

## گزارش یک مورد موکورمایکوز ریوی در بیمار مبتلا به دیابت

دکتر محمد اسمعیل حجازی: استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط  
محمد ادیب پور: مربی گروه ایمنی و انگل شناسی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دکتر رسول جمالی: دانشیار گروه ایمنی و انگل شناسی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

### چکیده

موکورمایکوز بیماری حاد و نسبتاً کشنده‌ای است که به وسیله قارچ‌های پوده رست<sup>۱</sup> رده موکورال ایجاد می‌شود. این بیماری به اشکال بینی - مغزی، ریوی، شکمی و جلدی دیده می‌شود و تمام انواع آن با عوامل مستعد کننده و بیماریهای زمینه‌ای همراه است. موکورمایکوز ریوی غالباً در بیماران دچار لوسمی و لنفوم اتفاق می‌افتد ولی به ندرت در افراد دیابتی نیز گزارش شده است. بر اساس اطلاعات موجود، گزارش اخیر اولین مورد موکورمایکوز ریوی در بیمار مبتلا به دیابت در ایران است.

بیمار آقای ۱۶ ساله مبتلا به دیابت نوع جوانان با علائم سرفه، تب، کاهش وزن، دفع خلط چرکی گاهی با رگه‌های خونی، تنگی نفس پیشرفته و عدم پاسخ به درمان آنتی بیوتیک در بیمارستان بستری شده بود. در عکس ریه کدورت سمت راست قلب و کاهش حجم وجود داشت. قند خون بیمار ۲۱۵ میلی گرم درصد و آزمایش خلط از نظر باسیل سل (BK) منفی بود. در برونکوسکوپ، تنگی موضعی در ثلث میانی نای (حدود ۷۰٪ - ۶۰٪)، تخریب شدید ناحیه کارینا و مدخل برونش‌های اصلی و وجود فیستول‌های متعدد در ناحیه مذکور همراه با لخته کرمی رنگ وسیع در برونش چپ با انسداد کامل دیده شد. شستشوی برونش انجام و لخته کرمی رنگ با برونکوسکوپ فیبروپتیک در آورده شد و به بخش قارچ شناسی آزمایشگاه شماره ۲ درمانگاه‌های تخصصی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ارسال گردید. در بررسی میکروسکوپی نمونه ارسالی، میسلیم‌های پهن بدون دیواره عرضی مشاهده شد و در محیط کشت، پس از گذشت ۴۸ ساعت، کلنی خاکستری رنگ با میسلیم‌های هوایی فراوان با دانه‌های تیره رنگ در سطح آنها رشد کرد. نمونه تهیه شده از کلنی رشد یافته، میسلیم‌های پهن بدون تیغه میانی را نشان داد. نتیجه آزمایش مستقیم و کشت ریز عنوان رازیزوپوس گزارش شد. بیمار تحت درمان دارویی ضد قارچی آمفوتریسین B قرار گرفت و تنگی نای با لیزر Nd-YAG باز شد.

کلید واژه‌ها: موکورمایکوز ریوی، دیابت، ایران، لیزر Nd-YAG

### شرح حال بیمار

آقای ۱۶ ساله مبتلا به دیابت نوع جوانان (IDDM) تحت درمان با انسولین، از یک ماه قبل دچار سرفه، تب، کاهش وزن، بی‌اشتهایی، دفع خلط چرکی گاهی با رگه‌های خونی همراه با تنگی نفس پیشرفته و گرفتگی بود که به علت تشدید علائم ریوی و عدم پاسخ به درمان با آنتی بیوتیک به این مرکز ارجاع شد. علائم حیاتی در موقع مراجعه به صورت زیر بود:

RR=۴۰, HR=۱۴۰, T=۳۸/۵ °C, BP=۱۱۰/۶۰

بیمار تاکی پنه، تنگی نفس همراه با استریدور، تاکیکاردی و تعریق شدید داشت. معاینه سر و گردن، شکم و اندام‌ها طبیعی بود. در معاینه نای استریدور دمی و بازدمی وجود داشت. کراکل‌های درشت پراکنده در هر دو ریه، بیشتر در قاعده ریه راست، شنیده می‌شد. در ECG ریتم سینوسی و تاکیکاردی ۱۴۰ داشت. اکوکاردیوگرافی طبیعی بود. در عکس سینه کدورت سمت راست قلب و کاهش حجم مشاهده شد. در بررسی‌های آزمایشگاهی قند خون ۲۱۵ میلی گرم در صد، خلط از نظر باسیل کخ منفی، یونوگرام طبیعی و ESR بالای ۱۰۰ میلیمتر به دست آمد. در برونکوسکوپ تنگی حلقوی در نای و ترشحات چرکی فراوان وجود داشت که به علت شدت تنگی نفس و بدحالی عمومی بیمار، امکان بررسی بیشتر مقدور نشد.

### مقدمه

موکورمایکوز عفونت قارچی نادری است که به وسیله چند جنس از قارچ‌های خانواده موکوراسه<sup>۲</sup> ایجاد می‌شود. جنس‌های رازیزوپوس<sup>۳</sup>، آبسیدیا<sup>۴</sup>، رازیزوموکور<sup>۵</sup> و موکور<sup>۶</sup> عوامل شایع این بیماریها را تشکیل می‌دهند. جنس‌های دیگری نیز از این خانواده مثل کائینگاملا<sup>۷</sup>، مورتیرالا<sup>۸</sup> و سین سفالستروم<sup>۹</sup> نیز به ندرت جزو عوامل موکورمایکوز گزارش شده‌اند. (۱)

این قارچ‌ها پوده رست‌های شایع خاک، نان‌های کپک زده، میوه‌های فاسد و سبزیجات هستند و به ندرت در میزبانهای طبیعی بیماری ایجاد می‌کنند، ولی در کسانی که مقاومت بدنشان در اثر بیماریهای زمینه‌ای، اختلال شدید دستگاه دفاعی و استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی کم شود، بیماریهای حاد خطرناکی پدید می‌آورند (۲و۱).

موکورمایکوز با اشکال بالینی بینی - مغزی در کتواسیدوز دیابتی، ریوی در مبتلایان به لوسمی و لنفوم، شکمی در افراد دچار سوء تغذیه و جلدی در اثر سوختگی‌های وسیع دیده می‌شود (۱، ۳ و ۴). شایع‌ترین شکل بیماری نوع بینی - مغزی است و شکل ریوی آن در درجه دوم اهمیت از نظر شیوع بیماری قرار دارد. موارد نادری از موکورمایکوز ریوی در بیماران دچار دیابت در دنیا گزارش شده است و بیمار حاضر مبتلا به شکل ریوی آن اولین مورد گزارش شده با زمینه دیابت در ایران است (۵ و ۶).

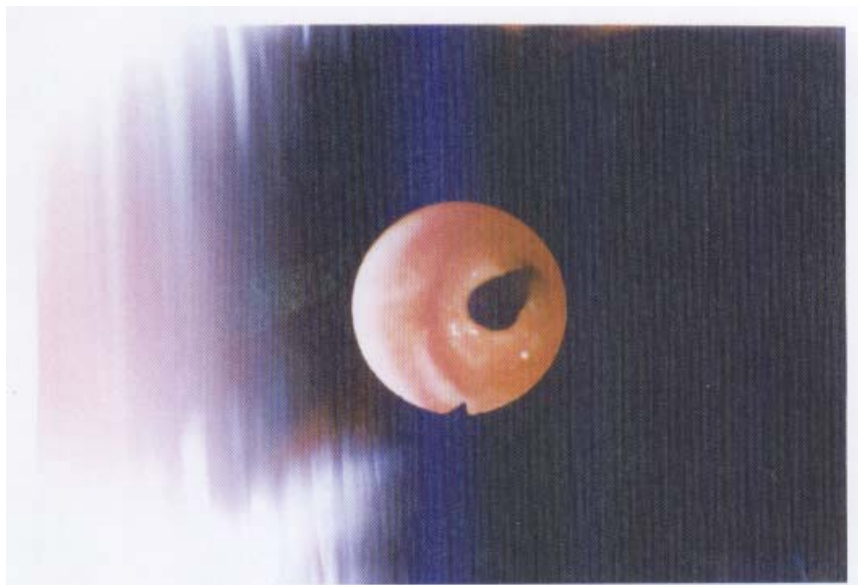
- |               |               |                    |
|---------------|---------------|--------------------|
| 1. saprophyte | 4. Absidia    | 7. Cunninghamella  |
| 2. Mucoraceae | 5. Rhizomucor | 8. Mortierella     |
| 3. Rhizopus   | 6. Mucor      | 9. Syncephalastrum |

ضایعه وجود داشت. تنگی نای در ثلث میانی که حدود ۷۰٪ - ۶۰٪ بود در سه جلسه با لیزر Nd-YAG رفع و بیمار با بهبود نسبی مرخص شد.

### گزارش قارچ شناسی

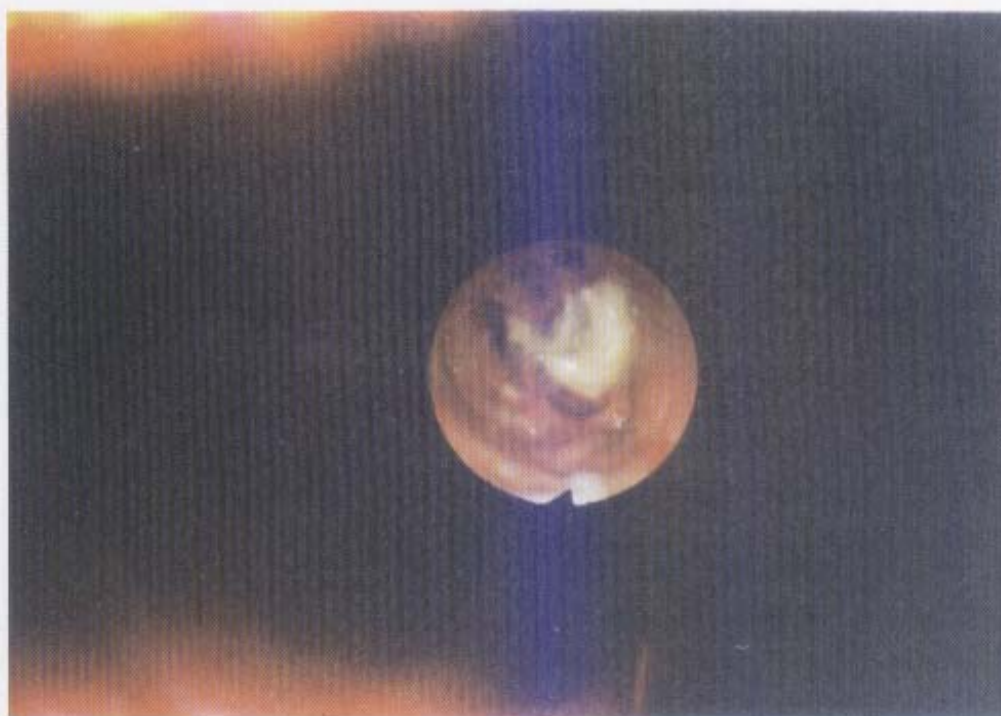
نمونه به طریق برنکوسکوپی در بخش ریه مرکز آموزشی - درمانی «امام خمینی تبریز» اخذ و بلافاصله به داخل ظرف استریل منتقل شد. نمونه حاصل که به صورت توده ای کرمی رنگ بود، به بخش قارچ شناسی آزمایشگاه شماره ۲ درمانگاه های تخصصی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ارسال و آزمایش مستقیم و کشت به طور همزمان انجام شد. نمونه مورد آزمایش با KOH ده درصد شفاف و با عدسی ۱۰ و ۴۰ میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت. در آزمایش مستقیم توده ای از میسلیم های پهن و بدون تیغه میانی مشاهده شد (تصویر ۴ - الف). کشت در محیط ساپروکستروز آگار بدون سیکلو هگزامید (SDA) انجام و محیط کشت در حرارت ۲۵°C آزمایشگاه قرار داده شد. در محیط کشت، پس از گذشت ۴۸ ساعت، کلنی پشمی به رنگ خاکستری با دانه های تیره در قسمت سطحی آن رشد کرد که پس از تهیه نمونه به روش مرطوب<sup>۱</sup> میسلیم های فراخ بدون دیواره عرضی با اندام زایشی اسپورانژیوفور<sup>۲</sup> و اسپورانژیوم<sup>۳</sup> حاوی هاگ مشاهده شد و نتیجه کشت قارچ تحت عنوان ریزوپوس گزارش شد (تصویر ۴-ب).

یک روز بعد از بستری شدن در بخش ICU و تجویز آنتی بیوتیک وسیع الطیف، بیمار دچار تشدید تنگی نفس، افت شدید PaO<sub>۲</sub> و اختلال هوشیاری شد که بلافاصله تحت لوله گذاری داخل نایی قرار گرفت و به ونتیلاتور وصل شد. در عکس سینه انجام شده کلاپس کامل در ریه چپ دیده شد که با تثبیت وضعیت بالینی و جدا شدن از ونتیلاتور، CT اسکن از ریه ها نیز انجام شد (تصویر ۱): کلاپس ریه چپ همراه با ضایعه پنومونی شکل قاعده ریه راست). بیمار برونکوسکوپی شد، فلج طناب صوتی سمت چپ و تنگی حلقوی در ثلث میانی نای (تصویر ۲) و تخریب شدید ناحیه کارینا و مدخل برونش های اصلی راست و چپ با فیستول های متعدد در ناحیه کارینا و لخته کرمی رنگ وسیع مشاهده شد که برونش چپ را کاملاً مسدود کرده و حاوی ترشحات چرکی غلیظ از محل فیستول ها بود (تصویر ۳). پس از تخلیه ترشحات و شستشوی برونش، نمونه برداری بافتی از محل تنگی نای و کارینا انجام و لخته در آورده شد. بلافاصله شستشوی برونش انجام گرفت و قسمتی از لخته کرمی رنگ به آزمایشگاه قارچ شناسی و مرکز تحقیقات سل و نمونه های بافتی به آزمایشگاه آسیب شناسی ارسال شد و بیمار با تشخیص احتمالی موکورمایکوز تحت درمان با آموتریسین B قرار گرفت. در عکس سینه و CT اسکن انجام شده، تنگی ریه چپ کاملاً باز شده بود ولی در ریه راست



تصویر ۱: تنگی ثلث میانی نای

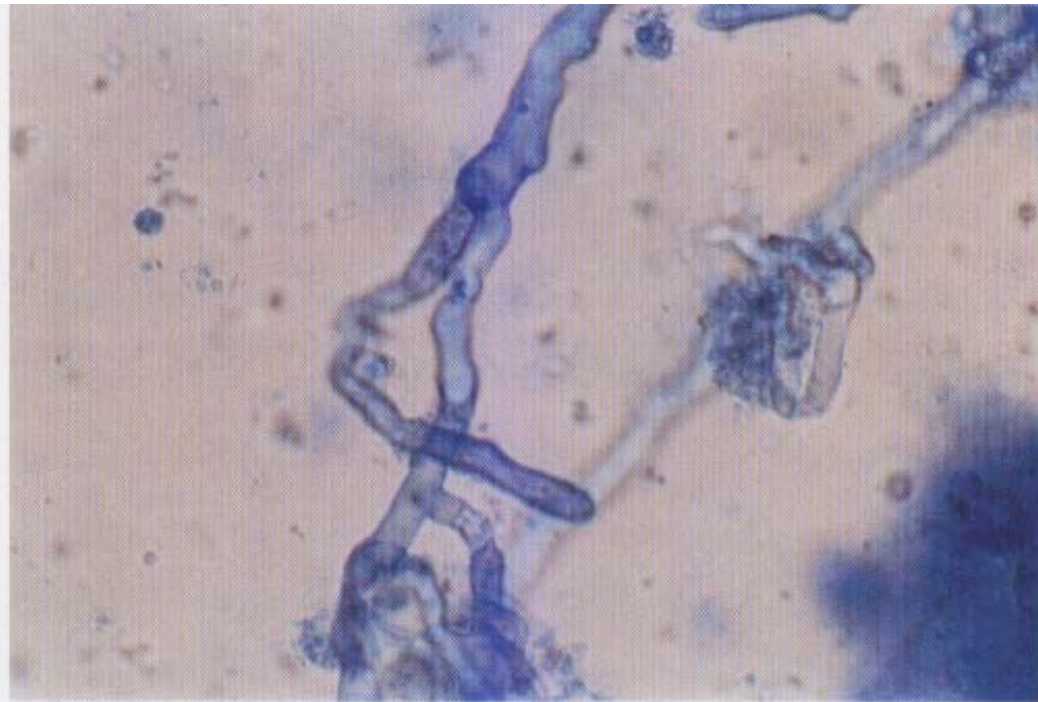
1. Teased mount
2. sporangiophore
3. sproangium



تصویر ۲: فیستول های متعدد در کارینا همراه با توده فارچی در برونش چپ



تصویر ۳: توده فارچ در آورده شده از برونش چپ به طول حدود ۱۰ سانتیمتر



تصویر ۴-الف: دید مستقیم



تصویر ۴-ب: رشد فارچ در محیط کشت

## گزارش آسیب شناسی

در نمونه های بافتی برداشته شده با برونکوسکوپ فیبروپتیک تغییرات غیرطبیعی در مخاط برونش، تشکیل بافت دانه دار ترمیمی<sup>۱</sup>، با مقادیر زیادی میسلوم پهن بدون تیغه میانی (موکورال) مشاهده شد.

## بحث

عفونتهای قارچی یکی از عوامل مهم مرگ و میر در بیماران دچار اختلالات دستگاه ایمنی بدن، وجود زمینه های بدخیمی، ایدز، بیماریهای متابولیک و خونی است. قارچ های بیماریزایی چون *کاندیدا* و *آسپرژیلوس* از این بیماران جدا شده اند. قارچ های کپکی رده موکورال به نسبت کمتری جزو عوامل بیماریزای ثانویه در بیماران زمینه دار گزارش شده است (۴، ۷). قارچهای رده موکورال جزو قارچهای پوده رست هستند و در تمام محیط ها پراکنده اند. این قارچها با خصوصیات منحصر به فردی نظیر توانایی رشد در محیط های قندی و pH اسیدی، قدرت تکثیر سریع، تمایل تهاجم به عروق خونی و رشد در درجه حرارت بالا، می توانند موجب پیدایش بیماریهای خطرناکی در بین بیماران مستعد شوند (۳). دیابت از جمله عوامل مستعد کننده ابتلا به این قارچ ها به شمار می رود. این بیماری ضمن ایجاد ناتوانی فیزیولوژیک در فرد، مکانیسم دفاعی او به ویژه ایمنی سلولی اش را مختل می کند. این بیماران وقتی وارد مرحله اسیدوز می گردند، زمینه برای حضور و کلونیزاسیون قارچ های موکورال فراهم تر می شود (۸).

موکورمایکوز بیماری حاد با سیر سریع است که شکل بینی - مغزی آن پیش آگهی نا مطلوبی دارد و با وجود استفاده از داروهای ضدقارچی سیستمیک نظیر آمفوتریسین B، میزان مرگ و میر بیماری به ۵۰٪ می رسد؛ همچنان که قبل از کشف این دارو، مرگ

و میر تا ۹۰٪ اتفاق می افتاد (۱، ۸ و ۹). شکل ریوی موکورمایکوز نسبت به شکل بینی - مغزی شیوع کمتری دارد و در بیماران دچار لوسمی و لنفوم دیده می شود (۱۰ و ۱۱). موارد انگشت شماری از موکورمایکوز ریوی در بیماران دیابتیک در سرتاسر دنیا گزارش شده است (۱۰). بیماران مبتلا به موکورمایکوز ریوی، علائم بیماری را به صورت برونشیت حاد یا پنومونی پیشرونده با درد قفسه سینه، خلط خونی، مالش پرده جنب<sup>۲</sup> نشان می دهند. تهاجم قارچ به عروق ریه همویتری شدید و گاهی کشنده، ترومبوز عروقی و انفارکتوس ریوی به دنبال خواهد داشت (۱). گاهی عروق کرونر قلب درگیر می شوند و سکت قلبی پیش می آید. ندرتاً ممکن است حضور قارچ در ریه منجر به حفره سازی و در نتیجه، تشکیل توب قارچی<sup>۳</sup> یا موکورم در ریه شود. در این بیماران، درمان بموقع با آمفوتریسین B می تواند جان بیمار را نجات دهد، در غیر این صورت مبتلایان ظرف یکماه می میرند. مواردی از موکورمایکوز بینی - مغزی در ایران گزارش شده است که همگی به بیماری زمینه ای دیابت مبتلا بوده اند (۸). اولین بیماری موکورمایکوز ریوی در ۱۳۷۳ توسط «زینی و جهرمی» در یک بیمار مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن (CML) گزارش شد (۸) ولی گزارشی از شکل اخیر بیماری در مبتلایان به دیابت در ایران به چشم نمی خورد.

تشخیص سریع بیماری توسط پزشک و آزمایشگاه، مهار عامل زمینه ای و درمان سریع ضدقارچی سه عامل مهم در درمان این بیماری حاد محسوب می شوند. وجود ارتباط بین پزشکان و آزمایشگاه های معتبر قارچ شناسی، بررسی و تبادل نظر و راهنمایی آزمایشگاه توسط پزشک از نظر احتمال وجود بیماریهای قارچی حاد، می تواند در بقای زندگی بیماران نقش ارزنده ای ایفا کند.

## References

1. Rippon JW. Zygomycosis In: Medical Mycology : The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes. third edition W. B Saunders Company, Philadelphia, 1988; pp: 681-713.
2. Weitzman I, Della-latta Ph: Emerging Zygomycotic Agents. In: Clinical Microbiology Newsletter. 1997; 19:(11): 81-88.
3. Guerra RA, Martinez HR, Saenz C. and et al. Rhinocerebral and Systemic Mucormycosis. Clinical Experience with 36 Cases. J of Nearol sci. 1996;143: 19-30
4. Guerra RA, Martinez HR, Saenz C. Mucormycosis: Report of 11 Cases. Arch Nearol 1985; 42: 578-581.
5. Kaneko T ,Abe F, Ito M, and et al. Intestinal Mucormycosis in a Hemodialysis Patient Treated with Desferrioxamine. The Jap Soc pathol. 1991; 41(7): 561-565.
6. Brown JF, Gottlieb LS, Mc Cormick RA. Pulmonary and Rhinocerebral Mucormycosis. Arch Intern Med. 1977; 137: 936-938.
7. Lehrer RI, Howard DH, Syphers PS, and et al. Mucormycosis. Ann Intern Med. 1980; 93(1): 93-108.
8. زینی ف، جهرمی اع، امامی م. موکورمایکوزیس. قارچ شناسی پزشکی جامع، چاپ اول، انتشارات دانشگاه تهران ۱۳۷۷، صص ۲۳۸-۳۳۳.
9. Nexoff P, Kellermann S, Schober R, and et al. Rhinocerebral Zygomycosis Following Bone Marrow Tranplantation in Chronic Myelogenous Leukaemia. Report of a Case and Review of The Literature. Mycoses. 1998; 41: 365-372.
10. Bigby TD, Serota ML, Tierney LM, and et al. Clinical Spectrum of Plumonary Mucormycosis. Chest. 1986; 89(3): 435-439.

1. granulation tissue
2. pleural frirction rub
3. fungus ball