مقاله مروری

نفس، سال ۱، شماره ۱، بهار ۱۳۹۳، صفحات ۱ تا ۱۰

آسپرژیلوزیس تهاجمی در بیماران مبتلا به COPD؛ از تشخیص تا درمان

صادق خداویسی[۱و۲]، مهدی ارزنلو[۳]، مسعود علیالی[۴]، مهرناز محمد داوودی[۵]، حمید بدلی[۶*]

۱) گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران
۲) گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳) گروه گیاه‌پزشکی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تبریز، ایران
۴) گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶) گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

چکیده:

آسپرژیلوزیس تهاجمی (IA)، عفونت شدید و کشنده قارچی با مرگ و میر بسیار بالا در بیماران با ضعف سیستم ایمنی، به خصوص در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی می‌باشد. با این حال این عفونت بصورت قابل توجه و فزاینده‌ای در افراد دارای سیستم ایمنی کامل که به علت COPD در بخش‌های ICU (به ویژه بیماران COPD تیپ III و IV) بستری شده‌اند نیز گزارش شده است.

با توجه به شرایط ویژه بیماری COPD، کلونیزاسیون عوامل میکروبی، بخصوص قارچ آسپرژیلوس، در ریه افراد مبتلا به این بیماری به راحتی ایجاد می‌شود. مواردی چون مصرف مداوم آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، نیاز به بستری شدن در بخش‌های ICU، استفاده از تجهیزات و روش‌های تهاجمی در آن‌ها، و نیز استفاده از داروهای استروئیدی موجب می‌گردند تا این بیماران از گروه‌های پر خطر در معرض ابتلا عفونت‌های فرصت طلب مثل IA باشند. آشنایی با شرایط ابتلا، فرایندهای تشخیص سریع و درمان مناسب از نیازهای مبرم جهت کنترل و جلوگیری از شیوع بالای این بیماری می‌باشند. علاوه بر روش‌های سنتی، استفاده از تکنیک‌های تشخیصی سرولوژی مثل ارزیابی آنتی‌ژن‌های گالاکتومانان و بتا ۱ و ۳ دی‌گلوکان و همچنین تکنیک‌های مولکولی PCR در نمونه‌های مختلف، در تشخیص سریع IA این بیماران ضروری می‌باشند. در مقاله حاضر سعی شده است با مرور تازه‌ترین بررسی‌های انجام شده بر روی IA در بیماران مبتلا به COPD، به جنبه‌های مختلف آن، با تاکید بر روش‌های تشخیصی و درمانی جدید پرداخته شود.

کلمات کلیدی: COPD، کلونیزاسیون، آسپرژیلوزیس

* **نویسنده مسئول:**

دکتر حمید بدلی، مرکز تحقیقات قارچ‌های مهاجم، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، ساری، ایران. نشانی الکترونیک: badalii@yahoo.com

مقدمه:

آسپرژیلوزیس تهاجمی (IA)[1] بیماری کشنده ناشی از تهاجم هیف‌های[2] قارچ آسپرژیلوس به بافت‌های مختلف بخصوص بافت ریه می‌باشد [۱]. گونه‌های این جنس به صورت کلونیزه کننده‌های رایج در محیط اطراف مثل خاک، سطح اندام‌های گیاهی و حتی هوای درون بیمارستان‌ها به شمار می‌روند و در صورت تنفس کنیدی‌های[3] موجود در هوا، در افراد دارای سیستم ایمنی ضعیف ایجاد عفونت‌های تهاجمی می‌کنند [۲،۳]. آسپرژیلوس فومیگاتوس[4] شایعترین گونه منجر به IA گزارش شده است [۴]، هرچند مطالعاتی که در ایران صورت گرفته است، گونه آسپرژیلوس فلاووس[5] را نیز از عوامل شایع گزارش کرده‌اند که این می‌تواند ناشی از شیوع بالای آن در محیط اطراف باشد [۵].

مهمترین فاکتور خطر جهت توسعه و ایجاد IA وجود ضعف در سیستم ایمنی بخصوص نقص در سیستم فاگوسیتوزی می‌باشد. به همین دلیل IA بیشتر در بیماران مبتلا به سرطان‌های خونی دچار نوتروپنی مثل لوسمی‌های حاد و یا بیماران با پیوند آلوژنی سلول‌های بنیادی خونساز[6] گزارش می‌شود [۶]. از دیگر جمعیت‌های در معرض خطر ابتلای بالا به IA می‌توان به بیماران پیوندی بافت‌هایی مانند کلیه، ریه، کبد و همچنین بیماران با نقص سیستم ایمنی وراثتی و یا افراد دریافت کننده داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی اشاره کرد [۷].

مطالعات چند دهه اخیر نشان داده‌اند که لازم است بیماری IA در افراد دارای سیستم ایمنی کامل نیز مد نظر قرار گیرد چرا که در این جمعیت نیز بیماری بصورت قابل توجهی به مانند افراد با وضعیت وخیم بستری در بخش ICU - و بخصوص بیماران مبتلا به COPD[7] - گزارش شده است [۸-۱۳].

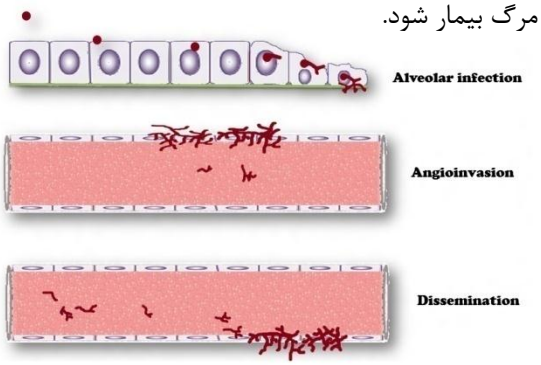
برخلاف بیماران مبتلا به ضعف سیستم ایمنی (مانند بیماران مبتلا به سرطان خون)، علایم بالینی، رادیوگرافی و همچنین مارکرهای بیولوژیک بیماران دارای سیستم ایمنی کامل که مبتلا به بیماری آسپرژیلوزیس مهاجم هستند، بطور کامل واضح و مشخص نمی‌باشد. به همین دلیل جهت بررسی وضعیت IA در این بیماران نیاز به شناخت فرایندهای تشخیصی، درمانی و کنترلی مناسب دارد [۷].

COPD یک بیماری انسدادی مزمن راه‌های هوایی شایع در میان افراد سیگاری است. تخمین زده می‌شود که این بیماری در سال ۲۰۲۰ سومین عامل شایع مرگ و میر در جهان باشد [۱۴]. این بیماری مزمن و التهابی با افزایش قابل توجه سلول‌های التهابی مجاری هوایی ریه همراه می‌باشد که این تغییرات با شدت بیماری افزایش می‌یابد [۱۵]. COPD به ۴ گروه آرام[8]، متوسط[9]، شدید[10] و خیلی شدید[11] (به ترتیب از I تا IV) دسته‌بندی می‌شود که احتمال خطر ایجاد IA در بیماران گروه III و IV خیلی بیشتر است [۱۴].

با توجه به شیوع کلونیزاسیون گونه‌های آسپرژیلوس در مجاری هوای بیماران مزمن ریوی (مانند COPD) [۱۶] و همچنین به دلایلی چون اندازه کوچک کنیدی‌های آسپرژیلوس (۲-۳ میکرومتر)، فراوانی آنها در محیط اطراف و انتشار زیادشان در هوا، این ذرات به راحتی از طریق تنفس وارد ریه شده و به آلوئول‌ها می‌رسند. در صورت تکثیر و جرمینه شدن کنیدی‌ها و تبدیل به هیف‌ها با دیوارهٔ عرضی، کلونیزاسیون ایجاد شده و به دلیل توانایی تهاجم به بافت‌ها و رگ‌های خونی، بیماری IA ایجاد می‌گردد. در شرایط طبیعی میزبان، کنیدی‌های تنفس شده در قسمت‌های بالایی مجاری تنفسی به وسیله مکانیسم مژک‌های تراکئوبرونشیال دفع شده و یا اینکه در صورت ورود به نواحی پایین‌تر ریه، سلول‌های ماکروفاژ از جوانه زنی و تبدیل به حالت هیفی شکل جلوگیری می‌نمایند (شکل ۱). همچنین سلول‌های نوتروفیل از طریق رهاسازی اکسیدانت‌ها و دگرانولاسیون

[1] Invasive Aspergillosis
[2] Hyphae
[3] Conidia
[4] *Aspergillus fumigatus*
[5] *Aspergillus flavus*
[6] Allogenic hematopoietic stem cell
[7] Chronic Obstructive Pulmonary Disease
[8] Mild
[9] Moderate
[10] Severe
[11] Very Severe

هیف‌ها را از بین می‌برند. سلول‌های دندرتیک ریوی نیز در صورت مواجه با کنیدی و یا هیف‌های قارچی به غدد لنفاوی مهاجرت کرده و موجب بروز پاسخ سلول‌های T کمکی می‌شوند [۱۷]. ولی در افراد دارای ضعف سیستم ایمنی و یا مبتلایان به بیماری‌های مزمن ریوی، شرایط دفاعی در مقابل آسپرژیلوس ناتوان بوده و این قارچ به راحتی می‌تواند با تهاجم به بافت و انتشار، حتی منجر به مرگ بیمار شود.



شکل ۱- تهاجم آسپرژیلوس به عروق خونی و ایجاد IA

اگرچه COPD، بیماری التهابی ناشی از فعالیت سلول‌های التهابی ریه مانند نوتروفیل، ائوزینوفیل‌ها، ماکروفاژهای آلوئولی و لنفوسیت‌ها است [۱۵] ولی در اغلب موارد مکانیسم عمل فاگوسیتوز و ایمنی سلولی دچار اختلال می‌باشد. توسعه کلونیزاسیون و تبدیل به حالت عفونی آسپرژیلوزیس مهاجم می‌تواند ناشی از فاکتورهای مختلفی در این بیماران باشد که به آنها اشاره خواهد شد. بیماران COPD در عمل پاکسازی موکوسیلیاری عوامل میکروبی که به مسیرهای هوایی وارد شده‌اند ناتوان هستند. از سوی دیگر سوء تغذیه در بیماران COPD پیشرفته شایع است که این می‌تواند از عوامل مهم مرتبط با عفونت‌های ریوی و حتی مرگ و میر در این افراد باشد. مصرف زیاد آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف در این بیماران هم با تأثیر بر روی توزیع فلور میکروبی ریه می‌تواند بر گسترش و عفونت عوامل قارچی تأثیرگذار باشد. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که گونه آسپرژیلوس فومیگاتوس در محیط in vitro قادر به ایجاد بیوفیلم می‌باشد که این شرایط در بیماران COPD بستری در ICU که از وسایل و دستگاهای تنفس مصنوعی (ونتیلاتور) استفاده می‌کنند می‌تواند مورد توجه قرار گیرد [۱۸]. در نهایت مصرف بالای داروهای کورتیکواستروئیدی در این بیماران می‌تواند تأثیر زیادی بر روی توزیع و نقص وظایف سلول‌های دفاعی مثل نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها (کاهش فاگوسیتوز و شناسایی آنتی‌ژن) داشته باشد [۱۹]. به علاوه مطالعات نشان داده‌اند که در محیط in vitro کورتیکواستروئیدها می‌توانند بطور مستقیم منجر به افزایش رشد آسپرژیلوس فومیگاتوس شوند که این عمل از طریق پروتئین‌های گیرنده استرول در قارچ صورت می‌پذیرد [۲۰]. بر این اساس، مصرف خوراکی و یا وریدی کورتیکواستروئیدها جهت درمان بیماران COPD می‌تواند به طور قابل توجهی در ارتباط با افزایش خطر ابتلا به IA باشد، هرچند که مطالعاتی هم وجود دارند که حتی استفاده از دوزهای بالای استروئیدهای تنفسی را نیز از عوامل شیوع بالای IA گزارش کرده‌اند [۲۱-۲۳]. بنابراین، شرایط ویژه بیماران مبتلا به COPD که منجر به کلونیزاسیون راحت عوامل میکروبی (بخصوص باکتری‌ها و قارچ‌ها) در ریه آنها می‌شود، به همراه نیاز ایشان به بستری شدن در بخش‌های ویژه و استفاده از تجهیزات و روش‌های تهاجمی، مصرف مداوم آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف و نیز استفاده از داروهای استروئیدی، موجب می‌گردند تا این بیماران از گروه‌های پر خطر در معرض ابتلا به عفونت‌های فرصت طلب مانند آسپرژیلوزیس تهاجمی محسوب گردند. لذا آشنایی با شرایط ابتلا، فرایندهای تشخیص سریع و درمانی مناسب از نیازهای مبرم جهت کنترل و جلوگیری از شیوع بالای بیماری می‌باشند. در ادامه این نوشتار تلاش می‌گردد تا مروری بر اپیدمیولوژی، فرایندهای تشخیصی و درمانی بیماری ارائه شود.

اپیدمیولوژی:

تخمین شیوع IA در جمعیت بیماران COPD به دلیل نبود تعریف مشخص از تظاهرات و وضعیت IA در این بیماران و نیز به دلیل کمبود مطالعات پایشی در این زمینه دشوار می‌باشد [۲۵،۲۴،۹،۲]. یک مطالعه نشان داده است که از ۵۹۵ بیمار مبتلا به IA مورد بررسی، ۹ درصد مبتلا به بیماری‌های مزمن ریوی بوده‌اند [۲۶]. یک مطالعه متاآنالیز نیز (شامل بر ۵۰ مطالعه) نشان داد که آسپرژیلوزیس در ۲۶ بیمار COPD از ۱۹۴۱ بیمار مورد بررسی (۱/۳درصد) شیوع داشته است [۲۷]. همچنین مطالعه گذشته‌نگری، افزایش میزان شیوع IA

در بیماران COPD را در طی یک دوره ۷ ساله نشان داده است (۷ از ۱۰۰۰ بیمار بستری در سال ۲۰۰۰، در مقایسه با ۱۳ از ۱۰۰۰ بیمار بستری در سال ۲۰۰۷) [۲۸].

در کل، با مرور مطالعات صورت گرفته در این زمینه می‌توان بررسی وضعیت IA در بیماران COPD را به سه دسته تقسیم نمود:

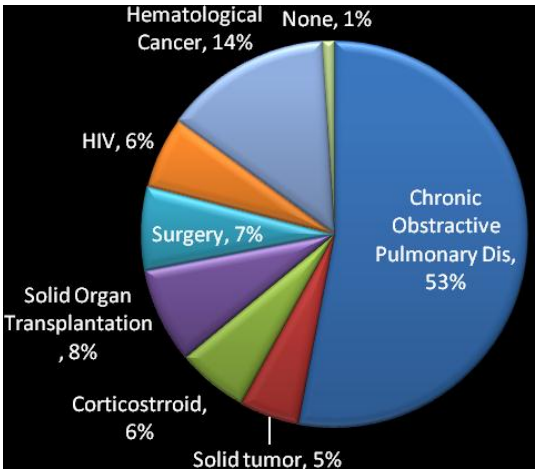
۱) مطالعاتی که شیوع IA را در بیماران با COPD شدید مورد بررسی قرار داده‌اند. در جریان مطالعه آینده‌نگر ۲ ساله‌ای که بر روی ۲۶۱ بیمار با COPD شدید بستری شده انجام گرفت، نشان داده شد که ۵۰ بیمار (۱/۹٪) مبتلا به IA می باشند [۲۹].

۲) مطالعاتی که بر اساس نمونه‌های بالینی مثبت کشت گونه‌های آسپرژیلوس، شیوع IA را در بین بیماران COPD بستری شده در بیمارستان مورد بررسی قرار داده‌اند. مطالعه گذشته‌نگر ۷ ساله‌ای نشان داد که ۱۶/۳ بیمار از هر ۱۰۰۰ بیمار COPD بستری، دارای کشت مثبت از لحاظ گونه‌های آسپرژیلوس در نمونه‌های دستگاه تنفسی تحتانی بوده‌اند (از بین حدود ۲۲/۱٪ بیمار مبتلا به IA ثابت شده) [۲۸].

۳) مطالعاتی که شیوع IA را در بیماران COPD بستری در بخش های ICU مورد بررسی قرار دادند [۲۵،۷]. مطالعات نمونه‌های اتوپسی بیماران مشکوک به عفونت‌های قارچی بستری در ICU نشان داد که در اغلب موارد بیماری IA در این بیماران به درستی تشخیص داده نشده است [۳۱،۳۰].

یک مطالعه گسترده بر بیماران بستری در ICU نشان داد که بین جداسازی گونه‌های آسپرژیلوس از ترشحات تنفسی بیماران و میزان مصرف داروهای استروئیدی ارتباط وجود دارد [۳۲]. همچنین بررسی بیماران با وضعیت وخیم بستری در ICU، یک ارتباط معناداری بین جداسازی گونه‌های آسپرژیلوس از نمونه‌های بالینی و میزان بالای مرگ و میر در این بیماران را نشان داد. بنابراین پس از بیماران با بدخیمی‌های خونی، بیماران COPD شایع ترین جمعیت (۲۲٪) در معرض ابتلا به IA بودند [۳۱].

در مطالعه اپیدمیولوژیک Guinea و همکاران در سال ۲۰۰۸ مشخص گردید که شیوع آسپرژیلوزیس در مبتلایان به COPD در بالاترین میزان خود (۵۳٪) قرار دارد (شکل ۲) [۲۸].



شکل ۲ - بالاترین شیوع آسپرژیلوزیس در مبتلایان به COPD

همانطور که ملاحظه شد، وضعیت IA در بیماران COPD سیر افزاینده‌ای دارد. از سویی دیگر فراهم آوردن تخمین بهتری از وضعیت موجود، نیازمند مطالعات بیشتر و استفاده از پروتکل‌ها و روش‌های تشخیصی مناسب می‌باشد.

تشخیص:

جهت بررسی وجود IA در بیماران COPD، به‌کارگیری روش‌های تشخیصی مناسب لازم است. زیرا در این بیماران، افتراق بین کلونیزاسیون از عفونت IA بسیار دشوار می‌باشد. بطور کلی تشخیص دشوار IA در بیماران COPD به‌دلیل غیر اختصاصی بودن علایم و نشانه‌های بالینی اغلب این بیماران است. این علائم بیشتر به صورت تب، تنگی نفس شدید و نیاز به اکسیژن فراوان و اسپاسم ریوی مقاوم (علی‌رغم مصرف دوزهای بالای داروهای استروئیدی) در بیش از ۷۹٪ بیماران مشاهده می‌شود. هموپتزی در بیماران COPD مبتلا به IA، کمتر از بیماران با بدخیمی‌های خونی گزارش شده است [۷].

در صورت مشاهده اینفیلتراسیون‌های غیر طبیعی با پیشرفت زیاد در تصاویر رادیوگرافی قفسه سینه و یا همچنین عفونت ریوی مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، می‌توان به وجود عفونت‌های قارچی،

بخصوص IA، در این بیماران مشکوک شد و بررسی‌های کامل‌تر و دقیق‌تر جهت تشخیص بیماری انجام داد [۴].
یافته‌های رادیوگرافی در تشخیص بیماری IA بسیار کمک کننده‌اند. این علایم می‌توانند بصورت ندول‌هایی با پیشرفت سریع و یا حفره‌زایی‌ها[1] باشند. در سی‌تی‌اسکن، علایمی چون air crescent sign و halo sign در بیماران مبتلا به IA مشاهده می‌شوند [۳۴،۳۳]. با این حال مطالعات نشان داده‌اند که این علایم در بیماران غیر نوتروپنی مثل بیماران COPD دارای حساسیت[2] پایین (از ۵٪ تا ۲۴٪) می‌باشد [۳۵]. در در مطالعه Guinea و همکاران از ۵۳ بیمار COPD مبتلا به IA فقط ۱۳ بیمار دارای سی‌تی‌اسکن بودند که از این بین فقط در سه بیمار halo sign مشاهده گردید [۲۸]. تصاویر رادیوگرافی قفسه سینه در بیماران بستری در بخش ICU که از دستگاه‌های تنفس مصنوعی استفاده می‌کنند به دلیل فاکتورهای مخدوش کننده مثل آتلاکتازی‌ها و پلورال افیوژن‌ها کمتر مفید می‌باشند.
براساس تعریف EORTC/MSG، بیماری IA بر حسب سطح احتمال تشخیصی به سه حالت Possible، Probable و Proven دسته بندی می‌شود [۱۲]. در سال ۲۰۰۷، Bulpa و همکاران بر اساس اطلاعات حاصل از مطالعات و بررسی‌های قبلی که بر روی بیماران COPD صورت گرفته بود، این تعریف را بصورت اختصاصی جهت بررسی IA در جمعیت بیماران COPD اصلاح نمودند [۱۰]. این دسته‌بندی بیشتر بر روی بیماران COPD وضعیت شدید با تیپ III و IV متمرکز می‌باشد. بر اساس این تعریف، در صورتی که در بررسی مستقیم نمونه‌های بیوپسی ریه بیماران، هیف‌هایی با دیوارهٔ عرضی دو شاخه با زاویه حاده (از مشخصات هیف آسپرژیلوس) در بافت مشاهده گردید، این مورد بصورت Proven IA دسته‌بندی می‌شود.
در بیماران COPD به دلیل وجود بیماری مزمن ریوی امکان انجام روش تهاجمی نمونه‌گیری بیوپسی محدود می‌باشد و به همین دلیل در اکثر موارد امکان تهیه نمونه بیوپسی از این بیماران غیرممکن است. لذا اکثر موارد IA گزارش شده در بیماران COPD بصورت probable دسته‌بندی می‌شوند. برای مثال، در بزرگترین گزارشی که از IA در بیماران COPD تاکنون منتشر شده است، نمونه بیوپسی تنها از ۹ بیمار مبتلا به COPD (از ۵۳ بیمار) تهیه شده بود [۲۸].
موارد probable و possible بیماری، بر اساس ترکیبی از معیارهای کشت مثبت آسپرژیلوس در نمونه‌های دستگاه تنفسی تحتانی، مارکرهای بیولوژیکی مثبت مثل آنتی‌بادی و آنتی‌ژن‌های اختصاصی و یافته‌های غیر اختصاصی رادیوگرافی و سی‌تی‌اسکن دسته‌بندی می‌شوند. در ادامه انواع مختلف این معیارها و روش‌های تشخیص و کاربرد اختصاصی آنها در بیماران COPD توضیح داده خواهد شد.

I. روش‌های تشخیص بر پایه کشت:

همانطور که قبلا اشاره شد، کلونیزاسیون در ریه بیماران COPD ممکن است ایجاد شود. به همین دلیل مثبت شدن نمونه‌های خلط، نباید ناچیز گرفته شده و اقدامات تشخیصی دقیق‌تر جهت اثبات بیماری باید صورت پذیرد [۴]. کلونیزاسیون می‌تواند به صورت یک حالت گذرا در ناحیه تراکئوبرونشیال بوده و یا اینکه بیماری تهاجمی خطرناک را ایجاد نماید. لذا جداسازی آسپرژیلوس در چندین نوبت از نمونه‌ها، بخصوص در یک دورهٔ پنومونی پیشرفته مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف، باید مهم تلقی شود. در اینگونه موارد فرایندهای تشخیصی کامل‌تر و حتی درمان‌های دارویی باید شروع گردد [۷]. از طرف دیگر، مثبت نشدن کشت نمونه‌های خلط از لحاظ گونه‌های آسپرژیلوس را (در موارد IA) می‌توان دلیلی بر حساسیت پایین این روش تشخیصی دانست.
بررسی مستقیم نمونه‌های خلط، روش سریع‌تری است. ولی مطالعات نشان داده‌اند که نتایج آن فقط در نیمی از موارد IA (۴۸٪) می‌تواند مثبت باشد [۳۶]. با این حال در صورت استفاده از تکنیک فلورسنت، احتمال مثبت شدن این روش افزایش یافته و به ۸۰-۹۰٪ نیز می‌رسد [۳۷]. در صورت عدم توانایی در تهیه نمونه خلط بیمار و یا نیاز به فرایند تشخیصی بیشتر و دقیق‌تر می‌توان با استفاده از دستگاه برونکوسکوپی ترشحات نواحی عمیق‌تر دستگاه تنفسی و لاواژ برونکوآلوئولی[3] (BAL) را در شرایط استریل جمع‌آوری کرده و به وسیله روش‌های

[1] Cavitations
[2] Sensitivity
[3] BronchoAlveolar Lavage (BAL)

تشخیصی بررسی مستقیم، کشت قارچی و یا حتی روش‌های تعیین آنتی‌ژنی و مولکولی مورد آزمایش قرار داد. نتایج کشت در ۶۴ تا ۷۷ درصد نمونه های BAL گرفته شده از بیماران COPD مبتلا به IA مثبت گزارش شده است [۳۶-۳۸].

از دیگر مزایای این روش، مشاهده و به دست آوردن اطلاعات از نواحی تحتانی دستگاه تنفسی می‌باشد. مشاهده سودوممبران[1] و یا ضایعات (لیزیون‌های) اولسراتیو[2] در این نواحی می‌تواند ناشی از عفونت آسپرژیلوس باشد که در فرایند تشخیصی بسیار کمک کننده است [۷]. اما علی‌رغم این موارد، به دست آوردن نمونه BAL از بیماران COPD به دلیل وضعیت نامناسب ریوی این بیماران دشوار می‌باشد. بنابراین در بیشتر موارد، تشخیص بر پایه کشت نمونه‌های خلط این بیماران صورت می‌گیرد.

II. روش‌های تشخیصی سریع و غیر کِشتی:

۱) تعیین آنتی‌بادی:

پیشنهاد استفاده از آزمایش مثبت تعیین آنتی‌بادی اختصاصی علیه آسپرژیلوس فومیگاتوس در نمونه سرم، به عنوان یک معیار بیولوژیکی برای تشخیص IA، توسط Bulpa و همکاران ارائه گردید [۱۰]. ولی باید توجه داشت که اغلب بیماران COPD به دوزهای بالا و طولانی مدت داروهای استروئیدی وابسته‌اند و لذا در ارائه پاسخ‌های ایمنی تولید آنتی‌بادی ناتوان می‌باشند. از جهتی دیگر افزایش آنتی‌بادی علیه گونه‌های آسپرژیلوس نیازمند یک دوره طولانی مدت عفونت می‌باشد [۴]؛ در حالی که در دوره کوتاه بیماری IA، اغلب شرایط تولید و افزایش میزان آنتی‌بادی وجود ندارد. لذا این روش بیشتر در تشخیصی بیماری‌های مزمن ریوی ناشی از آسپرژیلوس (در مقایسه با بیماری تهاجمی) مورد استفاده قرار میگیرد [۳۹].

۲) تعیین آنتی‌ژن:

به دلیل معایب روش‌های تعیین آنتی‌بادی، روش‌های تشخیصی غیر کِشتی و سرولوژی IA بیشتر بر روی تعیین آنتی‌ژن‌های آسپرژیلوس مثل آنتی‌ژن گالاکتومانان[3] (GM) و بتا ۱ و ۳ دی‌گلوکان[4] متمرکز می‌باشد.

گالاکتومانان ترکیب کربوهیدراتی محلول در آب در دیوارهٔ سلولی آسپرژیلوس است که در حین رشد هیفی و تهاجم به بافت آزاد می‌شود [۴۰]. تعیین این آنتی‌ژن در نمونه‌های بالینی بطور وسیعی در بیماران با سیستم ایمنی ضعیف مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است. یک مطالعه متاآنالیز (شامل ۲۷ مطالعه) برای بررسی ارزش تشخیصی آنتی‌ژن GM در نمونه سرم بیماران با بدخیمی‌های خونی و دریافت کنندگان پیوند مبتلا به IA نشان داد که میانگین حساسیت و اختصاصیت[5] این روش به ترتیب در بیماران proven (به تنهایی) برابر ۷۱ و ۸۹ درصد و در هر دو مورد proven و probable (با هم) معادل ۶۱ و ۹۳ درصد می‌باشد [۴۱].

مطالعات نشان داده‌اند که میزان حساسیت روش تعیین GM جهت تشخیص IA در بیمارن COPD پائین می‌باشد. وضعیت سیستم ایمنی تقریباً کامل و عدم وجود نوتروپنی در این بیماران احتمالاً سطح آنتی‌ژن را پایین می‌آورد [۴]. مطالعه‌ای بر روی بیماران با وضعیت وخیم و بدون بدخیمی خونی نشان داد که حساسیت روش تعیین آنتی‌ژن GM در موارد probable و proven فقط ۵۳٪ می‌باشد. فقط ۲۷٪ از این بیماران مبتلا به COPD بودند [۴۲]. در یک مطالعه دیگر نیز روش تعیین آنتی‌ژن GM بر روی ۳۳ مورد از ۵۳ بیمار COPD مورد بررسی قرار گرفت که فقط در ۱۴ مورد از این بیماران (۴۲/۴٪) نتایج آزمایش با سطح برش[6] ۰/۵ ng/ml مثبت بود. در این بین، آنتی‌ژن GM در دو بیمار مثبت کاذب بود [۲۸].

وجود نتایج مثبت کاذب از مزایای این روش می‌باشد که در تفسیر نتایج آن باید به آن دقت شود. از دلایل وجود نتایج مثبت کاذب، مصرف مواد غذایی غنی از کربوهیدرات‌ها، مصرف آنتی‌بیوتیک‌های گروه بتالاکتام[7]

[1] Pseudomembrane
[2] Ulcerative lesions
[3] Galactomannan (GM)
[4] [1-3]- β-D-glucan
[5] Specificity
[6] Cut off
[7] Beta-lactam

مثل پیپراسیلین-تازاباکتام[1] و آموکسی‌سیلین-کلاولانیک اسید[2] می‌باشد [۴۳].

علاوه بر سرم، آنتی‌ژن GM را می‌توان در نمونه‌های دیگر بالینی بخصوص نمونه BAL نیز تعیین نمود. در مطالعه‌های صورت گرفته بر روی نمونه‌های BAL بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی و دریافت کنندگان پیوند، حساسیت آنتی‌ژن GM (با سطح برش ۱/۵ ng/ml) از ۸۵-۱۰۰ درصد گزارش شده است [۴۵،۴۴]. در مطالعه صورت گرفته بر روی بیماران بستری در ICU - که ۸ درصد از این بیماران مبتلا به COPD بودند- حساسیت و اختصاصیت روش تعیین آنتی‌ژن GM در نمونه BAL (با سطح برش ۰/۵ ng/ml) به ترتیب ۸۸٪ و ۸۷ ٪ گزارش شده است [۴۶].

آنتی ژن بتا ۱ و ۳ دی‌گلوکان نیز ترکیب دیوارهٔ سلولی اکثر قارچ‌های رشته‌ای و مخمری مثل آسپرژیلوس و کاندیدا است. از محدودیت‌های عمده استفاده از این روش وجود این ترکیب در اکثر قارچ‌ها است و در صورت مثبت شدن این روش نیاز به روش‌های تکمیلی بیشتری برای اثبات اختصاصی نوع عامل بیماری می‌باشد [۴۷]. ارزش استفاده از این روش در بیماران COPD بطور کامل روشن نیست و نیازمند بررسی‌ها و مطالعات بیشتر است [۴].

۳) *PCR*

امروزه روش‌های مولکولی نیز جهت تشخیص سریع IA کاربردی شده‌اند [۴۸]. اما هنوز این روش‌ها به دلیل عدم استانداردسازی بعنوان معیارهای موجود در دسته بندی IA مورد استفاده قرار نمی‌گیرند [۷]. مطالعات استفاده از روش PCR بیشتر در جمعیت‌ها با سیستم ایمنی ضعیف و بدخیمی‌های خونی صورت گرفته است [۴۹] و کاربرد آن در بیماران COPD کاملاً واضح و مشخص نیست. عوامل و شرایط مختلفی بر روی حساسیت کلینیکی روش PCR در تشخیص بیماری IA تاثیر می‌گذارند. درمان با داروهای ضد قارچ نیز بر روی کیفیت این روش تأثیر گذاشته و می‌تواند منجر به نتایج منفی کاذب گردد. وجود کلونیزاسیون ناشی از آسپرژیلوس در دستگاه تنفسی هم ارزشی اخباری مثبت این روش را کاهش می‌دهد. از سویی اغلب بیماران در معرض خطر ابتلا به IA از داروها و مایعات مختلفی استفاده می‌کنند (مانند داروهای ضد انعقاد) که بر روی میزان حساسیت روش PCR تأثیر می‌گذارند [۵۰]. بنابراین استفاده از این روش‌ها برای تشخیص IA در بیماران COPD باید در کنار سایر روش‌های تشخیصی دیگر صورت گیرد. همچنین تفسیر نتایج مثبت یا منفی این روش‌ها باید با توجه به وجود علایم بالینی مشکوک و نیز موارد بروز نتایج مثبت کاذب این روش انجام پذیرد.

در مجموع، به منظور استفاده و کاربرد این روش‌ها در تشخیص سریع بیماری IA در بیماران COPD، لازم است تا مطالعات و بررسی‌های بیشتری صورت گیرد.

درمان:

جهت درمان IA در بیماران COPD از داروی وریکونازول[3] بصورت خوراکی یا وریدی استفاده می‌شود [۶]. همچنین از سایر داروهای جایگزین دیگر مثل آمفوتریسین B لیپوزومال[4]، آمفوتریسین B داکسی‌کولات[5] و کاسپوفانجین[6] هم استفاده می‌شود. در اروپا، پسوکونازول[7] نیز در موارد IA با عود مجدد به کار رفته است. اکثر مطالعات درمانی به درمان IA در سایر جمعیت‌های در معرض ابتلا به IA (به غیر از COPD) پرداخته‌اند. از این رو برای داشتن اطلاعات درمانی کارآمد، به مطالعات و پژوهش‌های کافی، مناسب و اختصاصی در بیماران COPD نیاز می‌باشد.

درمان اولیه IA با وریکونازول با دوز ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم بصورت وریدی هر ۱۲ ساعت برای ۲ دوز در روز اول و سپس ۴ میلیگرم بر کیلوگرم در هر ۱۲ ساعت و یا ۲۰۰ میلی‌گرم در هر ۱۲ ساعت بصورت خوراکی می‌باشد [۷]. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از درمان‌های ترکیبی در بهبودی بیماران IA بسیار مفید است [۶،۴]. اما به‌کارگیری این درمان‌ها جهت بیماران COPD به دلیل مطالعات کمی که در این زمینه تاکنون صورت گرفته است، محدود می‌باشد [۷].

[1] Piperacillin-tazobactam
[2] Amoxicillin-clavulanic acid
[3] Voriconazole
[4] Liposomal amphotericin B
[5] Deoxycholate amphotericin B
[6] Caspofungin
[7] Posaconazole

نتیجه‌گیری:

با توجه به شرایط زمینه‌ای مناسب، بیماران COPD در معرض ابتلا به کلونیزاسیون آسپرژیلوس و حتی عفونت کشنده IA می‌باشند. میزان مرگ و میر بالای این بیماران ناشی از عدم تشخیص به موقع بیماری است که به دلایل مختلفی از جمله عدم توانایی استفاده از روش استاندار طلایی هیستوپاتولوژی (به دلیل شرایط وخیم بیماران) و همچنین علایم و نشانه‌های غیر اختصاصی این بیماری عارض می‌گردد. بنابر این به‌کارگیری روش‌های تشخیصی مانند روش‌های تعیین آنتی ژن گالاکتومانان و روش‌های مولکولی در تشخیص سریع بیماری بسیار کمک کننده می‌باشند. هرچند که این روش‌ها خود نیازمند بررسی‌ها و مطالعات مختلفی هستند تا ارزش تشخیصی آنان در بیماران COPD ارزیابی گردد. درمان‌های ضد قارچی مناسب جهت بهبودی و کاهش میزان مرگ و میر این بیماری مورد نیاز است که باید مطالعات بیشتری جهت بررسی اثرات داروهای مختلف در این جمعیت صورت پذیرد.

منابع:

1) Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of Aspergillus species: a hospital based survey of aspergillosis. Clinical Infectious Diseases. 2001;33(11):1824-1833.
2) Hedayati MT, Mohammadpour RA. A survey on the mycological contamination of the air and the equipment of operating rooms of 17 hospitals. Journal of Medical faculty of Gilan University of Medical Sciences. 1999;8(19):56-61. (in Farsi)
3) Hedayati MT, Mohseni-Bandpi A, Moradi S. A survey on the pathogenic fungi in soil samples of potted plants from Sari hospitals, Iran. Journal of Hospital Infection. 2004;58:59-62.
4) Ader F. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal disease. Current Infectious Disease Reports. 2010;12(6):409-416.
5) Hedayati MT, Khodavaisy S, Aliali M. A review on invasive aspergillosis in patients admitted to intensive care unit with emphasis on diagnostic methods. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2009;20(74):99-112. (in Farsi)
6) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2008;46(3):327-360.
7) Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, Nseir S. Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: rational use of voriconazole. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2009;4:279-287.
8) Rello J, Esandi ME, Mariscal D, Gallego M, Domingo C, Valles J. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: report of eight cases and review. Clinical Infectious Diseases. 1998;26(6):1473-1475.
9) Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. Clinical Microbiology and Infection. 2005;11(6):427-429.
10) Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal. 2007;30(4):782-800.
11) Samarakoon P, Soubani AO. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with COPD: a report of five cases and systematic review of the literature. Chronic Respiratory Disease. 2008;5(1):19-27.
12) Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Clinical Infectious Diseases. 2007;45(2):205-216.
13) Bouza E, Guinea J, Pelaez T, Perez-Molina J, Alcala L, Munoz P. Workload due to Aspergillus fumigatus and signifcance of the organism in the microbiology laboratory of a general hospital. Journal of Clinical Microbiology. 2005;43(5):2075-2079.
14) Rabe KF, Hurd S, Anzuet A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007;176(6):532-555.
15) Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction.

European Respiratory Journal. 2008;31(6):1334-1356.
16) Yu VL, Muder RR, Poorsattar A. Significance of isolation of Aspergillus from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Results from a three-year prospective study. American Journal of Medicine. 1986;81(2):249-254.
17) Romani L. Immunity to fungal infections. Nature Reviews Immunology. 2004;4(1):1-23.
18) Seidler MJ, Salvenmoser S, Müller FMC. Aspergillus fumigatus forms bioflms with reduced antifungal drug susceptibility on bronchial epithelial cells. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008;52(11):4130-4136.
19) Schaffner A. Therapeutic concentrations of glucocorticoids suppress the antimicrobial activity of human macrophages without impairing their responsiveness to gamma interferon. Journal of Clinical Investigation. 1985;76(5):1755-1764.
20) Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of Aspergillus spp.: implications for pathogenesis. Microbiology. 1994;140(Pt 9):2475-2479.
21) Peter E, Bakri F, Ball DM, Cheney RT, Segal BH. Invasive pulmonary filamentous fungal infection in a patient receiving inhaled corticosteroid therapy. Clinical Infectious Diseases. 2002;35(5):e54-56.
22) Barouky R, Badet M, Denis MS, Soubirou JL, Philit F, Guerin C. Inhaled corticosteroids in COPD and disseminated aspergillosis. European Journal of Internal Medicine. 2003;14(6):380-382.
23) Cornet M, Mallat H, Somme D, et al. Fulminant invasive pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients--a two-case report. Clinical Microbiology and Infection. 2003;9(12):1224-1227.
24) Thommi G, Bell G, Liu J, Nugent K. Spectrum of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients withchronic obstructive pulmonary disease. Southern Medical Journal. 1991;84(7):828-831.
25) Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Journal. 2007;30(4):782-800.
26) Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. Medicine (Baltimore). 2000;79(4):250-260.
27) Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clinical Infectious Diseases. 2001;32(3):358-366.
28) Guinea J, Torres-Narbona M, Gijón P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. Clinical Microbiology and Infection. 2010;16(7):870-877.
29) Gao X, Chen L, Hu G, Mei H. Invasive pulmonary aspergillosis in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and the diagnostic value of combined serological tests. Annals of Saudi Medicine. 2010;30(3):193-197.
30) Roosen J, Frans E, Wilmer A, Knockaert DC, Bobbaers H. Comparison of premortem clinical diagnoses in critically ill patients and subsequent autopsy findings. Mayo Clinic Proceedings. 2000;75(6):562-567.
31) Dimopoulos G, Piagnerelli M, Berre J, Eddafali B, Salmon I, Vincent JL. Disseminated aspergillosis in intensive care unit patients: an autopsy study. Journal of Chemotherapy. 2003;15(1):71-75.
32) Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, et al. Isolation of Aspergillus spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. Critical Care. 2005;9(3):R191-199.
33) Collins J. CT signs and patterns of lung disease. Radiologic Clinics of North America. 2001;39(6):1115-1135.
34) Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. Journal of Clinical Oncology. 2001;19(1):253-259.
35) Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. Journal of Hospital Infection. 2004;56(4):269-276.

36) Kahn FW, Jones JM, England DM. The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. American Journal of Clinical Pathology. 1986;86(4):518-523.
37) Andreas S, Heindl S, Wattky C, Möller K, Rüchel R. Diagnosis of pulmonary aspergillosis using optical brighteners. European Respiratory Journal. 2000;15(2):407-411.
38) Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. Clinical Microbiology and Infection. 2001;7 Suppl 2:54-61.
39) Barouky R, Badet M, Denis MS, Soubirou JL, Philit F, Guerin C. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and disseminated aspergillosis. European Journal of Internal Medicine. 2003;14(6):380-382.
40) Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2006;42(10):1417-1427.
41) Martínez-Solano L, Macia MD, Fajardo A, Oliver A, Martinez JL. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical Infectious Diseases. 2008;47(12):1526-1533.
42) Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2004;170(6):621-625.
43) Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi P, Van Lint MT. False-positive galactomannan platelia Aspergillus test results for patients receiving piperacillin–tazobactam. Clinical Infectious Diseases. 2004;38(6):913-916.
44) Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee SA, Smith C, Marr KA. Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. Journal of Clinical Microbiology. 2004;42(12):5517-5522.
45) Seyfarth HJ, Nenoff P, Winkler J, Krahl R, Haustein UF, Schauer J. Aspergillus detection in bronchoscopically acquired material. Significance and interpretation. Mycoses. 2001;44(9-10):356-360.
46) Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2008;177(1):27-34.
47) Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clinical Infectious Diseases. 2005;41(5):654-659.
48) Skladny H, Buchheidt D, Baust C, et al. Specific detection of Aspergillus species in blood and bronchoalveolar lavage samples of immunocompromised patients by two-step PCR. Journal of Clinical Microbiology. 1999;37(12):3865-3871.
49) Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffer J, Donnelly P. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infectious Disesaes. 2009;9(2):89-96.
50) Garcia ME, Blanco JL, Caballero J, Gargallo-Viola D. Anticoagulants interfere with PCR used to diagnose invasive aspergillosis. Journal of Clinical Microbiology. 2002;40(4):1567-1568.