

신이식 환자에서 피부증상으로 발현한 파종성 크립토코쿠스증 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 외과학교실²

이상기¹ · 김해수¹ · 이정규¹ · 최종민¹ · 정인섭¹ · 이지영¹ · 황순우¹ · 이창화¹ · 권오정² · 강종명¹

Disseminated Cryptococcosis with Cutaneous Manifestation in a Renal Transplant Recipient: A Case Report

Sang Ki Lee, M.D.¹, Hae Su Kim, M.D.¹, Jung Gyu Lee, M.D.¹, Jong Min Choi, M.D.¹, In Sub Jung, M.D.¹, Ji Young Yhi, M.D.¹, Soon Woo Hwang, M.D.¹, Chang Hwa Lee, M.D.¹, Oh Jung Kwon, M.D.² and Chong Myung Kang, M.D.¹

Departments of Internal Medicine¹ and Surgery², Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Cryptococcosis commonly affects patients with immune dysfunction, as in the case of immunosuppression in organ transplant patients or as acquired immunodeficiency syndrome in patients afflicted with human immunodeficiency virus. The varied appearance of cryptococcal skin lesion makes clinical diagnosis of cutaneous cryptococcosis difficult. Cryptococcosis proves to be a fatal fungal infection in the immunocompromised patient. Therefore, diagnosis and early treatment of cryptococcosis become vital. A 56-year-old renal transplant recipient, with an ongoing immunosuppression regimen of cyclosporine, prednisolone, and mycophenolate mofetil, was admitted with a 2-week history of pain and edema of right arm without respiratory symptoms. Despite empiric antibiotic therapy, the patient continued to complain of severe tenderness of the involved arm and fever persisted as well. On the third day of hospital stay, a biopsy of the erythematous skin lesion was acquired. On the eighth day of hospital stay, results of both skin biopsy and blood cultures showed the presence of *Cryptococcus neoformans*. The treatment was begun with intravenous fluconazole (400 mg/day). After 4 days of antifungal treatment, the patient developed fever along with cough with purulent sputum. As the new developing symptoms were suggestive of pneumonia, especially of pulmonary cryptococcosis, the antifungal agent was changed from fluconazole to amphotericin B treatment (0.8 mg/kg, 50 mg/day). Chest computer tomography showed improvement in the pneumonic infiltration and consolidation after 4 weeks of amphotericin B treatment. In conclusion, cellulitis in immunocompromised patients should be suspected in case of highly atypical infectious etiology, and skin biopsy should not be delayed if empiric antibiotic therapy does not control the inflammatory response. Additionally, the patient should be treated with intravenous amphotericin B treatment in case of severe cryptococcosis.

Key Words: Kidney transplantation, Cryptococcosis, Fungal infection
중심 단어: 신이식, 크립토코쿠스증, 진균 감염

서 론

폐 크립토코쿠스증 혹은 크립토코쿠스 수막염은 후천성 면역 결핍 증후군 환자에서 많은 보고가 되었다. 그리고 중앙 환자 또는 면역억제제를 투여 중인 장기이식 환자 같은 면역기능저하 상태에서 발생할 수 있다(1). 크립토코쿠스증은 *Cryptococcus neoformans*에 의해 발생하는

침습적 진균 감염으로 장기 이식 환자에서 2.8%의 유병률을 보이고 있으며 사망률은 42%로 보고된 바 있다(2).

신이식 후 면역 억제 치료를 유지 중인 환자가 발열과 피부 증상을 호소할 경우 일반적으로 연부조직염으로 판단하여 병원체가 확인되기 전까지는 기회 감염의 위험인자를 고려하여 경험적 항생제치료를 시작한다. 기회 감염으로 발생한 크립토코쿠스증의 피부 병변은 다양한 형태로 발현되기 때문에 세균 감염과 구별하기 어렵고 일차성 피부 감염증과 파종성 감염증에서 유사한 피부 병변이 나타나기 때문에 종종 감염을 놓치기 쉬우며 치료 성적도 좋지 않았다(2).

이에 저자들은 신장이식 환자에서 피부증상을 주소로 내원하여 조직검사를 통해 *C. neoformans* 병원체를 확

책임저자 : 강종명, 서울시 성동구 왕십리로 222
한양대학교병원 신장내과, 133-792
Tel: 02-2290-8317, Fax: 02-2298-9183
E-mail: kangjm@hanyang.ac.kr

접수일 : 2013년 5월 7일, 심사일 : 2013년 8월 8일
게재승인일 : 2013년 8월 13일

인하고 진균혈증을 동반한 파종성 크립토코쿠스증을 진단하고 amphotericin B를 투여하여 성공적으로 치료한 경험이 있어 이를 보고한다.

증 례

환자: 56세 남자

주소: 오른팔 통증, 부종

현병력: 환자는 만성 사구체신염에 의한 만성 콩팥병으로 진단받고 내원 20년 전 친족에게서 생체 기증에 의한 신이식을 시행하였다. 이식신의 만성 동종이식 거부에 의한 고질소혈증이 진행하고 있었다. 내원하기 전의 마지막 검사에서 혈청 크레아티닌은 6.9 mg/dL로 상승되었으나 환자가 강력하게 투석을 포함한 신 대체 치료를 거부하고 있었다. 환자는 신이식에 대한 면역 조절 약제로 cyclosporine 50 mg (Sandimmune neoral cap 25 mg, Novartis, Eberbach, Germany) 하루 2회, prednisolone (Solondo tab 5 mg, Yuhanmedica, Cheongwon, Korea) 을 오전 8시에 5 mg와 오후 8시에 2.5 mg, mycophenolatemofetil (MMF, Cellcept cap 250 mg, Roche, Milano, Italy) 250 mg을 하루 2회 복용하였다. 특별한 외상의 과거력 없이 내원 2주 전부터 오른팔 통증과 부종이 발생하였고 내원 1주 전부터 양측 하지에도 홍반성 반점과 자색 반점을 동반한 통증이 발생하여 내원하였다.

과거력: 기존에 작성된 의무기록을 기초로 확인한 바, 최근에 이식 후 거부반응에 대해 치료한 병력은 없었다. 장관염, 범혈구감소증으로 치료 후 복용 중인 MMF를 감량하였다.

사회력: 음주력, 흡연력은 없었고, 직업은 무직이었다.

가족력: 특이사항 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 체온은 37.6°C, 맥박은 분당 76회, 호흡수는 분당 20회, 혈압은 150/100 mmHg이었다. 급성 병색 소견을 보였고 의식은 명료하였으나 결막은 창백하였고 구강은 탈수 소견을 보였으며 촉지되는 경부 림프절은 없었다. 간헐적으로 기침을 호소하였으나 화농성 객담이 배출되지는 않았고 호흡곤란은 호소하지 않았다. 흉부 청진에서 양측 폐야의 건성 수포음이 약하게 들렸으나 천명음 및 비정상적인 심음은 들리지 않았다. 오른쪽 위팔에서 통증을 호소하는 부위에 전반적인 부종과 경계가 불분명한 홍반성 반점과 자색 반점이 관찰되었다. 왼쪽 하지와 발바닥에도 홍반성 반점과 자색 반점이 관찰되었다(Fig. 1). 수막자극 증상 및 징후는 관찰되지 않았고 다른 신경학적 징후는 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사서 백혈구 5,500/mm³ (중성구 88.8%, 림프구 9.0%, 단핵구 2.2%), 혈색소 7.2 g/dL, 혈소판 117,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사서 총단백 5.4 g/dL, 알부민 1.9 g/dL, 칼슘 6.8 mg/dL, 인 4.4 mg/dL, 혈중요소질소 94 mg/dL, 크레아티닌 9.0 mg/dL, 총빌리루빈 0.4 mg/dL, 아스파르테이트아미노 전달효소 14 U/L, 알라닌아미노 전달효소 9 U/L, 알칼리성 인산분해효소 87 U/L이었고 C-반응단백(C-reactive protein test, CRP)은 14.1 mg/dL로 증가되었으며 사람면역결핍바이러스 항체는 음성이었다.

방사선 소견: 흉부 방사선검사서 심비대 소견과 양쪽 흉수와 폐울혈이 확인되었다.

치료 및 경과: 내원 당일 상지와 하지의 연부조직염으로 판단하여 혈액 세균배양검사를 시행 후 1세대 세팔로스포린 항생제 투여를 시작하였다. 이식 후 면역억제 상



Fig. 1. (A) Multiple erythematous plaque of right forearm. (B, C) Multiple erythematous plaque of left thigh, right sole.

태에서 연부조직염이 발생한 상황으로 판단하여 MMF 복용을 중단하였다. 연부조직염에 의해 고질소혈증과 크레아티닌 상승이 예상되나 만성 동종 이식 거부반응이 진행되는 상태에서 소변량 감소와 체액저류 및 대사성 산증으로 판단되어 만성콩팥병으로 판단하였고 신대체요법을 위해 터널식 투석용 카테터를 삽입하였고 혈액투석치료를 시작하였다. 내원 3일째(항생제 투여 3일째), 항생제 치료임에도 불구하고 국소적 열감과 통증 및 고열이 지속되었고 백혈구 증가증과 CRP 상승으로 경과가 악화되었다. 환자의 예후가 불량할 것으로 판단되어 좀 더 적극적으로 원인 병원체에 대한 평가가 필요하기 때문에 좌측 종아리 부위의 자색 반점에 대해 피부 조직검사를 시행하였다. 내원 8일에 피부 조직검사서 encapsulated yeast-like organism이 확인되었고 PAS 염색법과 alcian blue 염색법에서 *Cryptococcus*를 확인하였다(Fig. 2). 또한 보존적인 항생제 치료 전에 시행한 혈액세균배양검사서 *C. neoformans*가 배양되었다. 이에 대해 cyclosporin 투여를 중단하였고 파종성 크립토크쿠스 치료로

서 fluconazole 정주(400 mg/day, Diflucan 100 mg/V, Pfizer, Pocé-sur-Cisse, France)를 시작하였다. 내원 11일째(fluconazole 투여한 지 3일), 항진균치료를 시행하였으나 지속적으로 발열이 확인되며 감염증 조절이 어렵다고 판단했다. 또한 호흡곤란, 기침, 화농성 객담 등의 증상은 없었고 신경학적 증상은 보이지 않았지만 크립토크쿠스에 의한 전신 감염증의 가능성이 높다고 판단하여 폐와 중추신경계 침범여부를 확인하기 위해 흉부 전산화단층촬영과 요추 천자를 통한 뇌척수액검사를 시행하였다. 흉부 전산화단층촬영에서 우상엽에 경계가 불분명한 중심소엽 간유리 혼탁 소견이 확인되었다(Fig. 3A). 세균성 폐렴과 크립토크쿠스 폐렴이 감별하기 어려운 상황이나 객담배양검사서 *Pseudomonas aeruginosa*가 배양되어 세균성 폐렴으로 판단하였고 piperacillin/tazobactam을 병용 투여하였다. 뇌척수액은 외관상 무색 투명한 상태였고 뇌척수액 세포분석에서 백혈구는 검출되지 않았다. 뇌척수액 india ink 도말검사서 encapsulated organism은 관찰되지 않았다. 내원 12일째(fluconazole 투여한

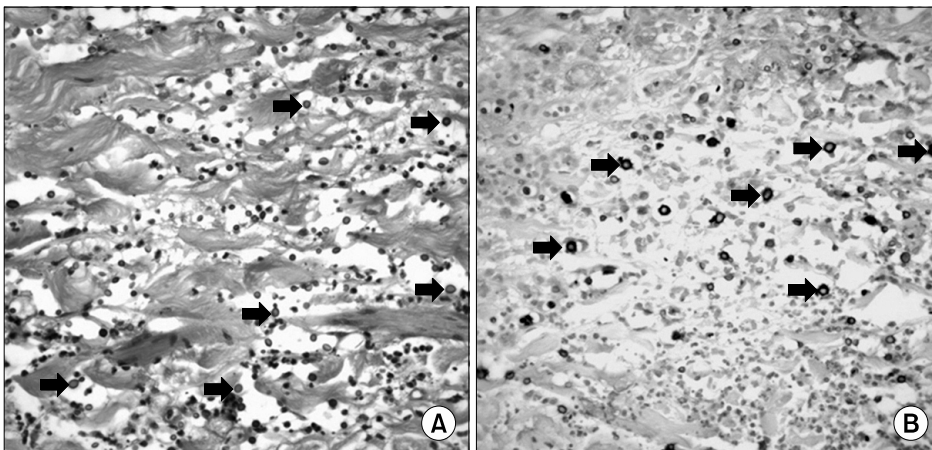


Fig. 2. (A) PAS stain of skin biopsy (×400). (B) Alcian blue stain of skin biopsy (×400). There are numerous encapsulated yeast in subcutaneous layer. Some of the organisms have a well-defined halo (arrows) due to the mucopolysaccharide coat which surrounds them.

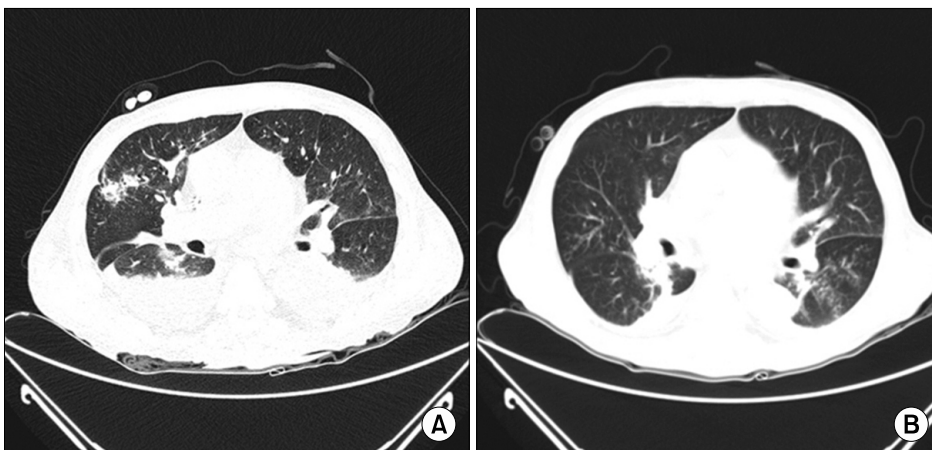


Fig. 3. (A) Chest computer tomography. There are ill-defined centrilobular ground-glass opacity in right upper lung and pneumonic infiltration before antifungal treatment at 11th hospital day. (B) Chest computer tomography. After the 4 weeks of intravenous amphotericin B treatment, the pneumonic infiltration disappeared and this suggested improved state of pneumonia, especially pulmonary manifestation of disseminated cryptococcal infection.

지 4일), 다시 38도 이상의 발열이 발생하면서 임상양상이 악화되었다. 혈액검사에서 백혈구는 $11,800/\text{mm}^3$ (중성구 94.7%, 림프구 3.8%, 단핵구 1.3%)으로 증가하였고 중성구 비율이 증가하였으며, 혈청 CRP는 25.1 mg/dL로 증가 추세로 확인되었다. 흉부 전산화단층촬영에서 크립토코쿠스 폐렴의 가능성을 배제하기 어렵고 폐와 피부 및 혈액에서 병원체가 확인된 점을 고려하여 중증 파종성 크립토코쿠스증으로 판단하고 항진균제를 amphotericin B (0.8 mg/kg, 50 mg/일, Fungizone 50 mg/V, BMS, Saint-Rémy-sur-Avre, France)로 변경하여 투여하였다. 내원 14일째 amphotericin B 투여 후 더이상 발열이 보이지 않았고 백혈구 증가증도 호전을 보였으며 CRP도 2.0 mg/dL로 감소되어 유지되었다. Amphotericin B 투여 4주 경과하였을 때 흉부 전산화단층촬영 추적검사에서 우상엽의 불분명한 중심소엽 간유리 혼탁 소견이 호전됨을 확인하였다(Fig. 3B). Amphotericin B는 총 8주 투여하였으며 fluconazole로 변경하여 추가적으로 8주 치료 유지 후 임상경과가 호전되어 항진균치료를 종료하였다.

고 찰

이식 후 발생한 기회 감염은 환자의 예후를 결정하는 중요한 요소이다. 기회 감염 중 진균 감염은 바이러스나 세균 감염에 비하면 발생 빈도는 낮으나 높은 사망률을 보이는 치명적인 합병증이다. 면역기능 저하가 진균 감염증 발생의 중요 위험인자로 확인되었으며 후천성 면역 결핍증, 악성 종양, 유육종증 등으로 치료 중인 환자나 만성적으로 면역억제제를 투여 받은 환자에서 발생한다(3). 장기간의 스테로이드 치료도 중요한 위험인자이다(4). 따라서 이와 같은 위험인자를 가진 환자에서 감염증이 발생할 경우에 진균 감염을 고려해야 한다.

*Candidia*와 *Aspergillus*는 이식환자에서 발생하는 대표적인 진균 감염 병원체이지만 예방적 항진균 치료에 따라 유병률이 감소하는 추세이다. 그렇지만 장기이식 환자에서 발생하는 진균 감염증인 크립토코쿠스증은 유병률이 점차 증가하는 추세에 있다(5). Husain 등(6)은 신이식 후 환자들을 대상으로 조사하여 2.8%에서 *C. neoformans*에 의한 감염이 발생하였고 대부분 이식 후 21개월 이내에 발생했다고 보고하였다. 또한 신이식 후 발생한 크립토코쿠스증 환자 중 38%에서 진균 패혈증이 확인되었고 진균 패혈증 환자의 21%에서 피부 혹은 골관절 감염증에 의한 증상이 먼저 발생한 것으로 확인되었다. 크립토코쿠스 감염증 확인 후 적절한 치료에도 불구하고

3개월 이내의 사망률은 14%이었고 진균 패혈증을 동반한 경우에는 33%로 상승하였다. 이와 같이 크립토코쿠스증은 장기이식 환자에게 치명적이므로 조기 진단과 적절한 진균 치료가 중요하다.

크립토코쿠스증은 병원체를 조직에서 직접 확인하거나 배양검사에서 크립토코쿠스를 확인하여 진단할 수 있다. 크립토코쿠스증 환자에서 시행한 혈액배양으로 병원체인 크립토코쿠스를 확인하기까지 평균적으로 112.4시간이 소요되는 반면에, 검사실마다 차이는 있지만 의심되는 병변의 조직에서 병원체를 확인하는 방법으로 48시간 이내에 크립토코쿠스증을 진단할 수 있다(7). 그러므로 크립토코쿠스의 조기진단을 위해서는 크립토코쿠스증이 의심된다면 혈액배양검사 결과를 기다리는 것 보다는 병변의 조직검사를 통해 병원체를 직접 확인하는 것이 조기 진단에 더 좋을 것이다.

크립토코쿠스증의 피부 병변은 피부에만 국한된 일차성 피부 크립토코쿠스증으로 발현되기도 하지만, 파종성 진균 감염의 하나의 징후로 발현된다. 크립토코쿠스증에 의한 피부병변은 통증을 동반하지 않는 궤양, 농포, 수포, 침윤성 결절, 구진으로 발현된다. Ruiz 등(8)은 결절 홍반으로 내원한 신이식 후 환자에서 파종성 크립토코쿠스증을 진단한 예를 보고한 바가 있다. 또한 농양, 혈관염, 괴사성 근막염과 같이 다양하게 나타날 수 있어 세균성 연부조직염과 임상 양상이 유사하다(9). Baer 등(10)은 2009년에 보고한 바와 같이 2명의 신이식 환자와 1명의 심장이식 환자에서 발생한 연부조직염에 대해 보존적인 항생제 치료 후 임상양상이 호전을 보이지 않아 피부 조직검사로 크립토코쿠스증을 확인한 바가 있었다. 하지만 2010년에 보고된 전향적 코호트 연구에 따르면 26명의 고형 장기이식 환자에서 발생한 피부 크립토코쿠스증의 경우 30.4%에서 전형적인 피부 증상을 보이지 않았다는 것을 발견하고 초기에 피부병변만으로 크립토코쿠스를 진단하기는 어렵다는 것이 확인되었다(11). 임상적인 피부 증상만으로 크립토코쿠스를 진단하기는 어려우며 보존적인 치료 중에 크립토코쿠스에 대한 적절한 치료 시기를 놓칠 수 있다. 따라서 치료의 예후를 개선하기 위해 진단까지 소요되는 시간을 단축하는 것은 중요한 부분이며 병원체의 확인을 위해서 피부조직검사를 시행하는 것은 침습적인 진단 방법이지만 적극적으로 고려해야 한다.

미국감염학회에서 2010년에 발표한 크립토코쿠스증 치료에 따르면 중추신경계 감염 여부로 항진균제 치료 선택과 용량, 사용기간을 달리 정하고 있다(12). 중추신경계 감염이 동반된 경우에는 초기 치료로서 amphotericin

B의 투여를 권고하지만 중추신경계 감염이 동반되지 않는 경우에는 fluconazole 단독 치료를 권고하고 있다 (12). Dromer 등(13)은 후천성면역결핍증이 없는 환자에서 발생한 크립토코쿠스 감염증에 대해 amphotericin B와 fluconazole 치료군의 후향적 비교분석을 시행하였고 fluconazole 단독 투여가 amphotericin B 치료와 동등한 치료결과를 보고하였다.

하지만 고형 장기이식 환자에서 발생한 크립토코쿠스 증에서 파종성 감염증, 진균 패혈증이 동반되거나, 2개 이상의 장기에서 감염증이 확인되는 경우에는 초기 치료로 fluconazole에 비해 amphotericin B 투여 후에 재발 방지 및 예후 개선에 유의한 차이를 보고하였다(14). 이러한 결과들을 바탕으로 미국감염학회에서는 중추신경계 감염이 동반되지 않더라도 파종성 크립토코쿠스 감염증에 대해서 초기에 amphotericin B 사용을 권고하고 있다 (12). 또한 Pfaller 등(15)은 아시아-태평양 지역에서 fluconazole에 대한 내성을 갖는 *C. neoformans*가 동정되고 있음을 보고했다. 최근 Cheong과 McCormack(16)은 fluconazole에 내성을 갖는 진균 감염증의 증가 사례를 정리하여 fluconazole 단독 치료로 치료가 잘 되지 않는 환자에서 내성을 의심하고 초기에 다른 항진균제로의 조기 변경을 권고하고 있다.

본 증례의 환자는 신이식 후 상태에서 면역억제제를 복용하고 있었고 오른쪽 팔의 통증 및 부종으로 연부조직염으로 진단하였다. 보존적인 항생제 치료에도 효과가 없었으며 이식신 기능 부전, 고질소혈증, 스테로이드를 포함한 면역억제제 복용은 진균 감염의 주요 위험인자로 판단하였고 적극적인 피부 조직검사를 시행하였다. 피부 병변에 대한 조직검사 후 크립토코쿠스를 확인되었고 혈액배양검사서서 *C. neoformans*가 배양되면서 파종성 크립토코쿠스증을 확인하였다. 뇌척수액 세포검사에서 수막염의 증거는 보이지 않았고 뇌척수액 도말검사에서 크립토코쿠스는 확인되지 않았다. 이에 따라 중추신경계 외 크립토코쿠스증으로 판단하였고 fluconazole (400 mg/일)을 3일 이상 정주하였지만 임상경과의 호전이 없었다. 또한 호흡기 증상이 명확하지 않았지만 파종성 감염증임을 고려하여 흉부 전산단층촬영을 시행하였다. 객담 배양검사서서 확인된 *P. aeruginosa*에 대한 항생제 병용치료(piperacillin/tazobactam)에도 호전 소견이 보이지 않았던 점과 흉부 단층촬영검사 결과를 고려하여 크립토코쿠스 폐렴을 배제할 수 없고 파종성 크립토코쿠스증의 폐와 피부의 침범으로 판단하였다. 2가지 이상의 장기 침범과 임상양상의 악화로 fluconazole 치료 실패로 판단하였고 amphotericin B로 항진균제를 변경하여 8주간 치료

하여 임상양상의 호전을 보였다. Amphotericin B 투여 종료 후 fluconazole 유지 치료를 8주간 시행하였으며 임상경과 악화 또는 재발이 발생하지 않아 치료를 종료하였다.

본 증례에서와 같이 신이식 후 면역억제제를 복용 중인 환자에서 발생한 연부조직염에 대해 경험적 항생제 치료 후에도 호전을 보이지 않는다면 배양검사 결과가 확인되기 전에 적극적으로 병변의 조직 생검을 시행해야 한다. 파종성 크립토코쿠스증은 대부분 수막염과 폐렴의 형태로 발생하지만 혈행성 감염으로 피부 감염 형태로 나타날 수 있으며 높은 사망률을 보이므로 기회 감염 발생과 관련된 위험인자를 갖고 있는 환자에서는 조기에 피부 조직 생검을 고려해야 한다. 크립토코쿠스 감염증의 진료지침에 따라 중추신경계 외 감염의 경우 fluconazole 투여를 시작할 수 있지만 치료 중 악화를 보인다면 적극적으로 amphotericin B로 변경 투여를 고려해야 한다.

REFERENCES

- 1) Chuang YM, Ho YC, Chang HT, Yu CJ, Yang PC, Hsueh PR. Disseminated cryptococcosis in HIV-uninfected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:307-10.
- 2) Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol* 2007;45:305-20.
- 3) Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, et al. Cryptococcus neoformans in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis* 2007;195:756-64.
- 4) Probst C, Pongratz G, Capellino S, Szeimies RM, Schölmerich J, Fleck M, et al. Cryptococcosis mimicking cutaneous cellulitis in a patient suffering from rheumatoid arthritis: a case report. *BMC Infect Dis* 2010;10:239.
- 5) Singh N, Dromer F, Perfect JR, Lortholary O. Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current state of the science. *Clin Infect Dis* 2008;47:1321-7.
- 6) Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001;7:375-81.
- 7) Prevost-Smith E, Hutton N. Improved detection of Cryptococcus neoformans in the BACTEC NR 660 blood culture system. *Am J Clin Pathol* 1994;102:741-5.
- 8) Ruiz V, Barnadas MA, Matas L, Bagué S, Alomar A. Disseminated cryptococcosis presenting as skin nodules resembling erythema nodosum. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102:221-3.
- 9) Neuville S, Dromer F, Morin O, Dupont B, Ronin O, Lortholary O; French Cryptococcosis Study Group. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. *Clin Infect Dis* 2003;36:337-47.

- 10) Baer S, Baddley JW, Gnann JW, Pappas PG. Cryptococcal disease presenting as necrotizing cellulitis in transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:353-8.
- 11) Sun HY, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Forrest GN, Lyon GM, et al. Cutaneous cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Med Mycol* 2010;48:785-91.
- 12) 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;50:291-322.
- 13) Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Brugiere O, Letenneur L. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients: retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;22 Suppl 2:S154-60.
- 14) Singh N, Lortholary O, Alexander BD, Gupta KL, John GT, Pursell KJ, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with cryptococcus neoformans infection. *Transplantation* 2005;80:1033-9.
- 15) Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Jones RN. Wild-type MIC distributions and epidemiologic cutoff values for fluconazole, posaconazole, and voriconazole when testing *Cryptococcus neoformans* as determined by the CLSI broth microdilution method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71:252-9.
- 16) Cheong JW, McCormack J. Fluconazole resistance in cryptococcal disease: emerging or intrinsic? *Med Mycol* 2013;51:261-9.