

قارچهای دیماتیاسئوس و اهمیت پزشکی آنها

(جنبه های کلینیکی):

مایستوما

دکتر محمد قهری

قسمت ششم

واژه های کلیدی: مایستوما، گرانول، فیستول، مایستوما یومایکوتیک، قارچهای دیماتیاسئوس

مقدمه

مایستوما که گاهی بنامهای "پای مادورا" و یا "مادورومایکوزیس" نیز نامیده می شود یک عفونت مزمن است که بافتهای جلدی و زیر جلدی را درگیر می کند و مشخصه آن سینوسهای تخلیه کننده چرک است که توده هائی را بنام گرانول (granules or grains or sclerotia) خارج می کنند و در این گرانولها ارگانیسم مسئول عفونت حضور دارند. مایستوما ممکن است در اثر قارچهای حقیقی ایجاد شود که در اینصورت به آن مایستوما قارچی یا eumycotic mycetoma گفته می شود و یا اینکه توسط اکتینومیستهای هوازی ایجاد می گردد که در این حالت به آن مایستوما اکتینومیکوتیک یا actinomycotic mycetoma گفته می شود. در این مقاله صرفا در مورد نوع نخست بحث می شود. استفاده از واژه "مایستوما" برای توصیف توپ قارچی یا fungus ball (مانند آنچه که در حفرات ریه و یا سینوسهای پارانازال دیده میشود) بنظر می رسد که نامناسب باشد و موجب سردرگمی در استفاده از این واژه شود.

مایستوما را بعنوان یک بیماری مشخص از مدتها قبل می شناختند و قدیمی ترین منبع مکتوب در یک کتاب مذهبی مربوط به هندوها بنام Atharva Veda دیده می شود. بعدها بیماری توسط میسیونرها در هندوستان در قرن ۱۸ میلادی شرح داده شد اما اولین مکتوب پزشکی توسط Gill و Colebrook در دهه ۱۸۴۰ در Madura Dispensary Reports بوده است. نام "پای مادورا" به این جهت برای این بیماری مورد استفاده قرار گرفت که بدوا واژه ای بوده است که در ناحیه Madura کشور هندوستان برای توصیف بیماری استفاده می شده است. در دهه ۱۸۶۰ میلادی ارگانیسمهای قارچی بعنوان عوامل مولد بیماری شناخته

شدند و نام "مایستوما" برای اولین بار مورد استفاده قرار گرفت. در اواخر قرن ۱۹ مایستوماهای دانه سیاه و دانه سفید شناسائی شدند که بترتیب توسط قارچها و اکتینومیستها ایجاد می شدند.

اپیدمیولوژی

هرچند که موارد مایستوما یومایکوتیک اساسا دارای انتشار جهانی هستند اما میزانهای عفونت در کشورهای مناطق گرمسیر و نیمه گرمسیر بالاتر است . علی الخصوص میزانهای بالای عفونت در سودان، هند، پاکستان، سومالی، و بخشهایی از آمریکای جنوبی وجود دارند . ارگانیسهای مسئول بیماری از ناحیه ای به ناحیه دیگر دارای تنوع دراماتیکی هستند. بعنوان مثال ۵۰ درصد از مواردی که در پاکستان دیده می شوند در اثر مادورلا مایستوماتیس (*Madurella mycetomatis*) ایجاد میشوند در حالیکه سودوآلشیریا بوییدیائی (*Pseudallescheria boydii*) شایع ترین عاملی است که از نواحی معتدله نظیر ایالات متحده آمریکا جدا می شود. تصور می شود که مهمترین فاکتوری که مسئول این تنوع منطقه ای است مقدار بارش سالانه در نواحی مختلف است . عفونت در نتیجه تلقیح تروماتیک قارچهای خاکزی بداخل پوست انجام می گیرد و این کار عموما بوسیله خار یا تیغ و یا اشیاء خارجی دیگر صورت می گیرد. تقریباً ۷۰ درصد موارد مایستوما پاها را مبتلا می کند و ۱۵ درصد هم دستها و البته هر قسمت دیگری از بدن میتواند گرفتار شود. این نحوه انتشار آناتومیک منعکس کننده فراوانی نسبی در معرض قرار گرفتن و ضربه و تروما به این نواحی است. نسبت شیوع بیماری در مردان تقریباً ۵ برابر زنان است و این مسئله احتمالاً نشاندهنده یک اختلاف حقیقی در میزان حساسیت نسبت به عامل بیماری است زیرا این اختلاف حتی در نواحی که در آن مردان و زنان به یک نسبت و عبارتی مشابه یکدیگر به انجام کارهای خارج ساختمانی می پردازند دیده میشود. توضیحی که برای این مشاهده وجود دارد یافته های تازه ای است که نشان داده که در شرایط آزمایشگاهی پروژسترون می تواند رشد عوامل خاصی از مایستوما یومایکوتیک را مهار کند . امکان وجود نقائص و کمبودهای جزئی در سیستم ایمنی سلولی در افراد مبتلا نیز مورد تحقیق قرار گرفته است هر چند که نتایج تا کنون غیرقاطع بوده اند. باید خاطر نشان ساخت که انتشار عفونت از فرد به فرد اتفاق نمی افتد.

اشکال کلینیکی

بیماران معمولاً ماهها یا سالها بعد از وقوع یک حادثه تروماتیک به پزشک مراجعه می کنند. نشانه های اصلی مایستوما تورم، سینوسهای تخلیه کننده چرک و گرانولها هستند. گرانولها در حقیقت میکروکلنی هائی از عوامل اتیولوژیک هستند که از طریق مجاری سینوسی به خارج تخلیه می شوند. ضایعه اولیه شامل یک ندول زیرجلدی کوچک است که ممکن است سالها بعد از یک حادثه تروماتیک بوجود آمده باشد . این ضایعه بتدریج بزرگ میشود و نرمتر می شود و سپس در سطح پاره شده و تشکیل مجاری سینوسی را می دهد در حالیکه همزمان و بطور خودبخودی بافتهای عمقی تر نیز درگیر می شوند. در مایستوما یومایکوتیک حداقل چندین ماه طول میکشد تا مجاری سینوسی تشکیل شوند . پیشرفت بیماری در مایستوما یومایکوتیک سریع تر

است. تشکیل سینوس یک فرآیند دینامیک است، مجاری خروجی سینوسهای تازه در نزدیکی نواحی دیده می شوند که بطور موقت بعد از تخلیه اگنودا و گرانولها مسدود شده اند. سطح مجاری خروجی سینوسها در مایستومای یومایکوتیک با سطح پوست پوشیده می شوند و بنابر این مسطح بنظر می رسند و از این جهت میتوان آن را از منافذ برآمده در اطراف سینوسهای ایجاد شده توسط اکتینومیستها تشخیص داد. اکسودا میتواند سروز، سرمی - خونی (serosanguinous) و یا سروز - چرکی (seropurulent) باشد گرانولها در اندازه های مختلف از ۰.۳ تا ۵ میلی متر می باشند و در مایستومای یومایکوتیک در اکثر موارد به رنگ قهوه ای یا سیاه هستند. پوست اطراف ضایعه ممکن است به نواحی ملتهب زیر جلدی چسبیده باشند و در نتیجه پوست را به حالت کشیده (تحت کشش) در آورده که ممکن است بدین طریق پوست صاف و صیقلی دیده شود.



ندولهای مایستومای اکتینومیکوتیک در کف دست



دهانه های خروجی مجاری سینوسی و نحوه نمونه گیری



بافت فیبری چربی (فیبروآدیپوز) محتوی گرانول سیاهرنگ مربوط به مادورلا گریزه آ

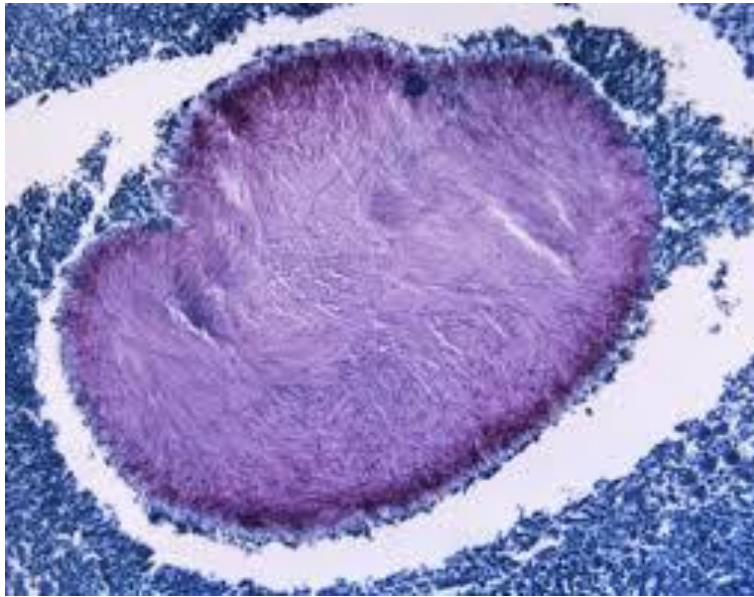


Figure 3. Recurrent lesion presenting as an erythematous, firm, round, subcutaneous nodule with sinus tracts draining purulent discharge

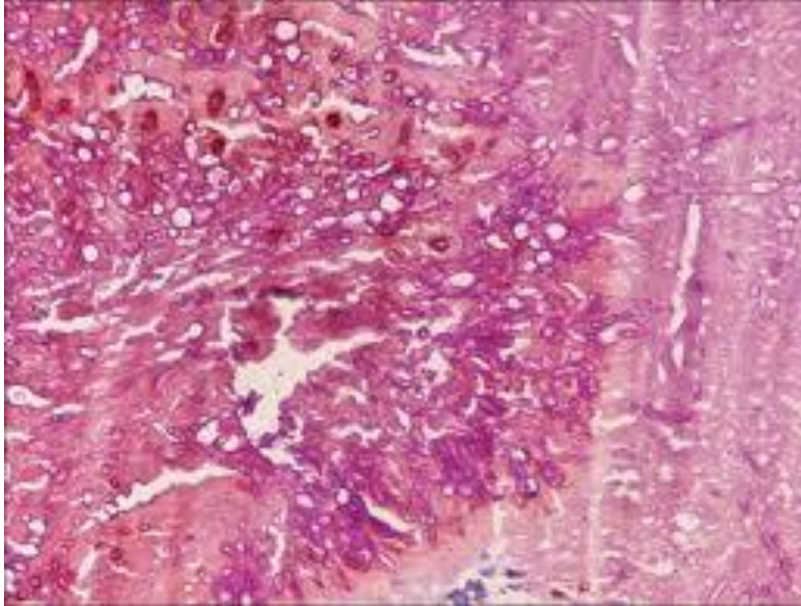
ضایعه مایستومائی مشابه ضایعه کارسینومای اسکواموس سل



گرانولهای سیاه رنگ مربوط به مایستومای یومایکوتیک



منظره میکروسکوپی از سطح مقطع یک گرانول مربوط به مایستومای قارچی



گرانول مایستومای قارچی در بزرگنمایی قویتر میکروسکوپی که در آن هایفی های فراوان دیده می شوند



نمونه گیری تهاجمی در مایستومای یومیکوتیک

التهاب گرانولوماتوز توسعه یافته و سرانجام به استخوان می رسد و ممکن است ضایعات تخریبی در استخوان ایجاد نماید اما گرفتاری استخوان در مایستومای یومایکوتیک در مقایسه با نوع اکتینومایکوتیک از وسعت کمتری برخوردار است . لیگامانها نیز درگیر می شوند اما عضلات و تاندونها بطور نرمال دست نخورده باقی می مانند. پائی که دچار عفونت مزمن شده است نهایتا کوتاهتر می شود و علت آن تخریب استخوان و فیبروز

کف پا است و نیروهائی که توسط تاندونهای سالم بکار می روند. در غیاب عفونت ثانوی باکتریائی درد بصورت کم وجود دارد و علائم سیستمیک نیز دیده نمی شوند. توسعه به سمت بافتهای زیرجلد در مایستومهای که توسط قارچهای دیماتیاسئوس ایجاد می شوند دیده نمی شود.

تشخیص

راهکار مناسب درمانی نیازمند این است که مایستوما را از بوتریومیایکوز (یک پروسه عفونی که به لحاظ کلینیکی مشابه است و توسط گونه های خاصی از باکتریها ایجاد می شود) و سودومیستوما (یک فرم غیر معمول از عفونت درماتوفیتی) بتوان تشخیص داد. بسته به محل و موقعیت جغرافیائی تشخیص افتراقی همچنین شامل اسپوروتریکوز، کروموبلاستوماایکوز، کوکسیدیوئیدومیایکوز، و یاز (Yaws) می باشند.

وجود لزیونهای پوستی با سینوسهای تخلیه کننده ای که گرانولها از آنها خارج شده اند به لحاظ کلینیکی تشخیص مایستوما را مطرح می کند بویژه آنکه چنین مشاهده ای در مناطق آندمیک اتفاق افتاده باشد. مطالعه و مشخص کردن وضعیت گرانولها با توجه به رنگ، اندازه، و قطر عناصر رشته ای درون گرانولها (نیم تا یک میکرون مطرح کننده اکتینومیستها و ۲ تا ۵ میکرون مطرح کننده قارچها می باشد) در آزمایش مستقیم میکروسکپی با پتاس ۱۰٪ میتواند مایستوما ای اکتینومیستی را از نوع یومیکوتیک افتراق دهد. با اینحال کشت ارگانیسیم و آزمایش هیستوپاتولوژی برای تشخیص قطعی مایستوما ضرورت دارد. کشت گرانولهای خارج شده همراه ترشحات به تنهایی اغلب کمک کننده نیست زیرا ارگانیسیم عامل ممکن است زنده نباشد و بعلاوه تقریباً بطور ثابت آلودگی باکتریال هم وجود دارد، بنابراین کشت و آزمایش هیستوپاتولوژی باید بر روی نمونه های تهیه شده از عمق ضایعه و یا بر روی نمونه های بیو پسی انجام گیرد. در اینجا رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین یا متنامین سیلور برای رنگ آمیزی بافتها بکار می رود. گرانولها یا در درون مجاری سینوسی و یا درون بافت دیده میشوند و آنهایی که در اثر قارچهای دیماتیاسئوس ایجاد میگردند پیگمان تیره دارند حتی در نمونه های رنگ آمیزی نشده پیگمان تیره ای آنها مشخص است. در بافتها غالباً در مرکز یک آبه که توسط نوتروفیلها احاطه شده است دیده می شوند. فیبروز و التهاب گرانولوماتوزی متشکل از ماکروفاژها، سلولهای اپیتلیوئید، و سلولهای غول آسای چندین هسته ای در اطراف آبه مشاهده می شود. دو یافته ای میکروسکپی آخری را همچنین میتوان در پروسه های بیماریهای دیگر دید، گرانولهای واقعی همراه با ترشحات چرکی برای تشخیص پاتولوژیک مایستوما ضرورت دارد. نمونه های حاوی قارچهای دیماتیاسئوس باید در محیط کشت سابوردکستروز آگار همراه با عصاره مخمر و بدون سیکل و هگزامید کشت داده شده و در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد انکوبه شوند. رشد این قارچها نوعاً آهسته است و پلیتها قبل از آنکه منفی تلقی شوند باید ۶ تا ۸ هفته نگهداری شده باشند. پاساژ به محیط کورن میل آگار یا پوتیتو دکستروز آگار می تواند تولید کنیدی را تقویت و افزایش دهد و بدین طریق در شناسائی جنس یا گونه قارچ کمک نماید.

تشخیص سرولوژیک با تکنیکهایی از قبیل انتشار در ژل برای شناسائی بیمارانی که با ارگانیسیمهای خاصی عفونی شده اند همراه با موفقیتهایی بوده است اما این روشها هنوز کاربرد کلینیکی گسترده ای پیدا نکرده اند

میکروبیولوژی

شایع ترین عوامل قارچی دیماتیاستوس مسئول مایستوما شامل *مادورلا مایستوماتیس*، *مادورلا گریزه آ*، *اگزوفیالا جینسلمی*، و *لپتوسفریا سنگالینسیس* می باشند. لیست کاملتری از عوامل دیماتیاستوس ایجاد کننده مایستوما توسط McGinnis ذکر شده است (McGinnis MR: Mycetoma. Dermatol Clin 14:97, 1996) لازم به ذکر است که در این نوشتار فقط به عوامل قارچی سیاه (فئوهایفومیستها) عامل مایستوما اشاره شده است و پرداختن به سایر عوامل خود نیاز به نوشتاری مستقل دارد.

درمان

درمان به روش جراحی به تنهایی منجر به عود عفونت می شود که علت آن رزکسیون ناقص است و یا از آنطرف ممکن است موجب برداشتن بافت‌های غیرضروری گردد. به این دلایل درمان طبی یا ترکیبی از درمان طبی و جراحی توصیه می شود. راهکار درمان ترکیبی دربرگیرنده درمان بیمار با داروهای ضدقارچی تا هنگامی است که شواهدی از پاسخ کلینیکی دریافت شود (معمولا یک تا ۲ ماه) و همچنین ۶ تا ۱۲ ماه بعد از برداشت لزیون بطریقه جراحی این درمان ادامه یابد. هنگامیکه فقط از داروهای ضدقارچی به تنهایی استفاده میشود درمان باید برای مدتهای طولانی ادامه یابد.

در مطالعات انجام شده تا کنون کتوکونازول (با دوز ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز) در ۵۰ بیمار مبتلا به عفونت توسط *مادورلا مایستوماتیس* بمدت ۹ تا ۳۶ ماه با نتایج نسبتا خوبی همراه بوده است: ۷۲ درصد از این بیماران یا معالجه شدند و یا بهبودی قابل توجهی پیدا کردند، ۲۰ درصد از آنها تا حدودی بهبود یافتند و ۸ درصد از آنها هیچگونه بهبودی نشان ندادند. استفاده از داروی ایتراکونازول در مایستوماى دانه سیاه با موفقیت‌هایی همراه بوده است اما تصور می شود که حداقل در مایستوماهایی که توسط *مادورلا مایستوماتیس* ایجاد شده اند نسبت به کتوکونازول تاثیر کمتری داشته است. گزارشهای مربوط به درمان با فلوکونازول از موارد کمتری برخوردار بوده و در اینجا نارسائی درمانی و عود عفونت امر معمولی بوده است. نتایج در مورد آمفوتریسین B برای درمان مایستوماى مربوط به *اگزوفیالا جینسلمی*، *مادورلا مایستوماتیس*، و *مادورلا گریزه آ* متفاوت بوده است. دو بیمار مایستومائی مبتلا در اثر *مادورلا گریزه آ* که با آمفوتریسین B لیپوزومال درمان شده بودند پاسخهای ابتدائی خوبی دادند اما ۶ ماه بعد از قطع مصرف دارو (قطع انفوزیون) عود عفونت داشتند.

با توجه به تجربیات منتشر شده محدودی که بویای درمان مایستوما وجود دارد و با توجه به داروهای ضدقارچی جدیدتری که اکنون و یا در آینده نزدیک در دسترس قرار می گیرند تست حساسیت به مواد ضد قارچی می تواند یک نقش مفید در راهنمایی برای درمان این بیماران داشته باشد.

Rf.

Clinical Mycology, Elias J. Anaissie, CHURCHILL LIVINGSTONE, 2009

English Abstract

Dematiaceous Fungi: Clinical Aspects – Mycetoma

Mohammad Ghahri, PhD

Key Words: Mycetoma, Eumycotic Mycetoma, Pheohyphomycet, Dematiaceous Fungi, Granule, Sinus Tracts

Mycetoma, also referred to as “Madura foot” or “Maduromycosis” is a chronic infection involving cutaneous and subcutaneous tissues that is characterized by draining sinuses that extrude masses of the infecting organism termed “granules”, “grains” or “sclerotia”. Mycetoma may be caused either by a fungus (eumycotic mycetoma) or by aerobic actinomycetes (actinomycotic mycetoma), only the former will be discussed in this manuscript.

Although cases of eumycotic mycetoma have been reported in essentially a worldwide distribution, infection rates are highest in tropical and subtropical countries. Particularly high rates are reported from the Sudan, India, Pakistan, Somalia, and parts of South America. The organisms responsible for causing disease can vary dramatically from region to region. Infection results from traumatic inoculation of soil fungi into the skin, usually with a thorn or other foreign object. Approximately 70 percent of mycetoma cases involve the foot and 15 percent affect hands, but any part of the body can be involved, this distribution reflects the relative frequency of trauma at these anatomic sites.

Patients usually present for medical attention months to years after the inciting traumatic event. The clinical hallmarks of mycetoma are swelling, draining sinuses, and granules, which are microcolonies of the etiologic agent that are extruded through the sinuses. The primary lesion consists of a small nontender subcutaneous nodule, which may develop up to years after the inciting traumatic event. The lesion gradually enlarges, becomes softer, and ruptures to the surface forming sinus tracts, while at the same time also spreading to simultaneously involve deeper tissues. At least several months are required for the formation of sinus tracts in eumycotic mycetoma.

An appropriate therapeutic approach requires that mycetoma be distinguished from botryomycosis (an infection process that may be clinically similar, that is caused by certain species of bacteria) and pseudomycetoma, “an unusual form of dermatophyte infection. The differential diagnosis also may include sporotrichosis, chromoblastomycosis, and yaws, depending on the geographic location.