

신장이식 후 발생한 톡소포자충증의 1예

영남대학교의료원 내과¹, 병리과²

정요한¹ · 박종원¹ · 도준영¹ · 조규향¹ · 강석휘¹ · 황문주¹ · 최은우¹ · 이동원¹ · 윤경우¹ · 김용진²

Toxoplasmosis after Kidney Transplantation

Yo-Han Jeong, M.D.¹, Jong-Won Park, M.D.¹, Jun-Young Do, M.D.¹, Kyu-Hyang Cho, M.D.¹, Seok-Hui Kang, M.D.¹, Mun-Ju Hwang, M.D.¹, Eun-Woo Choi, M.D.¹, Dong-Won Lee, M.D.¹, Kyung-Woo Yoon, M.D.¹ and Yong-Jin Kim, M.D.²

Departments of Internal Medicine¹ and Pathology², Yeungnam University Medical Center, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Toxoplasmosis is an infection caused by *Toxoplasma gondii*. It can be lethal in immunocompromised hosts, such as a transplant recipients or patients infected with human immunodeficiency virus. In solid organ transplant recipients, toxoplasmosis results mainly from transmission of the parasite with an allograft in cases of serological mismatch. Toxoplasmosis in an immunocompromised host is associated with high mortality. Thus, early diagnosis and treatment is very important. We report on a case of toxoplasmosis in a 51-year-old male patient who had undergone deceased donor kidney transplantation. He suffered from fever of unknown origin. He was finally diagnosed with toxoplasmosis, and treated successfully with trimethoprim-sulphamethoxazole.

Key Words: Kidney transplantation, Toxoplasmosis, Fever

중심 단어: 신장이식, 톡소포자충증, 발열

서 론

신장이식은 현재 말기 신부전 환자에게 많이 사용되는 신대체 요법 중 하나이다. 과거에 신장이식 후 다양한 합병증이 발생하였지만 최근 신장이식 수여자 임상의 결과는 많은 향상이 있다. 이는 거부반응과 감염으로 인한 이환율과 사망률의 감소로 인한 결과이다. 1980년대 이전에는 신장이식 수여자의 60%가 이식 후 1년 안에 적어도 1번 이상의 심각한 감염의 합병증을 경험했고 그로 인한 사망률은 50%에 달했다(1). 비록 현재 감염과 관련된 1년 사망률은 5% 이하로 감소하였지만 감염으로 인한 합병증은 신장이식 환자에게 있어 여전히 심각한 위협으로 남아있다(1).

흔하지는 않지만 톡소포자충(*toxoplasma*)에 의한 감염

은 신장이식 환자에게 발생할 수 있는 기생충 감염의 하나이다. 정상인에서 대개 그것으로 인한 감염은 자연 치유되며 무증상이 대부분이다(2). 하지만 장기이식 환자에서나 사람면역결핍 바이러스에 감염된 면역억제 환자에서서는 치명적인 기회 감염균이다(2). 심장이식 환자에서 주로 잘 발생하며 보고된 바가 많지만 신장이식 환자에서는 면역억제의 상황에도 불구하고 보고된 바가 드물다(3).

본 증례는 신장이식 후 발열 증상으로 내원하여 다양한 검사로 발열의 원인을 조사하면서 톡소포자충에 대한 혈청학적인 항체검사를 통해 톡소포자충증(*toxoplasmosis*)으로 진단되어 trimethoprim-sulphamethoxazole (TMP-SMX) 투여 후 성공적으로 치료되었던 한 예를 보고하고자 한다.

증 례

51세 남자 환자는 당뇨, 고혈압의 기저질환이 있었고 1999년 담석으로 담낭절제술을 시행 받은 병력이 있는 자였다. 2004년 2월에 말기신부전을 진단받고 2004년 5

책임저자 : 박종원, 대구시 남구 현충로 170
영남대학교 의료원 내과, 705-717
Tel: 053-620-3830, Fax: 053-654-8386
E-mail: jwpark@med.ac.kr

접수일 : 2013년 8월 8일, 심사일 : 2013년 9월 23일
게재승인일 : 2013년 9월 29일

월부터 복막투석을 시행하였고 2010년에 지속 외래 복막 투석 도관 감염이 발생하여 혈액투석으로 전환하였으며 2012년 6월 7일에 사체 신공여자로부터 신장을 기증받아 본원에서 신장이식술을 시행 받았다.

신장이식술 시행 후 소변량이 원활하지 않아 혈액투석을 지속하였으며 급성 거부반응의 여부를 감별하기 위해 신장이식 후 4일에 신장생검을 시행하였고 신경화증(nephrosclerosis)과 calcineurin 억제제독성(calcineurin inhibitor toxicity) 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

신장생검 시행 당시 환자의 혈중 크레아티닌 수치는 7.18 mg/dL이었고 면역억제제는 Advagraf 8 mg/day (Astellas Pharma Europe, Staines, UK), methylprednisolone 40 mg/day, mycophenolate mofetil 2,000 mg/day로 투여 중이었으며 tacrolimus trough level은 19.9 mg/dL로 측정되었다. 조직검사 결과에 따라 Advagraf 투여를 중단하고 prograf 2 mg 하루 2회, sirolimus 2 mg/day, prednisolone 20 mg/day, mycophenolate mofetil 2,000 mg/day로 조절하여 calcineurin 억제제의 투여량을 줄였다. 점차적으로 소변량이 회복되었고 신장이식 후 14일에 혈중 크레아티닌 수치는 1.12 mg/dL로 회복되었으며 tacrolimus trough level은 8.1 mg/dL로 감소되었다. 신장이식 후 21일에 환자 상태 원활하여 퇴원하였다.

외래 추적 관찰하던 중 신장이식 후 35일에 환자는 야간에 주로 발생하는 발열 증상을 호소하여 재입원하였다. 입원 당시의 활력 징후는 혈압 150/80 mm Hg, 맥박 수 분당 80회, 체온 36.8도로 측정되었고 시행한 혈액학

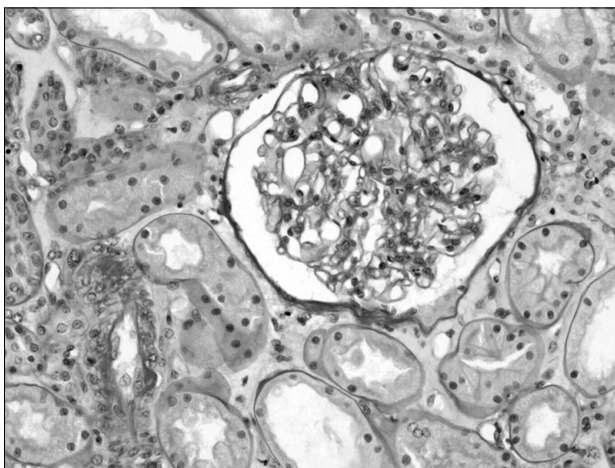


Fig. 1. Proximal tubular epithelial cells show fine vacuolization in their cytoplasm. No inflammatory cell infiltration is noted along the interstitium. Arteriole shows focal hyalinosis of the donor change. Glomerulus has no specific changes (PAS, $\times 200$).

적 검사상 백혈구 $6,160/\mu\text{L}$, 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 $135,000/\mu\text{L}$, 호중구 79%로 측정되었다. 소변검사와 흉부 방사선검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다. 이학적 검사상에도 특별한 소견이 발견되지 않아 경과 관찰하던 중 신장이식 후 38일에 38.1도의 발열이 있어 경험적 항생제 요법으로 ceftriaxone 정맥 투여하였다. 발열의 원인 감별을 위해 시행한 바이러스, 진균에 대한 검사에서 cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM) (-), IgG (+), Varicella-Zoster virus IgM (-) IgG (+), Epstein-Barr virus viral capsid antigen IgM (-) IgG (+), BK polymerase chain reaction (PCR) (-), pneumocystis C (-), aspergillus Ag (-)였다.

간헐적으로 이통을 호소하여 이비인후과 검진을 하였으나 특이 소견은 없었다. 발열 소견이 있을 당시 시행한 소변검사는 정상이었고 요로 자극 증상은 호소하지 않았으나 소변 배양검사에서 *Enterococcus faecium* 배양되어 vancomycin 정맥 투여했다.

Vancomycin 7일간 정맥 투여 후에도 발열이 지속되었으며 상복부 통증을 호소하여 위내시경검사를 시행하였고 위미란, 위염 소견 외에는 특이 소견이 없었다. 경미한 호흡곤란을 호소하여 시행한 흉부 방사선 사진과 심장 초음파검사상에서도 특이 사항은 관찰되지 않았다. 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않은 채 발열이 지속되어 신장이식 후 69일에 시행한 독소포자충 검사상 toxoplasma IgM (+), IgG (-) 소견 관찰되었으며 환자의 성격 변화가 관찰되고 의식 상태가 기면 상태로 변하여 뇌 자기공명영상과 뇌척수액 검사를 시행하였다. 뇌 자기공명영상 결과 오래된 열공성 뇌경색이 관찰되었고 뇌척수액 검사에서 백혈구 $20/\mu\text{L}$ (poly 10%, lymph 90%), 당 114 mg/dL, 단백질 179 mg/dL, toxoplasma DNA (-)로 나왔다.

독소포자충증 진단 하에 TMP-SMX (trimethoprim 80 mg, sulfamethoxazole 400 mg) 8 tab/day 투여하였고 투여 3일 후 발열의 호전과 임상양상의 호전 소견 보였다. TMP-SMX 투여 8일 후부터 백혈구 $2,560/\mu\text{L}$, 혈소판 $98,000/\mu\text{L}$ 으로 백혈구 감소증과 혈소판 감소증이 발생하여 골수 흡인 및 조직검사 시행을 계획하였으나 TMP-SMX 투여로 인한 엽산 결핍이 원인일 것으로 판단되어 엽산 2 mg/day를 경구 투여하였고 혈액검사 소견은 회복되었다. 7주간 상기 용량을 투여하였고 그 후로는 2 tab/day로 유지 중이다.

독소포자충증의 진단 4개월 후 toxoplasma IgG (+)로 혈청전환(seroconversion)이 확인되었다. 진단 12개월 뒤 혈청 크레아티닌 수치는 1.52 mg/dL로 이식신의 기능은 잘 유지되고 있으며 발열이나 toxoplasma IgG antibody

역가 상승 등의 톡소포자충증 재발의 증거는 관찰되지 않고 있다.

고 찰

톡소포자충증은 *Toxoplasma gondii*에 의해 발생하는 인수 공통 전염성 질환이다(2). 톡소포자충은 약 100년 전 북아프리카와 브라질의 과학자들에 의해 발견되었으며 현재 세계적으로 퍼져 있고 인간을 포함한 다양한 숙주를 감염시키는 흔한 세포내 기생충이다(4,5). 몇몇 국가에서는 50%를 넘는 유병률을 가지고 있으며 각 나라의 식습관과 위생 상태에 따라 유병률에는 다양한 차이가 있다(2,4).

전 세계적으로도 대략 인류의 1/3이 감염되어 있지만 가장 흔한 질병의 형태는 무증상의 잠복 감염이고 10%~20%의 환자가 림프절병증(lymphadenopathy) 또는 self-limited mononucleosis-like syndrome의 증상을 가진다(2,6,7).

사람에게서의 감염은 톡소포자충의 cyst를 포함하는 덜 익힌 고기를 섭취하는 것을 통해 일어나거나 분변에 오염된 음식 또는 비위생적인 손을 통해 oocyst를 섭취하는 것을 통해 일어난다(8-10). 면역이 정상인 사람에게서 급성 톡소포자충증은 일반적으로 항생제 치료가 필요하지 않으며 면역억제 환자의 경우에 두 가지 항생제 병합요법으로 치료받아야 한다(7). 급성 감염의 시기 이후에 인체 조직에 일생 동안 cyst가 존재하는 것이 특징인 만성 잠복 감염기가 온다(6).

특정 면역의 작용에 의해 잠복 상태로 유지가 되는데, 우리 몸의 세포면역이 떨어지거나 대식세포의 활성화가 억제되면 만성 톡소포자충증은 재활성화된다(2,11). 이식 환자에서 톡소포자충증은 toxoplasma-혈청 양성 공여자로부터 toxoplasma-혈청 음성 수여자로의 전파를 통해 발생 가능한데 기생충의 전신적인 전파는 면역억제제가 투여된 즉시 일어날 수 있다(10,12,13).

이식 환자에서 톡소포자충증이 발생할 수 있는 또 다른 기전은 세포 내 기생충이 이미 감염된 병력이 있는 혈청 양성 수여자에서 재활성화되는 것이다. 장기이식 수여자에게 있어 톡소포자충 재활성의 위험은 이식의 형태와 면역억제의 기간과 정도에 밀접한 연관이 있다(2,6,12). 재활성화되는 빈도는 일반 인구의 톡소포자충 유병률과도 깊은 관련이 있다(2). 특정 조직은 침범이 더욱 잘 되는데 현재까지 심장이 그러하다. 전파에 대한 위험을 장기별로 구분하면 심장이식 환자에서 50% 이상이고, 간이식 환자에서 20% 미만, 신장, 소장, 신장/췌장이식에서 1% 미만이다(2,6,12). 톡소포자충이 수혈을 통해 전파되는 것

은 가능하나 매우 드물다(2,8).

이식술을 받은 환자에서 톡소포자충증의 진단은 매우 어렵다(14). 임상적으로 보았을 때 전파의 경로와는 관계 없이 발열을 중심으로 한 비특이적인 증상이 주가 되고, 폐렴이나 전신적 신경학적 징후(두통, 기면 등)가 동반되며 기생충의 확산에 따라 다양한 증상을 보일 수 있다(2,3,6,11).

신이식 후 발생하는 톡소포자충증은 1% 미만으로 드물고 패혈증성 쇼크로 나타나는 파종성 톡소포자충증은 더욱 드물지만 치명적일 수 있으며 이런 상태에서는 24시간 내에 환자가 사망할 수도 있다(2,12).

이식 환자에게서 혈청학적으로 톡소포자충증의 진단이 가능하나 면역억제로 인해 항체 생성과 항체 동태의 변화가 있다는 점에서 제한점이 있을 수 있다(15). 그래서 환자의 혈액이나 체액, 조직에서 기생충의 존재를 밝히는 것이 확인할 수 있는 주된 방법이 된다(10,16). 파종성 톡소포자충증을 진단하는 가장 단순하고 빠른 방법은 골수 흡인액 또는 기관지폐포 세척액을 Giemsa stain하여 tachyzoite를 확인하는 것이다(2). 조직검사를 시행하여 조직 내에서 tachyzoites나 cyst를 증명하는 것도 한 가지 방법이 된다(10). 현미경검사의 낮은 민감도 때문에 진단율을 높일 수 있는 다른 검사와 병행되어야 하는데 *T. gondii*에 민감한 B1과 AF146527 gene의 반복을 규명하는 PCR technique이 혈액, 뇌척수액 그리고 기관지폐포 세척액을 이용하여 진단에 사용될 수 있어 유용하며 빠르면 24시간 안에 결과를 얻을 수도 있다(17-21). Vaughan과 Wenzel(12)에서 조혈모세포 이식을 받은 *T. gondii* 양성인 106명의 환자를 전향적으로 연구한 결과 말초 혈액의 *T. gondii* DNA level은 침습적인 질환이 발생하기 전에 최고치에 달한다는 사실을 밝혀내었다. 이는 선제 치료의 시작 여부를 결정하는 방법으로 real-time PCR이 아주 합당하다는 것을 알려준다(12). 또한 real-time PCR은 위음성의 결과를 피할 수 있게 해주고 *T. gondii* DNA의 정량화를 가능하게 하여 치료 효과를 감시할 수 있게 한다(2,11). 신이식 후 발생한 톡소포자충증에 대한 Renoult 등(11)의 증례 보고에서는 31명의 환자 중 15명은 부검에 의해 진단되었고, 13명은 혈청학적 검사로 진단되었고, 5명은 검체에서 direct examination, culture, PCR 등의 방법을 시행함으로써 진단되었다(11).

장기를 통한 톡소포자충증의 전파는 특히 serological mismatch (D+/R-)의 경우에 의심해볼 수 있다. 혈청 전환은 이식의 초기에 나타날 수 있지만 상당한 면역억제 상태에서는 항체의 반응이 부족하거나 비전형적일 수 있다. 그래서 진단은 임상 증상에 근거하여 시행한 조직검

사 검체나 체액, 혈액에서 기생충이나 기생충의 DNA를 밝히는 것이 토대가 된다(10).

기존 감염의 재활성화는 IgM이나 IgA 항체 없이 IgG 항체의 특이적인 역가 상승이 관찰될 때 의심해야 한다(2). 그러나 혈청 양성 공여자에서 감염의 재활성화가 임상적인 질병과 명백하게 연결되는 것은 아니다. Gallino 등(22)에서 심장이식 환자의 경우 항체의 역가가 증가된 환자 5명 중 톡소포자충증에 합당한 증상을 나타낸 환자는 2명이었고, Wreghitt 등(23)에서는 4명 중 2명이었다. 그러나 다른 연구에서는 재활성화 시 톡소포자충증의 발현이 보고된 바가 없었다. 신이식 환자들 중에 5%~10% 정도가 항체의 상승을 보였지만 톡소포자충증에 합당한 임상 증상을 보이는 환자는 없었다(2).

톡소포자충증은 이식 환자에서 예방해야 하는 중요한 합병증이다. 이식을 하기 전에 공여자와 수여자의 혈청학적 상태를 확인하는 것은 이식 후 톡소포자충증이 발생할 수 있는 잠재적인 위험성을 결정하는데 큰 도움이 된다.

질병의 빠른 진단과 치료가 좋은 예후에 매우 중요하므로 확진되거나 강력히 의심될 시에는 즉각적인 치료가 반드시 시행되어야 한다(3,11). 선호되는 치료는 pyrimethamine과 sulfadiazine의 병합요법이다(5,24-26).

TMP-SMX는 톡소포자충 뇌염과 맥락망막염에 대하여 pyrimethamine-sulfadiazine과 유사한 효과를 가지고 pyrimethamine-sulfadiazine과는 달리 정맥주사 요법으로도 투여가 가능하다는 장점이 있다(7,27,28).

Pyrimethamine과 clindamycin의 병합요법 또한 효과적이다. 만약 위의 약제들이 모두 사용될 수 없다면 clindamycin, azithromycin, atovaquone 그리고 dapsone 등이 대체 요법이 될 수 있다(7,10).

장기이식 환자에서 톡소포자충증의 빠른 진행과 심각성을 고려할 때 발생 후 치료뿐만 아니라 고위험군 환자에서 primary chemoprophylaxis 또한 반드시 고려되어야 한다(29-31). 본 원에서는 이식 후 일괄적인 TMP-SMX의 예방적 투여는 시행하지 않고 있어 본 증례에서도 이식 후 TMP-SMX의 예방적 투여는 시행되지 않았다. 하지만 *Pneumocystis jiroveci* pneumonia의 빈도가 증가하고 있고 톡소포자충증과 요로 감염의 예방을 고려할 때 TMP-SMX의 예방적 투여는 필요할 것으로 판단된다. 이식 환자에 있어 톡소포자충증을 예방하는데 효과적이라고 증명된 것은 TMP-SMX의 병합요법과 pyrimethamine-sulfadiazine의 병합요법 두 가지가 있다(29,32-34). 이 두 가지 조합법은 공통적으로 골수독성의 부작용이 있을 수 있는데 이는 대개 엽산의 병용 투여와 신청소유에 따라 용량을 조절함으로써 예방할 수 있다. 본 증례에서도 골수독성으로 인한

백혈구 감소증과 혈소판 감소증 발생이 있었지만 엽산의 투여로 호전되는 것을 확인할 수 있었다.

본 증례에서 사체 공여자의 톡소포자충에 대한 항체검사 결과가 없어 위의 감염이 이식신을 통한 감염임을 명백히 증명할 수는 없었지만 이식 후 발열 발생 시기와 이식 후 TMP-SMX으로 예방적 항생제 투여를 시행하지 않은 병력을 고려할 때 이식신을 통한 전파의 가능성이 클 것으로 판단된다. 다른 증례 보고들을 검토해 볼 때 기관지폐포 세척액, 뇌척수액, 골수의 현미경적 검사, PCR 등이 모두 음성으로 나왔지만 부검에서 결국 여러 장기의 톡소포자충의 낭이 발견된 증례도 적지 않으며 본 증례에서는 혈청학적 검사에서 진단되었으므로 기관지폐포 세척액검사, 골수 생검 등이 시행되지 않은 점과 뇌척수액의 톡소포자충 PCR에서 음성 소견이 나온 점이 톡소포자충증의 진단을 의심스럽게 할 수는 없을 것이다.

톡소포자충에 의한 감염은 신이식 환자에 있어 흔하지 않으나 명백한 병원체이므로 이에 대한 인지와 빠른 진단은 모든 시기의 신이식 환자에 있어 치료 결과에 개선을 가져올 것이라는 점과 이식 환자에서 *P. jiroveci*뿐만 아니라 톡소포자충증의 예방을 위해서도 TMP-SMX 투여가 필요하다는 점을 본 사례를 통해 강조하고자 한다.

REFERENCES

- 1) Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, Morawski K, Garnick J, El-Amm JM, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. Clin Transplant 2006;20:401-9.
- 2) Derouin F, Pelloux H; ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. Clin Microbiol Infect 2008;14:1089-101.
- 3) Renoult E, Georges E, Biava MF, Hulin C, Frimat L, Hestin D, et al. Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: a life-threatening but treatable disease. Transplant Proc 1997;29:821-2.
- 4) Fakhfakh N, Kallel K, Ennigro S, Kaouech E, Belhadj S, Chaker E. Risk factors for Toxoplasma gondii and immune status of pregnant women: cause and effect? Tunis Med 2013;91:188-90.
- 5) Innes EA. A brief history and overview of Toxoplasma gondii. Zoonoses Public Health 2010;57:1-7.
- 6) Wulf MW, van Crevel R, Portier R, Ter Meulen CG, Melchers WJ, van der Ven A, et al. Toxoplasmosis after renal transplantation: implications of a missed diagnosis. J Clin Microbiol 2005;43:3544-7.
- 7) Kappagoda S, Singh U, Blackburn BG. Antiparasitic therapy. Mayo Clin Proc 2011;86:561-83.
- 8) Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH, Halterman RH, Brown JA, Levine AS, et al. Transmission of toxoplas-

- mosis by leukocyte transfusion. *Blood* 1971;37:388-94.
- 9) Caballero-Ortega H, Uribe-Salas FJ, Conde-Glez CJ, Cedillo-Pelaez C, Vargas-Villavicencio JA, Luna-Pastén H, et al. Seroprevalence and national distribution of human toxoplasmosis in Mexico: analysis of the 2000 and 2006 National Health Surveys. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106:653-9.
 - 10) Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002;8: 634-40.
 - 11) Renoult E, Georges E, Biava MF, Hulin C, Frimat L, Hestin D, et al. Toxoplasmosis in kidney transplant recipients: report of six cases and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:625-34.
 - 12) Vaughan LB, Wenzel RP. Disseminated toxoplasmosis presenting as septic shock five weeks after renal transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013;15:E20-4.
 - 13) Renoult E, Biava MF, Hulin C, Frimat L, Hestin D, Kessler M. Transmission of toxoplasmosis by renal transplant: a report of four cases. *Transplant Proc* 1996;28: 181-3.
 - 14) Fricker-Hidalgo H, Bulabois CE, Brenier-Pinchart MP, Hamidfar R, Garban F, Brion JP, et al. Diagnosis of toxoplasmosis after allogeneic stem cell transplantation: results of DNA detection and serological techniques. *Clin Infect Dis* 2009;48:e9-15.
 - 15) Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita* 2004;40:81-8.
 - 16) Khalifa Ke-S, Roth A, Roth B, Arasteh KN, Janitschke K. Value of PCR for evaluating occurrence of parasitemia in immunocompromised patients with cerebral and extracerebral toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1994;32:2813-9.
 - 17) Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989;27:1787-92.
 - 18) Bretagne S, Costa JM, Foulet F, Jabot-Lestang L, Baud-Camus F, Cordonnier C. Prospective study of toxoplasma reactivation by polymerase chain reaction in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2000;2: 127-32.
 - 19) Costa JM, Munoz C, Krüger D, Martino R, Held TK, Dardé ML, et al. Quality control for the diagnosis of *Toxoplasma gondii* reactivation in SCT patients using PCR assays. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:527-8.
 - 20) Dabil H, Boley ML, Schmitz TM, Van Gelder RN. Validation of a diagnostic multiplex polymerase chain reaction assay for infectious posterior uveitis. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1315-22.
 - 21) Julander I, Martin C, Lappalainen M, Guy E, Isberg B, Evengård B. Polymerase chain reaction for diagnosis of cerebral toxoplasmosis in cerebrospinal fluid in HIV-positive patients. *Scand J Infect Dis* 2001;33:538-41.
 - 22) Gallino A, Maggiorini M, Kiowski W, Martin X, Wunderli W, Schneider J, et al. Toxoplasmosis in heart transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15: 389-93.
 - 23) Wreghitt TG, Hakim M, Gray JJ, Balfour AH, Stovin PG, Stewart S, et al. Toxoplasmosis in heart and heart and lung transplant recipients. *J Clin Pathol* 1989;42: 194-9.
 - 24) Valar C, Keitel E, Dal Prá RL, Gnatta D, Santos AF, Bianco PD, et al. Parasitic infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:460-2.
 - 25) Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* 1994;330:1858-63.
 - 26) Schmidt DR, Hogg B, Andersen O, Hansen SH, Dalhoff K, Petersen E. Treatment of infants with congenital toxoplasmosis: tolerability and plasma concentrations of sulfadiazine and pyrimethamine. *Eur J Pediatr* 2006;165:19-25.
 - 27) Soheilian M, Sadoughi MM, Ghajarnia M, Dehghan MH, Yazdani S, Behboudi H, et al. Prospective randomized trial of trimethoprim/sulfamethoxazole versus pyrimethamine and sulfadiazine in the treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology* 2005;112:1876-82.
 - 28) Torre D, Casari S, Speranza F, Donisi A, Gregis G, Poggio A, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1346-9.
 - 29) Gourishankar S, Doucette K, Fenton J, Purych D, Kowalewska-Grochowska K, Preiksaitis J. The use of donor and recipient screening for toxoplasma in the era of universal trimethoprim sulfamethoxazole prophylaxis. *Transplantation* 2008;85:980-5.
 - 30) Keating MR, Wilhelm MP, Walker RC. Strategies for prevention of infection after cardiac transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992;67:676-84.
 - 31) Keogh A, Macdonald P, Richens D, Harvison A, Spratt P. Mini-dose trimethoprim with sulphamethoxazole prevents pneumocystis and toxoplasmosis infections after heart transplantation. *Transplant Proc* 1992;24:2263.
 - 32) Baran DA, Alwarshetty MM, Alvi S, Arroyo LH, Lubitz S, Pinney S, et al. Is toxoplasmosis prophylaxis necessary in cardiac transplantation? Long-term follow-up at two transplant centers. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1380-2.
 - 33) Baden LR, Katz JT, Franck L, Tsang S, Hall M, Rubin RH, et al. Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 2003;75:339-43.
 - 34) Foot AB, Garin YJ, Ribaud P, Devergie A, Derouin F, Gluckman E. Prophylaxis of toxoplasmosis infection with pyrimethamine/sulfadoxine (Fansidar) in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1994;14: 241-5.