Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

# A Case Report of Coexistence of Cryptococcal Meningitis and COVID-19 in a Patient with Human Immunodeficiency Virus

**A. Firouzjahi (MD)[1], M. Ranaee (MD)[1], H. Naghshineh (MD)[1], Z. Ahmadnia (MSc)[1], S. Rouhi (PhD)[1], M. Baziboron (MD)[2], M. J. Nasr (MD)[3], A. Alizadeh Khatir (MD)*[4]**

1.Clinical Research Development Unit of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
2.Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
3.Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
4.Mobility Impairment Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

**Article Type**
**Case Report**

**Received:**
**Jul 3rd 2022**
**Revised:**
**Sep 24th 2022**
**Accepted:**
**Oct 30th 2022**

## ABSTRACT

**Background and Objective:** People who are infected with Human Immunodeficiency Viruses (HIV) are more prone to opportunistic fungal infections than other patients. The immune system of these patients becomes weaker when they are also infected with Coronavirus disease (COVID-19). Involvement of the central nervous system caused by fungal infections in these patients is of concern and fatal if diagnosed late. The aim of this research is to investigate a woman with COVID-19 and HIV who was diagnosed with cryptococcal meningitis.

**Case Report:** The patient is a 53-year-old woman who complained of severe headache and nausea after infection with COVID-19. White blood cells, erythrocyte sedimentation rate, lymphocyte, creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and blood urea nitrogen were increased compared to the standard level. Cerebrospinal fluid testing showed that glucose was lower and protein was higher than normal. Microscopic examination, staining and culture of cerebrospinal fluid deposits showed the presence of double wall yeasts similar to Cryptococcus. The patient was positive for COVID-19 and HIV. The level of CD4 (cluster of differentiation 4) was lower than the standard. The patient was treated with amphotericin B at a dose of 100 mg for two weeks and was discharged from the hospital after the conditions were stabilized.

**Conclusion:** Cryptococcal meningitis can often occur in immunosuppressive conditions such as HIV. Therefore, quick follow-up, diagnosis and treatment should be considered in these patients.

**Keywords:** *Cryptococcal Meningitis, Cryptococcus, COVID-19, Human Immunodeficiency Virus.*

**Cite this article:** Firouzjahi A, Ranaee M, Naghshineh H, Ahmadnia Z, Rouhi S, Baziboron M, et al. A Case Report of Coexistence of Cryptococcal Meningitis and COVID-19 in a Patient with Human Immunodeficiency Virus. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2023; 25(1): 264-71.

© The Author(S).
Publisher: Babol University of Medical Sciences

***Corresponding Author: A. Alizadeh Khatir (MD)**
**Address:** Mobility Impairment Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
**Tel:** +98 (11) 32238301. **E-mail:** alizade.ali83@yahoo.com

[ DOI: 10.22088/jbums.25.1.264 ]

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

# گزارش یک مورد همزمانی منتژیت کریپتوکوکی و بیماری کرونا ویروس- ۲۰۱۹ در بیمار مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)

علیرضا فیروزجاهی (MD)[۱]، محمد رعنائی (MD)[۱]، هدی نقشینه (MD)[۱]، زهرا احمدنیا (MSc)[۱]، سمانه روحی (PhD)[۱]، مانا بازی برون (MD)[۲]، محمد جواد نصر (MD)[۳]، علی علیزاده خطیر (MD)[۴*]

۱. واحد توسعه تحقیقات بیمارستان آیت اله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل
۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۴. مرکز تحقیقات اختلال حرکت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

**نوع مقاله**
**گزارش مورد**

**دریافت:** ۱۴۰۱/۴/۱۲
**اصلاح:** ۱۴۰۱/۷/۲
**پذیرش:** ۱۴۰۱/۸/۸

**چکیده**

**سابقه و هدف:** افرادی که مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسانی (Human Immunodeficiency Viruses= HIV) می‌باشند، بیشتر از سایر بیماران در معرض ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب قارچی قرار دارند. سیستم ایمنی این بیماران، زمانی که به بیماری کرونا ویروس- ۲۰۱۹ (Coronavirus Disease- 2019= COVID-19) نیز مبتلا شوند، ضعیف‌تر می‌شود. درگیری سیستم عصبی مرکزی ناشی از عفونت‌های قارچی در این بیماران مورد توجه و در صورت تشخیص دیرهنگام مرگبار می‌باشد. هدف از این تحقیق، بررسی یک خانم مبتلا به COVID-19 و HIV می‌باشد که به منتژیت کریپتوکوکی مبتلا شده بود.

**گزارش مورد:** بیمار خانمی ۵۳ ساله می باشد که با شکایت سردرد شدید و حالت تهوع به دنبال ابتلا به COVID-19 مراجعه کرد. گلبول‌های سفید خون، سرعت رسوب گلبول قرمز، میزان لنفوسیت، کراتینین، آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و نیتروژن اوره خون در مقایسه با سطح استاندارد افزایش یافته بود. آزمایش مایع مغزی- نخاعی نشان داد که گلوکز، پایین‌تر و پروتئین بالاتر از حد استاندارد بودند. بررسی میکروسکوپی، رنگ آمیزی وکشت رسوب مایع مغزی نخاعی، حضور مخمرهای دو جداره مشابه به کریپتوکوکوس را نشان داد. COVID-19 و HIV در بیمار، مثبت بود. میزان خوشه تمایز ۴ (Cluster of Differentiation 4= CD4) پایین‌تر از حد استاندارد بود. بیمار تحت درمان با آمفوتریسین B با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به مدت دو هفته قرار گرفت و پس از تثبیت شرایط از بیمارستان ترخیص شد.

**نتیجه‌گیری:** منتژیت کریپتوکوکی اغلب در شرایط سرکوبگر سیستم ایمنی مانند HIV می‌تواند رخ دهد. بنابراین پیگیری، تشخیص و درمان سریع می‌بایست در این بیماران خاص انجام شود.

**واژه‌های کلیدی:** منتژیت کریپتوکوکی، کریپتوکوکوس، بیماری کرونا ویروس- ۲۰۱۹، ویروس نقص ایمنی انسانی.

**استناد:** علیرضا فیروزجاهی، محمد رعنائی، هدی نقشینه، زهرا احمدنیا، سمانه روحی، مانا بازی برون و همکاران. گزارش یک مورد همزمانی منتژیت کریپتوکوکی و بیماری کرونا ویروس- ۲۰۱۹ در بیمار مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV). مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل، ۱۴۰۲؛ ۲۵(۱): ۷۱-۲۶۴.

© The Author(S).
Publisher: Babol University of Medical Sciences

* مسئول مقاله: دکتر علی علیزاده خطیر
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات اختلال حرکت. تلفن: ۳۲۲۳۸۳۰۱-۰۱۱ رایانامه: alizade.ali83@yahoo.com

[ DOI: 10.22088/jbums.25.1.264 ]

## مقدمه

بیماران مبتلا به بیماری کرونا ویروس- ۲۰۱۹ (Coronavirus Disease- 2019= COVID-19)، مستعد ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب قارچی می‌شوند (۲و۱). شیوع همزمان ابتلا به COVID-19 و عفونت‌های قارچی در مطالعات ۵/۸-۵٪ و بعضی دیگر تا ۲۶/۳٪ گزارش شده است (۵-۳). کریپتوکوکوس از طریق استنشاق وارد ریه می‌گردد و شایع‌ترین فرم بالینی آن، منتژیت است (۷و۶). نتایج تحقیق Ramezanzadeh و همکاران نشان داد که در آنالیز مایع مغزی- نخاعی یک مورد بیمار بهبود یافته از COVID-19، عفونت کریپتوکوکوس نئوفرمنس دیده شد (۸). در تحقیق da Rocha و همکارانش در یک بیمار بهبود یافته از COVID-19، منتژیت کریپتوکوکی معرفی شد (۹). Choi، یک مورد کریپتوکوکوزیس ریوی را در یک بیمار بهبود یافته از COVID-19 معرفی کرد (۱۰). در بررسی انجام شده توسط Sierpień و همکارانش، همزمانی ابتلا به COVID-19 و عفونت با کریپتوکوکوس نئوفرمنس در یک بیمار مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسانی (Human Immunodeficiency Viruses= HIV) گزارش شد (۱۱).

بیماران مبتلا به HIV به دلیل دسترسی دشوار به بیمارستان در طول همه‌گیری، در اثر تاخیر در شناسایی بیماری HIV یا سایر بیماری‌های همراه، با شرایط تهدید کننده زندگی مواجه می‌باشند. مدیریت دشوار این بیماری، در زمان محدودیت دسترسی به بیمارستان، چالشی جدی برای درمان بیماران مبتلا به HIV است که با تاخیر مراجعه می‌کنند. بنابراین، تشخیص اولیه و به موقع HIV برای شروع درمان زودرس و جلوگیری از پیشرفت بیشتر بیماری ضروری است. محافظت و پیگیری بیماران آلوده به HIV به دلیل ضعف سیستم ایمنی، به خصوص در همه‌گیری COVID-19 امری مهم است (۱۳و۱۲). هدف از این تحقیق، ارائه شرح حال یک مورد بیمار HIV مثبت می‌باشد که به صورت همزمان به COVID-19 و منتژیت کریپتوکوکی مبتلا شده بود.

## گزارش مورد

این مورد در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.HRI.REC.1401.079 تصویب شد. بیمار خانمی ۵۳ ساله ساکن شهر بابل و متاهل می‌باشد. علائم بالینی و علت مراجعه بیمار به پزشک خانواده، شکایت و بی‌قراری از سردرد شدید فشارنده (سردرد، ضربان‌دار نبود و فشار شدید ناشی از سر درد در تمام اطراف سر بیمار احساس می‌شد)- ژنرالیزه (سردرد در یک زمان و در هر دو نیمکره مغزی شروع می‌شد) به صورت پیوسته و حالت تهوع بود. پزشک خانواده بعد از معاینه و بررسی، بیمار را به پزشک متخصص مغز و اعصاب در بیمارستان ارجاع داد. علائم بالینی و ظاهری دیده شده توسط متخصص اورژانس، علاوه بر سردرد و حالت تهوع، فتوفوبی همراه با تاری دید بود. مسمومیت دارویی و غذایی در بیمار تشخیص داده نشد. بنابراین بیمار با تشخیص پزشک متخصص اورژانس در بخش مغز و اعصاب بستری و به مدت ۲۱ روز مورد پیگیری و درمان قرار گرفت. بیمار مذکور شش ماه قبل از مراجعه به بیمارستان، در یک مرکز درمانی دیگر به دلیل تب، لرز، سردرد خفیف و تنگی نفس، بستری شده بود. طی مدت بستری در بخش مغز و اعصاب، بیمار توانایی تکلم و بینایی‌اش را به طور کامل از دست داده بود. سردرد شدید، حالت گیجی، خواب آلودگی و کاهش هوشیاری بدون رفتن به کما، حرکت‌های ناخواسته و بی‌هدف و اقدام به خودزنی توسط بیمار، مشاهده شد. طی دوره بیماری گلبول‌های سفید خون از ۳۰۰۰۰ cells/µl (۶ ماه قبل از مراجعه) به ۸۲۰۰ cells/µl کاهش و نهایتاً به بالاتر از سطح استاندارد به میزان ۱۴۷۰۰ cells/µl افزایش پیدا کرد. سرعت رسوب گلبول قرمز، میزان لنفوسیت، کراتینین، آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و نیتروژن اوره خون در مقایسه با سطح استاندارد افزایش یافت. کاهش هموگلوبین، نوتروفیل، حجم متوسط گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها نسبت به سطح استاندارد قابل مشاهده بود (جدول ۱).

در الکتروکاردیوگرام قلب بیمار، انحراف محور به راست و جریان بلوک کامل شاخه چپ مشاهده شد. نتایج توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه، نمای کدورت شیشه مات را در هر دو سمت ریه نشان داد (شکل ۱). در توموگرافی کامپیوتری مغز، کیست پیلار کلسیفیه در بافت زیرجلدی در اکسیپتال پس‌سری چپ رویت شد. با توجه به علائم بالینی عصبی، بررسی مایع مغزی- نخاعی جهت احتمال وجود بیماری‌های میکروبی و نورولوژیک انجام شد. نتایج آزمایش مایع مغزی نخاعی نشان داد که میزان گلوکز ۱۵ mg/dL (پایین‌تر از حد استاندارد ۸۰-۵۰ mg/dL) و میزان پروتئین ۲۴۰ g/dL (بالاتر از حد استاندارد ۵۰ g/dL>) بود. این امر به نوبه خود نشان دهنده عفونت‌ها یا فرآیندهای التهابی در مایع مغزی- نخاعی بود. بررسی میکروسکوپی رسوب مایع مغزی نخاعی، حضور مخمرهای دو جداره مشابه به کریپتوکوکوس را نشان داد. جهت تایید وجود این مخمر، رنگ آمیزی به روش جوهر هندی (کیمیا طب گستر، ایران) انجام شد. کریپتوکوکوس در زمینه تاریک و سیاه لام به شکل کوکسی‌های تک، دوتایی یا چندتایی، با ظاهر ذرات روشن دیده شد. بین سیتوپلاسم تیره مخمر و زمینه تاریک جوهر هندی، کپسول روشن مخمر قرار داشت (۱۶-۱۴) (شکل ۲). کشت نمونه مایع مغزی- نخاعی به روش کشت قارچ بر روی لام حاوی محیط کشت سابورو دکستروز آگار کلرآمفنیکل (CONDA، اسپانیا) انجام و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار داده شد (۱۴و۸). کلونی‌های رشد طی ۲ روز، کرم،

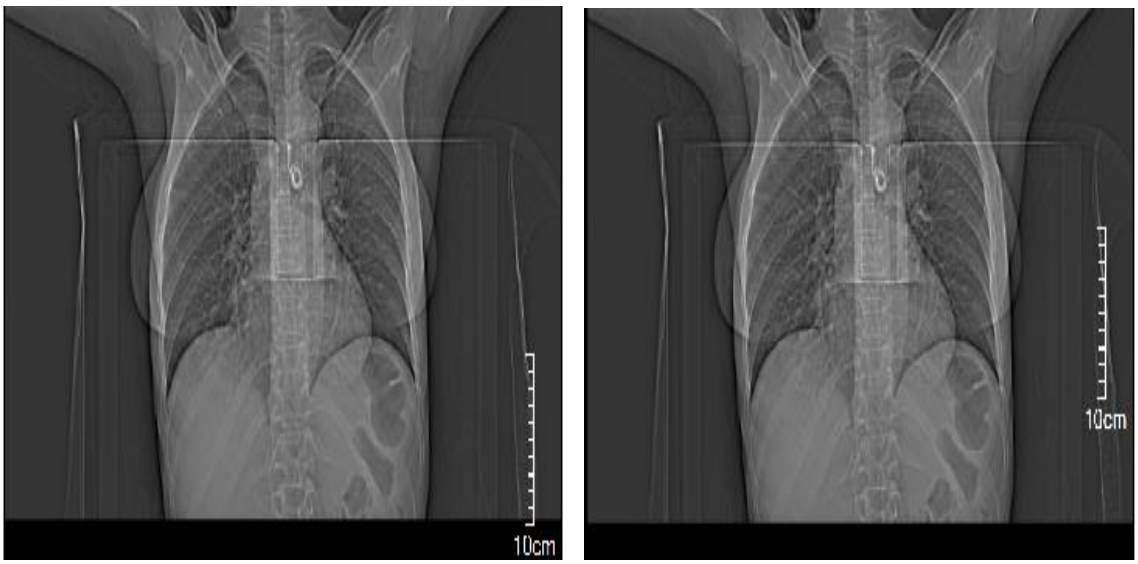
[ DOI: 10.22088/jbums.25.1.264 ]

روشن، بلغمی و با قوام بودند (شکل ۳). تست اوره نمونه مخمر مثبت و تست لوله زایا منفی بود (۱۷–۱۵). بررسی‌های به عمل آمده، مننژیت کریپتوکوکی را در بیمار مورد نظر تشخیص داد.

**جدول ۱. نتایج آزمایشات بیمار شش ماه قبل از مراجعه و هنگام مراجعه و تشخیص**

| آزمایش انجام شده | شش ماه قبل از مراجعه | ۲ ماه پس از مراجعه | ٤ ماه پس از مراجعه | استاندارد |
|---|---|---|---|---|
| گلبول‌های سفید خون (cells/µL)* | ۳۰۰۰۰ | ۸۲۰۰ | ۱۴۷۰۰ | ۴۰۰۰–۱۰۵۰۰ |
| هموگلوبین (g/dL)* | ۹/۶ | ۳/۶۲ | ۹/۴ | ۱۱/۶–۱۵ |
| سرعت رسوب گلبول قرمز (mm/hr)* | ۸۰ | ۸۵ | – | ۰–۲۰ |
| لنفوسیت (cells/µL)* | ٪۶۰ | ٪۶۰ | – | ٪۲۰–۴۰ |
| نوتروفیل (cells/µL)* | ٪۴۰ | ٪۴۰ | – | ٪۵۰–۷۰ |
| پلاکت‌ها (cells/µL)* | – | ۳۴۹۰۰۰ | ۱۶۰۰۰۰ | ۱۵۰۰۰۰–۴۵۰۰۰۰ |
| پروتئین فعال C (mg/dL)* | – | ۱۵ | ۱۵ | <۶ منفی، >۶ مثبت |
| کراتینین (mg/dL)* | – | ۱/۱ | ۲/۹ | ۰/۶–۱/۳ |
| حجم متوسط گلبول‌های قرمز (g/dL)* | – | ۷۸/۵ | ۲۶/۳ | ۷۹–۹۸ |
| آسپارتات آمینوترانسفراز (U/L)* | – | ۲۳ | ۴۷ | <۳۱ |
| آلانین آمینوترانسفراز (U/L)* | – | ۲۱ | ۵۹ | <۳۱ |
| سدیم (mEq/L)* | – | ۱۲۹ | ۱۳۴ | ۱۳۱–۱۴۶ |
| پتاسیم (mEq/L)* | – | ۴/۵ | ۴/۲ | ۳/۶–۵/۱ |
| نیتروژن اوره خون (mg/dL)* | – | ۷۶ | ۷۱ | ۸–۲۳ |

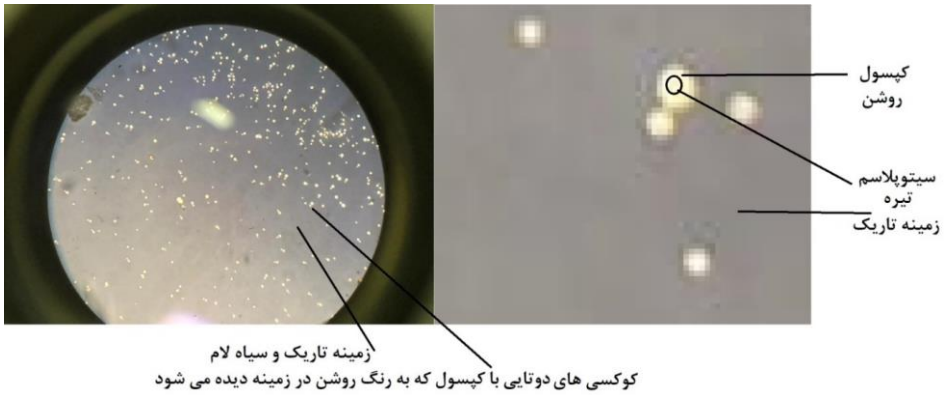
***Cells per microliter (cells/µL), Grams per deciliter (g/dL), Millimeters per hour (mm/hr), Cluster of Differentiation 4 (CD4), Milligrams per deciliter (mg/dL), Units per liter (U/L), Milliequivalents per liter (mEq/L)**



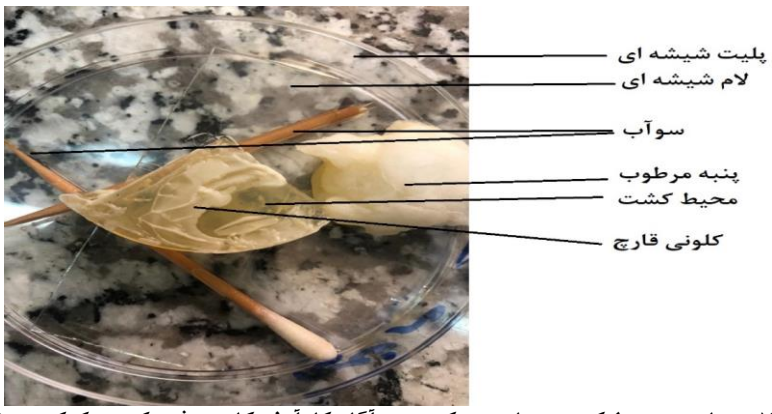

**شکل ۱. نتایج توموگرافی کامپیوتری قفسه سینه و نمای کدورت شیشه مات در ریه**



[ DOI: 10.22088/jbums.25.1.264 ]




**شکل ۲. نمای میکروسکوپی مخمر کریپتوکوکوس به روش رنگ آمیزی جوهر هندی و کپسول روشن در زمینه تاریک لام (قدرت لنز میکروسکوپ: 40X).**




**شکل ۳. کشت قارچ روی لام، حاوی محیط کشت سابورو دکستروز آگار کلرآمفنیکل و رشد کریپتوکوکوس (به جای لوله U شکل، سوآب قرار داده شد، پنبه مرطوب جهت تامین رطوبت در پلیت قرار گرفت)**

انجام تست تشخیص COVID-19 با استفاده از نمونه سواب نازوفارنژیال (کیت استخراج اسید ریبونوکلوئیک اسید B gene، ایران) و به روش (PCR) Real-Time Polymerase Chain Reaction (کیت COVITECH PCR، ایران) انجام و مثبت تشخیص داده شد. سونو کالر داپلر شرایین گیجگاهی، وضعیت استاندارد را در شرایین نشان داد. آزمایش تشخیص هپاتیت C (کیت تشخیصی آنتی‌بادی پیشتاز طب، ایران) و HIV (کیت تشخیصی آنتی‌ژن/ آنتی‌بادی پیشتاز طب، ایران) به روش سنجش ایمنی متصل به آنزیم انجام شد. هپاتیت C، منفی و HIV در بیمار، مثبت بود. بیمار از ابتلای خود به HIV اطلاع نداشت و برای اولین بار آزمایش HIV و ارجاع جهت سنجش میزان خوشه تمایز ۴ (Cluster of Differentiation 4= CD4) برای او انجام شد. در زمان ابتلای به HIV، میزان CD4، ۱۳۸ cells/µL (پایین‌تر از حد استاندارد <۲۰۰ cells/µL) بود. داروهای تجویز شده برای بیمار شامل آمفوتریسین B (۱۰۰ میلی‌گرم، هر ۲۴ ساعت به مدت ۱۴ روز)، فلوسیتوزین (۵۰۰ میلی‌گرم، هر ۶ ساعت به مدت ۱۴ روز)، فلوکونازول (۸۰۰ میلی‌گرم، هر ۲۴ ساعت به مدت ۱۴ روز)، ونکومایسین (۱۰۰۰ میلی‌گرم، هر ۶ تا ۸ ساعت به مدت ۱۰ روز) همراه با آسیکلوویر (۸۰۰ میلی‌گرم، هر ۶ ساعت به مدت ۵ روز)، کوتریموکسازول (۴۰۰ میلی‌گرم سولفامتوکسازول/ ۸۰ میلی‌گرم تری متوپریم، هر ۱۲ ساعت دو عدد قرص به مدت ۱۰ روز)، آپوتل (۱ گرم آپوتل را در ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول نرمال سالین، هر ۶ ساعت به مدت در نظر گرفته توسط پزشک طی بستری)، دگزامتازون (۰/۷۵ تا ۹ میلی‌گرم، هر ۶ ساعت یا ۱۲ ساعت به مدت در نظر گرفته توسط پزشک طی بستری)، پتیدین (۵۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر، هر ۳ تا ۴ ساعت بسته به شدت درد)، دپاکین (۲۰۰ میلی‌گرم، هر ۲۴ ساعت به مدت در نظر گرفته توسط پزشک طی بستری و بعد از آن)، اندانسترون (۸ میلی‌گرم، هر ۸ ساعت به مدت ۱ تا ۲ روز)، آسپیرین (۸۰ میلی‌گرم، هر ۴ ساعت یا ۶ ساعت به مدت در نظر گرفته توسط پزشک طی بستری و بعد از آن)، آتورواستاتین (۲۰ میلی‌گرم، هر ۲۴ ساعت به مدت در نظر گرفته توسط پزشک طی بستری و بعد از آن)، پنتوپرازول (۴۰ میلی‌گرم، هر ۲۴ ساعت به مدت ۲۸ روز) و لورازپام (۲ میلی‌گرم، هر ۲۴ ساعت به مدت در نظر گرفته توسط پزشک طی بستری و بعد از آن) بود. در نهایت بیمار پس از تثبیت شرایط از بیمارستان ترخیص شد.

[ DOI: 10.22088/jbums.25.1.264 ]

## بحث و نتیجه گیری

در این بررسی مایع مغزی- نخاعی از نظر وجود کریپتوکوکوس مثبت بود. بیمار با تشخیص منتژیت کریپتوکوکی و سپس COVID-19، تحت درمان قرار گرفت. به دنبال آن، بیمار HIV مثبت تشخیص داده شد. قارچ‌های تهاجمی با انتشار بسیار وسیع در طبیعت همراه و عامل آلرژی، آلودگی‌های سطحی و عفونت‌های تهاجمی می‌باشند (۲۰-۱۸). Soares و همکارانش نشان دادند که ابتلا به COVID-19 با سردرد شدید، خستگی و درد در ناحیه سر/ گردن همراه است (۲۱). Keyhanian و همکارانش نیز گزارش دادند که بیماری COVID-19 با تظاهرات عصبی- عضلانی- اسکلتی و فتوفوبی همراه می‌باشد. مکانیسم‌های عصبی ایمونولوژیک زیربنای درگیری سیستم عصبی و ماهیچه‌های اسکلتی می‌باشند (۲۲). شواهد مختلف مبنی بر عفونت همزمان قارچی و COVID-19 نیز وجود دارد که بر اساس محلی سازی آناتومیک مانند راینوسربرال، ریوی، پوستی، گوارشی، منتشر و متفرقه می‌باشد (۲۴و۲۳).

Zhang و همکارانش گزارش دادند که ۷/۶۹٪ مبتلایان به COVID-19 به صورت همزمان به عفونت ثانویه قارچی مبتلا شدند. بیماران با شرایط بحرانی، بیماری‌های زمینه‌ای و ضعف سیستم ایمنی که تهویه مکانیکی تهاجمی و دستگاه‌های داخل عروقی دریافت می‌کنند، در معرض خطر و مرگ و میر بیشتری قرار دارند (۲۵). White و همکارانش نیز نشان دادند که بین ۱۳۵ بیمار مبتلا به COVID-19، ۱۴/۱٪ بیماران به آسپرژیلوس و ۱۲/۶٪ به سایر عفونت‌های مخمری مبتلا بودند. میزان مرگ و میر با استفاده از درمان ضد قارچی ۳۸/۵٪ در مقابل ۹۰٪ از بیمارانی بود که درمان ضد قارچی دریافت نکردند. عفونت همزمان قارچی حین ابتلا به عفونت‌های ویروسی تنفسی در صورت اجرای معیارهای تشخیصی دقیق و زودهنگام به راحتی قابل درمان است. در مطالعه ما نیز بیمار با توجه به تشخیص سریع و تجویز درمان‌های مناسب بهبود یافت و با حالت پایدار از بیمارستان ترخیص شد (۲۶).

داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی به عنوان بخشی از درمان COVID-19 (مانند توسیلیزوماب یا کورتیکواستروئیدهای) خطر ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب را افزایش می‌دهد. Alegre-González و همکارانش یک مورد بیمار را معرفی کردند که به صورت همزمان مبتلا به COVID-19 پنومونی کریپتوکوکی بود. اما بر خلاف مطالعه ما، بیمار مبتلا به بیماری‌های سرکوب سیستم ایمنی نبود و در عین حال درگذشت. کریپتوکوکوس در افراد دارای ایمنی کافی می‌تواند مجاری تنفسی را بدون ایجاد بیماری کلونیزه کند. این بیمار بر خلاف بیمار مورد بررسی در مطالعه ما، هیچ گونه تظاهرات عصبی نداشت. این پدیده احتمالاً به دلیل درجه بالای سرکوب سیستم ایمنی در بیمار HIV مثبت در مطالعه ما بود (۲۷). Karnik و همکارانش نیز یک مورد بیمار با عفونت کریپتوکوکوس نئوفرمنس منتشر شده با منتژوانسفالیت را در یک بیمار مبتلا به COVID-19 شدید، در شرایط تجویز طولانی مدت گلوکوکورتیکوئید گزارش کردند (۲۸). تجویز آمفوتریسین و فلوکونازول جهت درمان این بیماران رایج می‌باشد. در مطالعه ما نیز بیمار تحت درمان با آمفوتریسین و فلوکونازول قرار گرفت. اما پروتکل مدیریت درمان به وضعیت ایمنی میزبان، شدت عفونت و وجود درگیری خارج ریوی نیز بستگی دارد و در بیماران مختلف است (۷). Mehta و همکارانش، وجود ۱۱ مورد COVID-19 را میان ۲۹۱ بیمار مبتلا به HIV گزارش دادند. در افراد مبتلا، میانگین تعداد لنفوسیت بیماران، cells/µL ۰/۳×۱۰$^{۳}$ بود. میانگین CD4 قبل از COVID-19، ۲۹۸ cells/µL بود اما در هنگام پذیرش، به کمتر از ۲۰۰ cells/µL کاهش یافت (۲۹). در بررسی حاضر، CD4، ۱۳۸ c/µl و میزان لنفوسیت‌ها ۶۰٪ c/µl بود. بنابراین به تاخیر افتادن تشخیص قطعی، عدم درمان مناسب و به موقع و وجود بیماری‌های مختلف زمینه‌ای، می‌تواند علت کاهش دفاع ایمنی و مرگ و میر در این بیماران باشد (۲۹). در بررسی حاضر یک بیمار مبتلا به HIV که به منتژیت کریپتوکوکی و COVID-19 مبتلا بود، تحت درمان قرار گرفت و پس از پایدار شدن و بهبود شرایط از بیمارستان ترخیص شد. مقابله با منتژیت کریپتوکوکی را می‌توان در مراحل اولیه آن انجام داد. تشخیص سریع و نظارت منظم بر بیماران با نقص ایمنی می‌تواند عفونت قارچی را مهار کند.

منتژیت کریپتوکوکی اغلب در شرایط سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند عفونت HIV رخ می‌دهد. از آنجائیکه در این بیمار هیچ شکایتی از علائم بالینی که بتواند به تشخیص عفونت HIV قبل از بروز COVID-19 کمک کند، وجود نداشت، لذا به مطالعات بیشتری برای بررسی ارتباط بین COVID-19، منتژیت کریپتوکوک و شرایط سرکوبگر سیستم ایمنی در بیماران HIV مثبت پیشنهاد می‌شود.

**تضاد منافع:** نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تضاد منافعی وجود ندارد.

## تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل و همچنین از خانم‌ها مریم پورتقی، نفیسه نورا... پور و رویا عزیز نژاد، به پاس همکاری صمیمانه‌شان در پیشبرد پژوهش حاضر قدردانی می‌گردد.



[ DOI: 10.22088/jbums.25.1.264 ]

## References

1.Mirzaei R, Mahdavi F, Badrzadeh F, Hosseini-Fard SR, Heidary M, Jeda AS, et al. The emerging role of microRNAs in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections. Int Immunopharmacol. 2021;90:107204.

2.Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, Rahi M, Lambert C, Martres P, et al. Long-term severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infectiousness among three immunocompromised patients: from prolonged viral shedding to SARS-CoV-2 superinfection. J Infect Dis. 2021;223(9):1522-7.

3.Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13.

4.Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-81.

5.Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, Dusse F, Eichenauer DA, Fuchs F, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. Mycoses. 2020;63(6):528-34.

6.Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: a clinical and diagnostic perspective from China. Mycopathologia. 2020;185(4):599-606.

7.Sharma S, Agrawal G, Das S. COVID-19-associated pulmonary Cryptococcosis: a rare case presentation. Indian J Crit Care Med. 2022;26(1):129-32.

8.Ramezanzadeh E, Nikfarjam S. A case report of Cryptococcus neoformans meningitis after recovery from COVID-19 infection in a kidney transplant recipient patient. Yafte. 2022; 23(5):80-6. [In Persian]

9.da Rocha e Silva TG, dos Santos TS, de Souza EC, do Espírito Santo EF. Cryptoccoccal meningitis in post-covid 19 patient in the city of Manaus: case report. S Fl J Dev. 2022;3(1):47-54.

10.Choi HS. Pulmonary cryptococcosis after recovery from COVID-19 in an immunocompetent patient: a rare case report. Medicine (Baltimore). 2022;101(32):e30143.

11.Sierpień M, Sobstyl A, Sergiel N, Górska D, Stempkowska-Rejek J, Tomasiewicz K. Delayed HIV diagnosis of patients due to COVID-19 pandemic. J Pre-Clin Clin Res. 2022;16(2):42-4.

12.Brugnaro P, Morelli E, Cattelan F, Petrucci A, Colombo F, Caputo S, et al. The serious threat of late presenters HIV-infected patients in the context of the COVID-19 pandemic. Infez Med. 2022;30(1):119-23.

13.Collins LF. Persons with human immunodeficiency virus and the coronavirus disease 2019 pandemic: a viral synergy of biology and sociology. Clin Infect Dis. 2021;73(7):e2106-8.

14.Bava J, Solari R, Isla G, Troncoso A. Atypical forms of Cryptococcus neoformans in CSF of an AIDS patient. J Infect Dev Ctries. 2008;2(5):403-5.

15.McHugh KE, Gersey M, Rhoads DD, Procop GW, Zhang Y, Booth CN, et al. Sensitivity of cerebrospinal fluid cytology for the diagnosis of Cryptococcal infections: a 21-year single-institution retrospective review. Am J Clin Pathol. 2019;151(2):198-204.

16.Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner T. Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology, 27th ed. McGraw Hill; 2015. p. 687-9.

[ DOI: 10.22088/jbums.25.1.264 ]

17.Zono B, Moutschen M, Situakibanza H, Sacheli R, Muendele G, Kabututu P, et al. Comparison of clinical and biological characteristics of HIV-infected patients presenting Cryptococcus neoformans versus C. curvatus/C. laurentii meningitis. BMC Infect Dis. 2021;21(1):1157.

18.Zeng Z, Ma Y, Zeng H, Huang P, Liu W, Jiang M, et al. Simple nomogram based on initial laboratory data for predicting the probability of ICU transfer of COVID-19 patients: multicenter retrospective study. J Med Virol. 2021;93(1):434-40.

19.Bandalizadeh Z, Seyedmousavi M, Melchers WJ, Fami Zaghrami M, Mostaed Rostami AA, Shokohi T. Cryptococcus and Cryptococcosis: updates on pathogenesis, diagnosis and treatment strategies for HIV infected patients. J Mazandaran Univ Med Sci. 2018;28(163):144-72. [In Persian]

20..Hedayati MT, Khodavaisy S, Aliali M. A review on invasive aspergillosis in patients admitted to intensive care unit with emphasis on diagnostic methods. J Mazandaran Univ Med Sci. 2010;19(74):99-112. [In Persian]

21.Soares FH, Kubota GT, Fernandes AM, Hojo B, Couras C, Costa BV, et al. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivours, a controlled study. Eur J Pain. 2021;25(6):1342-54.

22.Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, Davoudi V, Hajighasemi F, Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: from pathogenesis to clinical manifestation. J Neuroimmunol. 2020;350:577436.

23.Ezeokoli OT, Gcilitshana O, Pohl CH. Risk factors for fungal co-infections in critically Ill COVID-19 patients, with a focus on immunosuppressants. J Fungi (Basel). 2021;7(7):545.

24.Park H, Bhagat H, Messer W, Maier M. Case report: non–human immunodeficiency virus nontransplant disseminated Cryptococcosis in severe COVID-19. Infect Dis Clin Pract. 2022;30(2):e1119.

25.Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, et al. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):1958-64.

26.White PL, Dhillon R, Cordey A, Hughes H, Faggian F, Soni S, et al. A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019-associated invasive fungal disease in the intensive care unit. Clin Infect Dis. 2021;73(7):e1634-44.

27.Alegre-González D, Herrera S, Bernal J, Soriano A, Bodro M. Disseminated Cryptococcus neoformans infection associated to COVID-19. Med Mycol Case Rep. 2021;34:35-7.

28.Karnik K, Wu Y, Ruddy S, Quijano-Rondan B, Urban C, Turett G, et al. Fatal case of disseminated cryptococcal infection and meningoencephalitis in the setting of prolonged glucocorticoid use in a COVID-19 positive patient. IDCases. 2022;27:e01380.

29.Mehta SA, Rana MM, Motter JD, Small CB, Pereira MR, Stosor V, et al. Incidence and outcomes of COVID-19 in kidney and liver transplant recipients with HIV: report from the national HOPE in action consortium. Transplantation. 2021;105(1): 216-24.

[ DOI: 10.22088/jbums.25.1.264 ]