاده از روش‌های مولکولی صورت گرفته است. روش‌های مولکولی می‌توانند در زمان کم و بدون نیاز به کشت و با حساسیت بیشتر جهت تشخیص، پیگیری روند درمان و تعیین دقیق عامل بیماری جهت مطالعات اپیدمیولوژیک بکار برده شوند.

بر اساس مطالعات صورت گرفته و همچنین بررسی موارد گزارش شده در ایران، سردرد، تب و به دنبال آن استفراغ بعنوان مهم‌ترین نشانه‌های کریپتوکوکوزیس گزارش شده‌اند [۲۹]. بر اساس موارد گزارش شده در ایران فرم مننژیت و پس از آن درگیری ریوی شایع‌ترین اشکال بالینی بیماری را تشکیل می‌دهند (جدول ۱). همچنین درگیری ناخن، درگیری ریتین و فرم منتشره نیز به ندرت در ایران گزارش شده است (جدول شماره ۱). ارتباط مشخصی بین انتشار بیماری، سن، نژاد و شغل برقرار نمی‌باشد با این حال بیماری در مردان بیشتر از زنان

¹ Rheumatoid factor

² Klebsiella infection

³ Mercaptoethanol

⁴ Pronase

⁵ Trichosporon beigelii

⁶ Stomatococcus

⁷ Capnocytophaga

⁸ Immunoassay

⁹ Bronchoalveolar lavage (BAL)

¹⁰ C. friedmannii

¹¹ 5-fluorocytosine

¹² Azoles

¹³ Echinocandins

جدول ۱ - مروری بر موارد کریپتوکوکوزیس در ایران بین سال‌های ۱۹۶۹ تا ۲۰۱۷ میلادی

| ردیف | سن جنس | مکان سال | فاکتور زمینه‌ای | یافته بالینی | نوع دارو نتیجه | گونه‌ی جداشده | روش تشخیص | منابع |
|------|-----------|------------------|---|----------------|--|----------------------------|---|-------|
| ۱ | ۵۷ مرد | تهران ۲۰۱۷ | _____ | اونیکومایکوزیس | ایتراکونازول بهبودی | ک. فریدمانی | آزمایش مستقیم، کشت، مولکولی | [۳۱] |
| ۲ | ۶۸ زن | تهران ۲۰۱۶ | آرتریت روماتوئید، دیابت | مننژیت | آمفوتریسین B، لیبوزومال بهبودی | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم، کشت | [۳۰] |
| ۳ | ۴۹ زن | ساری ۲۰۱۵ | HIV | مننژیت | آمفوتریسین B، فلوسیتوزین، ایتراکونازول فوت | ک. نئوفورمنس ژنوتیپ VNI | آزمایش مستقیم، کشت، PCR | [۲۹] |
| ۴ | ۶۴ مرد | تهران ۲۰۱۵ | لوسمی میلوئیدی حاد، پیوند، سیکلوسپورین | مننژیت | مرگ | ک. نئوفورمنس | سرولوژی و PCR مثبت کشت و مرکب هندی منفی | [۲۸] |
| ۵ | ۴۹ زن | مازندران ۲۰۱۴ | هیپوتیروئیدسم | ریوی و مننژیت | آمفوتریسین B، فلوکونازول فوت | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم، کشت | [۲۷] |
| ۶ | ۶۰ مرد | تهران ۲۰۱۴ | _____ | منتشره | _____ | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم، کشت، هیستوپاتولوژی | [۲۶] |
| ۷ | ۲۵ زن | تهران ۲۰۱۴ | _____ | ریوی | فلوکونازول بهبودی | ک. نئوفورمنس | هیستوپاتولوژی | [۲۵] |
| ۸ | ۴۲ مرد | تهران ۲۰۱۴ | سارکوئیدوز | مننژیت | آمفوتریسین B، فلوکونازول فوت | ک. نئوفورمنس | سرولوژی | [۲۴] |
| ۹ | ۱۵ مرد | مشهد ۲۰۱۲ | سارکوئیدوز | مننژیت | آمفوتریسین B، فلوکونازول بهبودی | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم، کشت | [۲۳] |
| ۱۰ | ۴۳ مرد | مازندران ۲۰۱۱ | _____ | مننژیت | آمفوتریسین B، فلوکونازول بهبودی | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم، کشت | [۲۲] |
| ۱۱ | ۳۵ مرد | تهران ۲۰۱۱ | سل | مننژیت | آمفوتریسین B، فلوکونازول بهبودی | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم، کشت | [۲۱] |
| ۱۲ | ۲۸ زن | هرمزگان ۲۰۱۰ | HIV | مننژیت | آمفوتریسین B، فلوکونازول بهبودی | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم | [۲۰] |
| ۱۳ | ۲۱ مرد | تهران ۲۰۱۰ | پیوند ریه، سیستیک فیبروزیس | ریوی | آمفوتریسین B، فلوکونازول بهبودی | ک. نئوفورمنس | هیستوپاتولوژی، سرولوژی | [۱۹] |
| ۱۴ | ۴۷ مرد | بابل ۱۹۹۹ | _____ | ریوی | کتوکونازول بهبودی | ک. نئوفورمنس | هیستوپاتولوژی | [۱۸] |
| ۱۵ | ۱۱ مرد | تهران ۱۹۹۵ | هوچکین | مننژیت | آمفوتریسین B، فلوسیتوزین فوت | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم، کشت | [۱۷] |
| ۱۶ | ۲۶ مرد | مازندران ۱۹۸۸ | _____ | مننژیت | _____ | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم، کشت | [۱۶] |
| ۱۷ | ۳۶ زن | شیراز ۱۹۶۹ | لوپوس اریتماتوز | رتینیت | آمفوتریسین B بهبودی | ک. نئوفورمنس | آزمایش مستقیم، کشت | [۱۵] |

نظر می‌رسد. در بررسی انجام شده توسط دانوویی و همکاران از ۷۴ مورد مننژیت کریپتوکوکوسی هیچ ارتباط معناداری بین مقادیر MIC^۱ و نتایج بالینی درمان با داروهای آمفوتریسین B، فلوسیتوزین و فلوکونازول پیدا

تا به امروز اطلاعات دقیقی از الگوی حساسیت دارویی ایزوله‌های بالینی کریپتوکوکوس در ایران وجود ندارد. انجام تست‌های حساسیت دارویی جهت شناسایی موارد اندک مقاومت دارویی، درمان موثر و جلوگیری از درمان ناموفق (که عاملی برای مرگ بیماران است) ضروری به

^۱ Minimum Inhibitory Concentration

منابع:

- 1) Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington, DC: ASM press; 1998.
- 2) Rozenbaum R, Gonçalves AJ. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. *Clinical Infection Diseases*. 1994;18(3):369-380.
- 3) Lin JI, Kabir MA, Tseng HC, Hillman N, Moezzi J, Gopalswamy N. Hepatobiliary dysfunction as the initial manifestation of disseminated cryptococcosis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1999;28(3):273-275.
- 4) Liu Y, Ma S, Wang X, Xu W, Tang J. *Cryptococcus albidus* encephalitis in newly diagnosed HIV-patient and literature review. *Medical Mycology Case Reports*. 2014;31(3):8-10.
- 5) Khawcharoenporn T, Apisarnthanarak A, Mundy LM. Non-neoformans cryptococcal infections: a systematic review. *Infection*. 2007;35(2):51-58.
- 6) Littman ML, Borok R. Relation of the pigeon to cryptococcosis: natural carrier state, heat resistance and survival of *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathologia*. 1968;35(3):329-345.
- 7) Lazera MS, Cavalcanti MA, Trilles L, Nishikawa MM, Wanke B. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*-evidence for a natural habitat related to decaying wood in a pottery tree hollow. *Medical Mycology*. 1998;36(2):119-122.
- 8) Afshari SA, Shokohi T, Aghili R, Badali H. Epidemiology and molecular characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated from pigeon excreta in Mazandaran province, northern Iran. *Journal of Medical Mycology*. 2012;30;22(2):160-166.
- 9) Rohtagi A, Aggarwal A, Chabra MK, Dahale AS. Disseminated cryptococcosis with hepatic dysfunction as the initial manifestation in an immunocompetent adult. *Archives of Iranian medicine*. 2013;16(5):303-305.
- 10) Illnait-Zaragozi MT, Martínez-Machín GF, Fernández-Andreu CM, Perurena-Lancha MR, Hagen F, Meis JF. *Cryptococcus* and cryptococcosis in Cuba, A minireview. *Mycoses*. 2014;57(12):707-717.
- 11) Yamada Y, Makimura K, Merhendi H, Ueda K, Nishiyama Y, Yamaguchi H, Osumi M. Comparison of different methods for extraction of mitochondrial DNA from human pathogenic yeasts. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2002;55(4):122-125.
- 12) Speed B, Dunt D. Clinical and host differences between infections with the two

نشد [۳۵]. در ایران نیز شهریار آلیان و همکاران یک مورد کریپتوکوکوس مقاوم به آمفوتریسین B را با استفاده از تست‌های حساسیت دارویی در یک بیمار HIV⁺ مبتلا به فرم ریوی و مغزی گزارش کردند [۲۷].

نتیجه‌گیری:

اگرچه عفونت کریپتوکوکوزیس به ندرت از ایران گزارش شده است، با این وجود با توجه به انتشار جهانی گونه‌های کریپتوکوکوس و همچنین جداسازی مخمر کپسول‌دار کریپتوکوکوس از خاک آلوده به فضولات پرندگان در مناطق مختلف ایران، مطرح کننده اهمیت این قارچ و بیماری ناشی از آن به ویژه در افراد مبتلا به ایدز می‌باشد. در اکثر موارد بیماری گزارش شده در ایران معمولاً تشخیص بیماری به کندی صورت می‌گیرد به طوری که در مراحل ابتدایی مراجعه‌ی بیماران، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی در نظر گرفته می‌شوند و پس از یک دوره درمان و عدم حصول نتیجه در نهایت عفونت کریپتوکوکوزیس تشخیص داده می‌شود. در مواردی نیز تشخیص دیر هنگام منجر به فوت بیماران شده است. از طرفی به دلیل عدم وجود مرجع مرکزی جهت انجام آزمایشات تخصصی تشخیصی این قارچ و ثبت موارد تک‌گیری که بطور تصادفی تشخیص داده شده‌اند، اطلاعات جامع و دقیقی از میزان بروز کریپتوکوکوزیس در ایران در دست نیست. بنابراین لازم است از ابتدا بیماران با علائم بالینی ریوی و مغزی از نظر عفونت‌های قارچی مانند کریپتوکوکوزیس نیز بررسی شده تا با مدیریت مناسب بیماری و درمان به موقع و دقیق از موارد مرگ و میر ناشی از این بیماری کاسته شود. از طرفی دستیابی به این هدف نیازمند استفاده به موقع از روش‌های تشخیصی استاندارد، دقیق و روتین قارچ‌شناسی در تشخیص عامل بیماری در آزمایشگاه‌های کشور می‌باشد.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله از مدیریت و پرسنل بیمارستان دکتر میسح دانشوری و همچنین مدیریت آزمایشگاه مولکولار بیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه تهران جناب آقای دکتر ساسان رضایی تشکر و قدردانی می‌گردد.

- Archives of Clinical Infectious Diseases. 2014;9(3):1-4.
- 27) Alian S, Moradi M, Bahari M, Alian E. Report of Amphotericin-resistant *Cryptococcus* in undiagnosed HIV-infected patient with pulmonary and central nervous system involvement. *International Journal of Medical Investigation*. 2014;3(4):137-139.
 - 28) Aghazadeh K, Nadji SA, Shokouhi S, Tabarsi P, Niyati R. Concurrent presence of cryptococcal meningitis and neoplastic meningitis in a recipient of hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Archives of Clinical Infectious Diseases*. 2016;11(2):1-3.
 - 29) Badali H, Alian S, Fakhim H, et al. Cryptococcal meningitis due to *Cryptococcus neoformans* genotype AFLP1/VNI in Iran: a review of the literature. *Mycoses*. 2015;58(12):689-693.
 - 30) Haghighi S, Ahadi MS, Moghadasi AN. Cryptococcal meningitis in a human immunodeficiency virus-negative patient with rheumatoid arthritis. *Iranian Journal of Neurology*. 2016;15(2):106-108.
 - 31) Ekhtiari M, Farahyar S, Falahati M, et al. The first report of onychomycosis caused by *Cryptococcus friedmannii* (*Naganishia friedmannii*) a basidiomycetous yeast. *Medical Mycology Case Reports*. 2017;15:25-27.
 - 32) Jarvis JN, Percival A, Bauman S, et al. Evaluation of a novel point-of-care cryptococcal antigen test on serum, plasma, and urine from patients with HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;10(15):1019-1023.
 - 33) Huston SM, Mody CH. Cryptococcosis: an emerging respiratory mycosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2009;30(2):253-264.
 - 34) Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Global trends in the antifungal susceptibility of *Cryptococcus neoformans* (1990 to 2004). *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43(5):2163-2167.
 - 35) Dannaoui E, Abdul M, Arpin M, et al. Results obtained with various antifungal susceptibility testing methods do not predict early clinical outcome in patients with cryptococcosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(7):2464-2470.
 - varieties of *Cryptococcus neoformans*. *Clinical Infection Diseases*. 1995; 21:28–34.
 - 13) Favalessa OC, Lázera MD, Wanke B, et al. Fatal *Cryptococcus gattii* genotype AFLP6/VGII infection in a HIV-negative patient: case report and a literature review. *Mycoses*. 2014;57(10):639-643.
 - 14) Cox GM, McDade HC, Chen SC, et al. Extracellular phospholipase activity is a virulence factor for *Cryptococcus neoformans*. *Molecular Microbiology*. 2001;39(1):166-75.
 - 15) Khodadoust AA, Payne JW. Cryptococcal (torular) retinitis: a clinicopathologic case report. *American Journal of Ophthalmology*. 1969;67(5):745-750.
 - 16) Moghadami M, Kordbacheh P, Emami M. A case report of cryptococcal meningitis. *Iranian Journal of Public Health*. 1988;17:61–68.
 - 17) Haghi-Ashtiani MT, Haghani H, Makki N. cryptococcal meningitis, a case report. *Iranian Journal of Pediatrics*. 1995;5(1):13-26.
 - 18) Bijani K, Abbasi A. Pulmonary infection due to *Cryptococcus neoformans* in a patient without immunodeficiency; a case report. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 1999;1:21–27.
 - 19) Shafaghi S, Pour Abdollah M, Tabarsi P, et al. Concomitant cryptococcosis and burkholderia infection in an asymptomatic lung transplant patient with cystic fibrosis. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*. 2010;1:183–186.
 - 20) Nakhayi AR, Eftekhaari TE, Montazerghaem H, et al. A 28 year-old woman with severe headache and few episodes of vomiting: a case report. *American Journal of Infectious Diseases*. 2010;6:107-109.
 - 21) Ashtiani MH. Cryptococcal meningitis: a case report. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2011;5:13-26.
 - 22) Ghasemian R, Najafi N, Shokohi T. Cryptococcal meningitis relapse in an immunocompetent patient. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases*. 2011;6:51-55.
 - 23) Sasan MS, Donyadideh N, Alborzi A. A case report of cryptococcal meningitis. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences*. 2012;5:190-194.
 - 24) Siroos B, Ahmadinejad Z, Tabaeizadeh M, et al. Rare association of severe cryptococcal and tuberculosis in central nervous system in a case of sarcoidosis. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2014;28:22.
 - 25) Gharabaghi MA, Allameh SF. Primary pulmonary cryptococcosis. *BMJ Case Report*; 2014. doi: 10.1136/bcr-2014-203821.
 - 26) Hashemi R, Majidi A, Tabatabaey A, Motamed H. Fatal disseminated *Cryptococcus* infection in an immunocompetent patient.

A Case Report of Cryptococcal Meningitis Infection in an immunodeficient Patient and an Overview of Cryptococcosis in Iran

Setareh Agha Kuchak Afshari¹, Mohammad kord¹, Payam Tabarsi², Afshin Moniri²,
Majid Marjani², Zahra Salehi³, Mihan Pourabdollah Toutkaboni⁴,
Abdolreza Mohamadnia⁴, Somayeh Sharifynia^{2*}

- 1) Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2) Clinical Tuberculosis and Epidemiology Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Masih Daneshvari University Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 3) Department of Mycology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
- 4) Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract:

Cryptococcosis is a fungal infection which caused by various *Cryptococcus* species. The majority of patients are immunodeficient cases. Cryptococcosis is known as one of the four fatal infectious disease in patients suffering from AIDS. The current study presents a case of cryptococcal meningitis in patient with HIV, and also briefly reviews the cases of cryptococcosis in Iran over the past decades.

In February 2017, a patient with fever, chills and headache was admitted to the Dr Masih Daneshvari hospital. The microscopic examination of cerebrospinal fluid (CSF) specimen, showed yeast cells, followed by serological and molecular tests which confirmed the diagnosis. The primary diagnosis was cryptococcal meningitis and patient was treated with amphotericin and fluconazole.

Generally in countries with poor epidemiological information on cryptococcosis, which usually have restricted accurate diagnostic facilities in their laboratory centers, the true incidence of the disease cannot be assessed easily. Furthermore, regarding to importance of this disease, especially in immunocompromised individuals; early diagnosis and proper treatment of the patients have crucial roles in mortality rate reduction in infected patients.

Keywords: Cryptococcosis, *Cryptococcus* species, HIV, cerebrospinal fluid, Iran

* Corresponding Author:

Somayeh Sharifynia, Clinical Tuberculosis and Epidemiology Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Daar-Abad, Niavaran, Tehran, Iran. Email: sharifynias@gmail.com