

## بررسی موارد بیماری

## CASE REPORTS

# دو مورد آسپرژیلوز مهاجم ریوی در یک خانواده ایرانی

دکتر احمد به‌واد\*، دکتر محمد رخشان\*\*، دکتر پروانه وصال\*\*\*، دکتر خالقی\*\*\*\*

### مقدمه

آسپرژیلوزیس یک بیماری عفونی است که در اثر ده گونه از سیصد نوع قارچ فرصت طلب به نام آسپرژیلوس ایجاد می‌شود، که عبارتند از: فلاووس (Flavus)، فومیگاتوس (Fumigatus)، نیجر (Niger)، اونکوس (Uncus)، ترئوس (Terreus)، سیدور (Sydour)، گلاکوس (Glaucaus)، نیدولانس (Nidulans)، کلاوتوس (Clavatus)، و نوئوس (Neveus). جایگاه طبیعی آن، خاک و مواد گیاهی در حال پوسیدگی و فساد است و در محیط زیست انسانی به فراوانی یافت می‌شود. در مواردی که قارچ رشد می‌کند رشته‌های شفاف به قطر ۲۵-۴۵ میکرون ایجاد کرده که توسط تیغه‌های میانی متعددی به حجره‌ها یا سلولهایی - که به دنبال هم قرار گرفته‌اند - تقسیم می‌شوند. شاخه‌های جانبی با زاویه ۴۵ درجه ایجاد می‌گردد که این خاصیت، بویژه در قارچ مهاجم به بافت، بسیار مهم است. کونیدیای آن معمولاً روی ساختمان اختصاصی و برآمدگی رزیکول مانند به مقدار زیاد ایجاد می‌شود که توسط جریان هوا در محیط پخش می‌شوند و

می‌توانند در سطح بدن و بخصوص در نایژه‌ها و ریه جایگزین شده و در خلط یافت گردند. جایگزینی ریوی آن سه تابلوی بالینی مختلف به وجود می‌آورد که عبارتند از:

(۱) نوع مهاجمی فراگیر؛ (۲) نوع غیر مهاجمی؛ و (۳) نوع آلرژیک برنشی ریوی.

در بروز برخی از این حالات علل مساعدکننده قبلی از قبیل نقص تشریحی، اختلالات ایمنی، بیماریهای همراه و بدخیمیها مؤثر شناخته شده‌اند.

بیماران مورد نظر خواهر و برادر ۳ و ۵ ساله می‌باشند. درگیری هر دو از نوع مهاجمی و فراگیر ریوی است. مورد اول به‌طور مفصل و مورد دوم به اجمال توضیح داده می‌شود.

### مورد اول

دختر بچه سه ساله (م.ش.) اهل و ساکن کاشان، دهکده ابوزند آباد، پدر کشاورز، مادر خانه‌دار که به علت تب و سرفه در تاریخ ۶۷/۱۱/۸ در بخش کودکان بستری گردید. بنابه اظهار والدین کودک تا دو ماه قبل حالش خوب بوده و از آن پس تبهای متناوب عارض می‌شود که در هنگام مراجعه به بیمارستان نیز ادامه داشت. از یک ماه پیش نیز هنگام دفع ادرار دچار ناراحتیهایی به صورت بند آمدن و سوزش همراه با تورم دست و پا گردیده بود. پس از مراجعه به پزشک در کاشان تحت درمان با

\*استاد بیماریهای کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*دانشیار بخش آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\*استادیار بخش آسیب شناسی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

\*\*\*\*متخصص بیماریهای کودکان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

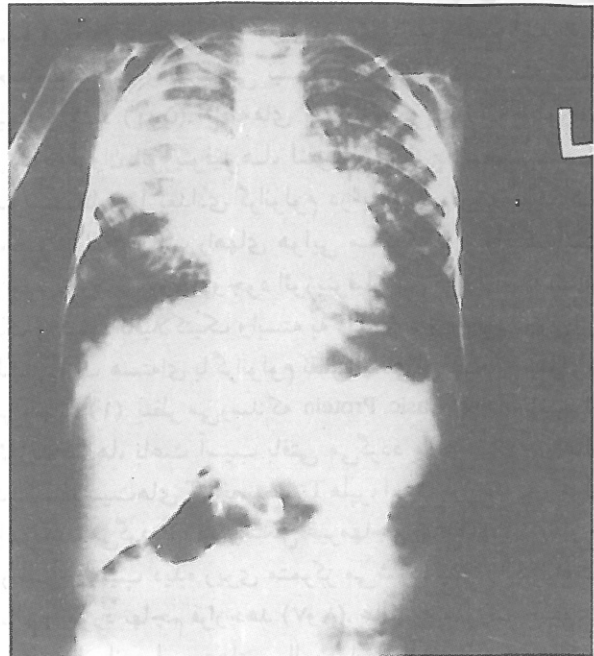
عارض می شده است. پس از شروع سرفه اشتها کاهش می یابد و بیمار لاغر می شود. از دو روز قبل، تورم اندامها کاهش پیدا می کند. بیمار خلط و تنگی نفس ندارد. سابقه تورم دست، پا و صورت را در سال قبل نیز ذکر می کند که با تشخیص عفونت کلیه سه روز در بیمارستان کاشان بستری و تحت درمان قرار می گیرد.

**معاینات.** درجه حرارت ۳۷/۵، نبض ۱۵۶ در دقیقه، تنفس ۴۰ در دقیقه، وزن ۱۰ کیلو گرم، قد ۸۰ سانتیمتر، دور سر ۴۷ سانتیمتر. در معاینه، کودکی است نسبتاً لاغر ولی هوشیار، سروصورت طبیعی، صلیبه چشم کمی زرد و گردن نرم و صداها ریوی بخوبی شنیده می شود. رال و سوفل توبر شنیده نشد و سمع قلب نیز طبیعی بود. در معاینه شکم، کبد ۴ سانتیمتر زیر لبه دنده و حد فوقانی آن در پنجمین فضای بین دنده ای لمس می شد. در پوست، خونریزی یا نشانه غیرعادی مشاهده نشد. توان عضلات کم شده اما رفلکسها طبیعی بودند.

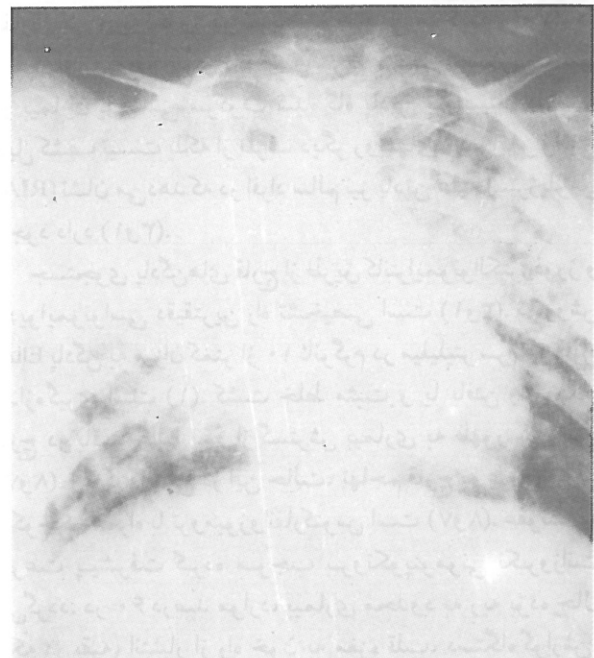
در پرتونگاری از ریه تصاویر گرانولوفولیکولر پراکنده بچشم می خورد و سایه قلب طبیعی بود (شکل ۱ و ۲). در معاینه ای که شش روز بعد به عمل آمد حال عمومی بشدت وخیم شده بود: بی حالی مفرط، دیسترس تنفسی شدید، تیراژ فوق و تحت دنده ای و ضربان ژوگولر به وضوح مشاهده می شد. در سمع هر دو ریه رالهای کریپتان فراوان وجود داشت.

**امتحانات آزمایشگاهی.** نتایج آخرین آزمونها به شرح زیر بود: گویچه های سفید ۲۱۶۰۰، سگماتته ۸۸ درصد، متامیلوسیت و بانده ۷ درصد و لنفوسیت ۵ درصد. پلاکت طبیعی و سدیمانتاسیون ۱۳ میلیمتر در ساعت. قند، اوره، کراتینین، سدیم و پتاسیم طبیعی. بیلروبین ۵/۵ میلیگرم درصد (۳/۴ مستقیم و ۲/۱ غیرمستقیم) و  $SGOT = ۸۰$  و  $SGPT = ۳۵$ . در آزمونهای مکرر گازهای خون pH خون با افزایش تدریجی بیکربنات در حد طبیعی نگاهداشته شد. کشت خون و ادرار منفی، امتحان کامل ادرار طبیعی، تست مانتو منفی. در امتحان شیره معده باسیل اسیدفست مشاهده نگردید. همچنین در ترشحات ریه نیز - که به انستیتو پاستور فرستاده شده بود - باسیل اسیدفست و یا قارچ مشهود نبود. تکه برداری کبد نیز از نظر وجود گرانولوم منفی گزارش گردید.

نتیجه بررسی لنفوسیت های B و T همچنین ایمونوگلوبولین ها که جواب آن پس از فوت بیمار به دست آمد، طبیعی بود. با توجه به علائم بالینی و پرتوشناختی در ابتدای امر گرانول سلی ریه مطرح و بیمار تحت درمان با ایزونیازید، استرپتوماکسین و ریفامپین قرار گرفت ولی پنج روز به علت زردی، ریفامپین به اتامبوتول تبدیل گردید. در معایناتی که در



۶۷/۱۱/۸ -



۶۷/۱۱/۲۵

شکلای (۲ و ۱) تصاویر گرانولوفولیکولر منتشر در هر دو ریه

داروهای مختلف، از جمله ده عدد آمپول کانامایسین قرار گرفته بود. از تجویز داروهای دیگر اطلاعی در دست نیست. از دو هفته قبل، سرفه نیز به علائم بیماری اضافه شده که بیشتر صبحها

(Bronchopulmonary Aspergillosis) آن، به هاگهای استنشاق شده و یا به قارچهایی که در مسیر نایژه‌ها جمع آمده‌اند حساسیت دارد و احتیاجی نیست که عارضه‌ای زمینه ساز بیماری شود (۵۱). یافته‌های میکروسکوپی به صورت ارتشاح فراوان ائوزینوفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، پلاسموسیت‌ها، منوسیت‌ها و با تعدادی گرانولوم در پارانشیم ریه بوده که بخصوص در اطراف راههای هوایی متمرکزند و واسکولیت وجود ندارد (۸۷، ۱). وجود ائوزینوفیل‌های فراوان حکایت از یک واکنش آنافیلاکتیک وابسته به IgE دارد و وجود سلولهای التهابی تک هسته‌ای با گرانولوم نقش ایمنی وابسته به سلول را می‌رساند (۱). بنظر می‌رسد که Major Basic Protein ناشی از ائوزینوفیل‌ها، باعث آسیب بافتی می‌گردد و به دنبال آن فعال شدن لنفوسیت‌های T بخصوص T هلیپر، ایمنی وابسته به سلول را موجب می‌گردد (۱). در شکل غیرمهاجم Aspergilloma قارچ در نسوج آسیب دیده ریوی متمرکز می‌شود، بدون آنکه بافت سالم را مورد تهاجم قرار دهد (۸۷). غالباً به صورت حفره‌ای است مملو از میلیسوم‌های سالم و استحاله یافته قارچ که واکنشهای التهابی شدید ندارد. حفره ایجاد شده بعلت بیماریهای دیگر از جمله برنشیکتازی سل، فیبروزکیستی (Cystic Fibrosis)، انفارکتوس و یا نکروز در ثنوپلاسم حاصل می‌گردد (۷۴). در اسپرژیلوز مهاجم ریوی تشخیص سریع مشکل است زیرا نه تنها در بیماران با ایمنی سرکوب شده گاه پادتن پرسپیستان در سرم قابل کشف نیست بلکه از طرف دیگر روشهای رادیوایمونواسی (RIA) نشان می‌دهد که در افراد سالم نیز پادتن علیه اسپرژیلوس وجود دارد (۳۱).

جستجوی پادگن‌های قارچ از طریق کانترایمونوالکتروفورز و رادیوایمونواسی دقیقترین راه تشخیصی است (۳۱). در روش Eliza پادگن به میزان کمتر از ۱۰ نانوگرم در میلیلیتر سرم نیز قابل اندازه‌گیری است (۱). کشت خلط مثبت و یا یافتن رشته‌های قارچ در بافت غالباً پس از گسترش بیماری به ظهور می‌رسند (۸۷). ویژگی اصلی در این حالت، تهاجم قارچ به عروق بزرگ و کوچک همراه با ترومبوز و انفارکتوس است (۸۷). عفونت به سرعت پیشرفت کرده موجب برونکوپنومونی نکروزانت می‌گردد. در ۶۰ درصد موارد، بیماری محدود به ریه بوده حال آنکه در بقیه، انتشار از راه خون به مغز، قلب، دستگاه گوارش، کلیه‌ها، تیروئید، پوست و سایر نواحی صورت می‌گیرد (۳۱). قارچ را تقریباً هیچگاه نمی‌توان در خون یافت (۸۱).

بروز اسپرژیلوز ناگهانی در شخص سالم آن چنان عجیب می‌نماید که برخی از دست‌اندرکاران این حالت را اسپرژیلوز اولیه نام نهاده‌اند. در بیمار ما نیز بیماری ضعیف‌کننده و زمینه‌ای وجود نداشت. جالب آنکه برادر ۵ ساله بیمار با تابلوی تنگی

تاریخ ۶۷/۱۱/۱۱ و ۶۷/۱۱/۱۵ به عمل آمد در کلیشه پرتونگاری هیچ‌گونه تغییری دیده نشد و بدین لحاظ مسئله عفونتهای قارچی بویژه هیستوپلاسموزیس و اسپرژیلوزیس مطرح شد. در آزمایشهای سرولوژیکی دوباند پادتن ویژه اسپرژیلوس فومیگاتوس گزارش شد. بیمار علاوه بر داروهای ضد سلی به مدت هشت روز با آمپول آمفوتریسین ۰/۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن - به صورت درون سیاهرگی تحت مداوا قرار گرفت. با این وجود، حال عمومی وی رو به وخامت گرایید، تنگی نفس و بی‌حالی شدت یافت و در پرتونگاری، ضایعات، گسترش بیشتری یافت. در دهان و گوشه لب نیز زخمهایی ظاهر گردید. در چند روز آخر به علت تنگی نفس شدید و سیانوز، اکسیژن (به میزان دو لیتر در دقیقه) همراه با تغذیه داخل وریدی و تجویز بی‌کربنات تجویز شد. ۲/۵ گرم گاماگلوبولین وریدی تزریق شد. هیدروکورتیزون، پلاکت و خون نیز به بیمار داده شد. گلوکوکورטיکولین نیز به برنامه دارویی اضافه گردید. به رغم کلیه تدابیر درمانی، بیمار پس از ۲۷ روز بستری شدن در بیمارستان درگذشت. در نمونه‌هایی که پس از مرگ از ریه به دست آمد جوانه‌های اسپرژیلوس به طور فراوان در سراسر ریه همراه با واکنش التهابی مشاهده شد. در کالبدگشایی (نکروپسی) کبد ضایعه خاصی دیده نشد.

**مورد دوم.** برادر ۵ ساله بیمار اول با همان تابلو، یعنی تنگی نفس، تب و سرفه مراجعه نمود و پرتونگاری ریتین تصاویری نظیر خواهرش را نشان داد، و آزمونهای سرولوژیکی از نظر پادتن اسپرژیلوس فومیگاتوس مثبت بود. به علت فوت فرزند اول، والدین حاضر نشدند که پسرشان در بخش کودکان بستری شود و از امتحان سرولوژیکی اسپرژیلوس در خون نیز امتناع ورزیدند.

### بحث و نتیجه‌گیری

گونه‌های مختلف اسپرژیلوس در افراد مستعد دومین علت شایع عفونتهای قارچی ریه بشمار می‌رود. میزان شیوع آن با کنترل عفونتهای باکتریایی رو به افزایش است. استنشاق هاگهای قارچ موجب عفونت می‌گردد. هاگها به اندازه کافی کوچک هستند که به آلرژن‌ها برسند و چون درجه حرارت بدن نیز برای زندگی آنها مناسب است تشکیل میسلیموم می‌دهند. درشتخوارهای آلرژیک و نوتروفیلها در دفاع اولیه نقش بسزایی دارند. درشتخوارها (ماکروفازها) که مسؤول نابود کردن هاگها و نوتروفیل‌ها هستند به میسلیموم حمله می‌نمایند (۸). این بیماری در بیمارستانهایی که امکان آلودگی محیط بوسیله هاگ قارچ وجود داشته باشد، شایعتر است.

شکل برونکوپولمونری آلرژیک (Allergic)

## مراجع

- 1) Slavin R G et al: Pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clinic Immunol 81:718-724, 1988
- 2) Thomas F et al: Effects of immunosuppression and amphotericin B on aspergillus antigenemia. Journal of infectious disease 158:415-421, 1988
- 3) Greenberger P A et al: Analysis of broncho-alveolar lavage in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergic Clinic Immunol 82:164-169, 1988
- 4) Zeaske R et al: Immune responses to aspergillus in cystic fibrosis. J Allergic Clinic Immunol 82:73-77, 1988
- 5) Speek W T: Aspergillosis. Nelson textbook of pediatrics, WB Saunders 1987, PP 718-719
- 6) Pearlman D S: Bronchopulmonary aspergillosis. Immunologic Disorders of infant and children. WB Saunders, 1980, P 466
- 7) Brancis W, Chandler J, Watts C: Mycotic, Actinomycotic infections. Anderson Pathology. John Kissene. Mosby 1990, PP 407-410
- 8) Charles C: Infectious diseases. Cecil textbook of medicine. WB Saunders 1988, PP 1850-1851
- 9) Wittner M: Aspergillosis. Abraham A Rudolph (ed). Pediatrics 1987, PP 625-626
- 10) Funei BM, Reppon JW: Medical Mycology. Saunders 1982, PP 565-591

(۱۱) شادزی، شهلا: قارچ‌شناسی پزشکی، ۱۳۶۷، صص

۳۰۷-۲۹۵

نفس، تب و سرفه مراجعه کرد و پرتونگاری از ششها تصاویری نظیر خواهرش را نشان داد. در پیشینه او نیز بیماری دیگری ذکر نشد و امتحان سرولوژیک از نظر پادتن اسپرزیلوس فومیگاتوس مثبت بود.

ضایعات ریوی با منظره گرانولوفولیکولر گرچه بیش از هر بیماری دیگر - بویژه در مملکت ما - بیماری سل را مطرح می‌سازد اما می‌بایست میکوزها در درجه بعد مدنظر باشند. چنانچه درمان ضد سل هیچگونه آثار بهبودی در بیمار بوجود نیاورد انجام آزمونهای سرولوژیک، از نظر بیماریهای قارچی الزامی است. پادتن در سرم و شناسایی پادگن‌های قارچ، همچنین جداسازی قارچ از ریه از عوامل تشخیص بوده و ارزش تستهای جلدی را به نحو چشمگیری تحت الشعاع قرار داده‌اند. در بیمار دوم عدم پاسخ نسبت به داروهای ضد سل و مثبت شدن پادتن پرسپیتان اختصاصی قارچ در سرم، اسپرزیلوژ را مطرح کرد و درمان شروع گردید. کشف فیلامانهای نسبتاً فراوان در نمونه کالبدگشایی ریه، تشخیص را مسجل کرد.

## Two cases of invasive pulmonary aspergillosis in an Iranian Family

Behvd A, Rakhshan M, Vesal P, Khaleghi

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

### SUMMARY

Aspergillosis is an infectious disease caused by genus aspergillus species. Aspergilli are abundant in the environment, they live in soil as saprophyte deriving nutrient, from dead plants and animal matters. The genus aspergillus is characterized by the formation of distinctive conidiophores giving rise to conidias which can spread by air and are able to reside on the body surface specially into respiratory tracts producing 3 distinct pulmonary clinical features, invasive pulmonary aspergillosis, non invasive pulmonary aspergillosis and allergic broncho-pulmonary aspergillosis.

We presented in this article a 3 year-old girl who was

admitted to pediatric department of Loghman -e- Hakim hospital for fever and cough of 2 weeks duration. Admission diagnosis was pulmonary tuberculosis considering folliculo-granular aspect of the lungs on X-ray and other contributory clinical findings. Failure to respond to anti T.B medication specially lung mycosis which was confirmed by serologic studies and lung biopsy. Patient's brother was shortly after admitted to hospital with similar clinical and laboratory findings. Unfortunately, anti mycotic medicines associated with other antibiotics and supportive cares were of no benefit for both patients and progressively deteriorating condition was beyond salvation.

## IMMUNOTHERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS (MS)

Eetemadi MM

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

### Summary

The immunosuppressive agent has changed the clinical course of MS. Mostly, this agent, like cyclophosphamide cyclosporine A., and X-Ray of the lymphoid organ, has a lot of side effects. It should only be used in the most severe form of MS among immunosuppressive agents, Azathioprin has been used most frequently in spite of the fact that it is not very effective compared with other immunosuppressive agents. The new treatment toll for MS

is interferon and copolymer - I. Monoclonal antibody is a new hope, but it is under investigation. We need to have a five - year clinical trial in order to establish whether or not it is an effective treatment. Corticotherapy is more effective and the duration of acute attack is shorter when the patient is on steroids. Also, clinical manifestation is less, but does have a preventive effect.