

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۱، شماره ۴، صفحات ۱۰۷-۱۱۳ (دی-اسفند ۱۳۷۶)

مروری بر آسپرژیلوزیس و گزارش یک مورد کیست مغزی ناشی از آن

دکتر محسن دالوندی*، دکتر نورالدین مویدی* و دکتر امیر سیدعلی مهدی**

* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک

** عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

آسپرژیلوسها (*Aspergillus SP.*) در سراسر جهان همواره به عنوان یکی از شایعترین آلوده کننده‌های قارچی موجود در هوا و محیط زیست بشر مطرح بوده‌اند. به همین علت نیز با وجود بیماریزایی تقریباً ناچیز، عفونتهای ناشی از آنها از بروز (Incidence) نسبتاً بالایی برخوردار است، که متأسفانه در بعضی از موارد تشخیص داده نمی‌شود. در این گزارش سعی شده است تا ضمن مرور کوتاهی بر اهمیت آسپرژیلوزیس (*Aspergillosis*) یک مورد کیست مغزی ناشی از آن را مورد بررسی قرار دهیم.

مقدمه

بیماریهای قارچی وابسته به کانون عفونی را به پنج گروه سطحی، جلدی، مخاطی، زیرجلدی و احشائی طبقه‌بندی می‌کنند. عفونتهای احشائی را نیز - بسته به عوامل قارچی اتیولوژیک - به دو گروه تقسیم می‌کنند. یک گروه از این بیماریها توسط قارچهای پاتوژن و گروه دیگر توسط ارگانیس‌های فرصت طلب عارض می‌شوند. این دو گروه در بسیاری از ویژگیها، چون قابلیت بیماریزایی، انتشار جغرافیایی، علائم بالینی، چگونگی واکنشهای سلولی و نحوه پاسخ سیستم ایمنی، شکل تهاجمی آنها در بافتها، استعداد ابتلا و بالاخره توانایی ایجاد مصونیت، با یکدیگر تفاوت‌های زیادی دارند. برای مثال در حالی که پس از ورود به بدن میزبان، کونیدیای فاز میسلالی قارچهای بیماریزا، به شکل بیماریزای مخمری تبدیل می‌شوند، ارگانیس‌های فرصت طلب قابلیت تغییر شکل نداشته، در بدن مبتلایان نیز به صورت میسلالی تکثیر پیدا می‌کنند.

یکی از شایعترین قارچهای گنده روی موجود در محیط، گونه‌های آسپرژیلوس می‌باشند؛ به طوری که، این امر موجب گشته تا با وجود بیماریزایی تقریباً ناچیزشان، موارد گزارش شده عفونتهای ناشی از آنها در جهان بیشتر از عفونتهایی باشد که توسط قارچهایی که بیماریزایی آنها بیشتر است ایجاد می‌شوند (۲).

در مملکت ما نیز آسپرژیلوزیس عفونت قارچی شایعی است (۶، ۹، ۱۰ و ۱۱). گزارش سه مورد از این عفونت در مدت دو سال توسط دکتر ذینی و همکارانشان در سال ۶۸ (۵)؛ یک مورد آسپرژیلوس مهاجم توسط دکتر کردبچه و دکتر مقدمی (۷)؛ یک مورد آسپرژیلوما توسط دکتر کردبچه (۸)؛ یک مورد آسپرژیلوزیس منتشره توسط دکتر بهواد در سال ۷۱ (۳)؛ یک مورد آسپرژیلوزیس مزمن نکروز دهنده ریوی و یک مورد آسپرژیلوزیس آلرژیک برونشی ریوی توسط آقای

توکل (۴)؛ و بالاخره ۶ مورد آسپرژیلوزیس ریوی و منتشره در سالهای اخیر توسط دکتر ذینی (۵)، همگی گواه بر این مدعا هستند که هرگز نباید آسپرژیلوزیس را عفونتی نادر و یا تنها در ارتباط با بیماران گرفتار نواقص ایمنی دانست. از نظر علائم بالینی، پیش‌آگهی بیماری، نحوه درمان، و سازوکار بروز علائم، آسپرژیلوزیس را به انواع متعدد زیر طبقه‌بندی می‌کنند (۱):

۱) بیماریهای آلرژیک ناشی از ازدیاد حساسیتهای مختلف نسبت به ورود کونیدیای آسپرژیلوزیس‌ها به دستگاه تنفس (مانند آسم و رنیت آلرژیک)؛ ۲) بیماریهای ناشی از کلنیزه شدن ارگانیس‌م، در فضاها و آسیب‌شناختی ریوی قبلی، مانند آسپرژیلوما (Aspergilloma)؛ ۳) آسپرژیلوزیس مهاجم ریوی و منتشره؛ ۴) مسمومیتهای ناشی از جذب سموم و متابولیت‌های ترشح شده از آسپرژیلوزیس‌های آلوده کننده مواد غذایی.

گرچه در میزبانی که سیستم ایمنی طبیعی دارند در بسیاری از موارد، آسپرژیلوزیس بدون علائم بالینی و به اصطلاح subclinical، سپری می‌شوند، ولی با مطالعه کتابها و مقالات منتشر شده در سالهای اخیر (۳-۵، ۷-۱۰) مشخص شده است که برخلاف پندارهای بعضی افراد نه تنها آسپرژیلوزیس بیماری نادری نیست، که شاید به علت افزایش طول عمر بیماران مستعد و یا به احتمال بیشتری افزایش سطح علمی متخصصان و کشف روشهای آزمایشگاهی حساستر، میزان بروز آن نیز رو به افزایش نهاده باشد.

با وجود کثرت گونه‌ها ولی عمدتاً ۸ گونه - آسپرژیلوزیس‌ها توانایی آن را دارند که بافتهای انسان را مورد تهاجم قرار دهند و در این راستا چهار گونه فومیگاتوس (*A. fumigatus*)، نیدولانس (*A. nidulans*)، فلاووس (*A. flavus*) و رستریکتوس (*A. restrictus*) از اهمیت بیشتری

دست آمده باید با احتیاط عمل کرد (۲).

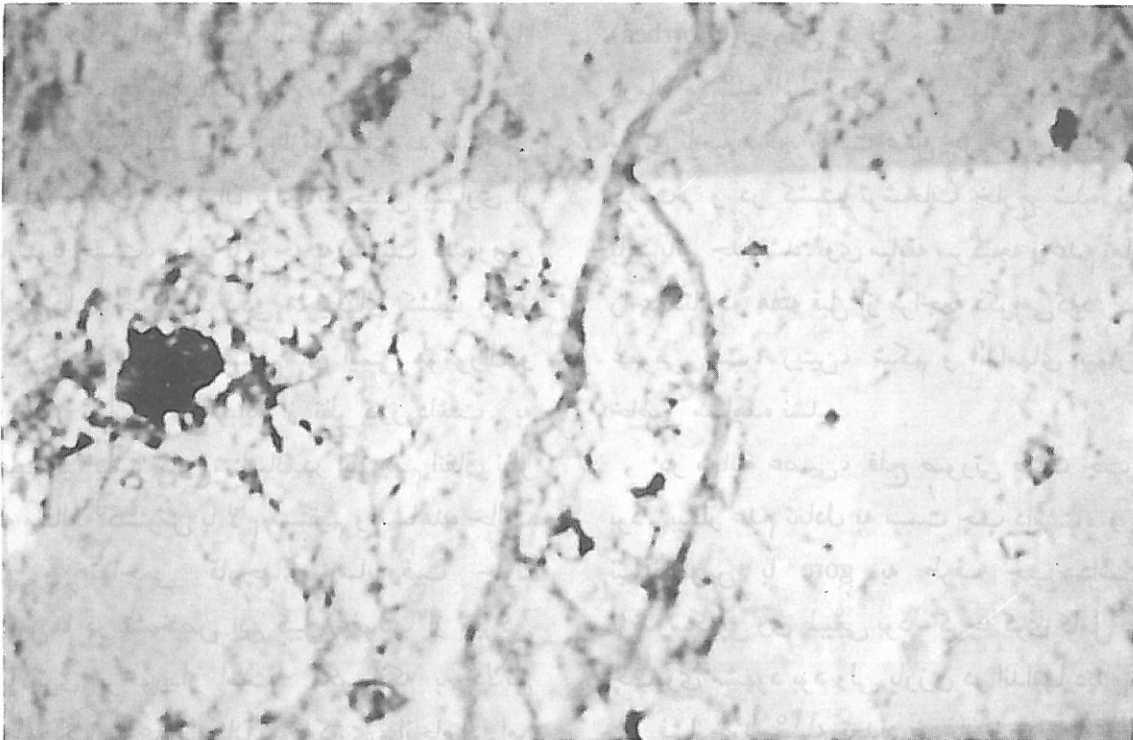
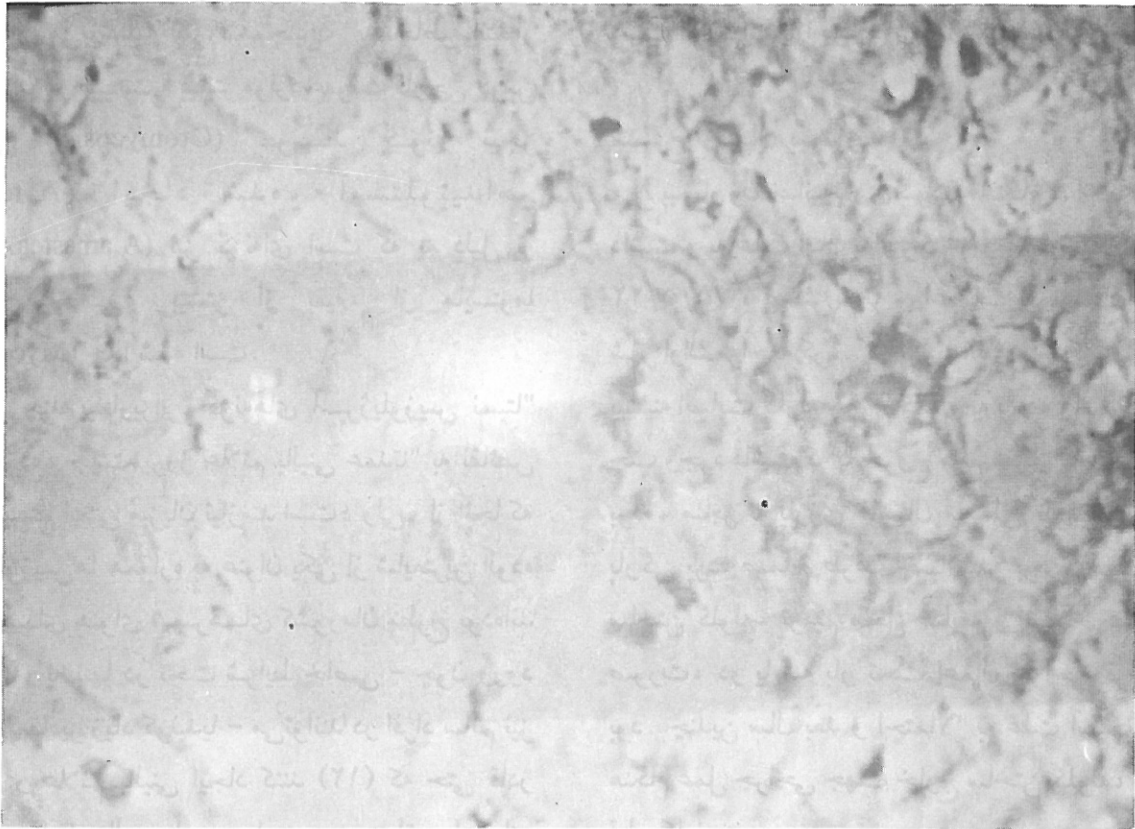
شرح حال بیمار

بیمار زن خانه‌داری بود که هنگام مراجعه ۳۵ سال داشت و به علت ابتلا به سرگیجه و عدم تعادل در تاریخ ۷۵/۵/۲۲ به بخش مغز و اعصاب بیمارستان ولیعصر شهر اراک مراجعه کرد. در پرونده‌های پزشکی قبلی وی، پیشینه اصابت گلوله سلاح کمربند به ناحیه ماستوئید طرف چپ وجود داشت که با خروج مایع مغزی-نخاعی همراه بوده، منجر به پارزی فاسیال محیطی طرف راست، و پارگی پرده صماخ طرف چپ شده بود. جهت خارج ساختن گلوله، ترمیم محل ضایعه و اصلاح عدم تقارن صورت، دو یا سه بار تحت اعمال جراحی قرار گرفته بود. چندین سال بعد و احتمالاً "به علت آسیب وارده، هنگام عمل جراحی جهت خارج ساختن گلوله، به علت قطع کامل عصب صورتی سمت چپ بیمار به فلج کامل سمت چپ صورت دچار می‌شود. بیمار طی سالها اتوره (Otorrhea) چرکی طرف چپ داشته، به طور ناقص درمان می‌شده است. در سال گذشته با تشخیص آبسه مغزی ناحیه مخچه تحت عمل جراحی و تخلیه آبسه قرار گرفت. و در کشت ترشحات خارج شده نیز عامل باکتریائی جدا نشد. وی سابقه سرگیجه و عدم تعادل اخیر را عمدتاً "دو هفته قبل از مراجعه ذکر می‌کرد. در معاینه عمومی قلب، ریتین، شکم و اندامهای بیمار مشکل خاصی مشاهده نشد.

در معاینه عصبی، فلج صورتی طرف چپ مشهود بود. بیمار عدم تعادل به سمت چپ داشت، و هر چند نیستاگموس با *gore* به طرف چپ داشت ولی فوندوسکوپ وی طبیعی بود. گرچه کری کامل در گوش چپ وی مشهود بود ولی پارزی در اندامها دیده نشد. فشارخون $\frac{120}{70}$ ، تعداد ضربان نبض ۸۰ در دقیقه، درجه حرارت هنگام معاینه ۳۷ درجه سانتیگراد و در کلیه

برخوردار می‌باشند (۲). همچنین، به خاطر انتشار وسیعتر آن در طبیعت، بیشتر موارد عفونت قارچی گوش خارجی (Otomycosis) توسط گونه نیجر (*A.niger*) ایجاد شده، آمستلوئیدامی (*A.amesteloidami*) نیز گونه‌ای است که به دلیل نه چندان شاخصی، بیشتر از بقیه، از مایستوما (Mycetoma) جدا شده است.

هر چند بیماریزایی گونه‌های آسپرژیلوزیس نسبتاً ناچیز بوده، جهت بروز علائم بالینی عمدتاً "به نقائص اولیه سیستم ایمنی میزبان نیازمند است؛ ولی، از آنجا که آسپرژیلوزیس‌ها همواره به عنوان یکی از شایعترین آلوده کننده‌های هوای شهرهای کشورمان مطرح بوده‌اند (۹-۱۱)، نه تنها در تحت شرایط خاصی - چون ورود ناگهانی مقادیر زیاد کونیدیا - می‌توانند در افراد سالم نیز بیماری و علائم بالینی ایجاد کنند (۱۲) که حتی قادر هستند هنگام اعمال جراحی، با ورود به مناطق و اعضای بدن که تحت عمل هستند، ضایعات کانونی و کیستیک به وجود آورند که در این حالات سیستم ایمنی بیمار لزوماً دچار نقص عمده‌ای نمی‌باشد (۲). در عین حال هر چند از کشت نمونه‌های بالینی، انجام آزمایشهای سرم‌شناختی و آزمونهای جلدی، می‌توان برای تشخیص بسیاری از عفونتها سود جست، ولی با توجه به ماهیت گنده‌روئی آسپرژیلوس‌ها، احتمال آلودگی محیطهای کشت و نیز تحریکات دائمی و مکرر سیستم‌های ایمنی هومورال و سلولی را در تفسیر نتایج نباید از نظر دور داشت. به همین علت نیز بیشتر قارچ‌شناسان در این مهم اتفاق نظر دارند که مطالعه گسترش یا لام مستقیم و مشاهده حالت میسلالی و تهاجمی قارچهای ساپروفیت چون آسپرژیلوس‌ها در تشخیص این قبیل عفونتها از ویژگی بسیار بالاتری برخوردار است- مگر آنکه به دلائل فیزیوپاتولوژیک و یا عدم امکان نمونه‌گیری، انجام این امر میسر نباشد، که در این صورت جهت تفسیر نتایج به



شکل (۱) میسلیم‌های مشاهده شده در گسترش تهیه گشته از مایع کیست. درشت‌نمایی $\times 1000$ ، رنگ آمیزی: متیلن‌بلو

درشت‌نمائی ۴۰ میکروسکوپ، بود. در کشت قارچی که روی محیط سابورو (Sabouraud) صورت گرفت، یکی از گونه‌های آسپرژیلوس جدا گشت. جهت تأیید تشخیص، مقداری از نمونه‌ها به صورت استریل به همراه تعدادی از لامها به بخش انگل و قارچ‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ و نیز یک نمونه از سرم بیمار در یخدان، به بخش سرولوژی آزمایشگاه قارچ‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران در اسرع وقت ارسال شد. نتایج به دست آمده به شرح زیر است:

- ۱) در گسترش مستقیم میسلیم‌های قارچی مشاهده شد و در کشت وارته‌ای از آسپرژیلوس فلاوس جدا شد.
- ۲) نتیجه آزمایش‌های سرم‌شناختی که به روش معکوس ایمونوالکتروفورز (Counter Immuno Electrophoresis) صورت پذیرفت تنها برای گونه فلاوس و با عیار ۱/۸ مثبت بود، که طبیعی تلقی می‌شد.

بحث

در رابطه با بیمار بالا و نتایج به دست آمده باید به این مهم توجه داشت که هرچند با توجه به ماهیت بیماریزایی ناچیز آسپرژیلوس‌ها بیماری ناشی از آنها را به طور عمده در افرادی مشاهده می‌کنیم که دارای نقایص اولیه سیستم ایمنی هستند؛ ولی، از آنجا که تکثیر قارچ در این بیمار تنها به صورت کانونی صورت گرفته، هیچ نشانه‌ای از حالت تهاجمی آن به اعضای دیگر در دست نبود مسلماً" در مورد وی عاقلانه آن است که ایجاد شدن کیست یاد شده را عمدتاً ناشی از ورود کونیدیای قارچ به هنگام ترومای وارد شده در اثر گلوله و یا در حین یکی از اعمال جراحی قبلی بدانیم.

در عین حال از آنجا که عفونت به صورت کیستی و کانونی یا لوکالیزه بوده و با توجه به این مهم که سیستم

آزمایش‌های متداول سرم‌شناختی، بیوشیمی، C.B.C. و سدیم‌انتاسیون، بجز وجود یک لکوسیتوز متوسط نکته خاصی مشاهده نشد.

در سی‌تی‌اسکن، که با مقاطع Trans-Axial به ضخامت ۱۰ میلی‌متر در موازات تنه (Body) بطن‌های طرفی، و به ضخامت ۵ میلی‌متر در ناحیه پشت فرو- رفتگی (Post Fossa) و بدون تزریق درون سیاهرگی ماده حاجب به عمل آمد. هر چند در فضای بالای چادرینه (Tentorium) مخچه، نیمکره‌های مغز و بطن‌ها طبیعی بودند، ولی در فضای زیر چادرینه، در ناحیه زاویه مخچه‌ای پلی (Cerebellum pontine angle)، و در راس استخوان پتروس (Petros) ضایعه فضاگیر کیستیک، با جدار مشخص مشهود بود که روی مخچه فشار وارد می‌آورد. به علاوه آثار ماستوئیدکتومی در سمت چپ، و تغییرات پس از عمل طبیعی قبلی نیز مشاهده می‌شد.

با توجه به نتایج سی‌تی‌اسکن، بیمار تحت عمل جراحی قرار گرفت. پس از بیهوشی عمومی با یک برش (Incision) به طول پنج سانتیمتر در خلف لاله گوش چپ، در محل نقص قبلی (defect) جمجمه (ماستوئیدکتومی قبلی) سخت شامه (Dura mater) باز شد و حدود ۳۰ میلی‌لیتر چرک سبز رنگ و بدون بو خارج شد که ظاهری رشته‌ای داشت.

به کمک میکروسکوپ، جدار کیست خارج و پس از شستشو، پوست سر (Scalp) ترمیم شد. در عین حال ترشحات خارج شده نیز به آزمایشگاه ارسال شد. هر چند مطالعات باکتریولوژی چرک - که بررسی لام مستقیم و کشت روی محیط‌های هوازی و بیهوازی را شامل می‌شد- منفی بود، ولی در گسترش مستقیم رنگ شده به روش‌های گرام، گیمسا و متیلن‌بلو میسلیم‌های قارچی مشاهده شد. تعداد گویچه‌های سفید مایع خارج شده ۸ الی ۱۰ و تعداد یاخته‌های سرخ آن ۱ الی ۳ در هر شان، با

مغزی عبور نکرده، در موارد عفونتهای منتشره قارچی CNS نیز نیاز به تزریق درون نخاعی آن است که با عوارض زیادی همراه می‌باشد؛ و با توجه به ماهیت کیستیک و کانونی عفونت بیمار یاد شده، به درستی به این نتیجه می‌رسیم که انجام عمل جراحی و تخلیه کامل آبسه یگانه راه درمان این قییل بیماران می‌باشد.

سپاسگزاری

ما وظیفه خود می‌دانیم که از همکاری استاد ارجمند، سرکار خانم دکتر ذینی، استاد قارچ‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، به خاطر همکاری صمیمانه‌شان تقدیر و تشکر کنیم.

اعصاب مرکزی از دسترس سیستم ایمنی بدن خارج می‌باشند، نه تنها عیار طبیعی آزمایش سرم‌شناختی بیمار تفسیر می‌شود، بلکه اصولاً" نیاز به آزمونهای سرم‌شناختی را برای این دسته از بیماران زیر سؤال می‌برد- چرا که اصولاً" عفونتهای CNS را هیچ‌گاه نمی‌توان با آزمایشهای سرم‌شناختی پیگیری کرد، مگر آنکه بجای پادتن‌های سرمی، به دنبال پادگن‌ها (و یا ژن ارگانسیم مهاجم) در مایع نخاعی و یا نمونه تکه برداری باشیم.

نکته آخر آنکه چون در درمان عفونتهای عمومی (سیستمیک) قارچی از داروهایی سود می‌برند که همچون آمفوتریسین - ب (Amphotericin-B) از سد خونی

مراجع

- 1) Rippon, Willard J. Medical Mycology; The Pathogenic Fungi & The Pathogenic Actinomycetes. 3 rd ed, WB Saunders Co, 1988, PP 565-594.
- 2) Reiss Errol. Molecular Immunology of Mycotic and Actinomycotic infections. Elsevier Science Publishing Co. Inc. 1986, PP 278-312.
- ۳) بهواد احمد، رخشان محمد و وصال پروانه. گزارش دو مورد آسپرژیلوزیس مهاجم ریوی در یک خانواده. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال پانزدهم، شماره ۳ و ۴، صص ۵۲-۵۵، سال ۱۳۷۰.
- ۴) توکل پرویز. بررسی عفونتهای قارچی ریه در بخش ریه بیمارستان دکتر شریعتی تهران. پایان نامه تحصیلی شماره ۱۹۷۴ دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، سال ۱۳۷۱.
- ۵) زینی فریده، میکائیلی علی. بیماریهای قارچی سیستمیک در بیماران مشکوک به سل. کنگره سراسری علوم آزمایشگاهی. مشهد، ایران، ۱۳۷۲.
- ۶) زرین معید. بررسی اسپوره‌های قارچی موجود در هوای نقاط آلوده شهر تهران. پایان نامه تحصیلی شماره ۱۹۳۱ دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، سال ۱۳۷۰.
- ۷) کردبچه پیروش، مقدمی مهین، زاهدپورانارکی محمدرضا. گزارش یک مورد آسپرژیلوزیس ریوی. مجله بهداشت ایران، سال شانزدهم، شماره ۱-۴، صص ۷۹-۹۰، سال ۱۳۶۶.
- ۸) کردبچه پیروش، مقدمی مهین. بررسی موارد آسپرژیلوزیس در ایران. کنگره سراسری علوم آزمایشگاهی. مشهد، ایران، ۱۳۷۲.
- ۹) مهد امیرسیدعلی. بررسی اسپرژیلوزیس و آنتی‌بادیهای موجود در سرم افراد مشکوک. پایان نامه تحصیلی شماره ۲۰۶۲ دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، سال ۱۳۷۳.
- ۱۰) میرهندی سیدحسن. جستجوی عفونتهای قارچی ریوی در کارکنان سیلوی تهران و ارتباط آن با قارچهای پراکنده در محیط. پایان نامه تحصیلی شماره ۱۹۳۸ دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، سال ۱۳۷۰.
- ۱۱) میکائیلی علی. جستجوی عفونتهای قارچی در افراد مشکوک به بیماری سل. پایان نامه تحصیلی شماره ۱۹۳۶ دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، سال ۱۳۷۰.

Auto-Immune Addison's Disease Associated with Hyperprolactinemia

Assadian H

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences & Health Services

SUMMARY

Three cases of auto-immune Addison's disease are reported in association with hyperprolactinemia. All of them had galactorrhea. In three cases complete resolution of hyperprolactinemia occurred with

corticosteroid replacement. We suggest that hyperprolactinemia was due to cortisol deficiency operating directly or indirectly at the level of the pituitary.

Review of the aspergillosis and report a case of its central nervous system

Dalvandi M, Moayedi N, Mehbood A

SUMMARY

Because *Aspergillus* SP. are one of the most common airborne fungal contaminants in all parts of the world, the incidence of Aspergillosis is relatively high, but will not be diagnosed in some cases. In this

survey we decided to review the importance of Aspergillosis and also to report a case of its Central Nervous system involvement in a patient without Immunodeficiency.