

# عفونت‌های قارچی مجاری تنفسی

بخش اول

● دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D قارچ شناسی

استادیار دانشگاه امام حسین (ع)

[ghahri14@gmail.com](mailto:ghahri14@gmail.com)



## خلاصه

پنی سیلیوم مارنفتی نیز در افرادی که سیستم ایمنی مختل شده (ایمونوکامپروما یزد) دارند و در نواحی جغرافیایی مورد انتظار در حال افزایش می‌باشند.

**واژه‌های کلیدی:** عفونت دستگاه تنفسی، عفونت‌های ریه، آسپر جیلوزیس تهاجمی، آسپر جیلوما، عفونت سیستمیک قارچی، میکوز سیستمیک، میکوز عمقی

## مقدمه

اپیدمیولوژی، شیوع، بار اقتصادی، جمعیت‌های آسیب‌پذیر 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 به علت 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 می‌نمایند و یا برای درمان یا کنترل بیماری‌های خود ایمنی نظیر آرتریت روماتوئید مورد استفاده قرار می‌گیرند. داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی برای کاهش التهاب نیز به کار می‌روند، به عنوان مثال کورتیکواستروئیدها اغلب اوقات برای بیماری‌های

عفونت‌های قارچی ریه به طور معمول نسبت به عفونت‌های باکتریال و ویروسی از شیوع کمتری برخوردار هستند اما مطرح کننده مشکلات مهم و با اهمیت در فرآیند تشخیص و درمان می‌باشند. این دسته از عفونت‌ها به طور عمده افرادی را که در مناطق جغرافیایی خاصی زندگی می‌کنند و یا افرادی را که دارای نقص در سیستم ایمنی خود هستند درگیر می‌کند و ویروانس آن‌ها از حالات بدون علائم تا حالت‌های مهلک و مرگ آور متفاوت است.

عفونت‌های قارچی مجاری تنفسی از علل مهم ابتلاء و مرگ و میر در بیمارانی است که دارای اختلال در سیستم ایمنی خود هستند، در این دسته از بیماران افرادی وجود دارند که به علت ابتلاء به بیماری‌های نئوپلاستیک تحت شیمی درمانی سیتوتوکسیک قرار می‌گیرند و یا افرادی که در آن‌ها پیوند سلول‌های بنیادی مغز استخوان انجام گرفته است و یا برخی دیگر که پیوند عضو گرفته و بالاخره افرادی که به سندرم ایدز دچار شده‌اند. نکته قابل توجه این است که به موازات جمعیت رو به افزایش گروه‌های فوق الذکر موارد فزاینده‌ای از آسپر جیلوزیس مهاجم در آن‌ها گزارش می‌شوند. همچنین سایر قارچ‌های رشته‌ای نظیر فوزاریوم، زیگومیسیت‌ها و سودوآلشیریا بویدی ای نیز روند رو به افزایشی را به ویژه در بیمارانی که دارای نقایص کمی یا کیفی در عملکرد نوتروفیل‌هایشان هستند نشان می‌دهند. میکوزهای اندمیک از قبیل هیستوپلاسما کپسولاتوم واریته کپسولاتوم، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس و



شناخته می‌شوند. این قارچ‌ها کپک‌های فاقد پیگمان و دارای دیواره عرضی می‌باشند. انسان‌ها اغلب با اسپورها، یا قطعات هایفال و معمولاً از طریق استنشاق با این قارچ برخورد می‌کنند. چنین برخوردی ممکن است به اشکال مختلفی از بیماری منجر شود، اگر پرولیفراسیون مهاجمی صورت گیرد عفونت و در صورت کلونیزاسیون در فضاهایی که هوادهی خوبی دارد ایجاد توپ قارچی می‌نماید (فونگوس بال در ریه و یا اتومایکوزیس در گوش خارجی) و بالاخره در صورت پاسخ ایمنولوژیک به آنتی ژن‌های آسپرژیلوسی بیماری آلرژیک پدید می‌آید.

### □ چه کسانی باید مورد شک و تردید قرار گیرند؟

● فاکتورهای خطر برای آسپرژیلوزیس مهاجمی شامل ایدز پیشرفته، پیوند ارگان جامد، پیوند سلول‌های بنیادی خونی آلونیک، بیماری گرانولوماتوز مزمن، درمان گلوکوکورتیکوئیدی، بیماری پیوند علیه میزبان، بدخیمی خونی و یا نوتروپنی ماندگار و شدید (profound) می‌باشد. عفونت با مواجهه با محل‌هایی که عملیات عمرانی در آن صورت می‌گیرد ارتباط دارد که احتمالاً مربوط به پخش و انتشار اسپورهای فراوان قارچ در آن محل است.

● مجاری تنفسی راه ورود شایع بیماری است و بیماری به صورت بسیار شایع ریه‌ها یا بافت‌های مجاور دستگاه تنفسی را درگیر می‌کند. عفونت ثانویه ممکن است در هر سیستم یا ارگان دیگری دیده شود و البته سیستم اعصاب مرکزی، کلیه‌ها، کبد و طحال بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند. سینوزیت مهاجمی مربوط به آسپرژیلوس معمولاً با تب، خونریزی از بینی (epistaxis)، احتقان بینی، ادم صورت و درد در سینوس‌های گرفتار همراه است. عفونت ممکن است به سینوس کاونوس، اریبت (تاری دید، افتادگی پلک و خیز ملتحمه چشم یا کموزیس)، یا سیستم اعصاب مرکزی (وضعیت ذهنی تغییر می‌کند و یک دامنه از علائم اختصاصی مربوط به نواحی که تحت تأثیر قرار می‌گیرند پدید می‌آید)، اندوکاردیت، اندوفتالمیت، عفونت پوست و عفونت مجاری گوارشی با آسپرژیلوزیس مهاجمی خوب شرح داده شده‌اند و احتمالاً مربوط به انتشار از محل اولیه عفونت از راه خونی هستند.

مختلف ریه استفاده می‌شوند. یک دسته جدید از عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی شامل ترکیباتی است که مولکول‌های رگولاتوری (تنظیمی) را که توسط سیستم ایمنی و به نام 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 مزمن که در وضعیت نقص ایمنی هستند میزبان‌های جذابی برای مهاجم 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 نواحی خاصی کمک کرده‌اند. همچنین حوادث طبیعی مانند سونامی و طوفان‌ها نیز در تغییرات اپیدمیولوژیک عفونت‌های قارچی سهیم شناخته شده‌اند.

### انواع معمولی و انواع نو ظهور پاتوژن‌های قارچی که موجب میکوزهای تنفسی می‌شوند

#### ۱ - قارچ‌های فرصت طلب

کپک‌های شفاف:  
گونه‌های آسپرژیلوس - فوزاریوم - زیگومیست‌ها  
کپک‌های دیماتیاسئوس:  
سودوآلشیریا بوییدی ای - سدوسپوریوم اینفلتوم  
باپولاریس اسپیسیرا  
مخمرها:  
کریپتوکوکوس نئوفرمنس - گونه‌های کاندیدا  
تریکوسپورون بیژلی

#### ۲ - قارچ‌های دیمورفیک پاتوژن

هیستوپلاسما کپسولاتوم - کوکسیدیوئیدیس  
ایمیتیس - بلاستومایسس درماتیتیدیس - پنسیلیوم  
مارنفتی - اسپوروتریکس شنکئی

### □ آسپرژیلوس

گونه‌های جنس آسپرژیلوس مسبب انواع مختلفی از بیماری‌ها در انسان می‌باشند که تحت عنوان آسپرژیلوزیس

● گونه‌های آسپرجیلوس ممکن است موجب بیماری غیرتهاجمی در افراد با ایمنی شایسته شوند. آسپرجیلوزیس آلرژیک برونکوپولمونری (ABPA) در ۱ تا ۲ درصد بیماران مبتلا به آسم مزمن دیده می‌شود. بیماران با تشدید (exacerbation) علائم آسم شامل انسداد برونشیاال عود کننده یا افزایش یافته مشاهده می‌شوند. تب و ناخوشی از علائم شایع هستند، لخته‌های مخاطی قهوه‌ای رنگ یا خون ممکن است در نمونه خلط و ترشحات مجرای تنفسی (expectorated) دیده شوند. آسپرجیلوزیس آلرژیک برونکوپولمونری ممکن است به درمان گلوکوکورتيكوئیدی پاسخ دهد. تشخیص معمولاً بر اساس معیارهای اصلی مانند تاریخچه یا سابقه آسم، واکنش فوری تست پوستی به آنتی ژن‌های آسپرجیلوس، آنتی بادی‌های رسوب دهنده (بر علیه گونه‌های آسپرجیلوس)، IgE توتال سرم بیش از 1000ng/ml، ائوزینوفیلی خون محیطی  $>500/mm^3$ ، آبنرمالیتی‌های رادیوگرافیک و افزایش آنتی بادی ضد آسپرجیلوس از نوع IgE و IgG است.

● توپ‌های قارچی ممکن است به وسیله کلونیزاسیون و پرولیفراسیون گونه‌های آسپرجیلوس در حفره‌های ریه که توسط یک بیماری غیر مرتبط ایجاد شده تشکیل شوند. بیماری ممکن است در نتیجه آروزیون به داخل ساختمان‌های حیاتی ایجاد شود.

### □ طبقه بندی انواع عفونت آسپرجیلوسی در مجاری تنفسی

آسپرجیلوزیس پولمونری را می‌توان به انواع آلرژیک، ساپروفیتیک و تهاجمی طبقه بندی کرد. بیماری‌های آلرژیکی ایجاد شده توسط آسپرجیلوس را در صورت درگیر شدن آلوتل‌ها به نام آلوتلیت آلرژیک اکسترنیزیک می‌نامند و در صورت درگیری راه‌های هوایی آسم اکسترنیزیک و آسپرجیلوزیس برونکوپولمونری آلرژیک را خواهیم داشت و بالاخره حالت دیگری که در صورت درگیری سینوس‌های اطراف بینی پدید می‌آید سینوزیت آلرژیک آسپرجیلوسی می‌باشد. آسپرجیلوما حالت دیگری است که در آن آسپرجیلوس طی فرآیندهای ساپروفیتیک ریه‌ها را درگیر می‌کند. آسپرجیلوما در حفره‌های ریوی بیماران که مبتلا به توبرکلوزیس، سارکوئیدوز،

برونشیکتازیس، پنوموسیستوزیس و فیبروز کیستیک هستند دیده می‌شود. آسپرجیلوزیس مهاجم اغلب به صورت عفونت بیمارستانی مجاری تنفسی در بیماران ایمونوکامپرومازید نشان داده می‌شود و به صورت برونکوپنومونی یا سینوزیت تهاجمی گسترش می‌یابد. آسپرجیلوزیس پولمونری مهاجم ممکن است عوارضی مثل خونریزی از ریه‌ها، هموپتیزی، تهاجم به ساختمان‌های مجاور و نزدیک یا انتشار به اعضاء خارج از قفسه سینه را به دنبال داشته باشد. حالت‌های مختلف بیماری آسپرجیلوزیس ریوی همیشه به روشنی و وضوح کامل قابل شرح و توصیف نیستند، به عنوان مثال آسپرجیلوما پولمونری ساپروفیتیک یک حفره سارکوئیدی در هنگامی که بیمار به منظور کنترل سارکوئیدوز تحت درمان با کورتیکوستروئیدها قرار می‌گیرد می‌تواند به صورت مهاجم درآید.

### □ تظاهرات کلینیکی و تشخیص آسپرجیلوزیس مجاری تنفسی

شناسایی آسپرجیلوزیس مجاری تنفسی نیازمند یکپارچه‌سازی و تلفیق ماهرانه داده‌هایی است که از ارزیابی بالینی، یافته‌های رادیولوژیک و آزمایش‌های میکروبیولوژی به دست آمده باشد. در این صورت تشخیص زودرس فرم‌های تهاجمی، آلرژیک و ساپروفیتیک آسپرجیلوزیس تسهیل شده و شروع به موقع عملیات درمانی را موجب می‌گردد.

### □ آسپرجیلوزیس آلرژیک

آلوتلیت آلرژیک اکسترنیزیک مربوط به آسپرجیلوس در کارگران غیرآتوپیک به دنبال مواجهه‌های مکرر با آنتی ژن آسپرجیلوس که در علوفه و غلات کپک زده وجود دارد واقع می‌شود و عبارت ریه کشاورز "Farmer's lung" یا "malt-worker's lung" مربوط به این حالات است. علائم بیمار شامل سرفه، دیس پنه، تب، حالت چایمان و میالژی در طول ۸ ساعت بعد از مواجهه است. در این بیماران بعد از تعطیلات پایان هفته که کارگران از کار دور بوده‌اند علائم آرام شده و فرو می‌نشینند و هنگام بازگشت به محیط کار بازگشت مجدد علائم وجود دارد. رادیوگراف‌های ریه ارتشاح اینترستیشیال را نشان می‌دهد. مواجهه‌های مکرر می‌تواند به فیبروز ریوی سخت درمان منجر شود.





### □ آسپر جیلوزیس ساپروفیتیک

آسپر جیلوزیس ساپروفیتیک مجاری تنفسی به طور معمول در حفره‌های از قبل ایجاد شده و در برونش‌های گشاد شده گسترش می‌یابد مانند آنچه که در توپرکلوزیس یا سارکوئیدوز حفره دار اتفاق می‌افتد. مجاری هوایی در بچه‌های مبتلا به فیبروز کیستیک و یا برونشیکتازیس نیز ممکن است گرفتار این حالت (آسپر جیلوزیس ساپروفیتیک) شود. بیماران مبتلا به فرم پیشرفته عفونت HIV و سابقه قبلی ابتلا به پنمونی پنموسیستیس کارینی نیز در معرض خطر هستند. گرفتاری ساپروفیتیک مجاری تنفسی موجب پیدا شدن توده‌ای از هایفی در میان ماتریکس پروتئینی مانند می‌شود که تشکیل توپ قارچی را می‌دهد که به عنوان آسپر جیلوما شناخته شده است.



تصاویر رادیوگرافی حفره‌های محتوی توپ قارچی را نشان می‌دهد



فرآیند آسپر جیلوزیس برونکوپولمونری آلرژیک (ABPA) شامل پاسخ آلرژیکی به هایفی آسپر جیلوس بدون تهاجم مستقیم بافتی به وسیله ارگانیسیم است. تصور می‌شود که برونکوسپاسم با واسطه ازدیاد حساسیت فوری Ige (واکنش نوع اول) ایجاد می‌شود در حالی که التهاب برونش‌های پری برونش‌های در ABPA به نظر می‌رسد که به وسیله تشکیل کمپلکس ایمنی (واکنش نوع سوم) القاء می‌گردد. ABPA اغلب اوقات در بچه‌ها، بالغین و بزرگسالان جوان با آسم و ارتشاح پولمونری بدون علت زودگذر و ناپایدار دیده می‌شود. بیماران مبتلا به ABPA ممکن است خروج تکه‌های موکوس قهوه‌ای رنگ در خلط خود را گزارش کنند. این ترشحات خارج شده همراه خلط محتوی سلول‌های التهابی از قبیل ائوزینوفیل ها و هایفی های منشعب دارای دیواره عرضی آسپر جیلوس می‌باشند. سینوزیت آلرژیک آسپر جیلوسی در بیماران اتوپیک با تاریخچه‌ای از پولیپ های بینی دیده می‌شود. به ندرت آسپر جیلوزیس تهاجمی سینوس می‌تواند در میزبانان سالم دیده شود. بیماران مبتلا به سینوزیت آلرژیک آسپر جیلوسی در اغلب حالات دارای احتقان بینی و موکوس سخت می‌باشند. در ماده موکوئیدی آسپر جیلوس و سلول‌های ائوزینوفیل فراوان یافت می‌شوند.

#### طبقه بندی فرم‌های مختلف عفونت آسپر جیلوسی در مجاری تنفسی

- آلرژیک**
- آلوئیت آلرژیک اکسترنیزیک
- آسم اکسترنیزیک
- آسپر جیلوزیس برونکوپولمونری آلرژیک
- سینوزیت آسپر جیلوسی آلرژیک
- ساپروفیتیک**
- آسپر جیلومای پولمونری
- تهاجمی**
- برونکوپنومونی
- تراکتوبرونشیت نکروز دهنده
- سینوزیت تهاجمی
- آسپر جیلوزیس مزمن نکروز دهنده
- توسعه موضعی به ساختمان‌های داخل قفسه سینه
- آسپر جیلوزیس منتشره



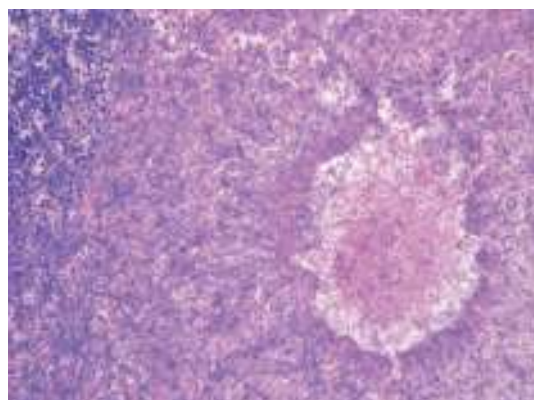
ممکن است در طی پیگیری روتین بیماران دارای توپرکلوز و یا سارکوئیدوز حفره دار کشف و پیدا شود. شکل و نمای رادیولوژی یک ناحیه چگال کاملاً گرد داخل یک حفره که تا حدودی به وسیله هاله هلالی شکل شفاف (رادیولوسنت) وجه مشخصه آسپرگیلوما می باشد. هر چند که قارچ های رشته ای غیر از آسپرگیلوس از قبیل سودوآلشیریا بویدی ای و زیگومیست ها نیز می توانند توپ های قارچی داخل حفره ای ایجاد نموده و منظره آسپرگیلوما را شبیه سازی کنند.

### □ آسپرگیلوزیس مهاجم: تظاهرات بالینی

Pannuti و همکارانش دریافتند که گونه های آسپرگیلوس مسبب ۳۶٪ (۲۰ مورد از ۵۵ بیمار مطالعه شده) از موارد ثابت شده پنومونی بیمارستانی بوده اند. مرگ و میر خام بیماران مبتلا به پنومونی آسپرگیلوسی ۹۵٪ بوده است. آنالیزهای بیشتر نشان داد که رفع ۹۰٪ از موارد آسپرگیلوزیس مهاجمی موجب کاهش مرگ و میر خام مرتبط به میزان ۴۳٪ می گردد. شناسایی آسپرگیلوزیس مهاجم ریوی بدو به شناسایی میزبان های حساس بستگی دارد. در بین جمعیت بیماران با بیشترین خطر برای آسپرگیلوزیس مهاجم، افرادی هستند که نوتروفیل های در گردش خون ناکافی دارند و نیز افرادی که عملکرد نوتروفیل های آن ها دارای نقص است. شایع ترین و بیشترین مبتلایان در بین جمعیت بیماران نئوپلاستیک آن هایی هستند که گرانولوسیتونی پایدار و ماندگار دارند و نیز بیمارانی که دریافت کننده کورتیکواستروئیدها هستند. بیماران دریافت کننده درمان های سیتوتوکسیک، افرادی که پیوند مغز استخوان می گیرند، افراد دریافت کننده پیوند اعضا و یا افرادی که با دوزهای بالای کورتیکواستروئیدها درمان می شوند بخش بزرگی از بیماران در معرض گرفتاری آسپرگیلوزیس مهاجمی ریوی را شامل می شوند. آسپرگیلوزیس مهاجمی در بیماران دارای نقائص اکتسابی یا ارثی در عملکرد نوتروفیل ها واقع می شود. بیمارانی که به صورت مداوم دوزهای بالاتر از سه دهم میلی گرم به ازای هر کیلو وزن در روز کورتیکواستروئید دریافت می کنند و بیمارانی که سطوح بالای کورتیکواستروئیدهای اندوژنوس



منظره میکروسکوپی از حفره محتوی توپ قارچی



منظره هیستوپاتولوژی از توپ قارچی با رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین

آسپرگیلوس نیجر که اغلب اوقات عامل مسبب است ممکن است مقادیر فراوانی اسیداگسالیک به داخل توپ قارچی و یا حفره اطراف آن تولید کند. در واقع کریستال های اگسالات کلسیم ممکن است علامتی از عفونت با آسپرگیلوس نیجر باشند. خونریزی موضعی به علت آروزیون ناشی از توپ قارچی در دیواره حفره یا به علت وجود بیماری زمینه ای حفره داری مانند سارکوئیدوز ایجاد می شود. آسپرگیلوما مجاری تنفسی در اغلب اوقات یک فرآیند پوشیده و مخفی کلینیکی است تا زمانی که بیمار از هموپتیژی شکایت کند. همچنین آسپرگیلوما





### منظره تهاجم بافتی آسپرژیلوس

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

این یافته‌ها برای آسپرژیلوزیس غیر اختصاصی هستند و ممکن است از تظاهرات انواع دیگری از قارچ‌های فرصت طلبی باشند که قدرت تهاجم عروقی دارند. (به جدول زیر رجوع شود)

الگوهای عفونت تهاجمی ریوی مربوط به قارچ‌های مهاجم عروقی: گونه‌های آسپرژیلوس، زیگومیست‌ها، سودوآلتریا بویدی ای 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 به دلیل درگیر شدن تراشه‌ها

سندرم پن کوست حاد (نئوپلاسم بدخیم شیار فوقانی ریه)

هموپتیزی

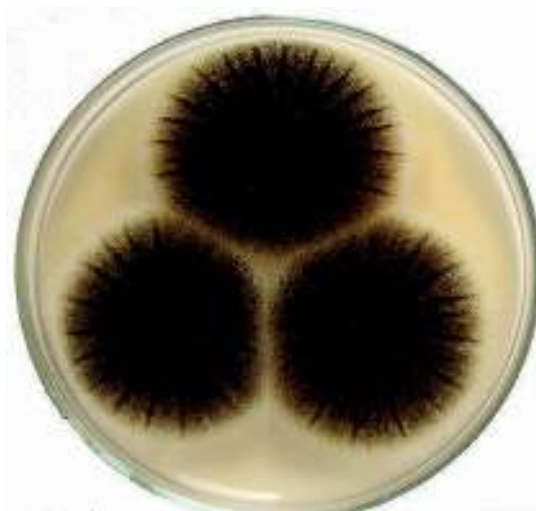
فیستول‌ها:

دارند بیشتر در معرض خطر آسپرژیلوزیس تهاجمی می‌باشند. حتی درمان‌های کوتاه مدت با کورتیکوستروئیدها بر توسعه آسپرژیلوزیس تهاجمی ریوی دلالت می‌کند. این داروها مستقیماً موجب افزایش رشد آسپرژیلوس فومیگاتوس می‌شود. در بین بیماران با اختلالات ارثی بد عملکردی نوتروفیلی، بیماران با بیماری گرانولوماتوز مزمن و سندرم hyper-IgE حوادث عود کننده آسپرژیلوزیس تهاجمی رجحان دارد. الگوی آسپرژیلوزیس تهاجمی در بیماران آلوده به HIV اغلب یکی از طرح‌های گرفتار شدن وسیع درخت تراکتوبرونشیال است. بیماران آلوده به HIV با درگیری برجسته 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 کورتیکوستروئید و نقص عملکردی زمینه‌ای نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در برگزیده شدن آن‌ها برای توسعه آسپرژیلوزیس تهاجمی ممکن است سهمیم باشند. به نظر می‌رسد که تمامی این ریسک فاکتورها در بیماران مبتلا به ایدز پیشرفته و آن‌هایی که شمارش CD کمتر از ۵۰ سلول در میلی متر مکعب دارند بسیار شایع‌تر باشد. تظاهرات آسپرژیلوزیس مهاجم در بیماران مبتلا به ایدز متغیر و شکل پذیر است و می‌تواند شامل فرم‌های تهاجمی، برونشیال (سودومامبرانو) و حفره‌ای مزمن باشد. بیماری حفره دار مزمن ممکن است با هموپتیزی مهلک کمی به وضعیت بغرنج و پیچیده‌ای تبدیل شود و در نتیجه مرگ‌ومیر بالایی داشته باشد. کنیدی‌های کوچک آسپرژیلوس به قطر ۳ تا ۵ میکرون و خواص هیدروفوبیک آن‌ها این اجازه را می‌دهد که این اجرام از طریق جریان هوا به داخل فضاهای هوایی آلوئار انتقال یابند. ماکروفاژهای آلوئار ریوی که اولین خط دفاعی میزبان علیه کنیدی‌های استنشاقی هستند از ژرمیناسینو 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 میکروب کشی اکسیداتیو قادر به صدمه رساندن به سلول‌های هایفی هستند.

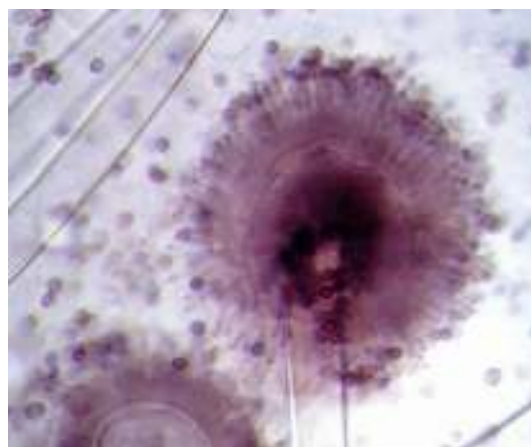
برونکوآرتریول  
برونکوپلورال  
برونکوکوتانئوس  
عفونت نکروز دهنده مزمن  
تراکتوبرونشیت نکروز دهنده

ریوی ایجاد می‌شود ظاهراً دارای خطر بیشتری برای ابتلا به آسپرگیلوزیس مهاجمی ریوی هستند تا آن دسته که در طول بهبودی و رهایی از وضعیت گرانولوسیتوپنی خود در آن‌ها ارتشاح ریوی پیدا شده است. علاوه بر این آسپرگیلوزیس مهاجمی ریوی ممکن است در بیمارانی که قبلاً درمان تجربی آمفوتریسین B گرفته‌اند نیز به وجود آید. Burch و همکارانش مشاهده کردند که ۱۱ بیمار از ۱۵ بیمار لوکمیک مبتلا به آسپرگیلوزیس مهاجمی ریوی قبلاً آمفوتریسین B تجربی دریافت کرده بودند (نیم میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز). ارتشاح ریوی ممکن است در ابتدا به دلیل بروز یک پاسخ حداقل (مینیمال) التهابی خوب توسعه نیابد. تب ممکن اولین نشانه آسپرگیلوزیس مهاجمی باشد. همچنین، این بیماران ممکن است درد پلوروتیک، سرفه خشک، هموپتیزی، پلورال راب و گاهگاهی سداهای تنفسی نابجا داشته باشند.

آسپرگیلوس یک میل طبیعی قوی برای مهاجم به عروق خونی دارد که این گرایش در بدن بیمار منجر به ترومبوزواسکولار، انفارکتوس و نکروز بافتی می‌شود. این فرآیند به بسیاری از تظاهرات کلینیکی آسپرگیلوزیس مهاجمی ریوی یعنی درد پلوروتیک، هموراژی، هموپتیزی و کاویتاسیون (تشکیل حفره) کمک می‌کند. هموپتیزی یکی دیگر از نشانه‌های کلینیکی آسپرگیلوزیس مهاجمی مزمن است. در یک مطالعه گذشته نگر پنومونی قارچی به عنوان شایع‌ترین علت هموراژی مهلک در بین بیماران مبتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک مطرح شد. دو الگوی هموراژی ریوی در بیماران سرطانی مشاهده شد. اولین الگو انفارکتوس هموراژیک مربوط به مهاجم 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 دیواره عروق خونی عفونی شده را مورد حمله قرار می‌دهند که این امر به تخریب حالت الاستیک عروق خونی برونشیا ریوی می‌انجامد. عروق اصلی مانند آئورت و شریان ریوی نیز ممکن است درگیر شوند و حتی گاهی اوقات نیز مسدود شوند. در نتیجه حمله نوتروفیل‌ها، آنوریسم‌های قارچی



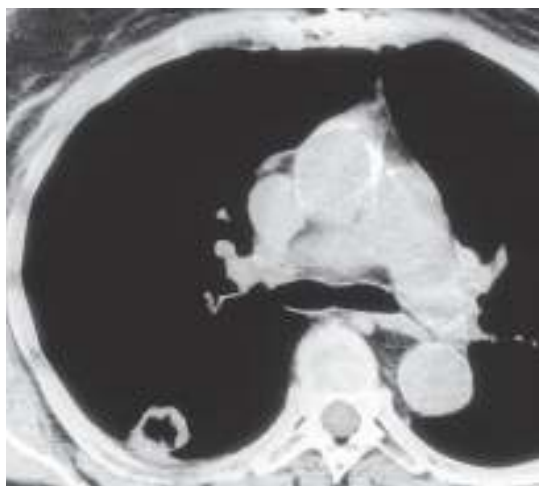
منظره کلنی آسپرگیلوس نیجر



منظره میکروسکوپی از کلنی آسپرگیلوس نیجر

یک حالت شایع برای آسپرگیلوزیس مهاجمی 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





اسکن CT آسپر جیلوزیس ریوی: کایتاسیون  
لوب فوقانی

اسکن‌های CT ممکن است حفره هلالی شکل در لزیون‌ها را نشان دهد در حالی که هیچ کدام از این اشکال در رادیوگرافی ریه آشکار نمی‌باشند. حضور چنین لزیون‌های هلالی شکلی در یک بیمار تب دار گرانولوسیتوپنیک همراه با انفیلتراسیون ریوی بیشترین تطبیق را با آسپر جیلوزیس تهاجمی ریوی دارا می‌باشد. علامت «هاله» یا «حلقه نور» یک مشخصه یا ویژگی CT در آرگانسیم‌های مهاجم عروقی است و شامل گونه‌های آسپر جیلوس و یا میکوزهای دیگر می‌باشد. این علامت در بیماران نوتروپنیک در بهترین فرم دیده می‌شود. به نظر می‌رسد که انفیلترهای آلولار نیمه شفاف مربوط به نواحی ایسکمی باشند و با درمان ضد قارچی برگشت پذیر هستند. شناسایی زودرس این لزیون‌ها در سرعت شروع درمان ضد قارچی مناسب برای آسپر جیلوزیس مهاجم کمک کننده هستند. معرفی تکنولوژی فوق العاده سریع CT یا UFCT زمان اسکن کردن را به ۵ تا ۱۰ 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. نتیجه اسکینینگ سریع‌تر در بیمارانی که در نهایت آسپر جیلوزیس تهاجمی ریوی تشخیص داده شده‌اند موجب شروع زودتر درمان ضد قارچی و در نتیجه بهبودی در زنده ماندن این دسته از بیماران شده است.

تشکیل می‌شوند و ممکن است پاره شوند و در نتیجه هموپتیزی بالقوه مرگ آوری 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 آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف نیز می‌باشد هشدار است برای این که پزشک سعی و تلاش جدی را برای نشان دادن حضور گونه‌های آسپر جیلوس در مجاری تنفسی بنماید. هموپتیزی قابل توجه مربوط به آسپر جیلوزیس ریوی یک اضطرار جراحی و برش یا قطع قسمت‌هایی از ریه را به منظور نجات بخشیدن بیمار از مرگ نشان می‌دهد. گونه‌های آسپر جیلوس ممکن است از طریق پلور احشایی 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 آسپر جیلوزیس 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 لزون‌های بسیار وسیع‌تری مربوط به آسپر جیلوزیس تهاجمی ریوی نسبت به رادیوگراف ریه نشان می‌دهند. لزیون‌های اولیه که در اسکن CT مشاهده می‌شوند اغلب به صورت 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 شناسایی آن‌ها برای بنا کردن تشخیص زودرس آسپر جیلوزیس تهاجمی ریه مفید بوده است. لزیون‌های حفره‌ای ممکن است در رادیوگراف سینه دیده شوند، اگر چه به نظر می‌رسد که این قبیل لزیون‌ها نشان دهنده نکروز داخل ضایعه و مربوط به مرحله بعدی توسعه بیماری باشد.



## □ یافته‌های آزمایشگاهی

### ● کشت

کشت‌های خون حتی در بیمارانی که دارای شواهد خونی هستند به ندرت مثبت می‌شوند.

### ● هیستوپاتولوژی

مورفولوژی آسپرژیلوس تا اندازه زیادی کاراکترستیک هستند معمولاً هایفی های دیواره دار، بدون پیگمان، باریک و با انشعابات با زوایای حاد است. تهاجم عروقی

عموماً مشاهده می‌شود. مورفولوژی اگر چه غیر اختصاصی است کپک‌های دیگر مثل سدوسپوریوم، یا فوزاریوم هیستوپاتولوژی مشابهی دارند.

### ● آزمایشگاهی

بررسی‌های آزمایشگاهی مربوط به عملکرد ارگان درگیر شده باید انجام شوند. ائوزینوفیلی  $>1000/mm^3$  و اغلب  $>3000/mm^3$  در آسپرژیلوزیس آلرژیک برونکوپولمونری شایع است.

## References

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

2- WALLACH'S *Interpretation of Diagnostic Tests, Pathways to Arriving at a Clinical Diagnosis*. 10th ed. 2015. P: 569-70 Wolters Kluwer.

