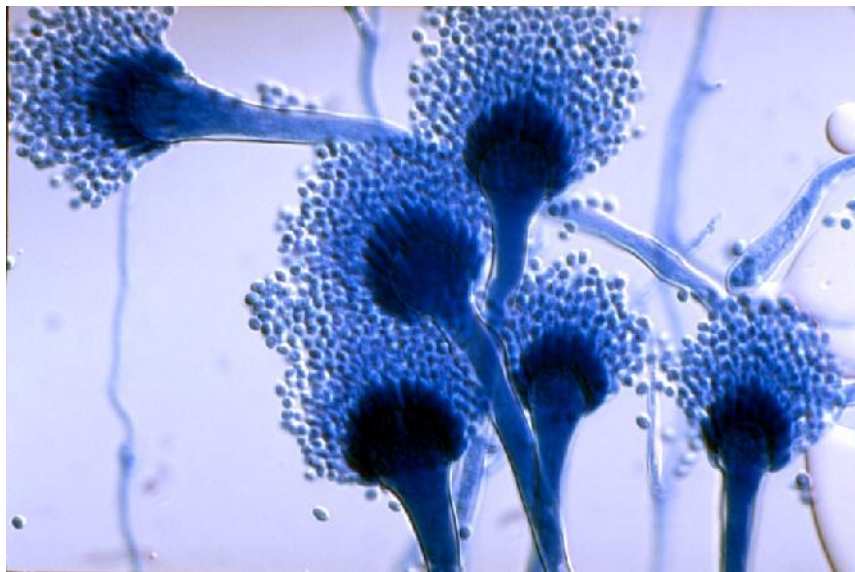


عفونت‌های قارچی مجاری تنفسی (قسمت دوم)

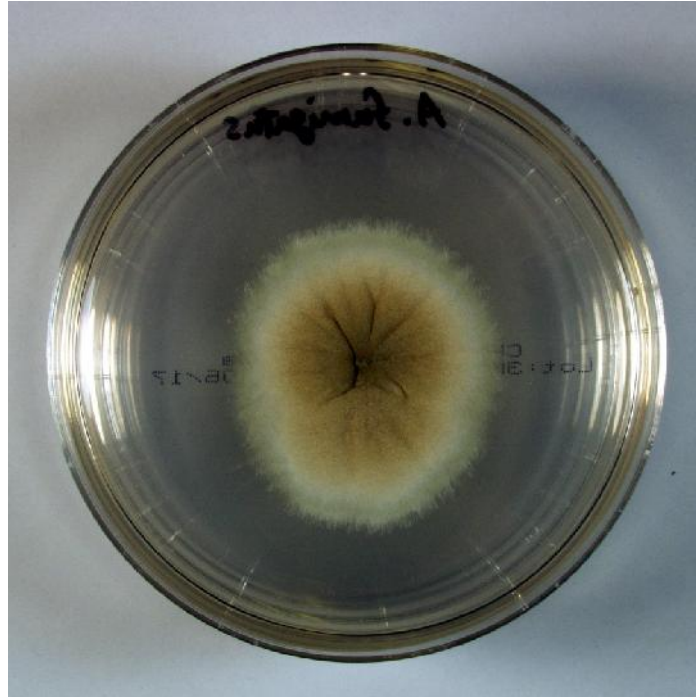
دکتر محمد قهری - استادیار دانشگاه امام حسین (ع) - دانشکده علوم پایه - گروه زیست‌شناسی

مقدمه:

عفونت‌های قارچی ریه نسبت به عفونت‌های باکتریال و ویروسی از شیوع کمتری برخوردار هستند، اما مطرح‌کننده مشکلات مهم و با اهمیتی در تشخیص و درمان می‌باشند. این دسته از عفونت‌ها بطور عمده افرادی را که در مناطق جغرافیائی خاصی زندگی می‌کنند و یا افرادی که دارای نقص در سیستم ایمنی خود هستند را درگیر می‌کند. ویروانس آنها از حالات بدون علائم تا حالت‌های مهلک و مرگ‌آور فرق می‌کند.



منظره میکروسکوپی از کشت آسپرژیلوس فومیگاتوس



منظره کلنی آسپرگیلوس فومیگاتوس

چه کسانی تحت تأثیر قرار می‌گیرند؟

اپیدمیولوژی، شیوع، بار اقتصادی، جمعیت‌های آسیب پذیر و میزان عفونت‌های قارچی مهاجم در طول دهه‌های اخیر سیر سریعی پیموده است که علت عمده آن افزایش اندازه جمعیت در معرض خطر می‌باشد. این گروه جمعیتی شامل بیمارانی است که سیستم ایمنی آنها بعلت بیماری‌هایی مانند کنسرهای سلول‌های ایمنی خون، مغز استخوان و عقده‌های لنفاوی سرکوب شده است و نیز افرادی که به عفونت با ویروس HIV دچار شده‌اند. همچنین شامل بیمارانی می‌شود که داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی دریافت می‌کنند مانند افرادی که برای اجتناب از رد عضو پیوند شده و یا سلول‌های بنیادی پیوند شده از این دسته از داروها استفاده می‌کنند و یا بعنوان درمان برای بیماری‌های خودایمنی نظیر آرتریت روماتوئید مصرف می‌شوند. داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی برای کاهش التهاب نیز بکار می‌روند، بعنوان مثال کورتیکوستروئیدها اغلب اوقات برای بیماری‌های مختلف ریه استفاده می‌شوند. یک دسته جدید از عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی شامل ترکیباتی است که ملکول‌های رگولاتوری (تنظیمی) که توسط سیستم ایمنی و بنام سیتوکاین‌ها تولید می‌شوند را بلوک می‌کنند. یکی از این سیتوکاین‌ها فاکتور نکروز دهنده تومور است که کلید بسیاری از فرآیندهای ایمنی بدن می‌باشد. علاوه بر این بیماران مبتلا به بیماری‌های ناتوان کننده

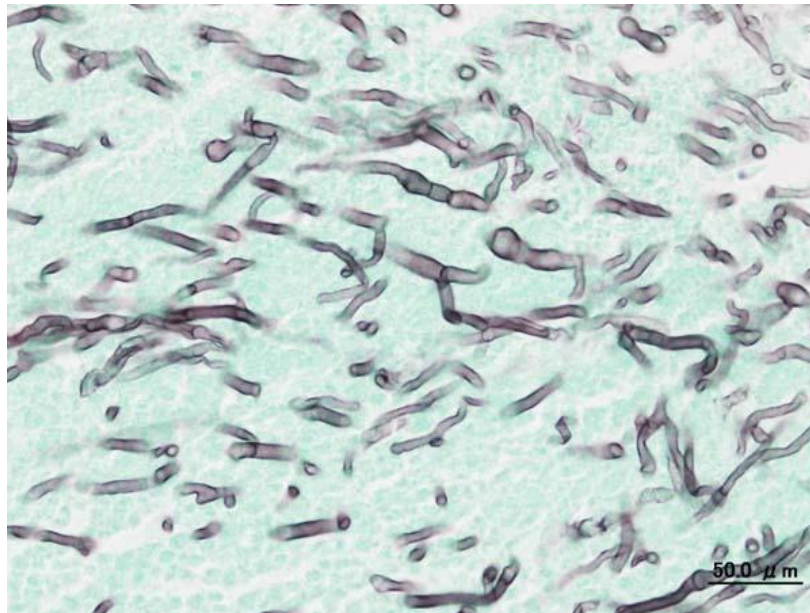
مزمّن که در وضعیت نقص ایمنی هستند میزبان‌های جذابی برای تهاجم قارچ‌ها می‌باشند. رشد عظیم و حجیم جمعیت، توسعه شهرنشینی و تغییرات آب و هوایی نیز از جمله فاکتورهایی هستند که به افزایش شیوع عفونت‌های قارچی در مناطق و نواحی خاصی کمک کرده‌اند. به تازگی حوادث طبیعی مانند تسونامی و طوفان‌ها نیز در تغییرات اپیدمیولوژیک عفونت‌های قارچی سهمیم شناخته شده‌اند. بار مالی و اجتماعی عفونت‌های قارچی متحیرکننده و تکان‌دهنده است.

ادامه بحث گذشته

آسپرگیلوزیس مهاجم: تظاهرات بالینی

Pannuti و همکارانش دریافتند که گونه‌های آسپرگیلوس مسبب 36٪ (20 مورد از 55 بیمار مطالعه شده) از موارد ثابت شده‌ی پنومونی بیمارستانی بوده‌اند. مرگ و میر خام بیماران مبتلا به پنومونی آسپرگیلوسی 95٪ بوده است. آنالیزهای بیشتر نشان داد که رفع 90٪ از موارد آسپرگیلوزیس تهاجمی موجب کاهش مرگ و میر خام مرتبط به میزان 43٪ می‌گردد. شناسایی آسپرگیلوزیس مهاجم ریوی بدواً به شناسایی میزبان‌های حساس بستگی دارد. در بین جمعیت بیماران با بیشترین خطر برای آسپرگیلوزیس مهاجم، افرادی هستند که نوتروفیل‌های در گردش خون ناکافی دارند و نیز افرادی که عملکرد نوتروفیل‌های آنها دارای نقص است. شایع‌ترین و بیشترین مبتلایان در بین جمعیت بیماران نئوپلاستیک آنهائی هستند که گرانولوسیتوپنی پایا و ماندگار دارند و نیز بیمارانی که دریافت‌کننده‌ی کورتیکواستروئیدها هستند. بیماران دریافت‌کننده‌ی درمان‌های سیتوتوکسیک، افرادی که پیوند مغز استخوان می‌گیرند، افراد دریافت‌کننده‌ی پیوند اعضا، و یا افرادی که با دوزهای بالای کورتیکواستروئیدها درمان می‌شوند بخش بزرگی از بیماران در معرض گرفتاری آسپرگیلوزیس تهاجمی ریوی را شامل می‌شوند. آسپرگیلوزیس تهاجمی در بیماران دارای نقائص اکتسابی یا ارثی در عملکرد نوتروفیل‌ها واقع می‌شود. بیمارانی که بصورت مداوم دوزهای بالاتر از سه دهم میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن در روز کورتیکواستروئید دریافت می‌کنند و بیمارانی که سطوح بالای کورتیکواستروئیدهای اندوژنوس دارند بیشتر در معرض خطر آسپرگیلوزیس تهاجمی می‌باشند. حتی درمان‌های کوتاه مدت با کورتیکواستروئیدها بر توسعه‌ی آسپرگیلوزیس تهاجمی ریوی دلالت می‌کند. این داروها مستقیماً موجب افزایش رشد آسپرگیلوس فومیگاتوس می‌شود. در بین بیماران با اختلالات ارثی بدعملکردی نوتروفیلی، بیماران با بیماری گرانولوماتوز مزمّن و سندرم hyper-IgE حوادث عودکننده‌ی آسپرگیلوزیس تهاجمی رجحان دارد. الگوی آسپرگیلوزیس تهاجمی در بیماران آلوده به HIV اغلب یکی از طرح‌های گرفتار شدن وسیع درخت تراکئوبرونشیال است. بیماران آلوده به HIV با درگیری

برجسته‌ی راه‌های بزرگ تراکتوبرونشیال ممکن است تکه‌های بزرگ موکوسی که حاوی هایفی قارچ هستند را از طریق خلط خود خارج کنند. در این دسته از بیماران نوتروپنی مربوط به درمان ضد ویروسی، استفاده از کورتیکواستروئید و نقص عملکردی زمینه‌ای نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در برگزیده شدن آنها برای توسعه‌ی آسپرگیلوزیس مهاجمی ممکن است سهیم باشند. به نظر می‌رسد که تمامی این ریسک فاکتورها در بیماران مبتلا به ایدز پیشرفته و آنهایی که شمارش CD کمتر از 50 سلول در میلی‌متر مکعب دارند بسیار شایع‌تر باشد. تظاهرات آسپرگیلوزیس مهاجم در بیماران مبتلا به ایدز متغیر و شکل‌پذیر است و می‌تواند شامل فرم‌های مهاجمی، برونش‌یال (سودومامبرانو) و حفره‌ای مزمن باشد. بیماری حفره‌دار مزمن ممکن است با هموپتیزی مهلک کمی به وضعیت بغرنج و پیچیده‌ای تبدیل شود و در نتیجه مرگ و میر بالایی داشته باشد. کنیدی‌های کوچک آسپرگیلوس به قطر 3 تا 5 میکرون و خواص هیدروفوبیک آنها این اجازه را می‌دهد که این اجرام از طریق جریان هوا به داخل فضاهای هوایی آلونلار انتقال یابند. ماکروفاژهای آلونلار ریوی که اولین خط دفاعی میزبان بر علیه کنیدی‌های استنشاقی هستند از ژرمیناسیون کنیدی‌ها و تشکیل هایفی قارچی جلوگیری می‌کنند. هر کدام از این کنیدی‌ها اگر از این سیستم مراقبتی فرار کنند و به هایفی تبدیل شوند در آن صورت به دام نوتروفیل‌ها خواهند افتاد، نوتروفیل‌ها علی‌الخصوص از طریق راه‌های میکروب‌کشی اکسیداتیو قادر به صدمه رساندن به سلول‌های هایفی هستند.



منظره مهاجم بافتی آسپرگیلوس

نشانه‌های مختلف کلینیکی آسپرگیلوزیس مهاجمی ریوی به ویژه در بیماران نوتروپنیک بازتابی از پاتوژن اساسی آن یعنی مهاجم عروقی، ترومبوز و انفارکتوس است. آسپرگیلوزیس مهاجمی ریوی در بیماران دارای نقص سیستم ایمنی دارای چند نوع تظاهر است: پنومونی، هموپتیزی، مهاجم به ساختمان‌های مجاور داخل قفسه سینه و انتشار.

این یافته‌ها برای آسپرگیلوزیس غیراختصاصی هستند و ممکن است از تظاهرات انواع دیگری از قارچ‌های فرصت طلبی باشند که قدرت مهاجم عروقی دارند.

الگوهای عفونت مهاجمی ریوی مربوط به قارچ‌های مهاجم عروقی: گونه‌های آسپرگیلوس، زیگومیست‌ها، سودوآلشریا بویدی‌ای و گونه‌های فوزاریوم

برونکوپنومونی

سفت شدن (consolidation) سگمنتال یا لوبی

تشکیل حفره

پلورال افیوژن

تهاجم عروقی ریوی، ترومبوز و انفارکتوس

انتشار به بافت‌های خارج ریوی

تهاجم به دیواره قفسه سینه، دیافراگم، پریکارد و میوکارد

انسداد راه‌های هوایی بدلیل درگیر شدن تراشه‌ها

سندرم پان کوست حاد (نئوپلاسم بدخیم شیار فوقانی ریه)

هموپتیزی

فیستول‌ها:

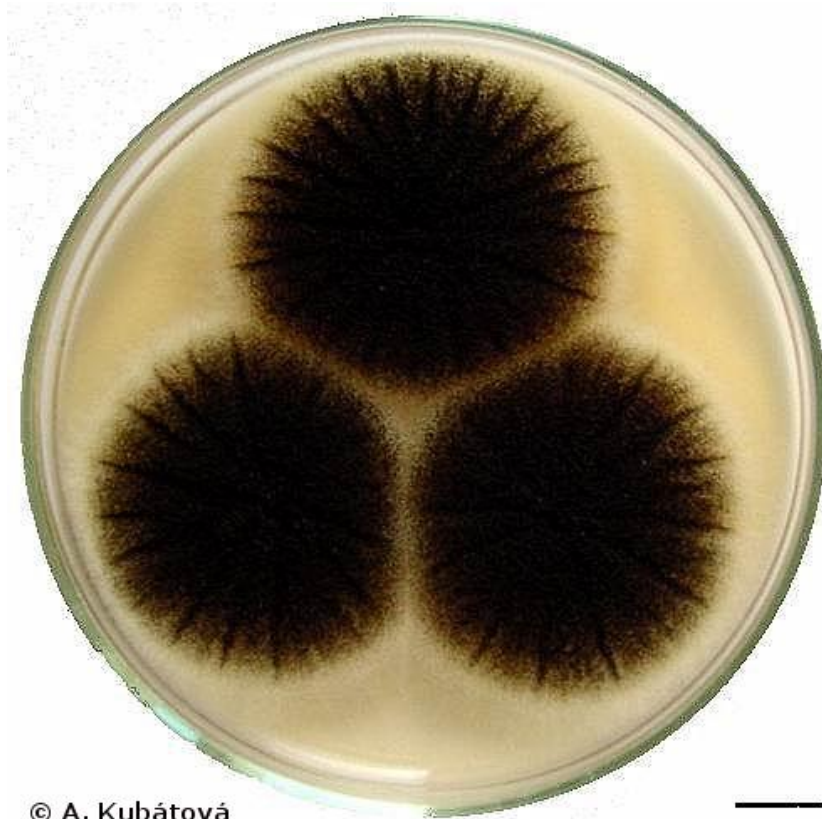
برونکوارتریول

برونکوپلورال

برونکوکوتانئوس

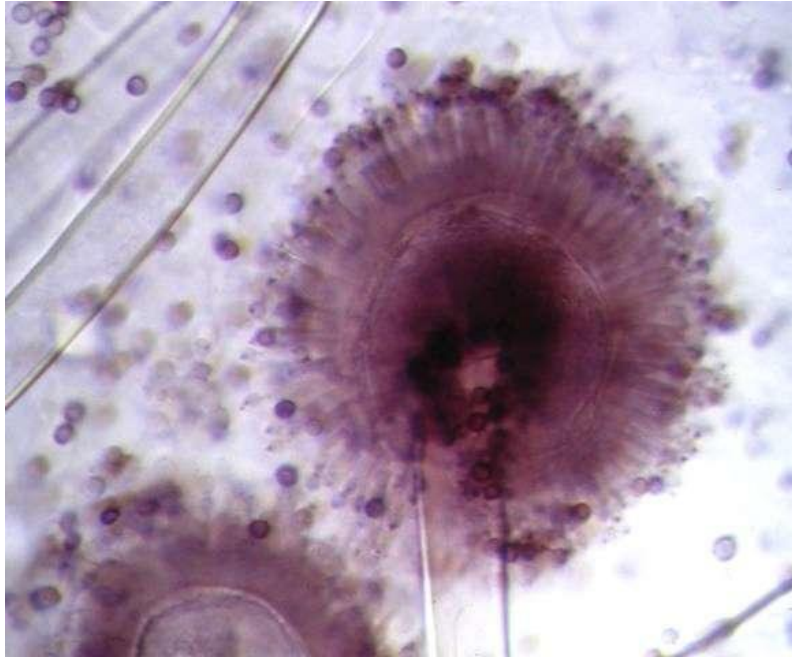
عفونت نکروز دهنده‌ی مزمن

تراکتوبرونشیت نکروز دهنده



© A. Kubátová

منظره کلنی آسپرژیلوس نیجر

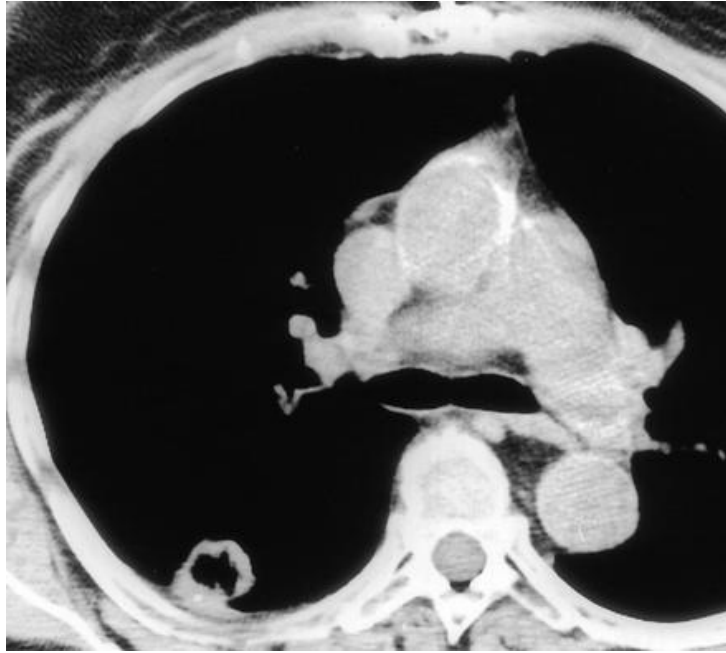


منظره میکروسکوپی از کلنی آسپرژیلوس نیجر

یک حالت شایع برای آسپرژیلوزیس تهاجمی ریوی تب مداوم یا عود کننده در بیماری است که وضعیت گرانولوسیتوپنیک پایدار با انفیلترای ریوی دارد. بیمارانی که در طول مدت گرانولوسیتوپنی در آنها انفیلترای ریوی ایجاد می شود ظاهراً در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به آسپرژیلوزیس تهاجمی ریوی هستند تا آن دسته که در طول بهبودی و رهائی از وضعیت گرانولوسیتوپنی خود در آنها ارتشاح ریوی پیدا شده است. علاوه بر این آسپرژیلوزیس تهاجمی ریوی ممکن است در بیمارانی که قبلاً درمان تجربی آمفوتریسین B گرفته اند نیز بوجود آید. Burch و همکارانش مشاهده کردند که 11 بیمار از 15 بیمار لوکمیک مبتلا به آسپرژیلوزیس تهاجمی ریوی قبلاً آمفوتریسین B تجربی دریافت کرده بودند (نیم میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز). ارتشاح ریوی ممکن است در ابتدا بدلیل بروز یک پاسخ حداقل (مینیمال) التهابی خوب توسعه نیابد. تب ممکن است اولین نشانه‌ی آسپرژیلوزیس تهاجمی باشد. همچنین، این بیماران ممکن است درد پلوروتیک، سرفه‌ی خشک، هموپتیزی، پلورال راب و گاهگاهی صداها‌ی تنفسی نابجا داشته باشند.

آسپرژیلوس یک میل طبیعی قوی برای تهاجم به عروق خونی دارد که این گرایش در بدن بیمار منجر به ترومبوز واسکولار، انفارکتوس و نکروز بافتی می شود. این فرآیند به بسیاری از تظاهرات کلینیکی آسپرژیلوزیس تهاجمی ریوی یعنی درد پلوروتیک، هموراژی، هموپتیزی و کلویتاسیون (تشکیل حفره) کمک

می‌کند. هموپتیزی یکی دیگر از نشانه‌های کلینیکی آسپرگیلوزیس تهاجمی مزمن است. در یک مطالعه‌ی گذشته نگر پنومونی قارچی بعنوان شایع‌ترین علت هموراژی مهلک در بین بیماران مبتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک مطرح شد. دو الگوی هموراژ ریوی در بیماران سرطانی مشاهده شد. اولین الگو انفارکتوس هموراژیک مربوط به تهاجم عروقی در طول مدتی که بیمار گرانولوسیتوپنی داشته است و دومین الگو تشکیل آنوریسم‌های قارچی در طول دوره بهبودی از وضعیت گرانولوسیتوپنیک بوده است. به موازات بهبود یافتن بیمار از وضعیت گرانولوسیتوپنی، نوتروفیل‌ها دیواره‌ی عروق خونی عفونی شده را مورد حمله قرار می‌دهند که این امر به تخریب حالت الاستیک عروق خونی برونشیال ریوی می‌انجامد. عروق اصلی مانند آئورت و شریان ریوی نیز ممکن است درگیر شوند و حتی گاهی اوقات نیز مسدود شوند. در نتیجه حمله‌ی نوتروفیل‌ها، آنوریسم‌های قارچی تشکیل می‌شوند و ممکن است پاره شوند و در نتیجه هموپتیزی بالقوه مرگ‌آوری را در بیماران گرانولوسیتوپنیک ایجاد کنند. بنابراین با مشاهده و یا با شروع هموپتیزی در بیماری که دارای وضعیت گرانولوسیتوپنی ماندگاری بوده و در حال دریافت آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف نیز می‌باشد هشدار است برای اینکه پزشک سعی و تلاش جدی را برای نشان دادن حضور گونه‌های آسپرگیلوس در مجاری تنفسی بنماید. هموپتیزی قابل توجه مربوط به آسپرگیلوزیس ریوی یک اضطراب جراحی و برش یا قطع قسمت‌هایی از ریه را به منظور نجات بخشیدن بیمار از مرگ نشان می‌دهد. گونه‌های آسپرگیلوس ممکن است از طریق پلور احشائی به فضای پلور، عضلات بین دنده‌ای، دنده‌ها یا به دیواره پریکارد، شاید هم به داخل فضای پریکاردیال راه یافته و هایفی قارچ به پریکارد تهاجم یافته موجب افیوژن پریکارد شود و به سمت اپیکارد و میوکارد توسعه یابد و منجر به انفارکتوس میوکارد شود. تظاهرات رادیوگرافیک آسپرگیلوزیس تهاجمی ریوی شامل برونکوپنومونی، سفت شدن لوب ریه، پنومونی سگمنتال، و لزیون‌های متعدد ندولار شبیه به آمبولی سپتیک و لزیون‌های حفره‌ای می‌باشد. رادیوگراف سینه ممکن است انفیلترهای ریوی پیشرونده را نشان دهد که به مات و کدر شدن کامل تمامی لوب‌ها (opacification) منجر می‌شود و با بدتر شدن وضعیت کلینیکی متناظر است. تصاویر CT از سینه معمولاً لزیون‌های بسیار وسیع‌تری مربوط به آسپرگیلوزیس تهاجمی ریوی نسبت به رادیوگراف ریه نشان می‌دهند. لزیون‌های اولیه که در اسکن CT مشاهده می‌شوند اغلب بصورت ندول‌های تحت پلور یا ندول‌های پریفرال مجاور با درخت عروقی ریه هستند. یک مطالعه جدید با اسکن CT نشان داده است که ندول‌ها در قسمت‌های مرکزی لوب‌ها و دارای سفت‌شدگی اطراف برونش‌ها هستند و شناسائی آنها برای بنا کردن تشخیص زودرس آسپرگیلوزیس تهاجمی ریه مفید بوده است. لزیون‌های حفره‌ای ممکن است در رادیوگراف سینه دیده شوند، اگرچه به نظر می‌رسد که این قبیل لزیون‌ها نشان دهنده‌ی نکروز داخل ضایعه و مربوط به مرحله‌ی بعدی توسعه بیماری باشد.



اسکن CT آسپرگیلوزیس ریوی: کاویتاسیون لوب فوقانی

اسکن‌های CT ممکن است حفره‌ی هلالی شکل در لزیون‌ها را نشان دهد در حالی که هیچکدام از این اشکال در رادیوگرافی ریه آشکار نمی‌باشند. حضور چنین لزیون‌های هلالی شکلی در یک بیمار تب‌دار گرانولوسیتوپنیک همراه با انفیلتراسیون ریوی بیشترین تطبیق را با آسپرگیلوزیس مهاجمی ریوی دارا می‌باشد. علامت "هاله" یا "حلقه‌ی نور" یک مشخصه یا ویژگی CT در ارگانیسیم‌های مهاجم عروقی است و شامل گونه‌های آسپرگیلوس و یا میکوزهای دیگر می‌باشد. این علامت در بیماران نوتروپنیک در بهترین فرم دیده می‌شود. به نظر می‌رسد که انفیلترهای آلوئلار نیمه شفاف مربوط به نواحی ایسکمی باشند و با درمان ضدقارچی برگشت پذیر هستند. شناسائی زودرس این لزیون‌ها در سرعت شروع درمان ضدقارچی مناسب برای آسپرگیلوزیس مهاجم کمک کننده هستند. معرفی تکنولوژی فوق‌العاده سریع CT یا UFCT زمان اسکن کردن را به 5 تا 10 دقیقه کاهش داده است و اجازه می‌دهد که این تکنیک در بیمارانی که در معرض خطر بالاتری هستند و یا دارای بیماری شدیدتری می‌باشند کاربرد وسیع‌تری پیدا کند. نتیجه‌ی اسکنینگ سریع‌تر در بیمارانی که در نهایت آسپرگیلوزیس مهاجمی ریوی تشخیص داده شده‌اند موجب شروع زودتر درمان ضدقارچی و در نتیجه بهبودی در زنده ماندن این دسته از بیماران شده است.

ادامه دارد . . .

Rf. Anaissie EJ., McGinnis MR., and Pfaller MA. Clinical Mycology. Churchill Livingstone 2003 Chap 25