

## بررسی عفونت‌های قارچی تنفسی در نمونه‌های ارسالی

### به انستیتو پاستور ایران در سالهای ۸۰-۱۳۷۳

شهیندخت بصیری جهرمی، دکتر علی اصغر خاکسار\*

\* بخش قارچ شناسی، انستیتو پاستور ایران

#### چکیده

**سابقه و هدف:** به موازات افزایش بیماران دچار نقص ایمنی، عفونت‌های قارچی ریوی نیز افزایش یافته است. در این مطالعه که در مدت هشت سال از سال ۱۳۷۳ تا سال ۱۳۸۰ در تهران صورت گرفت، تعداد ۳۴۷ بیمار شامل ۱۵۵ زن و ۱۹۲ مرد که مشکوک به بیماریهای ریوی قارچی و یا دارای علائم عفونت ریوی یا سینوس بوده‌اند، مورد مطالعه قرار گرفتند.

**مواد و روشها:** نمونه‌های مورد بررسی شامل برونشیتال آلونولار لاواژ، برونشیتال براشینگ، نمونه‌های بیوپسی از قفسه سینه، ریه و سینوس‌ها بود. تشخیص بر اساس مشاهده عناصر قارچی در آزمایش مستقیم و کشت صورت گرفت.

**یافته‌ها:** از ۳۴۷ مورد مشکوک به عفونت قارچی ریه و سینوس، در ۱۲۷ مورد عفونت قارچی به وسیله آزمایش کلینیکی تأیید گردید. بیماران شامل ۷۹ مرد و ۴۸ زن بودند که در گروه سنی ۱۲ الی ۸۶ سال قرار داشتند. در این بررسی ۵۴/۳٪ از قارچها در بیمارانی مشاهده گردید که دارای حداقل یک فاکتور زمینه‌ای یا بیماری همراه برای بروز بیماری ریوی قارچی بودند. ارگانیس‌های جدا شده از نمونه‌های ریوی شامل: کاندیدا آلبیکانس، گونه‌های کاندیدا، اسپرژیلوس فومیگاتوس، اسپرژیلوس فلاووس، اسپرژیلوس نایجر، گونه‌های اسپرژیلوس، فوزاریوم، کلادوسپوریوم باتتیانوم، سودو آلتیریا بوئیدی و گونه‌های اکتینومایسیس بود.

**نتیجه گیری:** کنترل اسپوره‌های موجود در محیط در پیشگیری از عفونت‌های بیمارستانی مؤثر است. استفاده از فیلترهای قوی هوا در قسمتهایی از بیمارستان که بیماران گرانولوسیتوپنیک نگهداری می‌شوند، ضروری می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** عفونت‌های قارچی، بیماریهای ریوی.

#### مقدمه

گروه دوم قارچها که شامل قارچهای فرصت طلب می‌باشند مثل بعضی از گونه‌های اسپرژیلوس و گونه‌های کاندیدا و موکورالها در بیمارانی که سیستم ایمنی تضعیف شده دارند و یا دارای بیماری زمینه‌ای سیستمیک یا بیماری ریوی هستند، ایجاد بیماری می‌کنند. این قارچها ممکن است به صورت ساپروفیتی ظاهر شوند که مایستوما نامیده می‌شوند و یا ارگانیس‌م به بافت مهاجم نموده و باعث تخریب بافت شوند. بعضی از قارچها می‌توانند ایجاد واکنش ازدیاد حساسیت نمایند و بالاخره تنفس مقداری از توده قارچی می‌تواند باعث ایجاد یک واکنش غیر آلرژیک سمی ریوی شود، مانند میکوتوکسیکوز ریوی. این عارضه در کارگرانی که در سیلوها

قارچها با مکانیسمهای متعدد می‌توانند عامل عفونت‌های ریوی در انسان شوند (۱). بعضی ارگانیس‌م‌ها مانند هیستوپلازما کپسولاتم<sup>۱</sup>، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس<sup>۲</sup> و بلاستومیسیس درمانتیدیس<sup>۳</sup> پاتوزن اولیه هستند که در افراد سالم می‌توانند ایجاد عفونت کنند (۲). این قارچها در مناطق جغرافیایی خاصی یافت می‌شوند و معمولاً ایجاد عفونت ملایم یا تحت بالینی می‌کنند. بیماری اولیه حاد یا مزمن ریوی با یا بدون انتشار سیستمیک گاهی می‌تواند باعث مرگ شود.

<sup>1</sup> Histoplasma capsulatum

<sup>2</sup> Coccidioides immitis

<sup>3</sup> Blastomyces dermatitidis

کار می‌کنند و در معرض مقدار زیادی قارچ هستند، گزارش شده است (۱).

قارچ‌شناسی تنها زمانی صورت می‌گرفت که در آزمایش مستقیم مثبت بوده و در کشت در بیش از ۳ محیط کشت از یک نوع قارچ رشد کرده باشد.

## مواد و روشها

در بررسی حاضر ۳۴۷ بیمار شامل ۱۵۵ زن و ۱۹۲ مرد در مدت ۸ سال، از فروردین ۱۳۷۳ لغایت اسفند ۱۳۸۰ مورد مطالعه قرار گرفتند. محدوده سنی بیماران از ۱۴ ماه تا ۹۰ سال بود. تمامی این افراد دارای بیماری ریوی یا علایم بالینی عفونت ریوی یا عفونت سینوس بودند.

نمونه‌های مورد آزمایش شامل بیوپسی از توراکس، ریه یا سینوسها، مواد حاصل از شستشوی برونش، برونکوآلوئولار لواز<sup>۴</sup> (BAL) و مواد حاصل از شستشوی سینوس و خلط بود. خلط به وسیله پانکراتین ۵٪/۰/۵ هموزن گردیده و مورد آزمایش قرار می‌گرفت. آزمایش انجام شده روی نمونه‌های بالینی شامل آزمایش مستقیم و کشت بود. آزمایش مستقیم به وسیله هیدروکسید پتاسیم ۱۰٪ و رنگ‌آمیزی انجام می‌گرفت. رنگ‌آمیزی‌های انجام شده روی نمونه‌های بالینی شامل هماتوکسیلین و ائوزین، پرئودیک اسید شیف<sup>۵</sup>، گوموری متنامین سیلور<sup>۶</sup>، گرم و اسید فاست (کاینیون)<sup>۷</sup> بود. کشت نمونه‌ها بر روی دو سری محیط‌های سابورد کستروز آگار<sup>۸</sup> (SDA) همراه با کلرامفنیکل (۵۰ mg/lit)، بلاد آگار<sup>۹</sup>، برین هارت اینفیوژن آگار<sup>۱۰</sup> (BHI) انجام می‌گرفت. یک سری از محیطها در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد (دمای آزمایشگاه) و سری دیگر در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد جهت رشد قارچهای دیمورفیک نگهداری می‌گردید. کشتها به طور مرتب از نظر رشد قارچها به مدت ۶ هفته مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت رشد قارچهای مخمری برای تشخیص کاندیدا آلبیکانس از سایر مخمرها از روش ایجاد لوله زایا یا پدیده RB (Reynols-Braude) با استفاده از سرم و نگهداری در ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت دو ساعت استفاده می‌شد. کاندیدا تروپیکالیس<sup>۱۱</sup> نیز در واکنش RB قادر به ایجاد لوله زایا می‌باشد. اما لوله زایای کاندیدا تروپیکالیس کوچک‌تر از کاندیدا آلبیکانس می‌باشد (۳). در مورد رشد قارچهای ساپروفیت مانند آسپرژیلوس و فوزاریوم، گزارش مثبت

## یافته‌ها

از ۳۴۷ مورد نمونه بالینی ریوی و سینوس مشکوک به عفونت قارچی، در ۱۲۷ مورد تشخیص کلینیکی به وسیله روشهای آزمایشگاهی به تایید رسید. بیماران شامل ۷۹ مرد و ۴۸ زن بودند که در گروه سنی ۱۲ تا ۸۶ سال قرار داشتند. جدول شماره ۱ قارچهای جدا شده از دستگاه تنفسی را نشان می‌دهد. ۵۴/۳٪ عفونتهای قارچی در بیماران اتفاق افتاد که دارای حداقل یک بیماری همراه یا بیماری زمینه‌ای برای بروز بیماری قارچی بوده‌اند.

جدول ۱- ارگانیسیمهای جدا شده از دستگاه تنفسی

| نوع ارگانیسیم                  | موارد جدا شده از |                    | مجموع (درصد) |
|--------------------------------|------------------|--------------------|--------------|
|                                | سینوسها          | دستگاه تنفس تحتانی |              |
| <i>Candida albicans</i>        | ۳                | ۴۷                 | ۵۰ (۳۹/۴)    |
| <i>Candida spp.</i>            | ۲                | ۴۳                 | ۴۵ (۳۵/۳)    |
| <i>Aspergillus niger</i>       | ۱                | ۲                  | ۳ (۲/۴)      |
| <i>A. fumigatus</i>            | ۱                | ۸                  | ۹ (۷/۱)      |
| <i>A. flavus</i>               | ۳                | ۴                  | ۷ (۵/۵)      |
| <i>Aspergillus spp.</i>        | -                | ۳                  | ۳ (۲/۴)      |
| <i>Fusarium spp.</i>           | -                | ۲                  | ۲ (۱/۶)      |
| <i>Rhizopus spp.</i>           | -                | ۱                  | ۱ (۰/۸)      |
| <i>Cladosporium bantianum</i>  | ۱                | ۱                  | ۲ (۱/۶)      |
| <i>Pseudallescheria boydii</i> | ۱                | -                  | ۱ (۰/۸)      |
| <i>Actinomyces spp.</i>        | ۳                | ۱                  | ۴ (۳/۱)      |
| مجموع                          | ۱۵               | ۱۱۲                | ۱۲۷ (۱۰۰)    |

مهمترین فاکتورهای زمینه‌ای بروز عفونت قارچی در بیماران مورد مطالعه عبارت بودند از: بدخیمی‌های خونی (۲۱/۷٪)، دیابت ملیتوس (۱۵/۹٪)، پیوند کلیه و نارسایی کلیوی (۱۵/۹٪)، بیماریهای اتوایمون (سیستمیک لوپوس اریتماتوز، روماتوئید آرتريت و وگنرگرانولوماتوزیس) (۱۴/۴٪)، سل (۸/۷٪)، بیماری گرانولوماتوز مزمن (۴/۴٪)، کم‌خونی فقر آهن (۱/۵٪)، شیمی درمانی (۷/۳٪)، درمان با آنتی‌بیوتیکها و کورتیکواستروئیدها (۱/۵٪)، نارسایی ریوی و قلبی، جراحی‌های وسیع و آسم (هر یک ۲/۹٪).

<sup>4</sup> Bronchoalveolar lavage

<sup>5</sup> Periodic acid-Schiff (PAS)

<sup>6</sup> Gomori's methenamine silver

<sup>7</sup> Kinyoun

<sup>8</sup> Sabouraud's dextrose agar

<sup>9</sup> Blood agar

<sup>10</sup> Brain-heart infusion agar

<sup>11</sup> *Candida tropicalis* (castelani)

## بحث

عفونتهای قارچی دستگاه تنفسی مهمترین عامل مرگ و میر در بیماران ایمنوساپرس است. این موضوع در افراد تحت درمان سیتوتوکسیکها یا رادیوتراپی برای درمان بیماریهای نئوپلاستیک، بیماران تحت پیوند مغز استخوان و یا پیوند عضو و یا در بیماران مبتلا به نقص ایمنی اکتسابی مصداق بیشتری دارد (۲).

در این مطالعه شایعترین قارچ جدا شده از دستگاه تنفس گونه‌های کاندیدا بود (۷۴/۷٪). کاندیدایازیس ریوی ممکن است به صورت یک برونکوپنومونی اولیه یا به صورت ثانویه در اثر انتشار خونی ایجاد شده باشد (۴،۵). برونکوپنومونی اولیه کاندیدائی ممکن است در بیمارانی که در اثر داشتن تومورها شدیداً تضعیف شده‌اند، بیماران نوتروپنیک تحت شیمی درمانی وسیع و نوزادان با وزن خیلی پائین ایجاد شود.

آسپیراسیون ترشحات عفونی دهان در برونشها و گسترش آن در پارانشیم ریوی عامل اصلی انتقال در برونکوپنومونی کاندیدایی می‌باشد. کاندیدایازیس ریوی ثانویه که از طریق خون انتشار می‌یابد یک عفونت شایع ریوی در بیماران نوتروپنیک با عفونت منتشر می‌باشد.

دومین قارچ شایع که در این مطالعه جدا شد آسپرژیلوس (۱۷/۳٪) بود. افزایش بروز آسپرژیلوزیس مهاجم ریوی در بیماران ایمنوساپرس گزارش شده است (۸-۶). آسپرژیلوزیس از موارد شایع در بیماران ریوی است و به اشکال مختلفی ظاهر می‌نماید. در ایران، اولین بار در سال ۱۳۵۳ باجغلی و اشرفی یک مورد آسپرژیلومای لوب فوقانی ریه راست را که در اثر آسپرژیلوس فومیگاتوس ایجاد شده بود، گزارش کردند (۹). گرانولوسیت‌ها همراه با ماکروفاژهای پوست نقش اختصاصی در دفاع بدن در مقابل آسپرژیلوزیس مهاجم دارند و عامل مهم دفاع سلولی علیه این ارگانیسیم می‌باشند (۱۰-۱۲).

از بین سایر قارچهای جدا شده در این بررسی می‌توان به فوزاریوم که یک مورد آن در یک نوجوان ۱۴ ساله مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن و دیگری در یک خانم ۲۸ ساله مبتلا به لوسمی لنفوئیدی حاد اتفاق افتاده بود، اشاره کرد. عفونتهای مهاجم ناشی از فوزاریوم معمولاً در بیماران گرانولوسیتوپنیک ایجاد می‌شود که ممکن است با انفیلتراسیون ریوی، ضایعات جلدی و سینوزیت همراه باشد (۱۳). فوزاریوزیس اغلب در بیماران ایمنوساپرس روی می‌دهد (۱۴). بیماران مبتلا به گرانولوماتوز مزمن قادر به ایجاد انفجار

تنفسی سلولی<sup>۱۲</sup> بعد از تحریک نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها و بالاخره کشتن میکروارگانیسیمها نمی‌باشند (۱۵). در این مبتلایان تولید هیدروژن پراکسیداز توسط لوکوسیتها شدیداً کاهش می‌یابد که می‌تواند زمینه‌ساز ایجاد عفونتهای قارچی نظیر آسپرژیلوزیس و فوزاریوزیس گردد.

در این بررسی ما برای اولین بار در ایران کلادوسپوریوم بانتیانوم<sup>۱۳</sup> را در نمونه بیوپسی از سینوسهای پارانازال و بیوپسی از دیواره قفسه سینه از یک مرد ۱۸ ساله جدا نمودیم. بیماری زمینه‌ای برای ابتلا به عفونت قارچی بیماری گرانولوماتوز و گنر بود. سندرم و گنر یک بیماری غیرشایع و نسبتاً کهنه می‌باشد. مشخصه این بیماری واسکولیت نکروزه موضعی است که دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی، پوست، مفاصل و کلیه‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. عامل آن ناشناخته می‌باشد، اما ممکن است عامل آن یک پاسخ اتوایمیون غیرمعمول باشد.

رایزوپوس<sup>۱۴</sup> قارچ دیگری است که در این بررسی از یک بیمار مذکر ۵۸ ساله مبتلا به لوسمی لنفوئیدی مزمن جدا گردید. زایگومیکوزیس ریوی اغلب در بیماران گرانولوسیتوپنیک و بیماران تحت درمان با کورتیکوستروئید روی می‌دهد. شایعترین محل درگیر در بیماران ایمنوساپرس، پوست و ریه می‌باشد.

در این بررسی از نمونه سینوس یک خانم ۴۸ ساله بدون هیچ بیماری زمینه‌ای *Pseudallescheria boydii* جدا نمودیم. عفونتهای سینوسهای پارانازال ناشی از این ارگانیسیم برای اولین بار در ایران گزارش شده است.

گونه‌های اکتینومایست‌ها به میزان ۳/۱٪ در این بررسی جدا گردید. هر چند اکتینومایست‌ها اکنون در شاخه باکتریها طبقه‌بندی می‌شوند، اما چون از نظر خصوصیات کلینیکی و پاتوژنیکی شبیه به قارچها هستند، می‌توانند همراه با قارچهای حقیقی مورد بررسی قرار گیرند.

کنترل اسپوره‌های موجود در محیط می‌تواند نقش مهم در پیشگیری از وقوع آسپرژیلوزیس بیمارستانی داشته باشد. سیستم تهویه هوا بایستی دارای اخطاردهنده میکروبیولوژیکی بخصوص در زمانی که تعمیر می‌شود یا بدکار می‌کند، باشد.

در قسمتهایی از بیمارستان که بیماران گرانولوسیتوپنیک مانند بیماران تحت پیوند مغز استخوان آلوتنیک نگهداری

<sup>12</sup> Respiratory burst

<sup>13</sup> Cladosporium bantianum

<sup>14</sup> Rhizopus spp.

۳-۵ روز که به درمان آنتی‌بیوتیکی پاسخ نداده است؛ عدم اثبات عفونت توسط ویروسها، باسیلهای اسید فاست، لژیونلا، تب کیو، میکوپلاسما، کلامیدیا، پنومونیا و پنوموسیستیس کارینی؛ وجود علائم کلینیکی برای عفونت ریوی قارچی شامل سرفه، آسم، هموپتزی، درد قفسه سینه، کریپتاسیون و هیپوکسی و در نهایت جداسازی و تشخیص قارچ از مواد حاصل از شستشوی برونش، آسپیراسیون ریه و بیوپسی از برونش.

در عفونتهای قارچی ریوی بخصوص در عفونتهای ناشی از ساپروفیت‌ها، زمینه بیماری و علائم کلینیکی ارزشمند می‌باشد. علائم کلینیکی و آزمایشات بالینی توأم بایستی در تشخیص مورد توجه قرار گیرند.

می‌شوند در صورت امکان بایستی از فیلترهای HEPA (high-efficiency particulate air) استفاده شود.

برای دستیابی به محیط مناسب و کنترل عفونت‌های بیمارستانی بایستی سیستم تهویه مطبوع تعمیر گردد. معمولاً جدا کردن یک گونه آسپرژیلوس از برونکوالوئولار لاواژ دلیل بر عفونت قارچی می‌باشد، اما بعضی اوقات ممکن است تنها یک کلنیزاسیون ساده باشد. تشخیص و تفکیک عفونت‌های قارچی مهاجم و کلنیزاسیون قارچی مشکل است و نیاز به آزمایشات دقیقتر و بررسیهای پاتولوژیکی دارد، اما زمانی که گرفتن بیوپسی امکان‌پذیر نباشد، از علائم کلینیکی و تشخیص استاندارد برای شروع درمان ضدقارچی استفاده می‌شود. این علائم عبارتند از: تب بالا (۳۸ درجه سانتیگراد و بیشتر) برای

## REFERENCES

- Fraser P, Gener E, editors. *Diagnosis of diseases of the chest*. 3<sup>rd</sup> edition. New York: W.B. Saunders Co, 1988. p. 940-1022.
- Kibbler CC, Mackenzie DWR, Odds FC, editors. *Principles and practice of clinical mycology*. John Wiley & Sons Ltd; 1996.
- Rippon JW. *Medical mycology*. 3<sup>rd</sup> edition. New York: W.B. Saunders Co; 1988.
- Panos RN, Barr LF, Walsh TJ, Silverman HJ. Factors associated with fatal hemoptysis in cancer patients. *Chest* 1988; 94: 1008-13.
- Haron E, Vartivat S, Annaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary candida pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine* 1993; 72: 137-42.
- Peterson PK, McGlave P, Ramsay NK, Rhame F, Cohen E, Perry GS, et al. A prospective study of infections diseases following bone marrow transplantation emergence of *Aspergillus* and cytomegalovirus as the major causes of mortality. *Infect Control* 1983; 4: 81-9.
- Rinaldi MG. Invasive aspergillosis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 1061-77.
- Walsh TJ, Dixon DM. Nosocomial aspergillosis: environment, microbiology, hospital epidemiology, diagnosis, and treatment. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 131-42.
۹. باجغلی م، اشرفی م ع. تومورهای ریه و گزارش یک مورد آسپرژیلوما. *مجله بهداشت ایران*، ۱۳۵۳؛ شماره ۳، صفحه ۱۱۱.
- Sidransky II, Epstein SM, Verney E, Horowitz C. Experimental visceral aspergillosis. *Am J Pathol* 1972; 69: 55-70.
- Turner KJ, Hackshaw R, Papadimitriou J, Wetherali JD, Pernott J. Experimental aspergillosis in rat infected via intrapritoneal and subcutaneous routes. *Immunology* 1975; 29: 55-66.
- Coiffier B, Frobert Y, Revoi L. Polymorphonuclear function in acute myeloblastic leukemia. *Biomedicine* 1977; 27: 94-6.
- Anaissie E, Kantarjian H, Ro J. The emerging role of *Fusarium* infections in patients with cancer. *Medicine* 1987; 67: 77-83.
- Lupinetti FM, Giller RH, Trigg MF. Operative treatment of *Fusarium* fungal infection of the lung. *Ann Thrac Surg* 1990; 40(6): 991-2.
- Stited DP, Terr AL, editors. *Basic and clinical immunology*. 7th edition. Singapore: Prentice-Hall International Inc; 1987. p. 326.