



Invasive aspergillosis

Narges Bastami ¹ , Majid Zarrin ² 

1. Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran
2. Department of Medical Mycology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

ABSTRACT

Background and Aim: Invasive aspergillosis is a life-threatening fungal disease that causes high morbidity and mortality in patients with suppressed immune system. The most common *Aspergillus* species that cause invasive aspergillosis are *Aspergillus fumigatus*, followed by *Aspergillus terreus* and *Aspergillus flavus*. *Aspergillus* can cause a wide range of clinical syndromes from a simple colonization to an invasive form. The most common form of this disease is pulmonary aspergillosis, and *Aspergillus fumigatus* is the cause of most cases of pulmonary aspergillosis. Several pathogenic factors of *Aspergillus fumigatus* are known. Neutropenia is the most common risk factor for this disease. Despite the increasing prevalence of invasive aspergillosis, rapid, accurate diagnosis and treatment of this disease are still important. Due to the wide range of non-specific clinical signs as well as the shortcomings of current diagnostic techniques, most patients are diagnosed either as "possible" or "probable" cases. In addition, due to the lack of sensitive and specific tests, many high-risk patients received an experimental or long-term treatment of antifungal drugs that are also expensive, which led to drug-induced side effects and the possibility of fungal drug resistance going up. More accurate diagnostic techniques, along with targeted antifungal therapy, are essential requirements to reduce the morbidity and mortality of invasive aspergillosis.

Conclusion: In this review, invasive aspergillosis is surveyed in terms of causes, epidemiology, clinical forms, diagnosis, and treatment. Also, the latest developments in the diagnosis tests and treatment of this infection are studied.

Keywords: Invasive aspergillosis, *Aspergillus* genus, *Aspergillus fumigatus*, Diagnosis, Treatment

Received: 12/10/2023

Accepted: 2024.31.01

Published Online: 2024.08.02

Corresponding Information:

Narges Bastami, Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

Email: bastaminarges68@gmail.com



Copyright © 2023, This is an original open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribution of the material just in noncommercial usage with proper citation.



آسپرژیلوزیس مهاجم

نرگس بستامی^۱، مجید زرین^۲

۱. گروه میکروبیولوژی و ایمنولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲. گروه قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: آسپرژیلوزیس مهاجم بیماری قارچی تهدیدکننده زندگی است که باعث عوارض و مرگومیر فراوانی در بیمارانی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب شده است می‌شود. شایع ترین گونه‌های آسپرژیلوس که موجب آسپرژیلوزیس مهاجم می‌شوند، آسپرژیلوس فومیگاتوس و پس از آن آسپرژیلوس ترئوس و آسپرژیلوس فلاووس هستند. آسپرژیلوس می‌تواند دامنه وسیعی از سندروم های کلینیکی از یک کلونیزاسیون ساده تا شکل مهاجمی از آن را ایجاد کند. شایع ترین شکل بیماری آسپرژیلوزیس ریوی بوده و آسپرژیلوس فومیگاتوس عامل بیشتر موارد آسپرژیلوزیس ریوی است. چندین فاکتور پاتوژنیک آسپرژیلوس فومیگاتوس شناخته شده است. نوتروپنی پرخطرترین فاکتور در ابتلا به این بیماری است. با وجود افزایش شیوع آسپرژیلوزیس مهاجم، تشخیص سریع، دقیق و درمان این بیماری همچنان مورد بحث است. با توجه به دامنه وسیع علائم بالینی غیر اختصاصی و نیز کاستی‌های تکنیک‌های تشخیصی کنونی، بیشتر بیماران یا به عنوان موارد «ممکن» یا «احتمالی» تشخیص داده می‌شوند. علاوه بر این، به دلیل فقدان تست‌های حساس و اختصاصی، بسیاری از بیماران پرخطر درمانی تجربی یا طولانی مدت از داروهای ضد قارچی که قیمت گزافی نیز دارند دریافت کرده که منجر به عوارض جانبی ناشی از دارو می‌شود و احتمال مقاومت دارویی قارچ افزایش می‌یابد. شیوه‌های تشخیصی دقیق تر در کنار درمان هدفمند ضد قارچی، الزامات اساسی برای کاهش عوارض و مرگ و میر آسپرژیلوزیس مهاجم هستند.

نتیجه گیری: در این بررسی، آسپرژیلوزیس مهاجم از لحاظ عوامل، اپیدمیولوژی، اشکال کلینیکال، تشخیص و درمان مرور می‌شود. همچنین جدیدترین پیشرفت‌هایی که در تشخیص و درمان این بیماری روی داده است نیز بررسی می‌شوند.

کلیدواژه ها: آسپرژیلوزیس مهاجم، جنس آسپرژیلوس، آسپرژیلوس فومیگاتوس، تشخیص، درمان

انتشار آنلاین: ۱۴۰۲/۱۱/۱۹

پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۱

دریافت: ۱۴۰۲/۷/۲۰

اطلاعات نویسنده مسئول: نرگس بستامی، گروه میکروبیولوژی و ایمنولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

Email: bastaminarges68@gmail.com

حق چاپ © ۲۰۲۳، این یک مقاله با دسترسی آزاد اصلی است که تحت شرایط



Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License توزیع شده است که اجازه کپی و توزیع مجدد

مطالب را فقط در استفاده غیرتجاری با استناد مناسب می‌دهد.

مهاجم از لحاظ عامل، اپیدمیولوژی، تابلوهای کلینیکی، تشخیص و درمان بررسی می‌شود.

عوامل

بیش از ۲۴ گونه *آسپرژیلوس* قادرند که بیماری را در انسان به وجود آورند، اما بیشترین عامل *آسپرژیلوس فومیگاتوس* بوده و به دنبال آن به ترتیب *آسپرژیلوس ترئوس* و *آسپرژیلوس فلاووس* قرار دارند (۸). کونیدیا های *آسپرژیلوس* در همه جا وجود داشته و از طریق تنفس یا تلقیح بسته به وضعیت ایمنی میزبان می‌تواند به صورت موضعی یا پراکنده گسترش یابد (۹). *آسپرژیلوس فومیگاتوس* شایع ترین گونه *آسپرژیلوس* است که باعث همه اشکال *آسپرژیلوزیس* مهاجم می‌شود. این در تمام موارد از جمله فردی، عفونت‌های بیمارستانی و موارد شیوع صدق می‌کند. شایع ترین عوامل *آسپرژیلوزیس* گونه‌های کمپلکس *آسپرژیلوس فومیگاتوس*، *آسپرژیلوس فلاووس*، *آسپرژیلوس ترئوس* و *آسپرژیلوس نایجر* اند. شایع ترین گونه که بین ۶۰ تا ۹۰ درصد همه عفونت‌ها را شامل می‌شود *آسپرژیلوس فومیگاتوس* است (۱۰، ۱۱). گونه‌های دیگر *آسپرژیلوس* به جز *آسپرژیلوس فومیگاتوس* در حال حاضر دامنه وسیعی از بیماری‌ها را ایجاد می‌کنند که شایع ترین عامل، *آسپرژیلوس فلاووس* است. *آسپرژیلوس فلاووس* به ویژه در موارد *آسپرژیلوزیس* مهاجم در آسیا، خاورمیانه و آفریقا شایع است (۱۲). بیشتر موارد *آسپرژیلوزیس* ریوی به وسیله *آسپرژیلوس فومیگاتوس* ایجاد می‌شود، در صورتی که *آسپرژیلوس فلاووس* عامل حدود ۱۰ درصد موارد برونکوپولموناری است (۱۳). پژوهشی در بیمارستان مراقبت‌های ویژه و مراکز پیوند در ایالات متحده انجام شده نشان داده است که *آسپرژیلوس فومیگاتوس* عامل بیماری در ۶۸ تا ۷۲ درصد موارد *آسپرژیلوزیس* مهاجم بوده و پس از آن *آسپرژیلوس فلاووس* تا ۱۷٪ موارد و *آسپرژیلوس ترئوس* تا ۷٪ موارد را به خود اختصاص داد (۱۳). در این پژوهش گونه‌های دیگر، از جمله *آسپرژیلوس نایجر*، *آسپرژیلوس نیدولانس* و *آسپرژیلوس اوستوس* بسیار کمتر رایج بودند. علت بیماری زایی زیاد *آسپرژیلوس فومیگاتوس* در بیماری در انسان نه تنها به پراکنده‌گی گسترده آن در محیط، بلکه به فاکتورهای فراوان بیماری‌زای این قارچ مربوط می‌شود. بسیاری از فاکتورهای بیماری‌زا که در بیماری زایی *آسپرژیلوس فومیگاتوس* دخیل بوده و در مواردی باعث تخریب بافت میزبان می‌شود تعریف شده است. از جمله فاکتورهای مهم تولید آنزیم‌هایی مانند پروتازها، فسفولیپازها،

آسپرژیلوزیس مهاجم (*Invasive Aspergillosis*) نوعی عفونت تهدید کننده زندگی است و معمولاً در افرادی که مبتلا به نقض سیستم ایمنی اند و دچار بیماری‌هایی مانند سرطان خون، پیوند عضو، بیماری‌های عفونی همچون آنفلوانزای شدید یا کرونا باشند بروز می‌یابد (۱). اولین نمونه *آسپرژیلوزیس* در حیوانات را مایر در سال ۱۸۱۵ گزارش داد، دانشمندی که عفونت را در کیسه‌های هوایی و ریه یک زاغ مشاهده کرد (۲). اولین نمونه انسانی *آسپرژیلوزیس* در انسان در سال ۱۸۴۲ به وسیله بنت در ادینبورو گزارش شد. او مشاهدات خود را در خلط بیمار مبتلا به *آسپرژیلوما* در حفره‌های سلی و به عنوان یک درخت کریپتوگامیک عنوان کرد (۳). شرح *آسپرژیلوزیس* مهاجم برای اولین بار به‌عنوان بیماری‌ای فرصت طلب در سال ۱۹۵۳ داده شد (۴). آمار نشان می‌دهد بیش از ۱/۸ میلیون نمونه عفونت قارچی مهاجم در سال ۲۰۱۷ در جهان رخ داده که سهم *آسپرژیلوزیس* مهاجم حدود ۲۵۰۰۰۰ نمونه بوده است (۵). در همه میزبانان، شایع ترین گونه *آسپرژیلوس* که موجب *آسپرژیلوزیس* مهاجم می‌شود *آسپرژیلوس فومیگاتوس* است. در *آسپرژیلوزیس* مهاجم هایف *آسپرژیلوس* به بافت نفوذ کرده و این در بررسی بافت شناسی قابل تشخیص است. شایع ترین عضو درگیر بیماری در ابتدا ریه و سپس سینوس‌های پارانازال و سیستم عصبی مرکزی هستند. نوتروپنی خطرناک ترین عنصر در ابتلا به این بیماری است؛ هرچند که خطر این بیماری، بیماران غیر نوتروپنیک دارای نقص ایمنی و حتی میزبان‌های دارای سیستم ایمنی سالم را نیز تهدید می‌کند (۶). از جمله دیگر عوامل خطرزا برای *آسپرژیلوزیس* مهاجم، بدخیمی‌های خونی است، همچنین بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه، افراد مبتلا به عفونت‌های ویروسی شدید ناشی از سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا یا ویروس آنفلوانزا، دریافت کنندگان پیوند عضو جامد، دریافت کنندگان گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک، مبتلایان به سرطان، مبتلایان به اختلال انسداد مزمن ریه (COPD) و سایر اختلالات تنفسی مزمن از جمله فاکتورهای هستند که افراد را مستعد ابتلا به *آسپرژیلوزیس* مهاجم می‌کند (۵). خطر ابتلا به *آسپرژیلوزیس* مهاجم در بیماران لوسمی حاد (AL) با شیوع ۲۴-۵ درصد، سلول‌های بنیادی خون ساز آلونیک (HCST) با شیوع ۲۳-۲/۷ درصد، پیوند ریه، دریافت کنندگان پیوند و قلب به خوبی شناخته شده است (۷). در این پژوهش مروری *آسپرژیلوزیس*

اپیدمیولوژی

گونه‌های *آسپرژیلوس* در تمام محیط پراکنده‌اند و اسپوره‌های آن را انسان استنشاق می‌کند. اسپور این قارچ در آب، خاک، گرد و غبار و غذاها وجود دارد و در غلظت‌های شدید در پوشش گیاهی درحال پوسیدگی یافت می‌شود. از میان صدها گونه *آسپرژیلوس* فقط تعداد کمی از آن‌ها باعث بیماری در انسان می‌شوند. مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده عفونت، توانایی میزبان برای جلوگیری از تهاجم بافت توسط ارگانیسم است، اما بار ذرات استنشاقی نیز به احتمال ایجاد عفونت کمک می‌کند. این گونه *آسپرژیلوس* نسبت به سایر گونه‌ها بیشتر باعث عفونت می‌شوند و مشخص شده که بعضی گونه‌ها تمایل به ایجاد عفونت در میزبان‌های خاص دارند (۱۳).

اپیدمیولوژی واقعی *آسپرژیلوزیس* مهاجم نامشخص است و به عوامل محیطی و استراتژی تشخیصی بستگی دارد (۲۲). به طور کلی عفونت‌های قارچی مهاجم، شیوع بسیار کمتری نسبت به عفونت‌های سطحی دارند، اما میزان بالای مرگ‌ومیر ناشی از آن بسیار نگران‌کننده است. بسیاری از گونه‌های قارچی مسئول عفونت‌های مهاجم هستند که سالانه باعث مرگ حدود یک و نیم میلیون نفر می‌شوند (۲۳). بیش از ۹۰ درصد از مرگ‌ومیرهای گزارش شده مرتبط با قارچ، ناشی از گونه‌هایی است که به یکی از چهار جنس *کریپتوکوکوس*، *کاندیدا*، *آسپرژیلوس* و *پنوموسیستیس* تعلق دارند (۲۳). با این حال، داده‌های اپیدمیولوژیک برای عفونت‌های قارچی بسیار ضعیف است؛ زیرا عفونت‌های قارچی اغلب به اشتباه تشخیص داده می‌شوند. در میان عفونت‌های مهاجم قارچی، *آسپرژیلوزیس* مهاجم انتشار جهانی داشته و از نظر جغرافیایی محدود نیست (۲۳). در دو دهه گذشته، نمودار شیوع و شدت *آسپرژیلوزیس* مهاجم، شرایط زمینه‌ای مرتبط با آن و درمان آن، تغییرات بسیاری رخ داده است. چندین گزارش نشان می‌دهد که شیوع *آسپرژیلوزیس* مهاجم افزایش یافته است، پدیده‌ای که به احتمال زیاد، به دلیل عوامل متعددی از جمله بهبود تشخیص، افزایش استفاده از درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و افزایش تعداد پیوند اعضا در دهه‌های اخیر انجام شده است. در سال ۱۹۹۶ تقریباً ۱۰۰۰۰ بستری به علت *آسپرژیلوزیس* مهاجم در ایالات متحده رخ داد (۲۴)، اما داده‌های جدیدتر نشان می‌دهد که این حجم افزایش داشته است (۲۴). افزایش تعداد بیماران مبتلا به نقص ایمنی ناشی از درمان سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی باعث افزایش میزان ابتلا به

سوپراکسید دیسموتازها و نیز تولید سموم است. ژن‌ها و مولکول‌های مربوط به بیماری زایی *آسپرژیلوس فومیگاتوس* می‌توانند بر اساس فرایندی که درگیر آن می‌شوند طبقه بندی شوند؛ برای نمونه تحمل حرارت، ترکیب و نگهداری دیواره سلولی، مقاومت به پاسخ‌های ایمنی، سموم، جذب مواد غذایی در طول رشد تهاجمی، سیگنال‌ها، تنظیم متابولیسم و پاسخ به شرایط استرس زا و آلرژن‌ها. *آسپرژیلوس فومیگاتوس* در طول رشد تولید همولیزین می‌کند که به وسیله ژن *aspHS* کد می‌شود (۱۴، ۱۵). پروتئین *Hsp1/Aspf 12* که یک عضو از خانواده *Hsp90* است در مقاومت به حرارت *آسپرژیلوس فومیگاتوس* دخالت دارد. این پروتئین همچنین به عنوان یک آنتی‌ژن در *آسپرژیلوزیس* آلرژیک عمل می‌کند (۱۶). ژن‌ها و مولکول‌هایی که مربوط به دیواره سلولی‌اند در بیماری زایی *آسپرژیلوس فومیگاتوس* دخالت دارند. گالاکتومانان از آنتی‌ژن‌های آزاد است که در زمان تهاجم *آسپرژیلوس فومیگاتوس* به بافت آزاد می‌شود (۱۷، ۱۸). در ایالات متحده *آسپرژیلوس فلاووس* دومین گونه شایع *آسپرژیلوس* است. در خاورمیانه، در حال حاضر *آسپرژیلوس فلاووس* عامل اصلی بیماری‌های تهاجمی، به ویژه سینوزیت و اندوفتالمیت است (۱۳). کمپلکس گونه‌های *آسپرژیلوس ترئوس* در بسیاری از محیط‌ها شامل خاک و کمپوست یافت می‌شود و موارد کلینیکی آن در سال‌های اخیر افزایش یافته است. موارد عفونت به این گونه به وفور در اتریش، ایالات متحده و هند دیده شده است (۱۹، ۲۰). *آسپرژیلوس ترئوس* بیشتر به عنوان عامل عفونت مهاجم در میزبان‌های سرکوب شده سیستم ایمنی گزارش شده است (۱۳). این گونه بیشتر به مثابه یک کلونیزه کننده غیر طبیعی راه‌های هوایی یافت می‌شود و با سندرم‌های *آسپرژیلوزیس* مزمن ریوی همراه است. در برخی شرایط، گونه‌های خاصی در ایجاد بیماری به طور مشخصی شایع ترند که برای نمونه، می‌توان به معتادان با مصرف داخل وریدی که اغلب به *آسپرژیلوس فلاووس* آلوده می‌شوند، اشاره کرد (۱۳). فاکتورهای خطر این بیماری در نتیجه عواملی است که سیستم ایمنی فرد را هدف قرار می‌دهد و نیز به دنبال عفونت‌های ویروسی مانند عفونت کرونا رخ می‌دهد (۹، ۲۱). با وجود پیشرفت‌های چشمگیری که در تشخیص و درمان *آسپرژیلوزیس* مهاجم روی داده است، اما هنوز هم بیماری به شدت رخ می‌دهد؛ به طوری که درمان آن آسان نیست و مرگ و میر به دنبال دارد.

به دلیل اندازه نسبتاً بزرگتر کونیدی‌ها در مقایسه با اندازه کوچک کونیدی‌ها در *آسپرژیلوس فومیگاتوس* که باعث محدودیت ورود و جوانه زنی کونیدی‌ها در آلوئول‌ها می‌شود، باشد (۲۷). عارضه نادری که اغلب کشنده *آسپرژیلوزیس* مهاجمی در بیماران مبتلا به نقص ایمنی، تراکتوبرونشیت است و در بیماران مبتلا به سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز)، گیرندگان پیوند ریه، بیماران مبتلا به COPD و بیمارانی که سرطان‌های خونی با نوتروپنی دارند، توصیف می‌شود. کورتیکواستروئیدها احتمالاً عامل خطر مهمی برای همه گروه‌های در معرض هستند. تراکتوبرونشیت با نکروز کاذب غشایی، کنده شدن اپیتلیوم تنفسی و انسداد راه‌های هوایی مشخص می‌شود و انتشار به پارانشیم ریه مجاور نیز امکان پذیر است. علائم و نشانه‌های خاصی که باید برای این شکل از *آسپرژیلوزیس* جست‌وجو کرد خس خس سینه، تنگی نفس و سرفه است (۱۳).

آسپرژیلوزیس سیستم اعصاب مرکزی (CNS)

مغز می‌تواند به عنوان محل گسترش عفونت ناشی از ضایعه اولیه در سینوس‌های بینی و پاراناژال، استخوان ماستوئید یا گوش میانی در میزبان‌های با ایمنی سالم یا از طریق انتشار خونی در یک میزبان دچار نقص ایمنی درگیر شود. شکل رینوسربال *آسپرژیلوزیس* سیستم اعصاب مرکزی شایع‌ترین شکل بیماری است؛ زیرا این فرم به دلیل سهولت در نمونه برداری از سینوس‌های پاراناژال، زود تشخیص داده می‌شود. این بیماران به دلیل درمان سریع ضد قارچی، مرگومیر کمی دارند. این شکل بیشتر در کشورهای در حال توسعه یافت می‌شود، زیرا عفونت‌های قارچی پاراناژال در آسیا، خاورمیانه و آفریقا شیوع بیشتری دارد (۲۸). *آسپرژیلوزیس* سیستم اعصاب مرکزی که به صورت آسپه داخل مغزی به دنبال انتشار خونی در بیماران دچار نقص ایمنی ظاهر می‌شود، اغلب به دلیل نبود هر گونه مشخصه تشخیصی معمول و مشکل در نمونه‌گیری، کمتر تشخیص داده می‌شود. بیشتر بیماران مبتلا به این نوع عفونت، می‌میرند و در کالبد شکافی تشخیص داده می‌شوند (۶). در *آسپرژیلوزیس* سیستم اعصاب مرکزی آسیب به طناب نخاعی ممکن است عارضه بسیار نادری باشد که در آن فشردگی طناب نخاعی باعث تخریب مهره‌ها و بافت می‌شود. عفونت نخاع معمولاً از طریق انتشار خونی از ریه ناشی می‌شود. با این حال، به ندرت می‌تواند از طریق عفونت پراکنده نیز ایجاد شود. در گزارش توکلی و همکاران یک مورد منجر به مرگ *آسپرژیلوزیس* ستون فقرات ناشی از *آسپرژیلوس نیدولانس* که به

آسپرژیلوزیس مهاجم می‌شود. در سطح جهانی، *آسپرژیلوزیس* مهاجم باعث بیش از ۲۰۰۰۰۰ عفونت منجر به مرگ در هر سال می‌شود (۲۳، ۲۵). بیش از ۱۰٪ از بیماران مبتلا به لوسمی حاد، مغز استخوان و سایر بیماران پیوندی، و ۱/۳٪ از بیماران مبتلا COPD بستری در بیمارستان هستند (۲۳). با این حال، به دلیل تشخیص نادرست، احتمالاً این تخمین‌ها تنها ۵۰ تا ۶۵ درصد موارد واقعی موجود را نشان می‌دهند. *آسپرژیلوزیس* مهاجمی حتی در صورت تشخیص و درمان ۵۰ درصد مرگومیر دارد، اما اگر تشخیص نادیده گرفته شود یا به تأخیر بیفتد، تقریباً ۱۰۰ درصد کشنده است (۲۳).

اشکال بالینی

تظاهرات بالینی *آسپرژیلوزیس* مهاجم بسیار متنوع است و می‌تواند خطرات اساسی برای سلامتی یک بیمار را منعکس کند. اولین تظاهر ممکن است تب مداوم در بیمار پرخطر باشد. متأسفانه، بیمارانی که سیستم ایمنی آنان سرکوب شده است بیشترین خطر پیشرفت سریع را دارند، اما اغلب آنان حداقل علائم را دارند (۲۶). گاهی اوقات میزبان‌هایی که نقص ایمنی چشمگیری دارند، به ویژه آن‌هایی که کورتیکواستروئید دریافت می‌کنند، حتی تب هم وجود ندارد. *آسپرژیلوزیس* مهاجم معمولاً در ابتدا سیستم دستگاه تنفسی را به دلیل استنشاق کونیدی درگیر می‌کند که به صورت پنومونی، تراکتوبرونشیت یا سینوزیت تظاهر می‌کند. مشخصه بیماری *آسپرژیلوزیس* مهاجم، تمایل ارگانسیم به حمله به رگ‌های خونی است که می‌تواند منجر به ترومبوز و انتشار به سایر اندام‌ها شود. بیماری سیستم عصبی مرکزی ترسناک‌ترین سندرم *آسپرژیلوزیس* مهاجم است؛ زیرا با مرگومیر بین ۸۰ تا ۹۰ درصد همراه است. محل‌هایی از بدن که کمتر درگیر این بیماری هستند عبارت‌اند از پوست، استخوان‌ها، مفاصل، چشم، قلب، طحال، کلیه، کبد، مری و روده (۲۶).

آسپرژیلوزیس ریوی مهاجم

آسپرژیلوس فومیگاتوس عامل بیشتر موارد *آسپرژیلوزیس* ریوی است، در صورتی که تقریباً ۱۰٪ از موارد *آسپرژیلوزیس* برونکوپولموناری به وسیله *آسپرژیلوس فلاووس* ایجاد می‌شود (۶). شیوع کم *آسپرژیلوس فلاووس* در ایجاد بیماری ریوی ممکن است

دنبال استئومیلیت مهره‌ای در یک کودک مبتلا به CGD ایجاد شده بود گزارش شد (۲۸).

اندوفتالمیت

در اندوفتالمیت کاهش قدرت بینایی و درد چشم رخ می‌دهد (۱۳). اندوفتالمیت ناشی از گونه‌های *آسپرژیلوس* معمولاً با عوامل خطر پس از عمل یا پس از سانحه همراه است. در یک مرکز از شمال هند، شایع‌ترین عامل اندوفتالمیت قارچی *آسپرژیلوس* (۵۴/۴٪) بود و *آسپرژیلوس فلاووس* به تنهایی ۲۴/۶٪ از تمام موارد اندوفتالمیت قارچی را تشکیل می‌داد (۶).

رینوسینوزیت قارچی مهاجم

رینوسینوزیت قارچی مهاجم به دو دسته تهاجمی حاد (AIFRS)، تهاجمی مزمن (CIFRS) و رینوسینوزیت قارچی مهاجم گرانولوماتوز مزمن (CGIFRS) طبقه‌بندی می‌شود. نوع حاد تهاجمی (AIFRS) معمولاً بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی را مبتلا می‌کند. این بیماری با تهاجم عروقی و واکنش بافت نکروزان با هایف‌های فراوان مشخص می‌شود. اگرچه میزان AIFRS در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه تقریباً مشابه است، عوامل خطر و عوامل سببی درگیر متفاوت است. *آسپرژیلوس فومیگاتوس* شایع‌ترین عامل ایجاد کننده در کشورهای توسعه یافته است، اما در کشورهای در حال توسعه موارد ناشی از *آسپرژیلوس فلاووس* به طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. گرانولوماتوز مزمن بیشتر در بیماران با سرکوب سیستم ایمنی خفیف، از جمله دیابت، عفونت HIV، یا افرادی که تحت درمان با کورتیکواستروئیدند، رخ می‌دهد. این بیماری با پیشرفت نسبتاً آهسته ادامه می‌یابد. این فرم بیشتر در کشورهای غربی و ژاپن دیده می‌شود (۶). فرم گرانولوماتوز مزمن معمولاً در افراد دارای ایمنی سالم مشاهده می‌شود، تهاجم بافتی بیشتر موضعی باقی می‌ماند و بینی، گونه، سینوس‌های پاراناژال و چشم را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۶). فشار سینوسی، درد صورت و تخلیه چرکی ممکن است نشان دهنده سینوزیت قارچی باشد (۱۳).

آسپرژیلوزیس قلبی

آسپرژیلوزیس قلبی اگرچه نادر است، اما بیشتر پس از جراحی قلب گزارش می‌شود. عفونت ممکن است به صورت اندوکاردیت، آئورتیت، درگیری ضربان‌ساز و پریکاردیت ظاهر شود (۶).

آسپرژیلوزیس جلدی و زیرجلدی

عفونت زخم معمولاً محل قرار دادن کاتتر ورید مرکزی را تحت تأثیر قرار می‌دهد یا به دلیل گسترش هماتوژن باعث عفونت ثانویه می‌شود. ضایعه ممکن است به صورت ماکول، پاپول، تاول، ندول، زخم، و آبسه ظاهر شود. آن‌ها به صورت پاپول‌های اریتماتوز شروع می‌شوند که بدون درد هستند و می‌توانند به نکروز مرکزی که با درد همراه است تبدیل شوند (۱۳). در یک پژوهش چند مرکزی از فرانسه، عامل تمام موارد *آسپرژیلوزیس* پوستی اولیه *آسپرژیلوس فلاووس* بود. عفونت زخم پس از عمل ممکن است با غلظت بالایی از اسپوره‌های هوایی در اتاق عمل همراه باشد. *آسپرژیلوزیس* زیر جلدی پدیده بسیار نادری است و ضایعات می‌تواند یا از طریق تلقیح اولیه *آسپرژیلوس* تروماتیک یا به عنوان تظاهرات *آسپرژیلوزیس* پراکنده ایجاد شود. شایع‌ترین شکل بالینی *آسپرژیلوزیس* زیر جلدی اولیه یومیستوما است که با تورم، تخلیه سینوس‌ها و گرانول‌ها مشخص می‌شود (۶).

عفونت استخوان و مفاصل

در میان اشکال *آسپرژیلوزیس* تهاجمی، تظاهرات اسکلتی عضلانی *آسپرژیلوزیس* مهاجم پدیده نادری است. *آسپرژیلوس فلاووس* علت مهم استئومیلیت پس از تروماست. *آسپرژیلوزیس* آرتريت معمولاً به عنوان یک عفونت ثانویه در *آسپرژیلوزیس* پراکنده پس از انتشار هماتوژن ایجاد می‌شود. بیماران با شکایت از ادم و درد مفاصل زانو، دیسک‌های بین مهره‌ای و مفاصل ران مراجعه می‌کنند. در یک سری از ۳۱ مورد *آسپرژیلوزیس* آرتريت، *آسپرژیلوس فومیگاتوس* از ۷۷٪ موارد و سپس *آسپرژیلوس فلاووس* از ۱۳٪ موارد جدا شد (۶).

تشخیص

استاندارد مشخص برجسته‌ای برای تشخیص *آسپرژیلوزیس* وجود ندارد. برای تشخیص دقیق و سریع این بیماری باید از ترکیبی از

عفونت نیست و ممکن است صرفاً نشان دهنده کلونیزاسیون آسپرژیلوس باشد. کشت آسپرژیلوس از خلط در بیماران مبتلا به عفونت فعال حساسیت کمی در حدود ۳۵ درصد دارد. بنابراین، آزمایش مثبت از خلط باید بر اساس کل زمینه بالینی، از جمله یافته های تصویربرداری یا سایر آزمایش های تشخیصی آسپرژیلوزیس مهاجم تفسیر شود (۵).

آسپیراسیون نای

آسپیراسیون نای (TA) می تواند برای تشخیص آسپرژیلوزیس مهاجم با استفاده از تست PCR، تست GM یا کشت استفاده شود. یک تست تشخیصی مثبت باید در زمینه سایر علائم و نشانه های بالینی آسپرژیلوزیس مهاجم تفسیر شود. یک آزمایش مثبت همچنین می تواند منعکس کننده کلونیزاسیون آسپرژیلوس باشد. با این حال، TA ممکن است گزینه خوبی برای یک روش غربالگری در بیماران پرخطر در ICU یا در بیمارانی که از نظر بالینی بیش از حد ناپایدارند، باشد. برای تشخیص CAPA، نتیجه مثبت تست GM یا کشت مثبت آسپرژیلوس از TA به تنهایی می تواند برای تشخیص امکان آسپرژیلوزیس مهاجم استفاده شود (۵).

برونکوالوئولار لاونژ

برونکوسکوپي جهت BALF (Bronchoalveolar lavage fluid) شامل قرار دادن یک برونکوسکوپ به همراه یک دوربین سبک و کوچک از طریق بینی یا دهان و پایین نای به داخل برونش ها و برونشول ها است که در آنجا می توان از ترشحات نمونه برداری کرد. این روش باید در مواقعی که شاخص بالایی از شک به آسپرژیلوزیس مهاجم وجود دارد، در بیمارانی که به اندازه کافی پایدارند در نظر گرفته شود تا این روش را تحمل کند. آزمایش های تشخیصی روی مایع BALF شامل رنگ آمیزی قارچی و کشت، تست GM و PCR می شود. حساسیت کلی کشت از BALF بین ۳۰ تا ۶۰ درصد و ویژگی ۵۰ درصد است. نتیجه مثبت آسپرژیلوس در تست PCR از BALF به ویژه در بیماران مبتلا به بیماری ساختاری یا عملکردی ریه، ممکن است نشان دهنده کلونیزاسیون یا آلودگی باشد (۵). کشت BALF و آسپیره نای و آزمایش GM از BALF امیدوارکننده ترین روش های تشخیصی CAPA هستند. با این حال، برونکوسکوپي می تواند به طور بالقوه ویروس را در بیماران مبتلا به عفونت COVID-19 آتروسل کند، بنابراین خطری برای بیماران و

یافته های میکروبیولوژی و هیستوپاتولوژی، فاکتورهای مربوط به میزبان، شواهد کلینیکال و رادیولوژی استفاده کرد.

تشخیص قارچ شناسی

بیوپسی

بیوپسی بافتی قطعی ترین راه برای تشخیص آسپرژیلوزیس مهاجم است، به ویژه هنگامی که بیمار مشکوک به آسپرژیلوزیس مهاجم ریوی باشد. بیوپسی بافتی جهت رنگ آمیزی قارچی، کشت و هیستوپاتولوژی استفاده می شود (۵). انجام بیوپسی اغلب به دلیل خطر زیاد خون ریزی یا عفونت ثانویه در بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس مهاجم امکان پذیر نیست (۲۶).

خون

خون یکی دیگر از نمونه های بالینی در دسترس است و اغلب برای غربالگری آسپرژیلوزیس مهاجم در جمعیت های پرخطر مانند افرادی که بدخیمی های هماتولوژیک زمینه ای دارند و دریافت کنندگان SOT استفاده می شود و بیشتر از آزمایش گالاکتومانان (GM) استفاده می شود. در بیماران غیر نوتروپنیک مانند بیماران بستری در ICU، حساسیت تست GM سرم حدود ۳۰ درصد است که نشان دهنده این واقعیت است که این بیماران معمولاً در اوایل دوره بیماری به صورت مهاجمی بافتی بیش از فرم مهاجمی خونی مبتلا می شوند (۵). آسپرژیلوزیس ریوی عارضه کشنده ای در میزبان های نقص ایمنی است که تحت شیمی درمانی های سیتوتوکسیک شدید قرار می گیرند. بقای این بیماران منوط به تشخیص زود هنگام و شروع سریع اقدامات درمانی است، اما تشخیص قارچ شناسی و هیستوپاتولوژیک به ندرت ایجاد می شود؛ زیرا کشت خون به اندازه کافی برای این بیماری حساس نیست (۲۹). در یک بررسی در بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس ریوی مرتبط با COVID-19 (CAPA)، حساسیت تست GM از سرم تنها ۲۱ درصد بود (۵).

خلط

اگرچه خلط یک نمونه بالینی است که به راحتی در دسترس است، اما جداسازی گونه های آسپرژیلوس در نمونه خلط لزوماً نشان دهنده

پرسنل ناشی از ویروس SARS-CoV-2 ایجاد می‌کند. در بسیاری از مراکز، نقش برونکوسکوپی محدود است و آزمایش از نمونه‌های خون ممکن است ایمن‌تر و بهتر باشد (۳۰، ۳۱).

تست‌های تشخیصی

یافته‌های بافت‌شناسی و کشت

تشخیص هیستوپاتولوژیک آسپرژیلوزیس مهاجم متکی بر شناسایی اشکال هایف در بافت بیوپسی شده از یک محل استریل است. در مطالعه مستقیم میکروسکوپی، قارچ رشته‌ای آسپرژیلوس به شکل هایف‌های منشعب و باریک (۳ تا ۱۲ میکرومتر عرض)، شفاف با انشعاب ۴۵ درجه مشاهده می‌شود. آسپرژیلوس می‌تواند با چندین قارچ رشته‌ای دیگر، از جمله گونه‌های سودوسپوریوم (*Scedosporium*) و گونه‌های فوزاریوم (*Fusarium*) اشتباه گرفته شود؛ بنابراین شناسایی قطعی پاتوژن به وسیله کشت انجام می‌شود. آسپرژیلوس مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت در محیط‌های قارچی و آگار خون گوسفند شروع به رشد می‌کند و کلنی‌ها به صورت کلونی‌های سبز و خاکستری-آبی-سبز ظاهر می‌شوند (۵). نمونه برداری بافتی که نشان‌دهنده هایف‌های شفاف جدا شده با انشعاب حاد در بررسی بافت‌شناسی و رشد روی محیط‌های کشت قارچ، استاندارد طلایی تشخیص است (۲۶).

اگرچه مطالعه میکروسکوپی و کشت، به طور سنتی اساس تشخیص آسپرژیلوزیس مهاجم بوده‌اند، اما بازده تشخیصی بر توجه به شرایط میزبان متفاوت است. در بیمارانی که فاکتورهای خطر کلاسیک برای ابتلا به آسپرژیلوزیس مهاجم را دارند، مانند بیماران مبتلا به بدخیمی زمینه‌ای هماتولوژیک یا دریافت‌کنندگان SOT، معمولاً روش‌های دیگر غیر از مطالعه میکروسکوپی یا کشت جهت تشخیص آسپرژیلوزیس مهاجم به کار می‌روند. بازده مطالعه میکروسکوپی یا کشت در بیماران بستری در ICU که ممکن است فاقد علائم و نشانه‌های بالینی عفونت باشند و دارای یافته‌های رادیولوژیک غیر معمول آسپرژیلوزیس مهاجم باشند، می‌تواند بسیار پایین باشد. بیوپسی در بیمارانی که شرایط ناپایدار داشته باشند یا دچار دیسترس تنفسی باشند یا دچار اختلالات انعقادی باشند چالش برانگیز است (۵).

پروفایل حساسیت آسپرژیلوس فومیگاتوس با افزایش مقاومت در برابر ضد قارچ‌های تری آزول، از جمله وریکونازول و ایساوکونازول که معمولاً برای درمان این عفونت‌ها استفاده می‌شوند، در حال تغییر است. روش‌های مبتنی بر کشت می‌توانند مقاومت ضد قارچی را تعیین کنند، اما زمان برند و تشخیص تأخیری عفونت‌های مقاومتی آسپرژیلوس می‌تواند منجر به ضعیف شدن بیمار شود. به طور فزاینده‌ای، رویکردهای مبتنی بر روش‌های مولکولی جدید برای تشخیص مقاومت آسپرژیلوس به تری آزول‌ها، از جمله PCR برای شناسایی جهش در پروتئین Cyp51A جهت غلبه بر برخی از محدودیت‌های کشت توسعه یافته است (۵).

تست گالاکتومانان

آزمایشات مبتنی بر آنتی‌ژن، مانند آزمایش مرسوم GM، اکنون به آزمایش استاندارد طلایی برای تشخیص آسپرژیلوزیس مهاجم، به ویژه در بیماران بد حال تبدیل شده است. GM یک پلی ساکراید است که در دیواره سلولی جنس آسپرژیلوس یافت می‌شود و با رشد هایف‌ها و جوانه زدن اسپورها یا کونیدی‌ها آزاد می‌شود (۵). GM برای تشخیص بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس مهاجم استفاده می‌شود، در صورتی که ۱،۳ بتا دی گلوکان که یک بیومارکر دیگر است، به طور تیپیک اختصاصی برای عفونت‌های ناشی از کپک‌ها نیست و برای تشخیص آسپرژیلوزیس استفاده نمی‌شود (۳۲، ۳۳). در تست GM نتایج به صورت مثبت یا منفی گزارش شده و کمی نیستند (۲۶). در بیماران نقص ایمنی که بیماری به صورت تهاجمی خونی است، GM می‌تواند در سرم قابل تشخیص باشد، اگرچه GM اغلب در سرم بیماران غیرنوتروپنیک که در آن‌ها رشد بیماری به صورت ریوی معمولی‌تر است، وجود ندارد. بنابراین، آزمایش GM از BALF در این بیماران ترجیح داده می‌شود. مثبت کاذب می‌تواند به دلیل مصرف داروها، یا وجود سایر قارچ‌ها رخ دهد. نتایج مثبت کاذب سرم و BALF در بیمارانی که آموکسی سیلین-کلاوولانات، پپراسیلین-تازوباکتام و سفپیم دریافت کرده‌اند، و همچنین نتایج مثبت کاذب BALF در بیمارانی که کارباپنم و سفتریاکسون دریافت کرده‌اند دیده شده است. نتایج منفی کاذب، به ویژه در بیمارانی که تحت پروفیلاکسی فعال قارچ کپکی هستند شایع است (۵). سنجش GM در بیماران مبتلا به بیماری گرانولوماتوز مزمن یا سندرم Job قابل اعتماد نیست (۲۶). مشخص شده است که این آزمایش تقریباً یک هفته قبل از ایجاد تغییرات رادیوگرافیک یا علائم بالینی مثبت

بر درمان عفونت‌های قارچی مهاجم استفاده می‌شود و به عنوان نشانگر اسپرژیلوزیس مهاجم پیشنهاد شده است (۵، ۴۰، ۴۱).

در مقابل، سطوح BDG در نمونه BALF غیر اختصاصی بوده و اغلب نشان دهنده کلونیزاسیون کاندیدا/ در دستگاه تنفسی است. در حالی که ارزش BDG سرم برای تشخیص و طبقه بندی درمان عفونت‌های سیستمیک کاندیدا/ در ICU تا حدی امیدوار کننده است (۴۲)، نقش BDG برای تشخیص اسپرژیلوزیس مهاجم نامشخص بوده؛ زیرا سطوح بالا ممکن است به سادگی نشان دهنده انتقال قارچی اجزای کاندیدا/ از روده باشد (۵).

یافته‌های بالینی و رادیولوژیک

یافته‌های بالینی

تظاهرات بالینی اسپرژیلوزیس مهاجم در بیماران غیرنوتروپنیک و نوتروپنیک متفاوت است. این تفاوت‌ها با مکانیسم‌های مختلف ایمونولوژیک توضیح داده می‌شوند. در مدل‌های موشی مبتلا به اسپرژیلوزیس مهاجم، ایمونوپاتولوژی موش‌های غیرنوتروپنیک التهاب گسترده با حداقل تهاجم خونی و بار قارچی کم را نشان می‌دهد، در حالی که در موش‌های نوتروپنیک تهاجم گسترده خونی و نکروز با حداقل التهاب دیده می‌شود (۵). این یافته‌ها پس از کالبد شکافی در انسان تأیید شده‌اند. تب در حدود ۷۰ درصد بیماران غیر نوتروپنیک با فرم ریوی اسپرژیلوزیس مهاجم وجود دارد؛ در حالی که این میزان در بیماران نوتروپنیک ۹۵ درصد است (۵). سرفه و درد قفسه سینه نیز در بیماران غیرنوتروپنیک کمتر دیده می‌شود (به ترتیب ۲۸٪ و ۱۱٪ در مقابل ۶۷٪ و ۳۳٪ در بیماران نوتروپنی). علی‌رغم اینکه نوع مهاجم خونی در بیماران نوتروپنیک بیشتر رخ می‌دهد، ممکن است همپتیزی در بیماران غیرنوتروپنیک بیشتر از بیماران نوتروپنیک بروز کند. یافته‌های بالینی اسپرژیلوزیس مهاجم (تب، تنگی نفس، سرفه) به شدت با موارد مشاهده شده در آنفلوآنزای شدید و COVID-19 هم‌پوشانی دارد (۵). اسپرژیلوزیس مهاجم سینوس‌های پاراناژال که ممکن است به سرعت پیشرفت کرده و باعث اسپرژیلوزیس مهاجم CNS شود، به ندرت در بیماران غیرنوتروپنیک دیده می‌شود (۵).

یافته‌های رادیولوژیک

می‌شود و این یافته برخی از مراکز را به ردیابی آینده‌نگر سطوح GM در بیماران پرخطر هدایت می‌کند (۲۶).

روش‌های مولکولار

روش‌های مولکولی مانند PCR و PCR-ELISA بیش از دو دهه است که در دسترس هستند. به طور کلی، حساسیت و ویژگی ترکیبی PCR از خون ۷۹٪ و ۸۰٪ برای یک نتیجه آزمایش مثبت و ۶۰٪ و ۹۵٪ برای دو نتیجه آزمایش مثبت متوالی است. با این حال، PCR محدودیت‌های متعددی دارد. از دلایل محدودیت آن این است که PCR در روش کار، استاندارد سازی و عملکرد برای راه‌اندازی آزمایش متفاوت است. علاوه بر این، در آزمایش‌هایی مانند آزمایش GM از خون، کارایی PCR از خون در بیمارانی که پروفیلاکسی قارچ کپکی دارند پایین است PCR. از سرم در بیماران ICU دارای حساسیت کمتر از ۱۱٪ است، اگرچه حساسیت در نمونه‌های BALF به ۵۶٪ بهبود یافته است (۵). روش‌های متعدد مولکولار برای تشخیص اسپرژیلوس، تاپینگ و نیز تعیین گونه آن توسعه پیدا کرده است. متدهایی مانند سکانس ژن، RFLP، RAPD، MSLT و DNA probe hybridization (۳۴-۳۶). تعدادی از ژن‌ها به عنوان مارکرهای ژنتیکی در اسپرژیلوس برای تشخیص جنس و گونه استفاده می‌شود. ژن‌هایی مانند *ITS*، کالماولین، بتا توبولین، اکتین، *MAT-1*، *Rodlet A* و *MAT-1* برای تشخیص اسپرژیلوس فومیگاتوس مناسب است (۳۷-۳۹).

Lateral flow assay و lateral flow device

هر دو آزمایش Lateral flow assay (LFA) و lateral flow device (LFD) آزمایش‌های تشخیصی اسپرژیلوزیس مهاجم هستند. استفاده از این سنجش‌ها ساده است و به تجهیزات آزمایشگاهی پیشرفته نیاز ندارند و همچنین نتایج آن در کمتر از یک ساعت در دسترس است. در بیماران بستری در ICU، LFD از نمونه BALF دارای حساسیت ۶۴٪ و ویژگی ۸۵٪ است که کمی پایین‌تر از عملکرد آن در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی است، در صورتی که حساسیت و ویژگی آن به ترتیب ۷۰٪ و ۸۸٪ است (۵).

آزمایش بتا-D-گلوکان

بتا-D-گلوکان (BDG) یک جزء دیواره سلولی قارچی است که در حال حاضر به عنوان نشانگر سرمی برای تشخیص احتمالی و نظارت

یافته‌های رادیولوژیک آسپرژیلوزیس مهاجم متغیر بوده و بسته به شرایط میزبان به طور چشمگیری متفاوت است. عکس برداری قفسه سینه با اشعه ایکس به ندرت می‌تواند تمایز آسپرژیلوزیس مهاجم و سایر بیماری‌ها را نشان دهد. سهم CT در تشخیص زودرس آسپرژیلوزیس مهاجم اکنون به خوبی شناخته شده است (۵). این اطلاعات نشان می‌دهد که CT قفسه سینه، روش تصویر برداری انتخابی برای تشخیص آسپرژیلوزیس مهاجم است. به طور کلاسیک، در بیماران نوتروپنیک، آسپرژیلوزیس مهاجم به صورت گره‌های ریوی با انفیلتراسیون شیشه‌ای اطراف (که «علامت هاله» نامیده می‌شود) تظاهر می‌کند که منعکس‌کننده تهاجم خونی و خون‌ریزی در ناحیه اطراف عفونت قارچی است. این گره‌ها ممکن است حفره ایجاد کنند و «علامت هلال هوا» را ایجاد کنند. این دو علامت معمول در بیماران نوتروپنیک و به ندرت در بیماران غیر نوتروپنیک مشاهده می‌شود. سایر علائم رادیولوژیکی معمول آسپرژیلوزیس ریوی مانند ندول‌های منفرد در نزدیکی پلور نیز فقط در حدود ۳۰ درصد از بیماران غیرنوتروپنیک رخ می‌دهد (۵، ۲۹). یافته‌های رادیولوژیک آسپرژیلوزیس مهاجم مانند انفیلتراسیون غیر اختصاصی و علامت هاله ممکن است با یافته‌های COVID-19 شدید هم‌پوشانی داشته باشد (۳۰، ۴۳).

درمان

درمان ضدقارچی فعلی برای آسپرژیلوزیس مهاجم محدود به سه کلاس دارویی ضدقارچی است. داروهای قارچ‌کش مانند تریازول‌ها (وریکونازول، پوساکونازول یا ایزاووکونازول) و پلین‌ها (آمفوتریسین B) درمان‌های انتخابی اول هستند، در حالی که اکینوکاندین‌ها (کسبوفانژین، آنیدولافانژین یا میکافانژین) فقط جایگزین بوده و به طور محدود استفاده می‌شوند. با این حال، استفاده از اکینوکاندین‌ها به دلیل ظهور مقاومت به آزول‌ها در ایزوله‌های آسپرژیلوس فومیگاتوس و محدودیت‌های مربوط به تداخلات دارویی یا اثرات سمی آزول‌ها و آمفوتریسین B مورد توجه قرار گرفته است (۵). مقاومت به آزول به‌طور چشمگیری در سراسر دنیا در حال افزایش است (۴۴). مقاومت آسپرژیلوس فومیگاتوس در ارتباط با موتاسیون در ژن *cyp51A* است (۴۴، ۴۵). به دلیل ماهیت سریع پیشرونده بیماری، درمان نباید تا تشخیص قطعی به تعویق بیفتد، بلکه باید به محض مشکوک شدن به آسپرژیلوزیس مهاجم شروع شود. وریکونازول درمان انتخابی برای تقریباً همه اشکال

آسپرژیلوزیس مهاجم است که در دستورالعمل عملی انجمن بیماری‌های عفونی آمریکا در سال ۲۰۱۶ ذکر شده است (۲۶). آمفوتریسین B از نظر تاریخی خط اول درمان بود، اما چندین کارآزمایی بالینی تصادفی‌شده برتری وریکونازول را تأیید کرده‌اند (۲۶). وریکونازول به طور کلی بیماران به خوبی وریکونازول را تحمل می‌کنند، اما می‌تواند با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند تاکرولیموس و سیکلوسپورین تداخل داشته باشد. مدت درمان باید جداگانه برای هر بیمار تنظیم شود، اما به طور کلی حداقل ۶ تا ۱۲ هفته برای درمان نیاز است. تفاوت‌های چشمگیری در متابولیسم بین بیماران وجود دارد و سطح سرمی دارو باید برای اطمینان از ایمنی و اثر بخشی کنترل شود. سایر داروهای ضدقارچی به عنوان گزینه‌های جایگزین برای بیماران که نمی‌توانند وریکونازول را تحمل کنند یا بیماری‌های مقاوم به درمان را تحمل می‌کنند بررسی شده‌اند، اما هیچ عامل انتخابی دوم و مشخصی وجود ندارد. در صورت امکان، کاهش درجه سرکوب سیستم ایمنی با کاهش دوز عوامل سرکوب‌کننده سیستم ایمنی یا درمان نوتروپنی طولانی مدت با فاکتور تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیت یا تزریق گرانولوسیت، مکمل مهمی برای درمان ضدقارچی است. جراحی و برداشتن ضایعات موضعی و قابل دسترس باید در نظر گرفته شود، اما در بیماری‌های ریوی جراحی برای مواردی باید انجام شود که هموپتیزی قابل توجهی وجود دارد یا ضایعات به مجاری هوایی یا عروق اصلی برخورد می‌کنند، اختصاص دارد (۲۶).

تضاد منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Aruanno M, Glampedakis E, Lamoth F. Echinocandins for the treatment of invasive aspergillosis: from laboratory to bedside. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(8):10.1128/aac.00399-19.
2. Mayer A. *Deutsch Arch Physiol*. 1815.
3. Bennett J. XXIV.—On the Parasitic Vegetable Structures found growing in Living Animals. *Journal of Natural History*. 1843;11(68):126-7.
4. Rankin N. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy. *British medical journal*. 1953;1(4816):918.

20. Hachem R, Gomes MZR, El Helou G, El Zakhem A, Kassis C, Ramos E, et al. Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus terreus*: an emerging opportunistic infection with poor outcome independent of azole therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;66(11):2692-2701.
21. Singh S, Verma N, Kanaujia R, Chakrabarti A, Rudramurthy SM. Mortality in critically ill patients with coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. *Mycoses*. 2021;64(9):1015-24.
22. Taccone FS, Van den Abeele A-M, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Critical Care*. 2015;19(1).
23. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Science translational medicine*. 2012;4(165):165rv13-rv13.
24. Zilberberg MD, Nathanson BH, Harrington R, Spalding JR, Shorr AF. Epidemiology and outcomes of hospitalizations with invasive aspergillosis in the United States, 2009–2013. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(5):727-35.
25. Yerbanga IW, Diallo SN, Rouamba T, Denis O, Rodriguez-Villalobos H, Montesinos I, et al. A systematic review of epidemiology, risk factors, diagnosis, antifungal resistance, and management of invasive aspergillosis in Africa. *Journal of Medical Mycology*. 2023;33(1):101328.
26. Darling BA, Milder EA. Invasive aspergillosis. *American Academy of Pediatrics*; 2018.
27. Engel TG, Erren E, Driessche KSV, Melchers WJ, Reijers MH, Merkus P, et al. Aerosol transmission of *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis patients in the Netherlands. *Emerging infectious diseases*. 2019;25(4):797.
28. Tavakoli M, Hedayati MT, Mirhendi H, Nouripour-Sisakht S, Hedayati N, Saghafi F, et al. The first rare and fatal case of invasive aspergillosis of spinal cord due to *Aspergillus nidulans* in an Iranian child with chronic granulomatous disease: review of literature. *Current medical mycology*. 2020;6(1):55.
29. Kami M, Fukui T, Ogawa S, Kazuyama Y, Machida U, Tanaka Y, et al. Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33(9):1504-12.
30. Arastehfar A, Carvalho A, van de Veerdonk FL, Jenks JD, Koehler P, Krause R, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA)—from immunology to treatment. *Journal of Fungi*. 2020;6(2):91.
31. Thompson III GR, Cornely OA, Pappas PG, Patterson TF, Hoenigl M, Jenks JD, et al., editors. Invasive aspergillosis as an under-recognized superinfection in COVID-19. *Open forum infectious diseases*; 2020: Oxford University Press US.
5. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses*. 2021(9):1002-14.
6. Rudramurthy SM, Paul RA, Chakrabarti A, Mouton JW, Meis JF. Invasive aspergillosis by *Aspergillus flavus*: epidemiology, diagnosis, antifungal resistance, and management. *Journal of Fungi*. 2019;5(3):55.
7. Danion F, Rouzaud C, Duréault A, Poirée S, Bougnoux M-E, Alanio A, et al. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Medical mycology*. 2019;57(Supplement_2):S94-S103.
8. Gibbons JG, Rokas A. The function and evolution of the *Aspergillus* genome. *Trends in microbiology*. 2013;21(1):14-22.
9. Thompson III GR, Young J-AH. *Aspergillus* infections. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1496-509.
10. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A, Shivaprakash M. Invasive aspergillosis in developing countries. *Medical mycology*. 2011;49(Supplement_1):S35-S47.
11. Latgé J-P, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis 2019. *Clinical microbiology reviews*. 2019;33(1):10.1128/cmr.00140-18.
12. Kanaujia R, Singh S, Rudramurthy SM. Aspergillosis: an Update on Clinical Spectrum, Diagnostic Schemes, and Management. *Current Fungal Infection Reports*. 2023:1-12.
13. Gregg KS, Kauffman CA, editors. Invasive aspergillosis: epidemiology, clinical aspects, and treatment. *Seminars in respiratory and critical care medicine*; 2015: Thieme Medical Publishers.
14. Kumagai T, Nagata T, Kudo Y, Fukuchi Y, Ebina K, Yokota K. Cytotoxic activity and cytokine gene induction of Asp-hemolysin to vascular endothelial cells. *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2001;121(4):271-5.
15. Zarrin M, Ganj F. Study of Hemolysin Gene aspHS” and Its Phenotype in *Aspergillus Fumigatus*. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Aug 15; 7 (15): 2399-2403. 2019.
16. Kumar A, Reddy LV, Sochanik A, Kurup VP. Isolation and characterization of a recombinant heat shock protein of *Aspergillus fumigatus*. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1993;91(5):1024-30.
17. Latgé J-P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clinical microbiology reviews*. 1999;12(2):310-50.
18. del Palacio A, Alhambra A, Cuétara MS, Pontón J. Early diagnosis of invasive fungal infections caused by *Aspergillus* and other emerging mycelial fungi. *Revista iberoamericana de micología*. 2007;24(3):187-97.
19. Pastor FJ, Guarro J. Treatment of *Aspergillus terreus* infections: a clinical problem not yet resolved. *International journal of antimicrobial agents*. 2014;44(4):281-9.

44. Hsu T-H, Huang P-Y, Fan Y-C, Sun P-L. Azole resistance and cyp51A mutation of aspergillus fumigatus in a tertiary referral hospital in Taiwan. *Journal of Fungi*. 2022;8(9):908.
45. Zarrin M, Faramarzi S. Study of azole-resistant and Cyp51a gene in *Aspergillus fumigatus*. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(5):747.
32. Lamoth F. Galactomannan and 1, 3-β-d-Glucan Testing for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis. *Journal of Fungi*. 2016;2.۲۲:(۳)
33. Fontana C, Gaziano R, Favaro M, Casalnuovo I, Pistoia E, Di Francesco P. (1-3)-β-D-glucan vs galactomannan antigen in diagnosing invasive fungal infections (IFIs). *The Open Microbiology Journal*. 2012;6:70.
34. Powers-Fletcher MV, Hanson KE. Molecular diagnostic testing for *Aspergillus*. *Journal of clinical microbiology*. 2016;54(11):2655-60.
35. Perlin DS, Zhao Y. Molecular diagnostic platforms for detecting *Aspergillus*. *Medical Mycology*. 2009;47(sup1):S223-S32.
36. Zarrin M, Erfaninejad M. Molecular variation analysis of *Aspergillus flavus* using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism of the internal transcribed spacer rDNA region. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(3):1628-32.
37. Valdes ID, van den Berg J, Haagsman A, Escobar N, Meis JF, Hagen F, et al. Comparative genotyping and phenotyping of *Aspergillus fumigatus* isolates from humans, dogs and the environment. *BMC microbiology*. 2018;18(1):1-11.
38. Ramšak B, Markau J, Pazen T, Dahlmann TA, Krappmann S, Kück U. The master regulator MAT1-1-1 of fungal mating binds to its targets via a conserved motif in the human pathogen *Aspergillus fumigatus*. *G3*. 2021;11(2):jkaa012.
39. Zarrin M, Rashidnia Z, Faramarzi S, Harooni L. Rapid Identification of *Aspergillus Fumigatus* Using Beta-Tubulin and RodletA Genes. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 2017;5(7):848.
40. Boch T, Reinwald M, Spiess B, Liebrechts T, Schellongowski P, Meybohm P, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients by combined use of conventional culture, galactomannan, 1-3-beta-D-glucan and *Aspergillus* specific nested polymerase chain reaction in a prospective pilot study. *Journal of Critical Care*. 2018;47:198-203.
41. Alanio A, Dellièrè S, Fodil S, Bretagne S, Mégarbane B. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(6):e48-e9.
42. Cento V, Alteri C, Mancini V, Gatti M, Lepera V, Mazza E, et al. Quantification of 1, 3-β-d-glucan by Wako β-glucan assay for rapid exclusion of invasive fungal infections in critical patients: A diagnostic test accuracy study. *Mycoses*. 2020;63(12):1299-310.
43. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SC, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(6):e149-e62.