

عفونت‌های قارچی مجاری تنفسی

بخش پایانی

● دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D قارچ شناسی

استادیار دانشگاه امام حسین (ع)

ghahri14@gmail.com



□ خلاصه

بخش دیگری از عفونت‌های قارچی دستگاه تنفس به میکوزهای اندمیک مربوط می‌شود که در اثر عوامل قارچی موسوم به قارچ‌های دیمورفیک به وجود می‌آیند. این میکوزها شامل کوکسیدیوئیدومایکوز، بلاستومایکوز، پاراکوکسیدیوئیدومایکوز، هیستوپلاسموز، اسپوروتریکوز و پنی سیلیوز می‌باشند. میکوزهای ناشی از عوامل فرصت طلب بیماریزای دیگری مثل کریپتوکوکوس نئوفرمس، کاندیدا و تریکوسپورون نیز در اینجا مرور می‌شوند. (هیستوپلاسموز در بخش قبلی مورد بحث قرار گرفته است).

برای تشخیص آزمایشگاهی کوکسیدیوئیدومایکوز ریوی نمونه لاواژ برونکوالولئالر، بیوپسی از ندول داخل جلدی و نمونه‌های بیوپسی ترانس برونشسیال برای آزمایش میکروسکوپی، مطالعه سیتولوژیک و کشت مناسب هستند. مایع مغزی- نخاعی و بیوپسی از بافت‌های دیگر عفونی شده با کوکسیدیوئیدس ایمیتیس نیز به منظور بررسی عامل عفونت مورد آزمایش قرار می‌گیرند. نمونه‌ها باید در لوله‌های کشت به عوض پلیت کشت داده شوند. کوکسیدیوئیدس ایمیتیس بر روی محیط‌های کشت معمولی به راحتی در دمای ۲۵ تا ۳۰ درجه سانتیگراد در طول یک هفته رشد می‌کند.

در مورد بلاستومایکوزیس، نمونه‌های خلط، مایع لاواژ برونشسیال یا بیوپسی ریه برای کشت و آزمایش میکروسکوپی مورد بررسی قرار می‌گیرند. نمونه‌های خلط مربوط به بیماران با انفیلترهای ریوی مزمن مشکوک به بیماری‌های نئوپلاستیک که برای بررسی‌های سیتولوژیک از نظر شناسایی سلول‌های بدخیم فرستاده می‌شوند ممکن است سلول‌های مخمری بلاستومایسس درماتیتیدیس را نشان دهند. نمونه‌های بیوپسی ریه ممکن است یک واکنش پیوگرانولوماتوز با فیبروز برجسته را نشان دهند. هایپرپلازی سودوآپیتلیوماتوز و واکنش دسموپلاستیک بلاستومایکوزیس ریوی ممکن است شبیه کارسینومای اسکواموس سل برونکوژنیک باشد مگر اینکه در چنین بافت‌هایی از رنگ آمیزی‌های اختصاصی برای قارچ‌ها استفاده شود. رنگ‌های مرسوم مانند همتوکسین-اوتوزین ممکن است حضور ارگانیس‌م‌ها را آشکار نکنند. حضور لزیون‌های استخوانی همراه می‌تواند به تشخیص اشتباهی کارسینومای اسکواموس سل ریه با متاستازهای ریوی استخوانی منجر شود مگر آن که از تکنیک‌های کشت و رنگ آمیزی‌های اختصاصی استفاده شده باشد. آزمایش مستقیم از نمونه خلط، آگسوداها و بافت‌ها به کمک کالکوفلور سفید و پتاس می‌تواند سلول‌های مخمری بلاستومایسس درماتیتیدیس را نشان دهند. سلول‌های مخمری به صورت



منفرد جوانه می‌زنند و محل اتصال بین جوانه و سلول مادری پهن و عریض است. بافت‌های عفونی شده که با GMS رنگ آمیزی می‌شوند ویژگی فوق را در سلول‌های مخمری به خوبی نشان می‌دهند. در نمونه‌های سیتولوژیک خلط که با تکنیک پاپانیکولاو رنگ آمیزی شده و اغلب به منظور رد کردن کانسر اولیه ریوی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند نیز سلول‌های مخمری بلاستومایسس در صورت وجود مورد شناسایی قرار می‌گیرند.

پاراوکسیدیدئومایکوزیس ریوی با آزمایش مستقیم میکروسکوپی از خلط یا نمونه لاواژ برونکوآلوئولار، تراشه‌های زخم‌های جلدی مخاطی مورد شناسایی قرار می‌گیرد. فرم مشخصه مورفولوژیک حالت مخمری پاراکوکسیدیدئوس به شکل "سکان کشتی" با دیواره ضخیم می‌باشد که در نمونه‌های بیوپسی بافتی نیز قابل تشخیص است. حضور جوانه‌های متعدد این مخمر را از کریپتوکوس نئوفرمس و بلاستومایسس درماتیتیدیس متمایز می‌کند. آزمایش هیستوپاتولوژیک بافت‌های عفونی شده با پاراکوکسیدیدئوس برازیلینسیس که با تکنیک‌های هماتوکسیلین-آئوزین یا PAS یا GMS رنگ آمیزی شده‌اند یک فرآیند پیوگرانولوماتوز با انفیلتراسیون پلی‌مرفونوکلئرها، سلول‌های منونوکلئر، ماکروفاژها و سلول‌های غول چند هسته‌ای را نشان می‌دهند.

تشخیص پنی سیلیوز مارنفتی به وسیله بررسی گسترش مستقیم میکروسکوپی و کشت از لژیون‌های نکروتیک ناف‌دار به آسانی میسر است. نمونه‌های دیگر که می‌توانند مورد بررسی قرار گیرند شامل آسپیره‌های مغز استخوان و یا عقده‌های لنفاوی محیطی می‌باشند. روش‌های تشخیصی فوق به روش‌های تهاجمی دیگر نظیر لاواژ برونکوآلوئولار ترجیح داده می‌شوند.

اسپوروتریکوزیس ریوی عمدتاً در مردان مسن‌تر با یک پنمونی حفره دار مزمن نوعاً در لوب فوقانی دیده می‌شود. بیماران ممکن است همچنین دارای تاریخچه‌ای از سوء مصرف الکل یا دیابت ملیتوس داشته باشند که سپس به آن یک آسیب نامحسوس سیستم ایمنی اضافه شده باشد. تظاهرات اولیه اسپوروتریکوزیس ریوی شامل سرفه‌های شدید، تب، کاهش وزن، آنورکسی، دیس پنه و هموپتیزی

است. کلسیفیکاسیون و لنفادنوپاتی ناف ریه غیر معمول است. تشخیص از طریق لاواژ برونکوآلوئولار و یا به وسیله بیوپسی بنا می‌شود. کشت‌های خون معمولاً منفی هستند. در کریپتوکوکوزیس ریوی کشت‌های خون، مایع مغزی نخاعی، BAL و بیوپسی از نمونه‌های پوست به تشخیص کریپتوکوکوزیس کمک می‌کنند. تیتراهای آنتی‌ژن کریپتوکوکال در نمونه‌های سرم و مایع مغزی نخاعی نوعاً به سطوحی بالاتر از یک هزارم (۱:۱۰۰۰) افزایش می‌یابند. آشکار سازی ارگانیسیم در نمونه‌های بیوپسی می‌تواند به وسیله رنگ آمیزی با موسیکارمین یا آلسین‌بلو انجام شود.

در کاندیدایازیس ریوی بیوپسی از بافت ریه تنها راه تشخیص قابل اطمینان در بیماران مبتلا است. حضور گونه‌های کاندیدا در نمونه‌های BAL بیماران دارای انفیلترهای ریوی به طور کافی غیر اختصاصی است و بنابراین به تشخیص قطعی کمک نمی‌کند.

تریکوسپورونوزیس ریوی و منتشره ناشی است اما در بیماران گرانولوسیتوپنیک و دریافت کنندگان داروهای کورتیکوستروئیدی غالباً عفونت‌های مهلکی هستند. تظاهرات کلینیکی به وسیله فونژی مقاوم به درمان، فونگوریا، اختلال عملکرد کلیوی، لژیون‌های پوستی، کوریورینیت و پنومونی مشخص می‌شود. انفیلترهای ریوی پنومونی تریکوسپورون شامل برونکوپنومونی ناشی از آسپیراسیون از یک منبع اوروفارنژیال یا چندین انفیلترای ریوی ندولار ناشی از انتشار هماتوژنوس است. نمونه‌های بیوپسی لژیون‌های جلدی عموماً آرتروکونیدی‌های تیبیک، بلاستوکونیدی، سودوهایفی، هایفی حقیقی و تهاجم عروقی را نشان می‌دهند.

تست سرمی لاتکس آگلوتیناسیون کریپتوکوکی معمولاً مثبت است به دلیل این که آنتی ژن‌های مشترک و مشابه مابین تریکوسپورون بیژلی و کریپتوکوکوس نئوفرمس وجود دارد و در نتیجه واکنش متقاطع حاصله موجب پاسخ مثبت در این تست می‌شود.

کلمات کلیدی: عفونت‌های قارچی ریه، بیماری‌های عفونی دستگاه تنفسی، عفونت‌های سیستمیک قارچی، عفونت‌های مهاجم قارچی

□ کوکسید یوئیدومایکوزیس ریوی

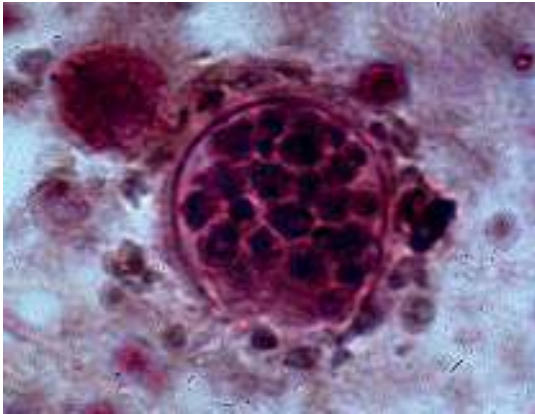
انسیدانس کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی در نواحی آندمیک بیماری در ایالات متحده به علت تغییرات آب و هوایی افزایش یافته است. تظاهرات بالینی کوکسیدیوئیدومایکوزیس به سه گروه عمومی طبقه بندی می شود: ۱- عفونت اولیه ریوی که معمولاً خود محدود شونده است، ۲- عوارض مربوط به گرفتاری ریوی و ۳- بیماری خارج ریوی.

عفونت های اولیه در میزبانان دارای سیستم ایمنی نرمال معمولاً بدون استفاده از داروهای ضد قارچی روند بهبود یابندهای دارند. حضور اریتم ندوزوم در یک بیمار با ایمنی شایسته مبتلا به کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی نشان دهنده پاسخ مطلوب میزبان و پیش آگهی خوب است. عفونت اولیه ریوی به ویژه در بیماران دارای اختلالات سیستم ایمنی ممکن است به یکی از چند عارضه زیر منجر شود: ندول های ریوی، حفره های با دیواره نازک، پنومونی پیشرفته، پیوپنموتوراکس و فیستول های برونکوپلورال.

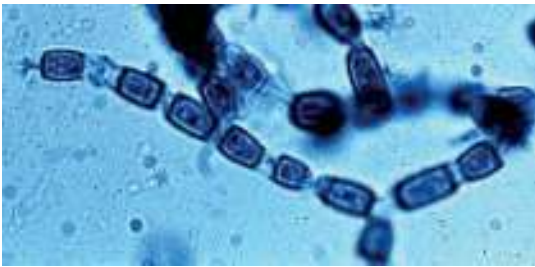
جمعیت های خاصی از بیماران که در ایمنی سلولی خود نقص دارند (مانند افراد مبتلا به ایدز و دریافت کنندگان کورتیکواستروئیدها) نسبت به پنومونی پیشرونده، پنومونی کمپلیکه شده و نیز نسبت به انتشار عفونت بسیار حساس تر هستند. تظاهرات حاد کوکسیدیوئیدومایکوزیس با نشانه شوک سپتیک در بیماران با ایمنی شایسته نیز گزارش شده است. انتشار به نواحی خارج از ریه ممکن است به صورت عفونت جلدی و بافت نرم، استئومیلیت، آرتريت و مننژیت دیده شود. نمونه لاواژ برونکوالولار، بیوپسی از ندول داخل جلدی و نمونه های بیوپسی ترانس برونشیاال ممکن است به آزمایشگاه میکروب شناسی به منظور آزمایش میکروسکوپی، مطالعه سیتولوژیک و کشت ارسال شود. مایع مغزی-نخاعی و بیوپسی از بافت های دیگر عفونی شده با کوکسیدیوئیدس ایمیتیس به همان حالت انجام می شود. به علت خطرناک بودن کار با کشت های حالت میسلالیال کوکسیدیوئیدس ایمیتیس به عوض آن آزمایش مستقیم با خلط، اگسوداها و بافت قویاً توصیه می شود. اسفرول های بالغ دارای دیواره ضخیم و معمولاً به قطر ۲۰ تا ۶۰ میکرون هستند و به راحتی در آزمایش لام تهیه شده با پتاس یا کالکوفلور سفید

شناسایی می شوند. اندوسپورها به ابعاد ۲ تا ۴ میکرون نیز درون اسفرول های دست نخورده و یا تازه پاره شده قابل مشاهده هستند. هائیفی ها ممکن است در لژیون های گرانولوماتوز و حفره دار مزمن کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی یا در فضای پلورال که محتوای گاز کربنیک پائینی دارند رشد کنند. به لحاظ رعایت نکات ایمنی در آزمایشگاه، آزمایش کشت روی لام (اسلاید کالچر) نباید در ایزوله های مشکوک به کوکسیدیوئیدس ایمیتیس انجام شود. اگر اسفرول های کوکسیدیوئیدس ایمیتیس با آزمایش لام مرطوب قابل تشخیص نباشند، نمونه ها باید در لوله های کشت به عوض پلیت کشت داده شوند. کوکسیدیوئیدس ایمیتیس بر روی محیط های کشت معمولی به راحتی در دمای ۲۵ تا ۳۰ درجه سانتیگراد در طول یک هفته رشد می کند. کلنی حالت پنبه ای به رنگ نخودی یا شتری تا زرد رنگ و یا خرمایی می باشد که از هیف های شفاف و واجد دیواره های عرضی به همراه آرتروکونیدی تشکیل شده است. آرتروکونیدی های کوکسیدیوئیدس ایمیتیس بدو در انشعابات جانبی هائیفی رشد می کنند و دارای دیواره ضخیم هستند. سلول های آرتروکونیدی بشکله ای شکل و به ابعاد ۲ تا ۴ در ۳ تا ۶ میکرون می باشند و به صورت متناوب با سلول های مجاور خالی با دیواره نازک قرار می گیرند. تبدیل فرم کپکی (میسلالیال) کوکسیدیوئیدس ایمیتیس به فرم بافتی به صورت روتین در آزمایشگاه های میکروبیولوژی بالینی انجام نمی شود. تشخیص سریع کوکسیدیوئیدومایکوزیس با کمک یک پروب DNA مربوط به RNA ریبوزومال انجام می شود. به طریقه هیستولوژیک کوکسیدیوئیدومایکوزیس به صورت یک پاسخ التهابی متغیر که از یک پاسخ پیوژنیک حاد تا یک واکنش گرانولوماتوز مزمن متفاوت است مشخص می شود. این تنوع و اختلاف ممکن است مربوط به یک واکنش التهابی حاد نسبت به اندوسپورها بعد از آزاد شدن از درون اسفرول ها (یا بعد از پاره شدن اسفرول ها) باشد. در مقابل اسفرول های دست نخورده یک پاسخ گرانولوماتوز مشاهده می شود. در بیمارانی که سیر عفونت آن ها خوب شده اسفرول ها در بافت آن ها به شکل پراکنده هستند اما در طول بیماری پیشرونده بسیار فراوان هستند. اسفرول های مربوط به این قارچ در بافت





اسفرول محتوی اندوسپورهای فراوان

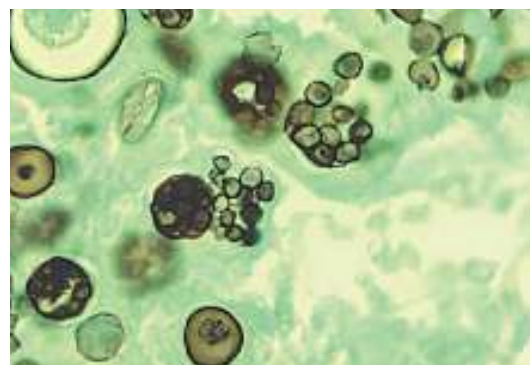


آرتروسپورهای فاز میسلالیال در کوکسیدیوئیدس ایمیتیس

□ بلاستومایکوزیس ریوی

تظاهرات عفونت با بلاستومایسیس درماتیتیدیس ناآب و متغیر است طوری که به فرم‌های بدون علامت، فرم شبه آنفلوآنزا، خود به خود محدود شونده، پنومونی لوکالیزه در بیماران با ایمنی شایسته، فرم تحت حاد تا مزمن تنفسی، عفونت فولمینانت با سندرم دیسترس تنفسی بالغین ممکن است دیده شود. انفیلترهای بلاستومایکوزیس تنفسی غیر اختصاصی بوده و به صورت یک سفت شدگی سگمنتال یا برونکوپنومونی ظاهر می‌شوند. این لزیون‌ها در بیماران که سیستم ایمنی مختل شده‌ای ندارند ممکن است تا چندین ماه باقی بمانند و به پنومونی مزمن یا نئوپلاسم ریوی منجر شوند. یک زیر مجموعه از بیماران ممکن است یک دوره فولمینانت بلاستومایکوزیس ریوی با درگیری چند لوبی منتشر (دیفیوز) با کارکرد تنفسی به شدت وخیم را نشان دهند به طوری که اغلب پشتیبانی (حمایت) تهویه مکانیکی

با کمک رنگ آمیزی های هماتوکسین-ائوزین، GMS و PAS به آسانی شناسایی می‌شوند. در بیماران با سطح ایمنی شایسته مبتلا به کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی خود به خود محدود شونده درمان ضد قارچی انجام نمی‌شود بلکه این گروه از بیماران تنها لازم است که تحت نظر قرار گیرند. در سوی دیگر بیماران با هر فرم از سرکوبگری سیستم ایمنی و یا ناتوانی به صورت محتاطانه درمان ضد قارچی را نیاز دارند. پیدایش آزول‌های جدید شامل کتوکونازول، ایتراکونازول و فلوکونازول موجب گردید تا طیف بیشتری از بیماران مبتلا به کوکسیدیوئیدومایکوزیس درمان شوند. از این داروهای جدید می‌توان برای مدت‌های طولانی بدون آن که عوارض سمیت آمفوتریسین B را داشته باشند استفاده کرد اما متأسفانه عود عفونت بعد از هر یک از این درمان‌های دارویی شایع است. در یک سری از این بیماران با تست‌های منفی پوستی کوکسیدیوئیدین و افزایش تیترا فیکساسیون کمپلمان بیشتر یا مساوی با ۲۵۶:۱ مربوط بوده است. به تازگی نشان داده شده که در ۴۰ بیمار مبتلا به کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی فلوکونازول تنها به میزان ۵۵٪ مؤثر بوده است. آمفوتریسین B برای درمان کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی پیشرونده در بیماران مبتلا به ایدز و در سایر بیماران دارای اختلالات سیستم ایمنی به کار می‌رود. اطلاعات و تجربیات مربوط به درمان کوکسیدیوئیدومایکوزیس ریوی با استفاده از فرمولاسیون‌های لیپیدی آمفوتریسین B اندک است.



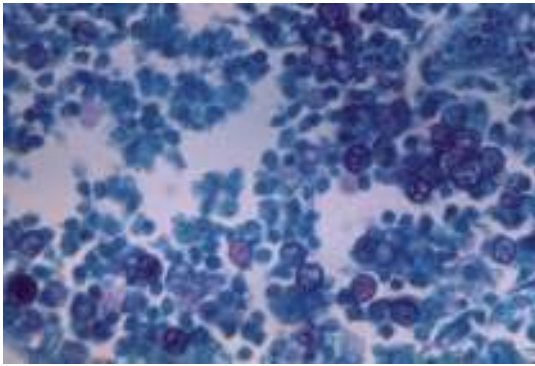
اسفرول و اندوسپورهای کوکسیدیوئیدس ایمیتیس رنگ آمیزی نقره

ضروری می‌شود. مرگ و میر این دسته از بیماران در صورت تأخیر در اقدامات درمانی بالا است. در طرف دیگر طیف بالینی، بلاستوما یکوزیس پیشرونده مزمن ممکن است با انتشار به یک یا چند ارگان دیگر پیچیده‌تر شود. چنین ارگان‌هایی در بیماران دارای اختلال در سیستم ایمنی معمولاً شامل پوست، مجاری ادراری تناسلی، استخوان و سیستم اعصاب مرکزی می‌باشند. ضایعات پوستی همراه ممکن است به شکل زخمی شونده (اولسراتیو) و یا زگیلی شکل (وروکوز) باشند و شبیه به عفونت‌های مزمن یا کانسر پوست شوند. در نمونه‌های بیوپسی شده هایپرپلازی سودوپاپتیلیوماتوز، آکانتوزیس و آبه‌های داخل اپیدرم و درم (اینترا اپیدرمال و درمال) که حاوی بلاستوکونیدی‌های بلاستوما یسس درماتیتیدیس است مورد توجه قرار می‌گیرد. در یک سوم بیماران مبتلا به بلاستوما یکوزیس استئومیلیت ایجاد می‌شود. همان‌طور که گفته شد مجاری ادراری تناسلی به ویژه پروستات و اپیدیدیم ارگان‌های هدف دیگر تهاجم توسط بلاستوما یسس درماتیتیدیس است. آزمایش نمونه ادرار برای کشت به شرط این که بعد از ماساژ پروستات جمع آوری شده باشد می‌تواند بلاستوما یسس درماتیتیدیس را نشان دهد. مننژیت مربوط به این قارچ ناشایع است و اغلب به عنوان یک پروسه قاعده‌ای (مغز - basilar) نشان داده می‌شود و تشخیص آن به وسیله کشت مایع مغزی نخاعی مشکل است، در صورت استفاده از کشت مایع سیسترنال و ونتریکولار تشخیص بلاستوما یسس درماتیتیدیس در این فرم از بیماری بهتر صورت می‌گیرد. نمونه‌های خلط، مایع لاواژ برونشیا یا بیوپسی ریه برای کشت و آزمایش میکروسکوپی مورد بررسی قرار می‌گیرند. نمونه‌های خلط مربوط به بیماران با انفیلترهای ریوی مزمن مشکوک به بیماری‌های نئوپلاستیک که برای بررسی‌های سیتولوژیک از نظر شناسایی سلول‌های بدخیم فرستاده می‌شوند ممکن است سلول‌های مخمری بلاستوما یسس درماتیتیدیس را نشان دهند. نمونه‌های بیوپسی ریه ممکن است یک واکنش پیوگرانولوماتوز با فیروز برجسته را نشان دهند. هایپرپلازی سودوپاپتیلیوماتوز و واکنش دسموپلاستیک بلاستوما یکوزیس ریوی ممکن است شبیه کارسینومای اسکواموس سل برونکوژنیک باشد مگر این

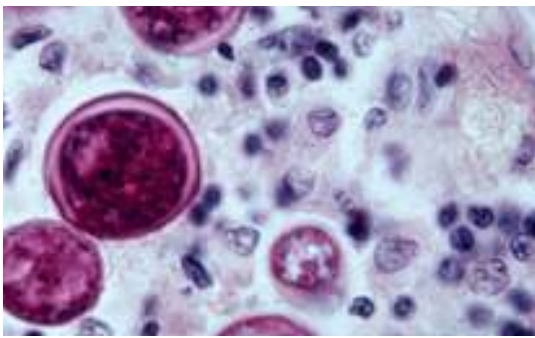
که در چنین بافت‌هایی از رنگ آمیزی‌های اختصاصی برای قارچ‌ها استفاده شود. رنگ‌های مرسوم مانند هماتوکسیلین-اُوزین ممکن است حضور ارگانیسیم‌ها را آشکار نکنند. حضور لژیون‌های استخوانی همراه می‌تواند به تشخیص اشتباهی کارسینومای اسکواموس سل ریه با متاستازهای ریوی استخوانی منجر شود مگر آن که از تکنیک‌های کشت و رنگ آمیزی‌های اختصاصی استفاده شده باشد.

آزمایش مستقیم از نمونه خلط، آگسوداها و بافت‌ها به کمک کالکوفلور سفید و پتاس می‌تواند سلول‌های مخمری بلاستوما یسس درماتیتیدیس را که سلول‌های بزرگ کروی به ابعاد ۸ تا ۱۵ میکرون با دیواره ضخیم هستند نشان دهند. سلول‌های مخمری به صورت منفرد جوانه می‌زنند و محل اتصال بین جوانه و سلول مادری پهن و عریض است. جوانه بلاستوما یسس درماتیتیدیس قبل از آن که از سلول مادر جدا شود اغلب به اندازه سلول مادری بزرگ می‌شود. بافت‌های عفونی شده که با GMS رنگ آمیزی می‌شوند ویژگی فوق را در سلول‌های مخمری را به خوبی نشان می‌دهند. در نمونه‌های سیتولوژیک خلط که با تکنیک پاپانیکولاو رنگ آمیزی شده و اغلب به منظور رد کردن کانسر اولیه ریوی مورد آزمایش قرار گرفته‌اند نیز سلول‌های مخمری بلاستوما یسس در صورت وجود مورد شناسایی قرار می‌گیرند. اگر نمونه‌ها در محیط کشت‌های روتین آزمایشگاهی و در دمای ۲۵ تا ۳۰ درجه کشت شوند کلنی بلاستوما یسس ابتدا به صورت پری یا کرکی (fluffy) سفید ظاهر می‌شوند. برخی از استرین‌ها به رنگ خرمایی، صاف بدون کونیدی و برخی دیگر کلنی‌های قهوه‌ای رنگ روشن با حلقه‌های متحدالمرکز تولید می‌کنند. فرم کپکی بلاستوما یسس کنیدی‌های کروی، بیضوی یا گلابی شکل به قطر ۲ تا ۱۰ میکرون ایجاد می‌کنند که بر روی انشعابات کوتاه یا بلند انتهایی یا جانبی هائیفی قرار می‌گیرند. شناسایی این قارچ با تبدیل شکل به فرم مخمری هنگام رشد دادن آن در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و نیز با کمک پروب اسیدنوکلیک و یا با نشان دادن آگرو آنتی ژن A ثابت می‌شود. روش‌های درمان بلاستوما یکوزیس ریوی با کمک استفاده از کتوکونازول و ایتراکونازول به میزان زیادی





فرم‌های مخمری بلاستومایسس درماتیتیدیس در بافت (رنگ آمیزی نقره)



سلول‌های بلاستومایسس درماتیتیدیس

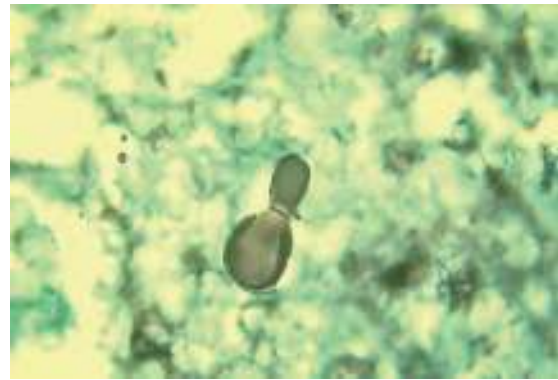


فاز مخمری بلاستومایسس درماتیتیدیس (میکروسکوپ فاز اینترفرنس)

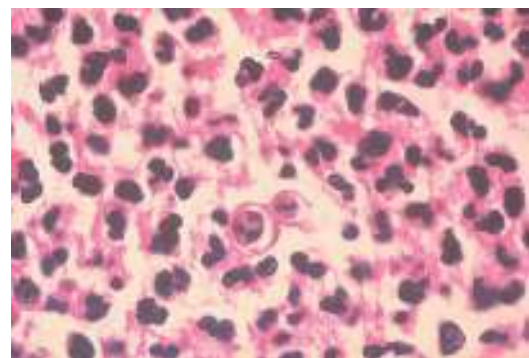
پاراوکسیدوئیدومایکوزیس ریوی

عفونت‌های مربوط به پاراکوکسیدوئیدس برازیلینسیس در آمریکای مرکزی و جنوبی به صورت آندمیک وجود دارد هر چند که با توجه به وسعت نواحی فوق اندمیسیته بیماری به طور قابل توجهی در بخش‌های مختلف آن متفاوت است.

بهبود یافته است. ایتراکونازول دارای سمیت کمتری است و احتمالاً فعالیت ضد قارچی بیشتری بر علیه این قارچ نسبت به کتوکونازول دارد. بلاستومایکوزیس ریوی کشنده و شدید مرتبط با ایدز در صورت تشخیص سریع به وسیله آزمایش میکروسکوپی ترشحات برونشیا و درمان فوری با آمفوتریسین B و پشتیبانی و حمایت تهویه‌ای دارای شانس بهبودی خوبی خواهد بود. ایتراکونازول برای پیشگیری ثانوی بر علیه بلاستومایکوزیس عود کننده در بیماران مبتلا به ایدز به کار می‌رود. ترکیبات تحقیقاتی نظیر Nikkomycin Z و SCH 56592 در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) و داخل بدن (in vivo) فعالیت خوبی بر علیه این قارچ نشان داده است.



بلاستومایسس درماتیتیدیس (به محل اتصال عریض جوانه توجه کنید) رنگ آمیزی GMS



سلول‌های مخمری بلاستومایسس درماتیتیدیس در محاصره نوتروفیل‌ها

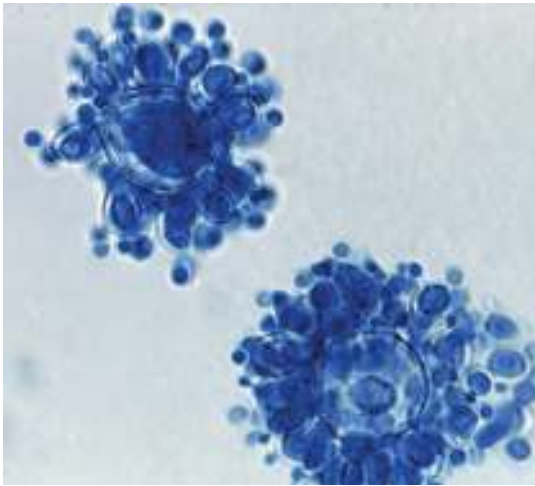
بیش از ۹۵٪ بیماران که پیشرفت بیماری آن‌ها به سمت پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس سیمپتوماتیک است را مردان تشکیل می‌دهند. احتمالاً دلیل این مسئله مهار تغییر شکل فرم میسلالیال به فرم مخمری با واسطه استروژن می‌باشد، در سیتوپلاسم این ارگانیزم پروتئین‌های باند شده به استروژن نشان داده شده است. پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس به وسیله یک پاسخ ایمنی هومورال فعال شده و پاسخ سلولی سرکوب شده مشخص می‌شود و در مدل‌های تجربی عفونت، فعالیت اینترفرون گاما و چسبندگی منوسیت به سلول‌های پاراکوکسیدیوئیدس در مکانیسم‌های دفاعی میزبان با اهمیت شناخته شده‌اند. پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس دارای سه طرح بالینی است: ۱- پنومونی حاد، ۲- پنومونی مزمن و ۳- عفونت‌های منتشره. این عفونت‌ها ممکن است به فرم عفونت اولیه یا عفونت‌های دوباره فعال شده طبقه بندی شوند. تب، سرفه، خلط، درد سینه، دیس پنه، هموپتیزی، احساس ناخوشی و کاهش وزن ممکن است با پنومونی و عفونت منتشره همراه باشند. لزیون‌های خارج ریوی اغلب اوقات در مخاط دهان ایجاد می‌شوند. محل‌های دیگر شامل عقده‌های لنفاوی، طحال، کبد، مجاری گوارشی، و غدد آدرنال هستند. پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس با آزمایش مستقیم میکروسکوپی از خلط یا نمونه لاواژ برونکوالولار، تراشه‌های زخم‌های جلدی مخاطی مورد شناسایی قرار می‌گیرد. فرم مشخصه مورفولوژیک حالت مخمری پاراکوکسیدیوئیدس به شکل "سکان کشتی" با دیواره ضخیم می‌باشد که در نمونه‌های بیوپسی بافتی نیز قابل تشخیص است. سلول‌های مخمری به قطر ۱۵ تا ۳۰ میکرون و جوانه‌ها به ابعاد ۲ تا ۱۰ میکرون هستند و دارای اتصال باریکی به سلول مادری می‌باشند. حضور جوانه‌های متعدد این مخمر را از کریپتوکوکس نئوفرمنس و بلاستومایسس درماتیتیدیس متمایز می‌کند. آزمایش هیستوپاتولوژیک بافت‌های عفونی شده با پاراکوکسیدیوئیدس برازیلینسیس که با تکنیک‌های هماتوکسیلین-آئوزین یا PAS یا GMS رنگ آمیزی شده‌اند یک فرآیند پیوگرانولوماتوز با انفیلتراسیون پلی مرفونوکلئرها، سلول‌های منونوکلئرها، ماکروفاژها و سلول‌های غول چند هسته‌ای را نشان می‌دهند. ایزوله‌های پاراکوکسیدیوئیدس برازیلینسیس در دمای ۲۵ تا ۳۰ درجه



کشت پاراکوکسیدیوئیدس برازیلینسیس

سانتیگراد به کندی رشد می‌کند و کلنی‌هایی تولید می‌کند که در مورفولوژی ظاهری با یکدیگر اختلاف دارند. دامنه اختلاف آن‌ها از کلنی‌های قهوه‌ای صاف تا چین خورده و چروکیده و پنبه‌ای به رنگ سفید یا بژ متفاوت است. برای ایجاد میکروکونیدی در فرم کپکی این قارچ کشت‌ها را باید به مدت چند هفته نگهداری کرد. تبدیل به شکل مخمری یا آشکار سازی آنتی ژن اختصاصی برای شناسایی قطعی قارچ ضروری است. موقعی که هایفی‌ها در ۳۵ تا ۳۷ درجه سانتیگراد و بر روی محیط BHI یا محیط Kelly انکوبه می‌شوند، فرم مخمری به آهستگی به صورت سلول‌های جوانه‌ای منفرد پدید می‌آید. سلول‌های مخمری ۱۰ تا ۲۵ میکرون و ویژگی شبیه سکان کشتی شبیه به همان چیزی که در بافت دیده می‌شوند را به نمایش می‌گذارند. علاوه بر روش‌های میکروبیولوژیک یک روش مهار کنندگی الیزا با استفاده از یک پنل از آنتی‌بادی‌های منوکلونال موشی علیه دترمینانت اختصاصی Kda-87 با حساسیت ۸۰٪ (در بیماری حاد ۱۰۰٪) و ۸۱٪ ویژگی وجود دارد. این روش علاوه بر این که در تشخیص مورد استفاده قرار می‌گیرد نوید استفاده از آن را به عنوان ابزاری برای پایش فعالیت بیماری مطرح کرده است. درمان پاراکوکسیدیوئیدومایکوزیس با تریمتوپریم سولفامتو کسازول، کتوکونازول یا ایتراکونازول بسیار موفقیت آمیز بوده است. آمفوتریسین B برای عفونت‌های شدید یا مقاوم به درمان مورد استفاده قرار

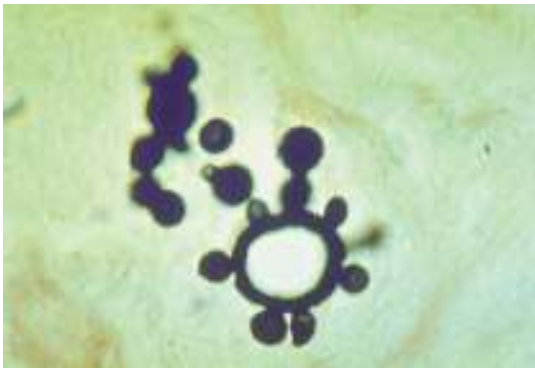




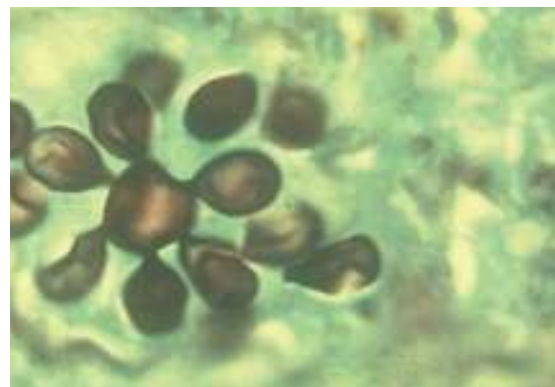
فرم مخمری پاراکوسیدئوئیدس برازیلینسیس با جوانه‌های متعدد



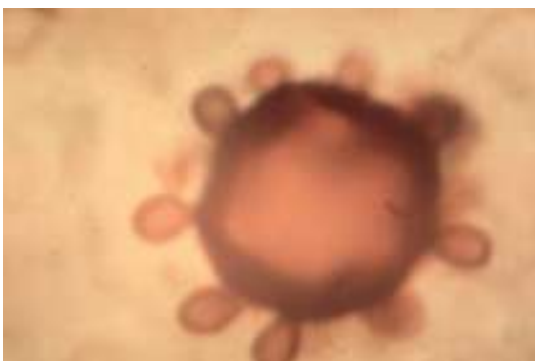
کشت پاراکوسیدئوئیدس برازیلینسیس



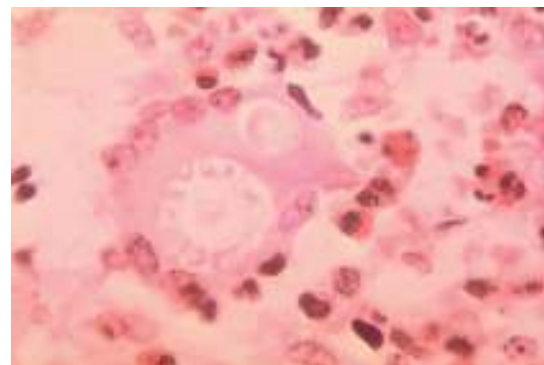
سلول‌های مخمری شبیه سکان کشتی در پاراکوسیدئوئیدس برازیلینسیس (رنگ آمیزی GMS)



سلول‌های مخمری شبیه سکان کشتی در پاراکوسیدئوئیدس برازیلینسیس (رنگ آمیزی GMS)



سلول‌های مخمری شبیه سکان کشتی در پاراکوسیدئوئیدس برازیلینسیس (رنگ آمیزی GMS)

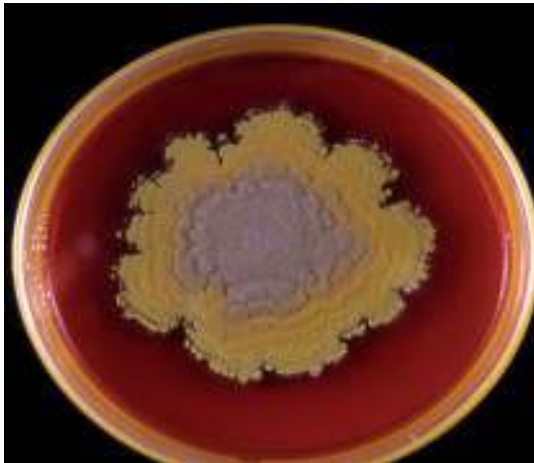


سلول‌های مخمری پاراکوسیدئوئیدس برازیلینسیس درون سلول غول (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-آنوزین)

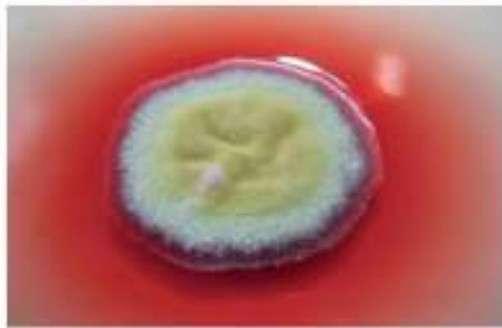


□ پنی سیلیوزیس ریوی

پنی سیلیوزیس به صورت فزاینده‌ای به عنوان عامل عفونت منتشره در بیماران مبتلا به ایدز از آسیای جنوب شرقی گزارش می‌شود. در این مناطق پنی سیلیوم مارنفئی به عنوان یک پاتوژن آندمیک مهم ظاهر شده است. در مورد تظاهرات ریوی پنی سیلیوز منتشره مطالب کمی گزارش شده است، اگر چه عفونت حاصله شباهت قابل توجهی به هیستوپلاسمازموزیس منتشره در بیماران HIV مثبت دارد. در بین ۹۲ بیماری که از استان Chiang Mai در شمال تایلند گزارش شده است شایع‌ترین علائم و نشانه‌ها شامل تب (۹۲٪)، آنمی (۷۷٪)، کاهش وزن (۷۶٪)، لزیون های پوستی (۷۱٪) بوده است. از بین بیمارانی که لزیون های پوستی نشان داده‌اند ۸۷٪ پاپول های جنرالیزه همراه با ضایعات ناف دار مرکزی داشته‌اند. تشخیص این بیماری به وسیله بررسی گسترش مستقیم میکروسکوپی و کشت از لزیون های نکروتیک ناف دار به آسانی میسر است. نمونه‌های دیگر که می‌توانند مورد بررسی قرار گیرند شامل آسپیره های مغز استخوان و یا عقده‌های لنفاوی محیطی می‌باشند. روش‌های تشخیصی فوق به روش‌های تهاجمی دیگر نظیر لاواژ برونکوالولار ترجیح داده می‌شوند. در صورت عدم موفقیت در روش‌های اولی چاره‌ای جز استفاده از روش‌های تهاجمی تر نخواهد بود. ایتراکونازول و آمفوتریسین B در درمان عفونت منتشره پنی سیلیوزیس مارنفئی مؤثر بوده‌اند. یک کارآزمایی اتفاقی در مورد ایتراکونازول که با دارونما تحت کنترل قرار گرفته فرکانس برگشت پنی سیلیوزیس عود کننده در بیماران مبتلا به ایدز را بعد از درمان القایی اولیه به صورت قابل ملاحظه‌ای کاهش داده است.



کلنی پنیسیلیوم مارنفئی با انتشار رنگدانه قرمز محلول در آب



نمای دیگری از کلنی پنیسیلیوم مارنفئی با انتشار رنگ دانه قرمز محلول در آب (محیط سابورودکستروز آگار بعد از ۷ روز در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد)



فاز میسلالیال پنیسیلیوم مارنفئی



ضایعات پوستی مشابه ملوسکوم کونتاجیازوم در عفونت پنی سیلیوز مارنفئی



داخل وریدی درمان انتخابی اسپوروتریکوزیس ریوی است.



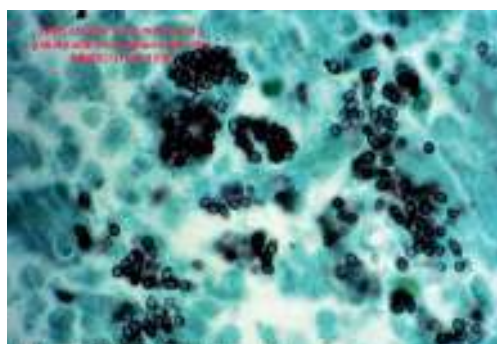
کلنی‌های با اشکال متنوع در اسپوروتریکس شنکئی



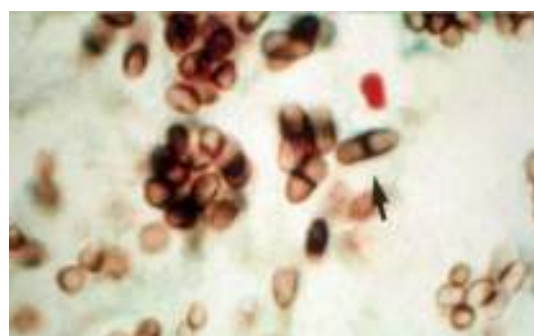
منظره میکروسکوپی از فاز میسلیال اسپوروتریکس شنکئی

□ کریپتوکوکوزیس ریوی

کریپتوکوکوزیس ریوی در وسعت و شدت بیماری مطابق سطح آسیب ایمنی و بیماری زمینه‌ای پدید می‌آید. کریپتوکوکوزیس ریوی معمولاً یک فرآیند ساپروفیتیک یا یک عفونت ریوی محدود شده در بیماران با بیماری انسدادی مزمن



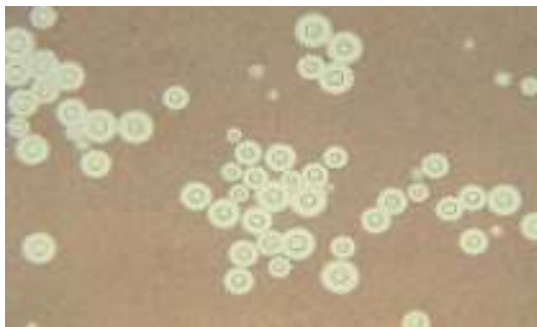
سلول‌های مخمر مانند پنسیلیوم مارنفتی در بافت (رنگ آمیزی GMS)



وجود دیواره عرضی در وسط سلول مخمری مشخصه این قارچ در فاز مخمری است

□ اسپوروتریکوزیس ریوی

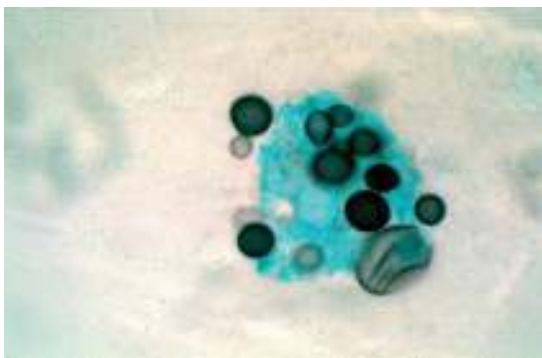
اسپوروتریکوزیس ریوی یک عفونت غیر معمولی است که عمدتاً مردان مسن‌تر با یک پنمونی حفره دار مزمن نوعاً در لوب فوقانی دیده می‌شود. بیماران ممکن است همچنین دارای تاریخچه‌ای از سوء مصرف الکل یا دیابت ملیتوس داشته باشند که سپس به آن یک آسیب نامحسوس سیستم ایمنی اضافه شده باشد. تشخیص افتراقی اسپوروتریکوزیس ریوی هنگامی که حفره‌های با دیواره نازک لوب فوقانی وجود دارد شامل کوکسیدیوئیدومایکوزیس، توبرکلوزیس و هیستوپلاسموزیس می‌باشد. تظاهرات اولیه اسپوروتریکوزیس ریوی شامل سرفه‌های شدید، تب، کاهش وزن، آنورکسی، دیس پنه و هموپتیزی است. کلسیفیکاسیون و لنفادنوپاتی ناف ریه غیر معمول است. تشخیص از طریق لاواژ برونکوالولار و یا به وسیله بیوپسی بنا می‌شود. کشت‌های خون معمولاً منفی هستند. آمفوتریسین B



کپسول‌های ضخیم پلی ساکاریدی کریپتوکوکوس
نئوفرمنس در آزمایش مرکب چین (آسمان پر ستاره)



منظره کپسول پلی ساکاریدی کریپتوکوکوس
نئوفرمنس با استفاده از میکروسکوپ الکترونی (SEM)



کریپتوکوکوس نئوفرمنس در رنگ آمیزی گوموری
متنامین سیلور (GMS)

□ کاندید یازیس ریوی

کاندید یازیس ریوی می‌تواند یک برونکوپنومونی اولیه یا یک پروسه ثانوی به دنبال انتشار خونی باشد. برونکوپنومونی اولیه کاندیدا در بیمارانی که به علت تومورهای جامد، یا به دلیل

ریه است در حالی که در بیماران دارای اختلال در سیستم ایمنی مانند گیرندگان پیوند عضو یک عفونت مهاجم‌تری خواهد بود که به عفونت منتشره می‌انجامد. در بین بیماران HIV مثبت کریپتوکوکوزیس ریوی غالباً با عفونت منتشره همراه است. در بین این دسته از بیماران تب، سرفه، دیس پنه و درد پلورال از تظاهرات شایع اولیه هستند. انفیلترهای اینترستیشیال، ندول‌های ارزنی، ARDS، لنفادنوپاتی متمرکز نزدیک به ناف ریه و پلورال افیوژن جزو اشکال تیپیک رادیوگرافیک می‌باشند. عفونت خارج ریوی شامل منگوانسفالیت و لزیون‌های پوستی در بیماران HIV برای تشخیص باید مورد جستجو قرار گیرد. لزیون‌های پوستی ممکن است شبیه ملوسکوم کنتاجیوزوم باشند. لزیون‌های جلدی در بیمارانی که سیستم ایمنی سالم‌تری دارند ممکن است چهره کارسینومای متاستاتیک را تقلید کنند. کشت‌های خون، مایع مغزی نخاعی، BAL و بیوپسی از نمونه‌های پوست به احتمال بیشتر به تشخیص کریپتوکوکوزیس کمک می‌کنند. تیترهای آنتی ژن کریپتوکوکال در نمونه‌های سرم و مایع مغزی نخاعی که به وسیله الیزا یا لاتکس آگلوتیناسیون اندازه گیری می‌شوند نوعاً به سطوحی بالاتر از یک هزارم (1:1000) افزایش می‌یابند. آشکار سازی ارگانسیم در نمونه‌های بیوپسی می‌تواند به وسیله رنگ آمیزی با موسیکارمین یا آلسین بلو که مربوط به اسیدموکوپلی ساکارید کپسولی (گلوکورو نوکسیلومانان) انجام شود. درمان کریپتوکوکوزیس ریوی در بیماران HIV منفی ممکن است با یک دوره تعریف شده از آمفوتریسین B یا فلوکونازول به مدت ۴ تا ۶ هفته همراه باشد با فرض بر این که بیماری خارج ریوی در کار نباشد. در بیماران مبتلا به HIV درمان به وسیله آمفوتریسین B یا بدون فلوئوسیتوزین شروع می‌شود و به دنبال آن درمان نگهدارنده با فلوکونازول ادامه می‌یابد. در صورتی که درمان نگهدارنده ادامه داده نشود تمایل بالایی برای عود مننژیت کریپتوکوکال در افراد HIV مثبت و بیمارانی که به صورت مزمن ایمنوسوپرس هستند وجود دارد. فرمولاسیون‌های لیپیدی آمفوتریسین B به ویژه ABLC و LAMB برای مننژیت کریپتوکوکال مؤثر بوده‌اند اما استفاده از آن‌ها در پنومونی کریپتوکوکال ایزوله کمتر مورد مطالعه قرار گرفته است. فرمولاسیون داخل لیپیدی آمفوتریسین B تا کنون مزایای بیشتری علیه مننژیت کریپتوکوکال نشان نداده است.



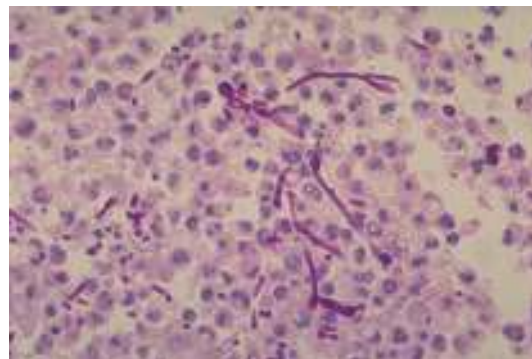
بیوپسی لزیون های جلدی عموماً آرتروکونیدی های تپیک، بلاستوکونیدی، سودوهایفی، هایفی حقیقی و تهاجم عروقی را نشان می دهند.



هموراژ تحت جنبی (ساب پلورال) در تریکوسپورونوزیس منتشره (واسکولیت قارچی سیستمیک)

تست سرمی لاتکس آگلوتیناسیون کریپتوکوکی معمولاً مثبت است به دلیل این که آنتی ژن های مشترک و مشابه مابین تریکوسپورون بیژلی و کریپتوکوکوس نئوفرمنس وجود دارد و در نتیجه واکنش متقاطع حاصله موجب پاسخ مثبت در این تست می شود. علی رغم استفاده از آمفوتریسین B فونژمی ممکن است باقی بماند. مطالعات جدید *in vivo* و *in vitro* نشان داده است که ارگانسیم با غلظت های بی خطر و ایمن سرمی از آمفوتریسین B کشته نمی شود اما رشد آن مهار می گردد. ترکیب آمفوتریسین B به اضافه فلوسیتوزین اثر سینرژیستیک یا افزایش دهنده در شرایط *in vitro* دارد. تری آزول های ضد قارچی از قبیل فلوکونازول در شرایط *in vivo* علیه این ارگانسیم فعال است. بنابراین فلوکونازول با دوز بالا (10-12mg/kg/d) و برگشت ایمونوسوپرسیون درمان ترجیحی برای این عفونت هستند. به دلیل اینکه برخی استرین ها با آمفوتریسین B و فلوسیتوزین سینرژی نشان می دهند این ترکیب باید در بیماری سخت و مقاوم اضافه شود. تحت این شرایط درمان ضد قارچی باید ادامه یابد تا این که علائم و تظاهرات بالینی

وضعیت نوتروپنی شدیداً ناتوان شده اند یا به علت التهاب مخاط دهانی القاء شده در اثر شیمی درمانی وسیع و نیز در اطفال بسیار کم وزن دیده می شود. آسپیراسیون ترشحات دهانی عفونی شده به درخت تراکتوبرونشیال با توسعه به پارانشیم ریه راه اولیه عفونت برای برونکوپنومونی کاندیدایی است. کاندیدیازیس ریوی هماتوژنوس یک راه غالب عفونت ریه در بیماران نوتروپنیک با عفونت منتشره می باشد. بیوپسی از بافت ریه تنها راه بنا کردن تشخیص قابل اطمینان در بیماران با کاندیدیازیس ریوی است. حضور گونه های کاندیدا در نمونه های BAL بیماران دارای انفیلترهای ریوی به طور کافی غیر اختصاصی است و بنابراین به تشخیص قطعی کمک نمی کند. درمان برونکوپنومونی کاندیدایی یا کاندیدیازیس منتشره از راه خونی با آمفوتریسین B یا بدون فلوسیتوزین شروع می شود. در بیمارانی که قادر به تحمل آمفوتریسین B نیستند درمان با فلوکونازول را می توان برای عفونت های مربوط به کاندیدا آلبیکنس شروع کرد.



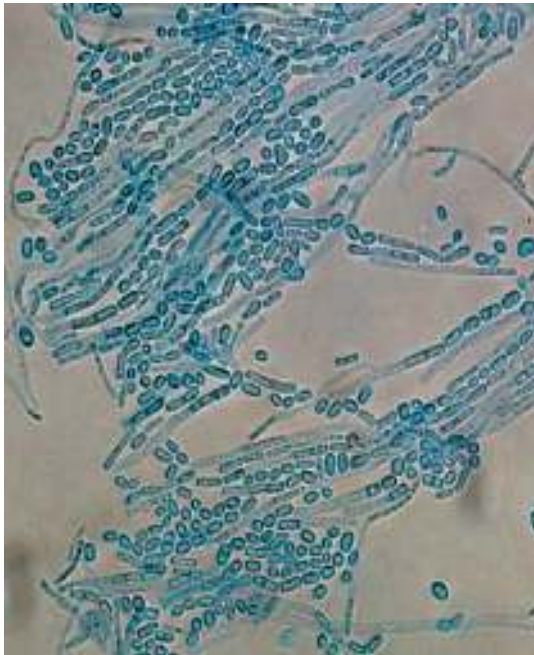
بلاستوسپورها و سودوهایفی های کاندیدا آلبیکنس در بافت

تریکوسپورونوزیس ریوی

تریکوسپورونوزیس ریوی و منتشره ناشایع است اما در بیماران گرانولوسیتوپنیک و دریافت کنندگان داروهای کورتیکواستروئیدی غالباً عفونت های مهلکی هستند. تظاهرات کلینیکی به وسیله فونژمی سرسخت و مقاوم به درمان، فونگوریا، اختلال عملکرد کلیوی، لزیون های پوستی، کوریوریتینیت و پنومونی مشخص می شود. انفیلترهای ریوی پنومونی تریکوسپورون شامل برونکوپنومونی ناشی از آسپیراسیون از یک منبع اوروفارنژیال یا چندین انفیلترای ریوی ندولار ناشی از انتشار هماتوژنوس است. نمونه های



رفع شوند. با این وجود عود عفونت ممکن است در طول دوره شیمی درمانی سیتوتوکسیک پدید آید.



هایفی و بلاستوسپورهای تریکوسپورون



کلنی تریکوسپورون

References:

1- Anaissie Elias J., McGinnis M. R., Pfaller M. A. *Clinical Mycology*. 2nd Edition. 2009. CHURCHILL LIVINGSTONE.

