

CASE REPORT



Disseminated cryptococcosis with multiple bone involvement in a renal transplant recipient.

Saliha LAHFAYA¹

1. Service de Néphrologie, EHS de transplantation d'organes et de tissus de Blida Faculté de médecine, Université Blida1, Blida, Algérie.

ABSTRACT

Solid organ transplants (SOT) have grown with medical technology. But beyond the basic supply-and-demand challenges associated with SOT, there are, of course, also the inherent risks to the recipient, namely infection. Cryptococcosis infections, is the third most common invasive fungal infection in SOT recipients. The 2 most common species causing infections are *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*. Eight percent of invasive fungal infections in SOT recipients are a result of cryptococcosis, and the incidence in SOT recipients is anywhere between 0.2% and 5%. Typically found in the environment, this fungus has been known to infect immunocompetent and immunosuppressed individuals. It is usually a result of inhaling the organism from bird droppings or soil. We report the first case in our department of a young adult female on haemodialysis for 9 years for chronic renal failure due to indeterminate nephropathy. She received a kidney transplant from her HLA semi-identical brother in 2012. She is currently on immunosuppressive therapy to prevent organ rejection. Eleven years post-transplant, With a creatinine level of 8 mg/L. In January 2023, the patient was diagnosed with a disseminated cryptococcal fungal infection. Histological examination confirmed the presence of the fungal infection in the patient's bones. This is a rare but serious complication of disseminated cryptococcosis. The patient responded well to antifungal treatment administered according to guidelines established by expert societies.

ARTICLE HISTORY

Received 13 July 2024

Accepted 27 July 2024

KEYWORDS

Kidney transplantation, Cryptococcosis infections, Immunosuppression, Disseminated cryptococcosis, Antifungal treatment.

CORRESPONDING AUTHOR

Saliha LAHFAYA
sanephe@yahoo.fr

1. INTRODUCTION

La cryptococcose est une infection fongique fréquente chez les patients ayant subi une transplantation d'organes. C'est une infection cosmopolite grave car elle survient sur un terrain d'immunosuppression. Le germe responsable est le plus souvent le *Cryptococcus néoformans* qui appartient à la famille des levures encapsulées. Les principales manifestations cliniques sont : une pneumonie, une méningo-encéphalite et des lésions cutanées. L'atteinte osseuse est peu fréquente mais accompagne en général les formes disséminées. Les taux de mortalité chez les patients greffés atteints de cryptococcose sont généralement

compris entre 15 et 20 % et avoisinent 40 % chez les greffés atteints d'une infection du système nerveux central (SNC) [1].

2. OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente âgée de 42 ans transplantée rénale depuis 11 ans, admise dans le service de néphrologie en février 2023 pour exploration et prise en charge d'une masse pariétale solide d'évolution rapide et fulgurante au niveau de l'hémithorax gauche. La patiente a été transplantée, en mars 2012 pour une néphropathie de cause indéterminée, par le rein de son frère HLA

semi-identique. Le traitement immunosuppresseur comportait une induction au sérum anti-lymphocytaire et comme traitement d'entretien, des corticoïdes, du mycophénolate mofétil (MMF) et du tacrolimus. Les suites post greffe étaient favorables avec fonction rénale à 8 mg/l de créatinine, la patiente a gardé une hypertension artérielle bien équilibrée sous monothérapie. Huit mois après la transplantation, une tuberculose péritonéale a été diagnostiquée et mise sous traitement antituberculeux selon le schéma national RHZ/RH pendant 6 mois avec bonne évolution. Dans ses antécédents, on note en septembre 2017 la notion d'une thrombose de la veine pédieuse mise sous antiagrégant plaquettaire pdt 3 mois et en juin 2018, une candidose œsophagienne traitée par fluconazol 50 mg pdt 1 semaine. En mai 2021, elle développe une thrombose de l'artère radiale droite traitée par également par anticoagulant jusqu'en 2022.

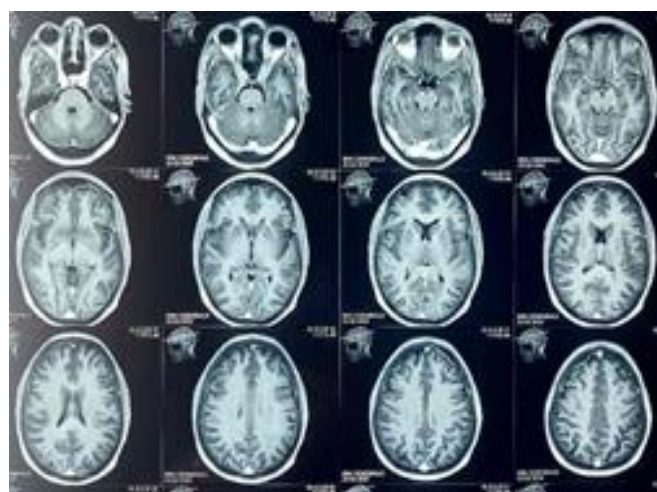


Figure 1. Tomodensitométrie cérébrale sans anomalies.

En janvier 2023, la patiente a remarqué l'apparition d'une masse basithoracique gauche d'évolution rapide sans fièvre ni autres signes cliniques motivant une consultation au niveau du service greffeur. A l'admission, l'état général était conservé, elle était apyrétique à l'interrogatoire, on retrouve la notion de diarrhées un mois auparavant, elle se plaignait de céphalées en casque rebelles aux traitements antalgiques. L'examen clinique confirme la présence d'une tuméfaction costale gauche douloureuse et retrouve un pic hypertensif nécessitant un traitement par voie parentérale. Au troisième jour de son hospitalisation, la patiente présente une crise convulsive tonico-clonique, l'électro-encéphalogramme retrouve un tracé de fond mal structuré, caractérisé par un rythme à 7 c/sec symétrique et réactif avec enregistrement d'un petit foyer d'ondes lentes en région temporale antérieure droite et l'examen neurologique était sans anomalies. Une TDM cérébrale d'urgence a été réalisée revenue sans anomalies (Figure 1). Vingt-quatre heures après cet épisode,

la patiente présente un œil gauche rouge non douloureux, le fond d'œil retrouve une hémorragie rétinienne en tâche et en flammèche occupant l'hémirétine inférieure de l'œil gauche dont l'exploration conclut à une occlusion de la veine rétinienne de l'œil gauche. La radiographie du thorax a objectivé une lyse osseuse avec rupture de la corticale de la 7ème côte à l'origine d'un syndrome de masse avec refoulement du parenchyme pulmonaire en regard et un épanchement pleural de moyenne abondance (Figure 2). La tomodensitométrie thoracique objective une lésion ostéolytique soufflante de l'arc moyen de la 7ème côte gauche rompant la corticale sur ses deux versants d'allure franchement suspecte sans nodules parenchymateux pulmonaires ou d'adénopathies médiastino-hilaires (Figure 3). Une biopsie chirurgicale a été pratiquée objectivant un aspect macroscopique de la masse, blanchâtre et cérébroïde très suspect dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un granulome cryptococcique néoformans (Figure 4).



Figure 2. Radio du thorax : syndrome de masse avec refoulement du parenchyme pulmonaire en regard et un épanchement pleural de moyenne abondance.

Une ponction lombaire a été pratiquée et l'étude biochimique du LCR retrouve un taux de protéine à 0,52 g/l, le taux de glucose était à 0,51 g/l, les globules blancs à 920 éléments/mm³ (75% de lymphocytes et 15% de neutrophiles) et des globules rouges à 1500 éléments/mm³.

La formule numération sanguine révèle des leucocytes à 12.000/mm³, une hémoglobine à 9g/dl sans anomalie des autres lignées, la CRP est négative. La fonction rénale est normale à 7 mg/l de créatinine, le bilan hépatique montre des ASAT à 55 UI/L et des ALAT à 45 UI/L. La numération lymphocytaire par cytométrie en flux retrouve des CD3 à 847, CD4 est à 449 et les CD8 à 326 avec comme conclusion une lymphopénie et rapport CD4/CD8 conservé à 1,38. La sérologie VIH et la PCR CMV sont

négatives. Les hémocultures sont revenues positives à *Cryptococcus neoformans* après 10 jours.

L'étude cytot bactériologique et microbiologique du liquide de ponction pleural a révélé la présence d'antigènes cryptococciques à 1/1000 (par Pastorax). L'antigène (Ag) cryptococcique était négatif dans le LCR. La présence du germe au niveau pulmonaire, méningé et osseux a motivé la prescription de l'amphotéricine B liposomale à 4 mg/kg/j en IV pendant 4 semaines puis un relais par du fluconazole per os 400 mg/j. L'immunosuppression a été modifiée en remplaçant le tacrolimus par la ciclosporine avec une réduction des doses du MMF à 1g/j et une baisse des corticoïdes à 5 mg/j.

L'évolution clinique, biologique et scannographique a été favorable (Figure 5). Le contrôle du taux de l'Ag cryptococcique dans le sang était à 1/100 après un mois de traitement. On a noté l'abcédation de la masse basithoracique gauche avec fistulisation dont l'étude du pus était positive au *Cryptococcus neoformans*. De nouveaux prélèvements microbiologiques ont été réalisés à 6 et à 12 mois de traitement qui étaient toujours positifs à 1/100. A une année de traitement, une scintigraphie osseuse a été réalisée qui retrouve une ostéolyse du 7ème arc costal moyen gauche très peu active secondaire à l'extension par contiguïté d'un abcès froid pariétal fistulisé et la découverte d'un deuxième foyer au niveau tibial droit (Figure 6). La patiente a subi une ablation chirurgicale de l'arc antérieur de la 7ème côte gauche. Elle est actuellement au 16ème mois de traitement par du fluconazole, la dernière antigénémie cryptococcique est revenue positive à 1/10ème. Elle a toujours une fonction satisfaisante du greffon à 8 mg/l de créatinine et un bon état général.



Figure 3. Tomodensitométrie thoracique sans produit de contraste : lésion ostéolytique soufflante de l'arc moyen de la 7ème côte gauche rompant la corticale sur ses deux versants.

3. DISCUSSION

Il s'agit du 1er cas de cryptococcose osseuse observé dans notre service, chez une patiente transplantée du rein depuis 11 ans. La mise en évidence du germe au niveau de plusieurs localisations : pulmonaire, LCR et même urinaire suggère une dissémination hémotogène qui explique l'atteinte osseuse. La présence de foyers osseux multiples est exceptionnelle et nécessite une prise en charge médico-chirurgicale. Elle est favorisée par le terrain de la patiente fragilisé par le traitement immunosuppresseur au long court.

La prévalence de cette infection est inconnue en Algérie, aussi bien chez le sujet immunodéprimé qu'immunocompétent. En dehors de quelques publications et communications, aucun travail de fond n'a concerné cette pathologie. Un travail de thèse effectué en 2020 sur l'épidémiologie de la cryptococcose en Algérie a démontré que la cryptococcose était associée au VIH (52,85 %) en 1ère position, la greffe rénale sous immunosuppresseurs vient en 2ème position suivie du diabète et de la tuberculose avec 7,14% (5/70), 5,71% (4/70) et 4,28% (3/70) respectivement [2].

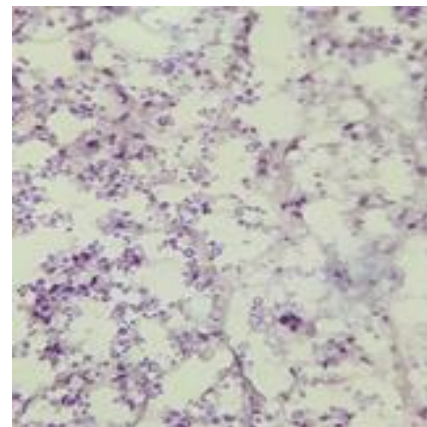


Figure 4. Biopsie osseuse, granulome à *Cryptococcus neoformans*.

Dans la littérature, l'ostéite à *C. neoformans* est rare même chez le patient immunodéprimé. Elle est observée chez 5 à 10 % des patients qui font une atteinte neuroméningée et ou disséminée. Chez notre patiente, l'atteinte était disséminée : pulmonaire, neuroméningée, hématologique et même urinaire. La localisation osseuse seule est exceptionnelle et se voit essentiellement au niveau de la cage thoracique et le rachis [3, 4, 5]. Les complications infectieuses fongiques sont redoutables chez les personnes transplantées. La cryptococcose représente 8 % de ces infections et vient en troisième position après la candidose et l'aspergillose [6]. Avant 2010, la cryptococcose était l'apanage des patients infectés par le VIH, mais actuellement plus

de 90 % des cas décrits sont des sujets séronégatifs [7]. Ceci est expliqué par la précocité d'instauration des traitements antirétroviraux et aussi par l'augmentation du nombre de patients nécessitant un traitement immunosuppresseur comme c'est le cas de la population des transplantés.

Le *Cryptococcus* est largement retrouvé dans la nature [6], le principal mode de transmission est l'inhalation du germe contenu dans les fientes d'oiseaux (pigeon). Notre patiente l'a probablement contracté en inhalant des spores fongiques. Le traitement de la cryptococcose fait appel aux azolés [8], mais il n'y a pas de consensus sur la durée du traitement. On a observé de meilleurs résultats lorsqu'un traitement chirurgical est associé au traitement anti-infectieux.

Concernant notre patiente, l'atteinte est disséminée, pulmonaire, neuroméningée et osseuse, nous avons instauré un traitement antifongique à base d'amphotéricine liposomale B à la dose de 4 mg/kg/j pendant 4 semaines par voie intraveineuse, associée à du fluconazole car la flucytosine n'était pas disponible, puis relais par du fluconazole per os à 400 mg/j. Nous avons procédé au changement du tacrolimus par la ciclosporine et une réduction du MMF et des corticoïdes [9].

Les patients mis sous traitement immunosuppresseur présentent un haut risque de développer une infection fongique à *Cryptococcus neoformans* [10]. L'utilisation des ATG (antithymocyte globulins) entraîne une déplétion des lymphocytes T exposant les patients à un risque élevé de complications infectieuses en post greffe [11]. La découverte de la ciclosporine a révolutionné le pronostic à long terme des greffes d'organes et a permis des survies prolongées des greffons mais ceci va de pair avec une augmentation de l'incidence des complications infectieuses [12]. Tous les immunosuppresseurs semblent avoir des propriétés antifongiques [13]. Plusieurs études se sont intéressées à cette propriété et la ciclosporine a été identifiée comme un inhibiteur de la croissance du *C. neoformans* chez les souris infectées permettant ainsi une survie prolongée de ces dernières [14].

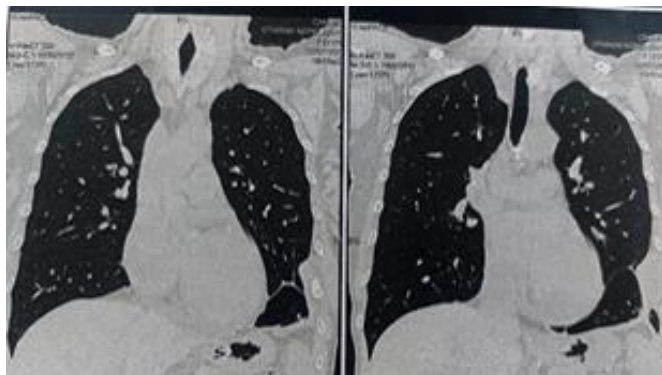


Figure 6. Tomodensitométrie après 12 mois de traitement.

Notre patiente est sous Tacrolimus, MMF et corticoïdes depuis plus de 11 ans dans le cadre d'une transplantation rénale. Le tacrolimus a été remplacé par la ciclosporine après la découverte de l'infection par le *Cryptococcus neoformans*. La question qui se pose actuellement est la durée du traitement antifongique.

4. CONCLUSION

La cryptococcose reste une infection grave qui peut affecter la survie du patient transplanté rénal, par ses localisations méningée, pulmonaire ou même osseuse. L'histologie a été d'un grand apport dans notre cas puisqu'elle a permis de poser le diagnostic avant même de faire les prélèvements qui ont confirmé de confirmer l'atteinte cryptococcique. Le diagnostic et la prise en charge médicale de ces patients sont complexes, mais ces nouvelles lignes directrices proposent des stratégies claires et concises pour améliorer la santé de cette population croissante et très vulnérable.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

REFERENCES

1. Kontoyiannis DP, Lewis RE, Alexander BD, et al. Calcineurin inhibitor agents interact synergistically with antifungal agents in vitro against *Cryptococcus neoformans* isolates: correlation with outcome in solid organ transplant recipients with cryptococcosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52 : 735-8.
2. Hamroune Z, Epidémiologie de la cryptococcose en Algérie. Thèse de Parasitologie-Mycologie Médicales. Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhada, Faculté de Médecine d'Alger.
3.] Burch KH, Fine G, Quinn EL, Eisses JF. *Cryptococcus neoformans* as a cause of lytic bone lesions. *JAMA* 1975;231:1057–9
4. Nathan CF. Cryptococcal osteomyelitis treated with 5-fluorocytosine. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:78.
5. Behrman RE, Masci JR, Nicholas P. Cryptococcal skeletal infections: case report and review. *Rev Infect Dis* 1990;12:181.
6. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010;50:1101-11.
7. Patel V, Desjardins M, Cowan J. Shift in epidemiology of cryptococcal infections in Ottawa with high mortality in non-HIV immunocompromised patients. *J Fungi (Basel)* 2019;5:104.
8. Witte DA, Chen I, Brady J, Ramzy I, Truong LD, Ostrowski ML, et al. Cryptococcal osteomyelitis. Report of a case with aspiration biopsy of a humeral lesion with radiologic features of malignancy. *Acta Cytol* 2000;44:815–8.
9. Miller, Rachel; Assi, Maha (2019). Endemic Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients – Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, (), e13553–. doi:10.1111/ctr.13553
10. 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.
11. Silveira FP, Husain S, Kwak EJ, et al. Cryptococcosis in liver and kidney transplant recipients receiving anti-thymocyte globulin or alemtuzumab. *Transpl Infect Dis* 2007;9:22-7.
 12. Rammaert B, Lortholary O. Immunosuppresseurs et antifongiques : Une interaction parfois positive ! *Médecine/sciences* 2010 ; 26 : 747-52.
 13. Rammaert B, Lortholary O. Immunosuppresseurs et antifongiques : Une interaction parfois positive ! *Médecine/sciences* 2010 ; 26 : 747-52.
 14. Mody CH, Toews GB, Lipscomb MF. Cyclosporin A inhibits the growth of *Cryptococcus neoformans* in a murine model. *Infect Immun* 1988 ; 56 : 7-12.