

### گزارش یک مورد اسپرژیلومای ریوی

دکتر پیروش کردبچه\* ، دکتر مهین مقدمی\* ، دکتر محمدرضا زاهد پورانارکی\*\*

کلمات کلیدی اسپرژیلوما ، اسپرژیلوزیس ریوی ، فونگوس بال ، اسپرژیلوس فومیگاتوس

### چکیده

در این مقاله یک مورد اسپرژیلومای ریوی با توجه به تصاویر رادیوگرافی ریه و آزمایشات (مستقیم و کشت) مثبت خلط از نظر اسپرژیلوس و سابقه ابتلا به بیماری سل گزارش شده است. بیمار بعلت سرفه و خلط همراه با رگه های خون مراجعه نموده و تحت درمان ضد سل بود. با توجه به حال عمومی خوب و نداشتن عوارض و نیز مشکلات و خطرات ناشی از روشهای درمانی اسپرژیلوما ، درمان خاصی برای وی از نظر بیماری قارچی صورت نگرفت و قرار براین گردید که درمان ضد سل ادامه یافته و بیمار تحت نظر باشد و جهت معاینه و کنترل مراجعه نماید.

### سرآغاز

اسپرژیلوزیس یک گروه از بیماریهایی است که بوسیله گونه های مختلف اسپرژیلوس ها ایجاد میگردند. بیماریزایی قارچ ممکن است در اثر توکسی سیتی، بعلت بلع مواد آلوده و یا بعلت آلرژی در اثر استنشاق کونیدیاها بوده و یا به صورت اسپرژیلوما ، عفونت مهاجم التهابی، گرانولوزماتوزونکروز دهنده ریه و سایر اعضاء بدن و بندرت بصورت عفونت منتشر و کشنده تظاهر نماید (۲۳).

اسپرژیلوما در واقع نتیجه ای از رشد میسلیمومهای اسپرژیلوس در حفراتی است که از قبل در ریه (بخصوص بعلت سل) وجود داشته اند (۲۴). سل بیشتر از سایر بیماریهای ریه با اسپرژیلوما همراه است (۵).

اسپرژیلوما در سایر ضایعات کاپیتاری ریه مانند سارکوئیدوزیس، نئوپلاسم کاپیتاری، فیبروزی، آبسه ریوی، کیست برونشیا، آسیتوز، هیستوپلاسموزیس،

\* واحد قارچ شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، صندوق

پستی ۴۴۶-۱۴۱۵۵.

\*\* بخش داخلی (ریه) بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

بلاستوما یکوزیس، اسپوندیلیت آنکیلوزان، برونشکتازی، پنومونی، بیماری سیانوتیک قلب، انفارکتوس ریوی، آسپرژیلوزیس برونکوپلمونری آلرژیک و آسپرژیلوزیس مهاجم نیز گزارش شده است (۹، ۱۸).

این بیماری قارچی در هر سنی ممکن است دیده شود ولی در سنین بالا شیوع بیشتری دارد (۱۰)، اکثر بیماران از نظر بالینی علامتی ندارند. شایعترین علامت هموپتیزی بوده که معمولا "معمولا" خفیف است ولی در بعضی موارد ممکن است شدید و خطرناک باشد، سایر علائم شامل سرفه (معمولا "مزم" و همراه با خلط)، تنگی نفس، ضعف و کاهش وزن میباشد. ویزینگ در بعضی موارد گزارش شده ولی احتمالا "تظاهری از آلرژی در برابر آسپرژیلوس و یا مربوط به بیماری زمینه‌ای بیمار میباشد. تب علامت شایعی نیست مگر آنکه عفونت باکتریال همراه و یا واکنش آلرژیک وجود داشته باشد (۱۲).

تئوریهای مختلفی برای شرح علت هموپتیزی وجود دارد از جمله:

— فعالیت مکانیکی و برخورد توده قارچی متحرک با دیواره پرعروق حفره ممکن

است موجب خونریزی گردد (۲۱).

— احتمال دارد که توکسین‌ها یا آنزیمهای ایجاد شده توسط قارچ منجر به

خونریزی شوند (۶).

— هموپتیزی ممکن است بعلت تراکتیت یا برونشیت در بیماران مبتلا به آسپرژیلوما

باشد (۱۵).

روشهای استاندارد آزمایشگاهی ارزش کمی در تشخیص دارند. در این شکل از

عفونت فرمول شمارش طبیعی است و اغوزینوفیلی بندرت بدون نشانه‌ای از حساسیت نسبت به آسپرژیلوس دیده میشود (۱۲) گرچه کشت مثبت خلط از نظر آسپرژیلوما در بیش از نیمی از بیماران با آسپرژیلوما ممکن است وجود داشته باشد ولی ارزش کمی از نظر تشخیص دارد زیرا این قارچ یک آلوده کننده معمولی آزمایشگاهی بوده و از طرفی ممکن است کائوپتیه با برونش ارتباط نداشته باشد. بهر حال هنگامیکه در چندین مورد کشت خلط مثبت است میبایست بوجود آسپرژیلوسها مشکوک شد.

عوامل ایجادکننده آسپرژیلوما در اکثر موارد، آسپرژیلوس فومیگاتوس، آسپرژیلوس

نیجر، آسپرژیلوس فلاووس، آسپرژیلوس نیدولانس و آسپرژیلوس ترعوس میباشد (۱۲، ۲).

معمولا "بیماران مبتلا به این سندرم آنتی بادیهی پرسی پیتانت نسبت به آنتی‌ژنهای

آسپرژیلوس در سرم خون دارند (۱۹) که میتواند تست با ارزشی برای اثبات وجود بیماری در افراد مشکوک به آسپرژیلوما باشد. تنها در مواردی که عناصر قارچی فعال نبوده و یا بیمار دچار نقص قوای دفاعی باشد این آنتی بادیها در خون مشاهده نمیشود و همچنین جراحی آسپرژیلوما باعث ناپدید شدن آنتی بادیها از خون میشود (۱۹، ۳).  
 تیتربالای IGF در دسته کوچکی از بیماران با آسپرژیلوما دیده شده (۱۲) و نیز تست پوستی مثبت نسبت به آنتی ژنهای آسپرژیلوس در ۷۵-۳۰ درصد بیماران با آسپرژیلوما گزارش شده است (۱۹، ۲۰). سیر و پیش آگهی بیماری قابل پیش بینی نبوده و بستگی به بیماری ریوی زمینه‌ای و سلامت بیمار دارد، در یک بررسی که بر روی ۱۵ بیمار با آسپرژیلومای ریوی صورت گرفته تمام بیماران دارای تاریخچه طولانی مصرف سیگار بوده‌اند (۲۷).

ضایعه ممکن است سالها بصورت ثابت یا قیمانده با کلسیفیه شود، بعلاوه بهبود خودبخود در ۱۰-۵ درصد بیماران گزارش شده که بنظر میرسد عفونت باکتریال در این مورد نقش داشته باشد.

رادیوگرافی ریه تنها روش با ارزش برای تشخیص است (۱۲). در رادیوگرافی، آسپرژیلوما بصورت توده‌های گرد و متراکم در درون یک حفره دیده میشود که از دیواره کاویته توسط هوا جدا میشود. اندازه کاویته ۵-۳ سانتیمتر است و ضخامت دیواره آن متفاوت می‌باشد. آسپرژیلوما اکثرا "منفرد بوده و در قسمت فوقانی ریه واقع شده است ولی ممکن است متعدد و دو طرفه باشد (۱۳) و در صورتیکه فرنگوس بال به دیواره کاویته نچسبیده باشد حرکت آنرا در درون کاویته میتوان نشان داد. سطح مایع و هواگاهگاهی دیده میشود (۱۳) و کلسیفیکاسیون ممکن است در اطراف کاویته یا بطور پراکنده در فرنگوس بال یا بطور شدید در تمامی ضایعه مشاهده شود (۱۲).

گرچه رادیوگرافیهای استاندارد ریه اغلب برای تشخیص کافی هستند ولی در مواردی از توموگرافی یا سی تی اسکن هم میتوان استفاده نمود (۴). برونکوگرافی بندرت برای تشخیص بکار میرود (۱۶). در تشخیصهای افتراقی این بیماری نئوپلاسم، کیست هیداتیک، آبسه ریوی و لخته‌ای که بدنبال خونریزی در یک حفره ریوی ایجاد میشود مطرح است (۱۲).

## نمونه گیری و روش کار

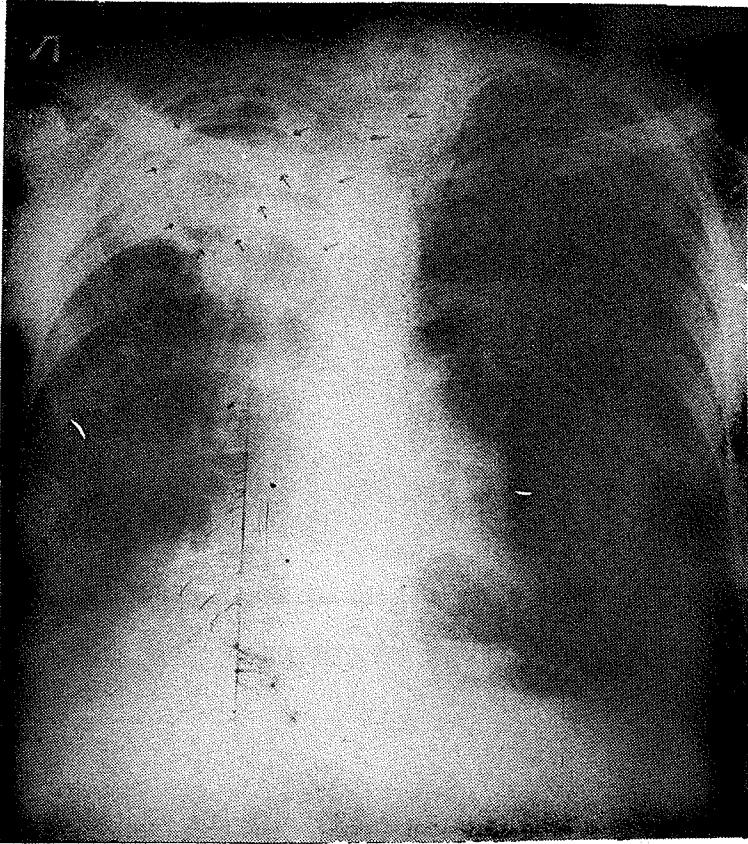
بیمار مردی ۴۶ ساله، کارگر نجار و اهل اشکور رشت بود که از یکسال و نیم قبل از مراجعه دچار سرفه و خلط گردیده و با مراجعه به پزشک با توجه به رادیوگرافی ریه، تست مانتو مثبت و آزمایش مثبت خلط از نظر باسیل سل تحت درمان باریفامپین، ایزو-نیازید و اتامبوتول قرار گرفته بود. در ضمن حدود ۱۰ سال قبل نیز بیمار با همین تشخیص بمدت ۹ ماه در بیمارستانی در شهر رشت بستری گردیده و درمان شده بود. شکایت بیمار در هنگام مراجعه سرفه همراه با خلط حاوی رگه های خون بود. در معاینات کلینیکی نکته غیرطبیعی وجود نداشت و در آزمایشات انجام شده هموگلوبین ۱۵ گرم درصد، همتوکریت ۴۶ درصد، گلبولهای سفید ۱۰۰۰۰ (۷۱ پلی نوکلتر، ۲۳ لنفوسیت، ۶ ائوزینوفیل) گزارش گردیده و آزمایش خلط از نظر باسیل سل منفی بود.

در رادیوگرافی ریه یک کاورن در قله ریه راست مشاهده گردید و توده ای مشخص در این کاورن وجود داشت که از دیواره حفره توسط هوا جدا شده و با تغییر وضعیت بیمار تغییر محل میداد.

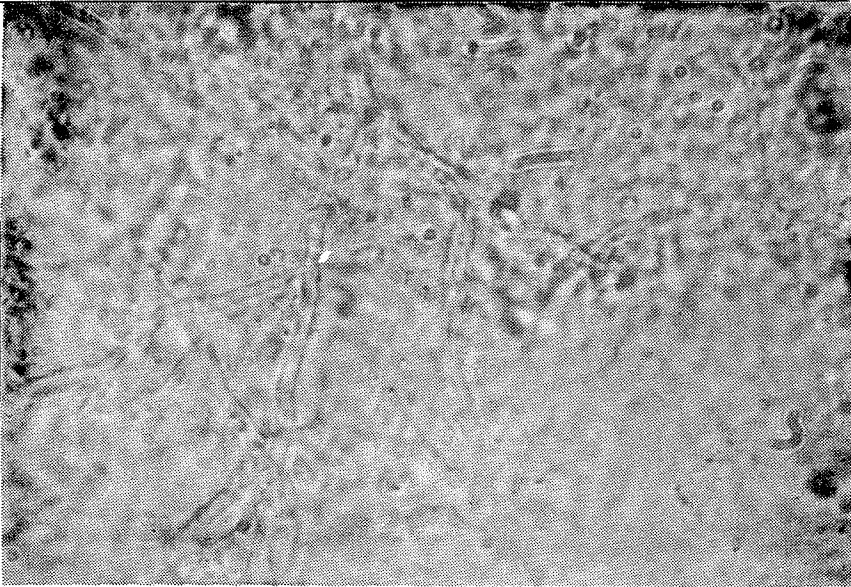
با توجه به سابقه سل قدیمی بیمار و مشاهدات رادیولوژیک احتمال آسپرزیلوما برای بیمار مطرح گردید و آزمایش مستقیم و کشت خلط از نظر عفونت قارچی انجام گرفت که در هر دو آزمایش وجود آسپرزیلوس ثابت گردید.

نمونه برداری، ابتدا دهان بیمار با محلول لوگل رقیق شستشو داده شد و سپس خلط ناشناخته در پلیت استریل جمع آوری گردید. و بلافاصله مورد آزمایشهای مختلف قرار گرفت. آزمایش مستقیم، در آزمایش مستقیم خلط با پتاس ده درصد، میسلیومهای کلفت دوشاخه (دیکوتوموس) با تیغه میانی مشاهده گردید.

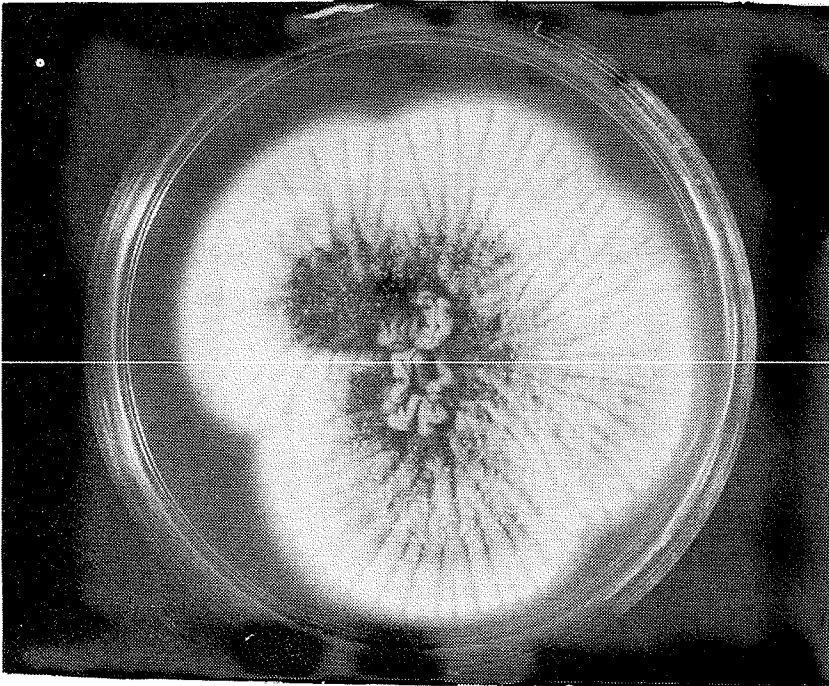
کشت در محیط های ساهورودکستروز آگار و ساهورودکستروز آگار محتوی سیکوهگزامید و کلرامفنیکل و آگار خونداروبرین هارت اینفیوژن آگار در دوسری انجام گرفت که یکسری در حرارت آزمایشگاه (۲۵ درجه سانتیگراد) و سری دیگر در ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده شد. بعد از گذشت چند روز در تمامی محیط های فوق (غیر از ساهورودکستروز آگار محتوی سیکوهگزامید و کلرامفنیکل) کلنی های سبز مایل به آبی چین دار رشد نمود. پشت کلنی بیرنگ بود و بعد از کشت روی لام آسپرزیلوس فومیگاتوس تشخیص داده شد.



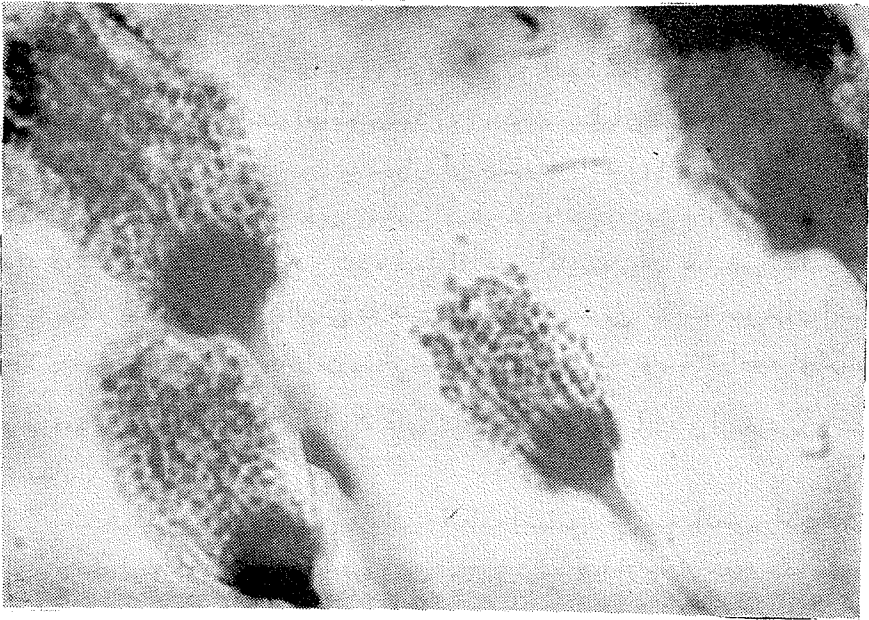
شکل ۱- رادیوگرافی ریه بیمار که فونگوس بال را در قله ریه راست نشان میدهد .



شکل ۲- میسلیمهای دو شاخه با تیغه میانی اسپرژیلوس در آزمایش مستقیم خلط بایطاس ده در صد



شکل ۳- مشخصات ظاهری کلنی اسپرژیلوس فومیگاتوس .



شکل ۴ - مشخصات ریز بینی آسپرژیلوس فومیگاتوس.

#### یافته ها

بیمار مورد مطالعه در این مقاله کلاً " حال عمومی خوبی داشت و ابتلا به آسپرژیلوما مشکل خاصی برایش ایجاد نکرده بود و با در نظر گرفتن خطراتی که روشهای مختلف درمان طبی و جراحی برای آسپرژیلوما دارد صلاح دیده شد، که درمانی از جهت عفونت قارچی انجام نگرفته و همان درمان ضد سل ادامه یافته و بیمار تحت نظر باشد .

#### گفتگو

بیمارانیکه مبتلا به حفزات ریوی میباشند در معرض عفونتهای ثانوی منجمله عفونتهای قارچی قرار میگیرند (۱) بطوریکه در مورد بیمار مورد بحث نیز کاورن سلی محلی جهت جایگزینی آسپرژیلوس و در نتیجه آسپرژیلوما بوده است . باید خاطر نشان ساخت که فونگوس بال توسط قارچههای مختلف ( مانند پسودالشریابوئیدی ، اسپوروتریکس شنکتی ، گونه هائی از تورولوپسیس ، کاندیدا و استرپتومایسس ) ممکن است ایجاد شود ولی این موارد شیوع کمتری از آسپرژیلوس دارند .

آسپرژیلوما از نظر هیستولوژی از توده‌ای از میسلیمهای درهم پیچیده (عناصر

مرده و زنده هردو)، فیبرین، موکوس، قطعات آمورف، سلولهای التهابی، عناصر دژنره شده خونی واپی تلیال تشکیل شده (۱۲) و معمولا "بوسيله کپسول فیبروتیک نازک که شامل تعداد کمی سلول آماسی است احاطه میشود (۷). توده میسلیال ممکن است درون کاویته آزاد بوده و یا با نسج گرانولاسیون به دیواره آن چسبیده باشد (۱۲). در رادیوگرافی‌های ریه که از بیمار تهیه گردید با تغییر وضعیت بیمار توده موجود در حفره ریه تغییر محل میداد که نشان دهنده آزاد بودن توده میسلیال درون کاویته بود. همانطور که قبلا ذکر گردید بیشتر بیماران از نظر بالینی علامتی ندارند و شایعترین علامت همپتیزی است که معمولا "خفیف میباشد (۲). در این بیمار نیز شکایت اصلی که موجب مراجعه او گردیده بود سرفه همراه با دفع خلط حاوی رگه های خونی بود و بیمار سابقه‌ای از خونریزی شدید را نمیداد.

تشخیص آسپرژیلوما ریوی از سایر ضایعات التهابی مزمن ریه با تصویر رادیولوژیکی خاص آن (که بصورت توده‌های در حفره ریوی است و توسط هوا از جدار حفره جدا میشود) و با نشان دادن ارگاناسم در کشت و مقاطع هیستولوژیک مشخص میگردد (۲). در این بیمار با توجه به تصاویر خاص آسپرژیلوما که کاملا "در رادیوگرافی ریه مشخص بوده و مشاهده میسلیومهای دو شاخه (دیکتوموس) در آزمایش مستقیم و جدا کردن آسپرژیلوس فومیگاتوس توسط کشت تشخیص مسجل گردید.

در مورد درمان این بیماران، درمانهای مختلف طبی بطور کلی برای کسانی در نظر گرفته میشود که علائم شدیدی داشته باشند و بیماری زمینهای آنها مانع از عمل جراحی باشد. روشهای اصلی درمان طبی شامل استفاده از داروهای ضدقارچی بصورت سیستمیک، داخل کاویته و یا آندوبرونشیل است (۱۲). آمفوتریسین ب در بعضی موارد در درمان بیماران با آسپرژیلوما بکار رفته و گزارشهای پراکنده‌ای از بهبود با این روش وجود دارد ولی بطور کلی بنظر نمیرسد که استفاده و ریدی از آمفوتریسین ب ارزش چندانی داشته باشد که احتمالا "بعلت عدم نفوذ دارو بدرون کاویته آسپرژیلوما است (۱۷). همچنین استفاده از آمفوتریسین ب، یدور پتاسیم، نیستاتین هیدروکلراید و ناتاماسین بتنهائی با توام با یکدیگر بصورت اینتراکاویتاری با درجاتی از موفقیت همراه بوده است (۱۲) در این فرم از درمان در نتیجه عدم تحمل دارو، تب و سایر علائم سیستمیک ممکن است مشاهده شود و نیز امکان پنوموتراکس وجود دارد. استفاده آندوبرونشیل از عوامل ضد قارچی ارزش کمی داشته (۲۲، ۱۴) و همچنین کاویته آسپرژیلوما ممکن است با برونش



ارتباط نداشته باشد (۱۲) .

درمان با کورتیکواستروئید هنگامیکه علائم آلرژی آسپرژیلوسی همراه با آسپرژیلوما وجود داشته باشد میبایست در نظر گرفته شود و بهبود قابل توجهی در علائم بدنبال این درمان معمولاً " مشاهده میشود (۲۶، ۸) .

از جراحی بهتر است برای بیمارانیکه هموپتیزی شدید و مکرر داشته و عمل جراحی را میتوانند تحمل نمایند استفاده نمود ، ولی بطور کلی با موربیدیتی و مورتالیتی قابل توجهی همراه بوده و آسپرژیلوزیس مهاجم نیز بدنبال آن گزارش شده است (۲۵) . بنابراین با توجه به توضیحاتی که در مورد روشهای مختلف درمانی برای آسپرژیلوما مطرح گردیده و با توجه به آنکه بیمار مورد بحث عوارض خاصی پدیدانکرده بود تحت درمان قرار نگرفت .

کتابنامه

- ۱- باجغلی، مرتضی، اشرفی محمد علی، ۱۳۵۳. تومورهای قارچی ریه و گزارش یک مورد آسپرژیلوما، مجله بهداشت ایران، شماره ۳، صفحه ۱۱۳-۱۱۱.
- 2- Anyanwu.C.H., Suseelan A.V., Gugnani,H.C. and Udekwu. F.A.(1982): Pulmonary aspergilloma: report of two cases from Nigeria Journal of Tropical Medicine and Hygiene 85, 143-147.
- 3- Avila. R. (1968): Immunological study of pulmonary aspergilloma: Thorax, 23: 144-152.
- 4- Binder. R.E., Faling L.J., Pugatch. R.D. et al (1982): Chronic Necrotizing Pulmonary aspergillosis: A discrete clinical entity. Medicine, 61: 109-124.
- 5- British Thoracic and Tuberculosis Association (1970): Aspergilloma and residual tuberculosis cavities: The results of a resurvey. Tubercle, 51: 227-245.
- 6- Campbell. M.J. and Clayton. Y.M. (1964): Broncho-pulmonary aspergillosis: A correlation of the clinical and Laboratory findings in 272 patients investigated for bronchopulmonary aspergillosis. Am. Rev. Respir. Dis, 89: 186-196.
- 7- Chandler. F.W., Kaplan. W., and Ajello.L.(1980): A colour Atlas and Textbook of the Histopathology of Mycotic Diseases. Wolf Medical Publication Ltd.
- 8- Davies, D.(1970): Lung fibrosis and cavitation mimicking tuberculosis. Tubercle, 51, 246.
- 9- Davies. D. and Somner. A.R. (1972): Pulmonary

aspergillomas treated with corticosteroids. *Thorax*, 27: 156-162.

10- Evans, E.G.V., Watson D.A. and Mathews N.R.(1971): Pulmonary aspergilloma in child treated with clotrimazole. *Br. Med J.* 4: 599-600.

11- Fraser. R.G. and Pare J.A.P. (1978): Infectious diseases of the lungs, in diagnosis of Diseases of the chest. Philadelphia, WB saunders co. vol 2, 806-808.

12- Glimp. R.A., Bayer. A.S. (1983): Pulmonary Aspergilloma: Diagnostic and therapeutic considerations *Arch Intern Med.* 143: 303-308.

13- Goldbergy. G. (1962): Radiological appearances in pulmonary aspergillosis *clin Radiol* 13: 106-114.

14- Henderson. A.H. and Pearson. J.E.G.(1968): Treatment of bronchopulmonary aspergillosis with observations on the use of natamycin. *Thorax*, 23: 519-523.

15- Hilvering. C., Stevens E.A.M, and Drie. N.G. M. (1970): Fever in aspergillus mycetoma. *Thorax*, 25: 19-24.

16- Irwin A (1966): Radiology of the aspergilloma. *Clin Radiol.* 18: 432-438.

17- Israel, H.L. and Ostrow. A. (1969): Sarcoidosis and aspergilloma. *Am. J.Med.* 72: 243-250.

18- Long. J.P., McErlean, D.P. and Fitzgerald, M.X. (1981): Changing patterns of pulmonary aspergilloma *Thorax*, 36, 224.

19- Longbottom J.L., Pepys J. and Clive F.T. (1964): Diagnostic precipitin test in Aspergillus pulmonary mycetoma. *Lancet*, 1, 588-589.

- 20- McCarthy DS. and Pepys. J.(1973): Pulmonary aspergilloma: clinical immunology Clin Allergy, 3: 57-70.
- 21- Pimental JC (1900): Pulmonary calcification in the tumor-like form of pulmonary aspergillosis: Pulmonary aspergilloma. Am. Rev Respir Dis. 94: 208-216.
- 22- Ramirez, R.J. (1964): Pulmonary aspergilloma: Endobronchial treatment. N.Egl. J. Med. 271: 1281-1285.
- 23- Rippon. J.W. (1980): Medical Mycology, W.B. Saunders company .
- 24- Rosenberg. I.L. and Greenberger. P.A. (1984): Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Aspergilloma chest. 85, 1.123-126.
- 25- Rosenberg Rs, Crevist on SA and Schonfeld A.J. (1982): Invasive aspergillosis complicating resection of a pulmonary aspergilloma in an non-immunocompromised host A.M.Rev. Resp. Dis, 126: 1113-15.
- 26- Safirstein, B.H., Souza, M., Simon, G. et al (1973): Five-year follow-up of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Am. Rev. Respir Dis 108: 450-459.
- 27- Varkey, B. and Rose. H.D. (1976): Pulmonary Aspergilloma. The American Journal of Medicine, 61: 626-631.