



دکتر علی فرزانهگان^۱، دکتر مهرداد فلاحتی^۲
 ۱. دانش آموخته تحصیلات تکمیلی قارچ شناسی پزشکی، مدرس دانشکده
 پردیس بین الملل دانشگاه علوم پزشکی گیلان
 ۲. استاد قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

مروری بر بیماری های قارچی مهاجمی با نگاه ویژه به موکورمایکوزیس در کشورهای آسیایی - بخش ۲

بدن، پیوند سلول های بنیادی (اهداننده نامرتبط، اهداننده هاپلوئید، خون بند ناف، T cell های تهی شده از SCT)، GVHD شدید و درمان آن (به ویژه کورتیکواستروئیدها)، هیپرگلیسمی طولانی مدت (همراه با قند ناشتا بالای < 200 میلی گرم در دسی لیتر)، کلونیزاسیون یا مواجهه شدید محیطی، مواجهه پیشی با عوامل ضد قارچی بر علیه اسپرژیلوس (وریکونازول، اکینوکاندین ها) و لوسمی عود کننده پدید می آید (۴۴).

• مقایسه عوامل خطر در اسپرژیلوزیس مهاجم و موکورمایکوزیس، پروفیلاکسی وریکونازول و درگیری سینوس پارانازال ارتباط معنی داری با موکورمایکوزیس در تجزیه و تحلیل چند متغیری و همچنین سوء تغذیه و دیابت در تجزیه و تحلیل تک متغیری دارد (۲۳).

• در تظاهرات بالینی، به دنبال نوع رابنو-اوربیتو-سربرال و پوستی، موکورمایکوز ریوی شایع ترین تظاهرات بالینی را دارد (۲۹).

• میزان مرگ و میر ناشی از موکورمایکوزیس در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی ۶۵٪ و در بیماران HSCT ۹۰٪ گزارش شده اند (۴۵).

◀ پیوند اندام ها:

• بروز موکورمایکوزیس در HSCT، کمتر از (۰،۲-۳٪) است در حالیکه در بررسی های تازه بروز بالاتری را (۰،۴-۱،۶٪) نشان می دهد (۴۶).

• عوامل پر خطر همچون دیابت شیرین، نارسایی اولیه کلیه، استفاده پیشی از وریکونازول/اکینوکاندین می توانند در پیدایش موکورمایکوزیس در کسانی که پیوند مغز استخوان شده اند موثر باشد (۴۷).

در شماره پیشین، بخش اول این مقاله به چاپ رسید که در آن به موضوعات قارچ های ایجاد کننده عفونت های قارچی فرصت طلب در گروه های پر خطر، بیماری موکورمایکوزیس، اپیدمیولوژی بیماری موکورمایکوزیس در جهان اشاره شد. در این شماره به ادامه این مقاله می پردازیم.

بیماری های زمینه ای، فاکتورهای پر خطر و عوامل قارچی موثر در پیدایش بیماری موکورمایکوزیس

◀ سرطان های خونی و پیوند مغز استخوان:

• در سال های واپسین شیوع بالای بیماری موکورمایکوزیس از بسیاری از مراکز گزارش شده است. در مرکز MD Anderson ایالات متحده، افزایش از ۸ مورد در ۱۰۰/۰۰۰ پذیرش در ۱۹۹۴-۱۹۹۸ گزارش شده است (۴۰).

• از میان بیماران با بدخیمی های هماتولوژیک، ۱-۸٪ از بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلوئیدی (AML)، مستعد ابتلا به این بیماری هستند (۴۰). پیوند مغز استخوان (HSCT) عامل مستعد کننده بسیار مهمی برای موکورمایکوز ریوی با شیوع ۰،۹-۲٪ است (۱۶)، اما داده های بدست آمده از TRANSNET شیوع بالاتری (۸٪) را نشان می دهد (۴۱). بروز سالانه این بیماری در فرانسه و بلژیک افزایشی ۱۵ درصدی را نشان می دهد (۲۷ و ۴۲).

• داده های بدست آمده از کالبد شکافی بیماران مبتلا به بدخیمی هماتولوژیک، میزان بروز موکورمایکوزیس را ۷ درصد از کل عفونت های قارچی گزارش کرده است (۴۳).

• موکورمایکوزیس در نوتروپنی طولانی مدت (بیش از ۳ هفته) و شدید ($< 200/mm^3$)، مونوسیتونی ($< 100/mm^3$)، مصرف طولانی مدت کورتیکواستروئیدها با دوز بالا (پردنیزون < 1 میلی گرم/کیلوگرم در روز)، اضافه بار آهن

• استفاده از تاکرولیموس در این بیماران احتمال موکورمایکوزیس را به حداقل می رساند. تاکرولیموس احتمالاً دارای فعالیت ضد موکور است (۴۷).
• موکورمایکوز ریوی بدنبال درگیری های سینوس، شایع ترین فرم بیماری است (۲۹).

◀ دیابت :

• دیابت کنترل نشده، ریسک فاکتور بسیار خطرناک در کشورهای درحال توسعه است. در کشورهای آسیایی موکورمایکوزیس به عنوان بیماری متاثر از دیابت در ۱۶ تا ۲۳ درصد از بیماران گزارش شده است (۲۲ و ۱۷).

• کتواسیدوز شایع ترین عامل پیدایش این بیماری است (۱۷ و ۲۱ و ۲۲).

• همچنین دیابت ناشی از مصرف استروئیدها در بیماران مبتلا به بدخیمی خونی و گیرندگان پیوند، می تواند بسیار خطر آفرین باشد.

• ادعا می شود که میزان بروز موکورمایکوزیس در بیماران دیابتی در ایالات متحده آمریکا به دلیل استفاده از استاتین ها، کاهش یافته است (استاتین تا حدودی خاصیت ضد سرطانی دارد) (۴۸).

• مکانیسم بیماریزایی افزایش قند خون در ایجاد موکورمایکوزیس را می توان به عملکرد ناقص فاگوسیتیک، اختلال در فعالیت نوتروفیلی، و دسترسی زیاد آهن برای قارچ های مخاطی (زیرا آهن به رشد قارچ ها کمک می کند) نسبت داد (۲۱ و ۲۲).

• انواع راینو-اوربیتو-سربرال (شایع ترین) و به دنبال آن موکورمایکوزیس ریوی و پوستی شایع است (۲۱ و ۲۲ و ۲۹).

• مرگ و میر در این بیماران در مقایسه با بدخیمی های خونی و پیوند مغز استخوان بسیار کمتر (~۴۰٪) است (۱۷ و ۲۹).

◀ درمان با دفروکسامین:

• بدنبال درگیری ریه با موکورال ها، موکورمایکوز منتشر شایع ترین شکل بیماری در بیماران تحت درمان با دفروکسامین است و مرگ و میر در آنان بالا بوده و حدود ۸۰٪ است (۴۹).
• اضافه بار آهن به هر شکلی که باشد خطر ابتلا به موکورمایکوز را افزایش می دهد. مصرف دفروکسامین با پیدایش این بیماری ارتباط مستقیمی دارد- گزارش شده

که ۷۸ درصد از افراد دیالیزی که دفروکسامین مصرف می کنند مبتلا به موکورمایکوزیس شده اند (۵۰).

• آهن چلاته شده و آزاد به سیدروفور قارچ های مخاطی متصل می شوند و به رشد قارچ ها کمک می کند. برعکس در کودکان مبتلا به هموگلوبینوپاتی با وجود استفاده از دفروکسامین، خطر ابتلا به موکورمایکوزیس گزارش نشده است.

◀ درمان با وریکونازول و اکینوکاندین:

• این امکان وجود دارد در کسانی که از وریکونازول و اکینوکاندین استفاده کرده اند موکورمایکوزیس به شکل یک عفونت پیشرونده تظاهر نماید (۵۱).

• نتایج بدست آمده از تحقیق بر روی مدل های حیوانی مانند موش و پرنده نشان میدهند که احتمال تهاجمی شدن قارچ های مخاطی پس از مصرف وریکونازول وجود دارد (۵۲).

• موکورمایکوز سینوسی و ریوی در کسانی که از وریکونازول و اکینوکاندین استفاده کرده اند، مشاهده شده است (۲۹).

• مطالعات بیشتری برای تایید نقش عوامل ضد قارچی در انهدام عفونت های پیشرونده مورد نیاز است، بطوریکه اکینوکاندین ها در ترکیب با لیپوزوم آمفوتریسین B نقش عوامل ضد موکور را در مطالعات حیوانی ایفا کرده اند.

◀ به دنیا آمدن نوزادان نارس:

• موکورمایکوز دستگاه گوارش شایع ترین فرم موکورمایکوزیس در نوزادان یا کودکان است (۲۱ و ۲۲).

• احتمالاً با جایگزینی فلور نرمال باکتریایی بدن توسط هاگ های بلعیده شده، بدن مستعد موکورمایکوزیس خواهد شد. تشخیص موکورمایکوز گوارشی عمدتاً تصادفی است و یا پس از مرگ در اثر مشکوک شدن به این بیماری تشخیص داده می شود که چنین تشخیصی بسیار دشوار است.

◀ آسیب های ایجاد شده در پوست:

• تروما، سوختگی و آسیب های وریدی پدید آمده بدنبال استفاده از داروهای تزریقی می توانند حتی در افراد با ایمنی طبیعی، موکورمایکوزیس پدید آورد (۱۶ و ۱۷ و ۲۱ و ۲۲).

تروما، سوختگی باعث موکورمایکوز جلدی شده و آسیب های وریدی بدنبال تزریق دارو می تواند موکورمایکوز مغزی پدید آورند.

◀ عوامل گوناگون:

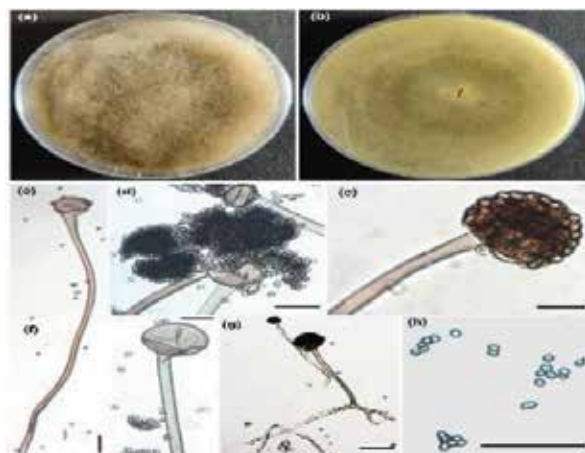
• ادعا می شود که مصرف استروئید، بیماری مزمن کبدی بدنبال مصرف الکل، نارسایی کلیوی، اسیدوز متابولیک و بستری طولانی مدت در بخش مراقبت های ویژه، از عوامل پر خطر در جهت ایجاد موکورمایکوز هستند (۲۲).

◀ عوامل قارچی بیماریزا:

Rhizopus oryzae شایع ترین عامل ایجاد کننده موکورمایکوزیس در تمام مطالعات است. گونه های دیگر مانند *Lichtheimia corymbifera*، *Rhizopus microsporus* (که پیشاً *Absidia* نامیده می شد)، *Mucor circinelloides* و *Rhizomucor pusillus* عوامل شایع بعدی هستند. عوامل *Saksenaea vasiformis*، *variabilis Apophysomyces*، *Syncephalastrum*، *Cunninghamella bertholletiae* و *racemosum* و *Cokeromyces recurvatus* به ندرت از نمونه های بالینی جدا شده اند. با این حال، قارچ های مخاطی که باعث موکورمایکوزیس می شوند از نظر جغرافیایی متفاوت اند. *variabilis Apophysomyces* و *Saksenaea vasiformis* عمدتاً از هند و *Cunninghamella bertholletiae* از ایالات متحده، گزارش شده اند.

کالبد شکافی سراسری که در ژاپن انجام شد، ۱٫۰٪ از کل موارد کالبد شکافی، موکورمایکوزیس و ۴٪ از کل موارد، عفونت های قارچی تهاجمی گزارش شده (۳۳). در مقایسه با آن، در یک بیمارستان هندی، این میزان ۶ برابر بیشتر بود یعنی ۰٫۶٪ از تمام موارد کالبد شکافی، موکورمایکوزیس و ۲۳ درصد از آن عفونت های قارچی تهاجمی گزارش شده. گزارش تازه شیوع بسیار بالای موکورمایکوزیس در هند به ویژه در بیماران با دیابت کنترل نشده را نشان می دهد. اگر چه بارها پیوند دیابت با این بیماری در ژاپن و تایوان گزارش شده است، ولی در هند بسیار چشمگیر بوده و این بیماری همه عوامل پرخطر دیگر رازیر پرتو خود قرار داده است. در غربالگری که بر روی ۲۲۳۱۶ نفر از افراد دیابتی در هند انجام گرفت، فراوانی شیوع موکورمایکوزیس ۱٫۶٪ در هر ۱۰۰۰ نفر گزارش شده (۵۳). بر پایه ی داده های آماری در هند، برآورد شده که شیوع موکورمایکوزیس ۱۴۰ مورد در هر میلیون نفر جمعیت بوده و به طور میانگین در این کشور در یک سال، ۱۷۱۵۰۴ نمونه موکورمایکوزیس و ۶۵۵۰۰ (۳۸٫۲٪) مورد مرگ و میر، گزارش شده است (۵۴). بیشتر مردم کشورهای آسیایی از انجام معاینات منظم بهداشتی به دلیل زیرساخت های ضعیف و محدودیت های اقتصادی سر باز می زنند. به درستی روشن است که بخش چشمگیری (۲۳-۴۳٪) از بیماران پیش از پیدایش موکورمایکوزیس از وجود بیماری زمینه ای همچون دیابت، نا آگاه بوده اند (۲۱ و ۲۲).

در این بیماران، موکورمایکوزیس را پی آمد دیابت به شمار می آورند. میانگین طول مدت دیابت پیش از ایجاد موکورمایکوز ۶٫۶±۶٫۷ سال بود. در بیشتر بیماران مبتلا به انواع راینو-اوربیتو-سربرال بیماری زمینه ای از نوع دیابت کنترل نشده دارند. با این حال، دیابت به عنوان عامل مستعد کننده در پیدایش بیماری موکورمایکوزیس در انواع گوناگونی از بیماری های بالینی تلقی می شود (به جز موکورمایکوزیس کلیوی). از آن جایی که بیماران در اواخر دوره بیماری به بیمارستان مراجعه می کنند، نوع راینو-اوربیتو-سربرال در آن ها اغلب با ارییتال کلاسیک (بیش از ۸۰٪) و داخل جمجمه (۲۰٪) همراه خواهد بود. در موکورمایکوز منتشره، کلیه در ۲۰٪ بیماران درگیر خواهد شد و درگیری کلیه به تنهایی نادر است با



موکورمایکوزیس در آسیا

بیشتر نمونه های موکورمایکوزیس در آسیا از هند و چند مورد از تایوان، کره، اندونزی و ژاپن گزارش شده است. در

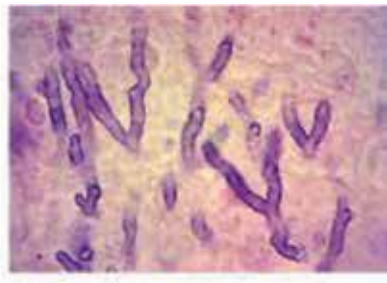
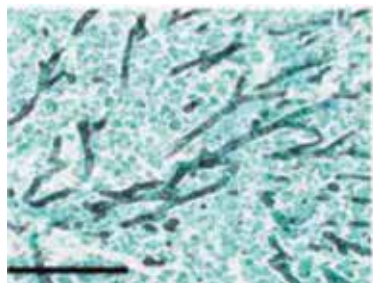
R. homothallicus و R. microsporus. (۳۰ و ۵۸ و ۵۹). گونه های نوظهور در هند هستند. R. homothallicus از موارد کمی از موکورمایکوز ریوی همراه با ضایعات حفره ای گزارش شده است (۳۰ و ۶۰). مطالعه دقیقی اکولوژیکی در هند حضور فراوان گونه های مختلف Apophysomyces variabilis از جمله Rhizopus homothallicus و Rhizopus homothallicus را در خاک نشان می دهد (۶۱). سایر قارچ های مخاطی نادر جدا شده از نمونه های بالینی که باعث نکروز بافتی می شوند عبارتند از:

Saksenaea vasiformis, Rhizopus homothallicus, Mucor irregularis, Thamnostylum lucknowense, Syncephalastrium racemosum, and Cunninghamella bertholletiae.

طبق گزارش های بدست آمده، S. vasiformis بیشتر موکورمایکوز و نکروز صورت و T. lucknowense موکورمایکوز راینو-اوریتال پدید می آورند (۶۲). Mucor irregularis (Rhizomucor variabilis) از عوامل شایع موکورمایکوز جلدی است که به دفعات از چین گزارش شده است. این آسیب ها بیشتر در نقاط مختلف بدن کشاورزان به ویژه در چهره ی آنان بدنبال ضربه های ملایم، نیش حشرات و جراحی، بوجود آمده است. به تازگی همین عامل بیماریزا از یک بیمار مبتلا به موکورمایکوز سینوس در هند جدا شده است. از این رو ممکن است این عامل بیماریزا فقط مختص چین نباشد (۶۳ و ۶۴).

چالش های موجود در تشخیص موکورمایکوزیس

چالش اصلی تشخیص موکورمایکوز، زمانی است که به این بیماری شک داشته ولی بخاطر نوتروپنیک و یا ترومبوسیتوپنیک بودن بیمار، جمع آوری مواد از بافت های عمقی امکان پذیر نمی باشد. به دلیل کم بودن روش های تشخیصی سرولوژیکی و مولکولی، تکنیک ها سنتی تنها روش قابل استفاده و در دسترس



این حال، در هند و چین، درگیری کلیه به تنهایی، گزارش شده است. بیشتر بیماران با درگیری کلیوی، جوان بوده و سیستم ایمنی سالمی دارند. آنهایی که به بیماری حاد پیشرونده مبتلا می شوند دچار درد کمر، تب، هماچوری یا آنوری خواهند شد و در پرتونگاری یک طرفه یا دوطرفه، کلیه های بزرگ شده غیر هیدرونفروتیک با تراکم کم، همراه با قشر برآمده، مشاهده می شوند. این موردها در آغاز تنها پس از مرگ تشخیص داده می شدند، اما با افزایش آگاهی و بررسی های پرتونگاری بیشتر پیش از مرگ تشخیص داده می شوند (۵۵). با وجود مدیریت فعال هنوز مرگ و میر در این موارد بالاست (~۵۰٪). مشخص نیست که بیماران چگونه موکورمایکوزیس کلیوی می گیرند. در بررسی تازه، درگیری عفونت پیشرونده مثانه نیز مطرح شده است. با این حال، بیشتر کارشناسان به ورود بیماری از راه ریه باور دارند. پس ازباشندگی در ریه، شاید قارچ ها این فرصت را پیدا کنند که به رگ های خونی حمله کرده و به کلیه برسند. مطالعات بیشتری برای اثبات یکی از این دو فرضیه مورد نیاز است. بر خلاف هند، ۷۰ درصد از بیماران بالغ در چین، بدنبال استفاده از داروهای داخل وریدی، دیابت، استروئید درمانی و پیوند کلیه به عنوان عوامل پر خطر یا بیماری زمینه ای، دچار موکورمایکوزیس کلیوی می شوند (۲۲ و ۵۶ و ۵۷).

به دلیل شرایط آب و هوایی مناسب، بسیاری از قارچ های مخاطی به خوبی در محیط زیست کشورهای آسیایی رشد می کنند همچنین طیف عوامل ایجاد کننده موکورمایکوزیس بسیار گسترده است. Rhizopus arrhizus شایع ترین عامل جدا شده از این بیماران است. Apophysomyces variabilis دومین عامل شایع در بیمارستان های هند است، و در این کشور نزدیک به ۶۰٪ از نمونه های موکورمایکوزیس از گونه ی آپوفیزومایسس است. این قارچ توانایی ایجاد بیماری های پوستی و زیر جلدی در بیماران با سیستم ایمنی سالم را دارد. اعتقاد بر این است که آلودگی زخم با خاک متعاقب تروما یا حادثه، بیشتر توسط گونه آپوفیزومایسس بوجود می آید. با این حال، این قارچ از موکورمایکوزیس رینو-اوریتوسریرال، کلیوی و منتشره نیز جدا شده است. نحوه ورود آن در بیماران مشخص نیست



تنفسی غیراستریل در بیمار با سیستم ایمنی سرکوب شده، ممکن است بر اساس دستورالعمل EORTCMSG، به اشتباه بیماری موکورمایکوز را در بیمار مطرح سازد. تصویربرداری ممکن است به تشخیص موکورمایکوزهای مشکوک کمک کند، به ویژه زمانی که علامت halo sign، حضور بیش از ۱۰ تورم ندولر و پلورال افیوژن وجود دارد. اما چنین ویژگی‌هایی فقط گاهی در بیماران مبتلا به سرکوب سیستم ایمنی قابل مشاهده است (۷۰ و ۷۱).

در چنین مواردی باید بیوپسی یا آسپیراسیون با سوزن ظریف انجام شود. افیوژن پلور (انتشار جنب) ممکن است به طور مستقل موکورمایکوز را مطرح سازد. عدم وجود هر گونه نشانگر زیستی شناخته شده، مانند آزمایش گالاکتومانان منفی، ممکن است شک به موکورمایکوزیس را افزایش دهد چرا که ریسک فاکتورهای دو بیماری آسپرژیلوزیس و موکورمایکوزیس مشابه هم هستند.

چالش های موجود در درمان موکورمایکوزیس

مدیریت موکورمایکوز به دلیل ماهیت تهاجمی مشکلات عمده ای داشته و با بیماری های زمینه ای تهدید کننده حیاط مرتبط است (۶۲). چهار اصل مدیریت موکورمایکوز عبارتند از: ۱- جراحی تهاجمی تا حد امکان بار قارچی را به حداقل می رساند و حذف بافت نکروز شده می تواند به نفوذ پذیری داروی ضد قارچ به محل عفونت قارچی کمک کند. ۲- داروهای ضد قارچی آمفوتریسین B، پوسا کونازول و ایساووکونازول (داروی آزولی جدید محلول در آب است و ممکن است به زودی در بازار آسیا یافت شود) دارای اثرات ضد موکوروی هستند هر چند که تغییراتی در فعالیت این داروها در بین

برای تشخیص موکورمایکوز است. روش های سنتی شامل روش های مستقیم میکروسکوپی و هیستوپاتولوژی از نمونه و جداسازی قارچ ها با کشت است. در بیماران مبتلا به موکورمایکوزیس راینو-اوریتو-سربرال و پوستی، جمع آوری نمونه ممکن است نسبتاً ساده تر باشد، اما در اشکال دیگر دشوار است.

با این حال، پس از تزریق پلاسمای تازه یا انفوزیون پلاکتی، روش های تهاجمی مانند فلوروسکوپی هدایت شده با سوزن آسپیراسیون، شانس تشخیص پیش از مرگ در موکورمایکوز ریوی را افزایش داده است. تعداد چشمگیری از موارد موکورمایکوزیس هنوز فقط پس از مرگ تشخیص داده می شوند. روش مستقیم میکروسکوپ نوری و هیستوپاتولوژی برای تشخیص زودهنگام موکورمایکوز به شدت توصیه می شود. اثبات وجود قطر ۶ تا ۲۵ میکرومتری، نبود دیواره یا کم بودن آن، شفاف بودن و حضور هیف های روبان مانند در روش مستقیم میکروسکوپی به تشخیص احتمالی موکورمایکوز کمک می کند (۶۵).

گاهی وجود قطعات کوچک هیفی بدون ویژگی های هیف، ممکن است در تشخیص مشکل ایجاد کند. ایمونوهیستوشیمی استفاده از آنتی بادی مونوکلونال یا استخراج DNA از نمونه و تعیین توالی ممکن است به تأیید چنین مواردی کمک کند (۶۶ و ۶۷). جداسازی DNA قارچی از بافت تازه بهتر از بافت فیکس شده با فرمالین و پارافینه است (۶۸ و ۶۹). جداسازی قارچ ها ممکن است در همه موارد به دلیل سترون شدن، نازک و شکننده بودن امکان پذیر نباشد. در حین پردازش یک نمونه بافتی برای کشت، برای جلوگیری از آسیب هیف ها، از فیچی استریل برای خوردن کردن بافت استفاده میشود. جداسازی قارچ های مخاطی از نمونه

گونه های جدا شده گزارش شده است؛ شروع زود هنگام آمفوتریسین B با فرمولاسیون لیپیدی در دوز بالا برای درمان موکورمایکوزیس (۳ تا ۵ میلی گرم بر کیلوگرم در روز) توصیه می شود. هیچ توصیه روشنی برای مدت درمان ضد قارچی وجود ندارد (۴۴).

ممکن است در شرایط محدود علیرغم سمیت کلیوی، آمفوتریسین B داکسی کولات، بطور متداول و همیشگی استفاده شود. پوساکونازول و ایساوکونازول به عنوان درمان کمک کننده یا نگهدارنده پس از مهار عفونت توسط آمفوتریسین B مورد استفاده قرار می گیرند. اکتینوکاندین ها در ترکیب با آمفوتریسین B لیپوزومی نقش مفیدی در مطالعات حیوانی نشان داده اند، اما شواهد قوی در مورد عفونت های انسانی هنوز مشاهده نشده است. در مطالعه حیوانی، شلاتورکننده جدید آهن با نام deferasirox دارای فعالیت ضد موکور است، اما هیچ شواهد حمایتی در مورد عفونت های انسانی وجود ندارد بر عکس مطالعه DEFEAT شواهد خلاف را نشان می دهد (۷۳ و ۷۴). این مطالعه کاستی های زیادی داشت و مراکز خاصی در هند با موفقیت از دفراسیروکس استفاده کردند (۷۵). یک کارآزمایی کنترلی برای تأیید نقش آن در هر دو صورت مورد نیاز است. معکوس کردن عوامل پرخطر - کنترل دیابت، کاهش دوز استروئید به حداقل نیاز، بهبود نوتروپنی پس از تزریق گرانولوسیت، یا استفاده از فاکتورهای رشد (G-CSF/GM-CSF) نقش حمایتی مهمی در مدیریت موکورمایکوز دارند. استفاده از اینترفرون ۷ ممکن است ایمنی را بهبود بخشد (۷۶). به دلیل شیوع کم موکورمایکوز، پیشگیری از بیماری نقش مشخصی ندارد. با این حال، ممکن است پوساکونازول به عنوان داروی پیشگیری کننده در گروه های پرخطر مانند GVHD (که در آن ها سیستم ایمنی سرکوب شده است) و یا هنگام شیوع بیماری استفاده شود. استفاده از درمان های تجربی در موارد تب محور بحث برانگیز است و هیچ توصیه قوی وجود ندارد مگر اینکه احتمال بالایی از بروز موکورمایکوزیس وجود داشته باشد. درمان های کمکی مانند افزایش فشار اکسیژن و استفاده از لواستاتین در شرایط خاص وجود دارند، گرچه هیچ توصیه روشنی هنوز در دسترس نیست.

مواردی که باید به موکورمایکوزیس شک نمود

- بودن بیمار در جاهایی که بیماری شیوع بالایی دارد
- هر گونه شک به عفونت های قارچی تهاجمی در بیمار

- منفی شدن تست گالاکتومانان و بتا گلوکان و مشخص نبودن عامل بیماریزا
- ابتلاء بیمار به عفونت پیشرونده و داشتن سابقه درمان با وریکونازول/اکتینوکاندین
- وجود اسکار در بینی، صورت، پوست با اریتم و سفتی اطراف آن
- آسیب های نکروزه روی کام سخت
- ضایعات عروقی حاد و تجمعی
- مشاهده ضایعاتی در سینوس ها، دور چشم و مغز
- بهنگام بهره بری از سی تی اسکن سینوس های پارانازال
- تخریب تهاجمی استخوان بینی
- یافتن ندول های متعدد در سی تی قفسه سینه و مشاهده halo sign، پلورال افیوژن
- دیدن آسیب های گسترده شکمی و آسیب پذیر شدن کلیه ها
- بیماری رینوسربرال در کسانی که دچار دیابت کنترل نشده همراه با دویبینی، فلج اعصاب جمجمه، درد سینوسی، پروپتوز، سندرم آپکس ارییتال، زخم کام است.
- بیماری ریوی به شکل سرفه منقطع
- درد جنب
- بیماری کلیوی به شکل درد پهلو
- تب
- هماچوری/آنوری در افراد سالم.

بخش پایانی

آلودگی قارچی فرصت طلب چالشی جدی است در مدیریت بیماران دچار به نقص ایمنی و بیماران بدحال در کشورهای آسیایی. در مدیریت یک بیمار با عفونت سیستمیک، تشخیص افتراقی عفونت های قارچی فرصت طلب به دلیل شیوع بالای آن در این کشورها از اهمیت پایینی برخوردار است. مطالعه اپیدمیولوژی محلی ضروری است، زیرا شناسایی عوامل خطر و عوامل ایجاد کننده بیماری در آن کشورها با یکدیگر متفاوت هستند.

اپیدمیولوژی موکورمایکوزیس در دو جهان (غربی و آسیایی) متفاوت است. شیوع بسیار بالای این بیماری، پرخطر بودن دیابت بعنوان شایع ترین زمینه ای، موکورمایکوزیس کلیوی به عنوان یک بیماری بالینی جدید، وجود طیف گسترده ای از قارچی های مخاطی در

and a review of the Indian literature. *Med Mycol.* 2010;48:1088-95.

56. Jianhong L, Xianliang H, Xuewu J. Isolated renal mucormycosis in children. *J Urol.* 2004;171:387-8.

57. Bhadauria D, Etta P, Chelappan A, et al. Isolated bilateral renal mucormycosis in apparently immunocompetent patients—a case series from India and review of the literature. *Clin Kidney J.* 2018;11:769-76.

58. Chakrabarti A, Ghosh A, Prasad GS, et al. *Apophysomyces elegans*: an emerging zygomycete in India. *J Clin Microbiol.* 2003;41:783-8.

59. Bala K, Chander J, Handa U, Punia RS, Attri AK. A prospective study of mucormycosis in north India: experience from a tertiary care hospital. *Med Mycol.* 2015;53:248-57.

60. Pandey M, Singh G, Agarwal R, et al. Emerging *Rhizopus microsporus* infections in India. *J Clin Microbiol.* 2018;56:e00433-18.

61. Prakash H, Ghosh A, Rudramurthy S, et al. The environmental source of emerging *apophysomyces variabilis* infection in India. *Med Mycol.* 2016;54:567-75.

62. Xess I, Mohapatra S, Shivaprakash MR, et al. Evidence implicating *Thamnostylum lucknowense* as an etiological agent of rhino-orbital mucormycosis. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1491-4.

63. Hemashettar BM, Patil RN, O'Donnell K, Chaturvedi V, Ren P, Padhye AA. Chronic rhinofacial mucormycosis caused by *Mucor irregularis* (*Rhizomucor variabilis*) in India. *J Clin Microbiol.* 2011;49:2372-5.

64. Lu X-L, Najafzadeh MJ, Dolatabadi S, et al. Taxonomy and epidemiology of *Mucor irregularis*, agent of chronic cutaneous mucormycosis. *Persoonia.* 2013;30:48-56.

65. Garcia-Hermoso D, Alanio A, Lortholary O, et al. Agents of systemic and subcutaneous mucormycosis and entomophthoromycosis. In: Pfaller MA, Richter SS, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Carroll KC, et al., editors. *Manual of clinical microbiology*. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015. p. 2087-108. <https://doi.org/10.1128/9781555817381.ch121>.

66. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:247-80.

67. Spellberg B, Edwards J Jr, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:556-69.

68. Bialek R, Konrad F, Kern J, et al. PCR based identification and discrimination of agents of mucormycosis and aspergillosis in paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol.* 2005;58:1180-4.

69. Zaman K, Rudramurthy SM, Das A, Panda N, Honnavar P, Kaur H, Chakrabarti A. Molecular diagnosis of rhino-orbital-cerebral mucormycosis from fresh tissue samples. *J Med Microbiol.* 2017;66:1124-9.

70. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2005;41:60-6.

71. Jung J, Kim MY, Lee HJ, et al. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21:684. e11-8.

72. Cornely OA, Arikian-Akdagli S, Danaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl 3):5-26.

73. Chitasombat MN, Niparuck P. Deferiprone as adjunctive treatment for patients with invasive mucormycosis: a retrospective case series. *Infect Dis Rep.* 2018;10:7765.

74. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:715-22.

75. Soman R, Gupta N, Shetty A, Rodrigues C. Deferasirox in mucormycosis: hopefully, not defeated. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:783-4.

76. Grimaldi D, Pradier O, Hotchkiss RS, et al. Nivolumab plus interferon-γ in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:18.

بدن، از ویژگی های متمایز کننده بیماری موکورمایکوزیس در کشورهای آسیایی است. با وجود مداخله فعال، مرگ و میر در موکورمایکوزیس همچنان بالاست.


شاخص های تشخیصی فراوان و روش های تشخیصی تهاجمی ممکن است به تشخیص زودهنگام و مدیریت موثر این بیماری کمک کنند لذا برای غلبه بر شکاف موجود در شناسایی موکورمایکوزیس به مطالعات بیشتری نیاز است.


منابع:


40. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary care cancer center. *Clin Infect Dis.* 2000;30:851-6.
41. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010; 50:1101-11.
42. Saegeman V, Maertens J, Meersseman W, Spriet I, Verbeken E, Lagrou K. Increasing incidence of mucormycosis in University Hospital, Belgium. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:1456-8.
43. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica.* 2006;91:986-9.
44. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How to treat mucormycosis. *Blood.* 2011;118:1216-24.
45. Spellberg B, Ibrahim AS. Recent advances in the treatment of mucormycosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2010; 12:423-9.
46. Lanterrier F, Sun HY, Ribaud P, Singh N, Kontoyiannis DP, Lortholary O. Mucormycosis in organ and stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1629-36.
47. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, Forrest G, Gupta KL, Safdar N, et al. Zygomycosis in solid organ transplant recipients: a prospective, matched case-control study to assess risks for disease and outcome. *J Infect Dis.* 2009;200:1002-11.
48. Kontoyiannis DP. Decrease in the number of reported cases of zygomycosis among patients with diabetes mellitus: a hypothesis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1089-90.
49. Torres-Narbona M, Guinea J, Martínez-Alarcón J, Muñoz P, Gadea I, Bouza E, MYCOMED Zygomycosis Study Group. Impact of zygomycosis on microbiology workload: a survey study in Spain. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2051-3.
50. McNab AA, McKelvie P. Iron overload is a risk factor for zygomycosis. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:9-11.
51. Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-associated zygomycosis: a significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(Suppl 5):93-7.
52. Lamarin GA, Ben-Ami R, Lewis RE, Chamilos G, Samonis G, Kontoyiannis DP. Increased virulence of Zygomycetes organisms following exposure to voriconazole: a study involving fly and murine models of zygomycosis. *J Infect Dis.* 2009;199:1399-406.
53. Bhansali A, Bhadada S, Sharma A, et al. Presentation and outcome of rhino-orbital-cerebral mucormycosis in patients with diabetes. *Postgrad Med J.* 2004;80:670-4.
54. Bongomin F, Gago S, Oladele R, Denning D. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi.* 2017;3:57.
55. Marak RS, Misra R, Ansari MS, Dixit A, Poornima PKN, Dhole TN. Successful medical management of renal zygomycosis: a summary of two cases

ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی را در فضای مجازی دنبال کنید:

 @Tashkhis_Magazine

 Tashkhis_Magazine

 www.tashkhis.com

 tashkhis magazine