

قارچهای دیماتیاسئوس و اهمیت پزشکی آنها

(جنبه های کلینیکی):

فئوهایفومایکوزیس

دکتر محمد قهری

قسمت هفتم

واژه های کلیدی: کیست فئوهایفومایکوتیک، قارچهای دیماتیاسئوس



کیست فئوهایفومایکوتیک

مقدمه

واژه ی فئوهایفومایکوزیس از ریشه یونانی phaios به معنی "تاریک و تیره" گرفته شده و وضعیتی را بیان میکند که در آن قارچ دارای هایفی تیره رنگ است. این اصطلاح اولین بار در سال ۱۹۷۴ توسط Ajello et al. بعنوان یک واژه ی توصیف کننده برای عفونتهای ناشی از قارچهای هایفومیست که در بافتهای بدن

میزبان بصورت عناصر میسلالی دارای دیواره ی عرضی تیره رنگ، بکار گرفته شد. در این طبقه بندی جدید یک سری از عفونتهای ناشی از قارچهای دارای پیگمان تیره در یک گروه کلینیکی قرار می گیرند این طبقه بندی همچنین بیماری کاملاً مشخص کروموبلاستومایکوزیس را که به لحاظ کلینیکی پروسه ی مقایزی دارد از سایر بیماریهای ناشی از قارچهای دیماتیاسئوس که تا سال ۱۹۳۵ تحت عنوان "کرومومایکوزیس" موسوم بودند جدا میکند. برای جلوگیری از هرگونه آشفتگی در درک این گروه از بیماریها، در ابتدا تنها قارچهای میسلالی در رده ی هایفومیستها که در قلمروی قارچهای ناقص هستند را بعنوان عوامل فئوهایفومایکوزیس دانستند. این تعریف توسط Ajello et al. در سال ۱۹۸۱ وسعت بیشتری به خود گرفت و اعضا قارچهای دیماتیاسئوس از رده ی Coelomycetes از قارچهای ناقص و اعضای قلمروی آسکومایکوتا را نیز در بر گرفت. سپس McGinnis و همکارانش تعریف دیگری برای این واژه در نظر گرفتند بطوریکه واژه ی "فئوهایفومایکوزیس" دربرگیرنده ی تمام عفونتهائی می گردید که توسط تمام عواملی که در بافت بصورت سلولهای مخمری دیماتیاسئوس، یا عناصر شبه سودوهایفی، یا هایفی های دارای دیواره ی عرضی، و یا ترکیبی از این فرمها، دیده می شوند.

این نکته را نیز باید مد نظر قرار داد که اگرچه قارچهای دیماتیاسئوس طبق تعریف دارای ملانین در دیواره سلولی خود هستند اما هنگامیکه از رنگ آمیزیهای استاندارد بافتی استفاده می شود پیگمانتاسیون همیشه در مقاطع بافتی قابل رویت نیست و در چنین مواردی یک رنگ آمیزی اختصاصی برای ملانین (مانند رنگ Masson – Fontana) برای آشکار ساختن طبیعت دیماتیاسئوس بودن پاتوژن بسیار مفید است. هر چند که به تازگی نشان داده شده که برخی از گونه های آسپرژیلوس و زیگومیستها ممکن است با این تکنیک رنگ بگیرند.

فئوهایفومایکوزیس

این بیماری توسط Fader and McGinnis به ۴ دسته طبقه بندی شده است که عبارتند از: سطحی، جلدی و قرنیه ای، زیر جلدی، و سیستمیک.

کروموبلاستومایکوزیس و مایستوما بطور سنتی از فئوهایفومایکوزیس جدا در نظر گرفته شده اند زیرا اشکال پاتولوژیک متمایزی از سایر عفونتهای ناشی از قارچهای دیماتیاسئوس دارند.

هر چند که در دومین کمیته ی نامگذاری انجمن بین المللی قارچ شناسی انسانی و حیوانی (ISHAM) پیشنهاد شده است که واژه ی فئوهایفومایکوزیس بعنوان یک اصطلاح ژنریک برای استفاده ی هر نوع میکوز که دربرگیرنده ی قارچ دیماتیاسئوس است در نظر گرفته شود، به این ترتیب کروموبلاستومایکوزیس و مایستوما هر دو بعنوان وضعیت های "ویژه ای" در طبقه بندی عمومی فئوهایفومایکوزیس قرار می گیرند. اگر این توصیه مورد قبول واقع شود در نهایت می تواند به استفاده ی "یک شکل" از این اصطلاح منجر شود و بیانگر مرحله ای دیگر در تکامل معنی توافق شده ی آن خواهد بود.

در طول یک دهه ی گذشته تعداد قارچهائی که بعنوان عوامل اتیولوژیک فتوهایفومیکوزیس شناخته شده اند رشد قابل توجهی داشته است . بدون در نظر گرفتن عوامل کروموبلاستومیکوزیس یا مایستوما لیست ارگانیسیمهای مسبب اکنون بالغ بر حداقل ۱۰۴ گونه ی مختلف از ۵۷ جنس استکه در مقایسه با ۷۱ ارگانیسیم از ۳۹ جنس که در سال ۱۹۸۶ شرح داده شده بود به آن افزوده شده است . این تعداد بدون شک با موارد جدیدی که گزارش می شود در حال افزایش است.

فتوهایفومیکوز سطحی

تینا نیگرا، اسامی مترادف: تینا نیگرا پالماریس، کراتومیکوزیس نیگریکنس
یک عفونت قارچی سطحی جلدی است که توسط فتوآنلومایسس ورنکئی (*Phaeoannellomyces werneckii*) ایجاد می شود . این قارچ دارای اسامی مترادف دیگری است که در تاریخچه ی بیماری به چشم می خورند :
Exophiala werneckii, Hortoea werneckii, Cladosporium werneckii
واژه ی تینا (tinea) علی القاعده باید به پروسه های عفونی ایجاد شده توسط درماتوفیتها محدود باشد اما استفاده ی امروزی از نام تینا نیگرا در دومین کمیته ی نامگذاری ISHAM بدلیل تاریخچه ی طولانی استفاده از آن همچنان توصیه شده است. این عفونت در نواحی ساحلی گرمسیری و نیمه گرمسیری مجمع الجزائر کارائیب، کشورهای آمریکای مرکزی و جنوبی، آسیا و آفریقا وجود دارد، همچنین مواردی از بیماری از نواحی جنوب شرقی ایالات متحده، ایالات ساحلی و اروپا گزارش می شود . غالباً بچه ها و جوانان تحت تاثیر بیماری قرار می گیرند و اکثر عفونتها در افرادی که هیچگونه نقص ایمنی ندارند دیده می شود
تظاهرات کلینیکی معمولی تینا نیگرا بصورت گسترش آسمپتوماتیک یک ضایعه ی ماکولی سیاه رنگ با حاشیه ی واضح است که در سطح کف دست یا انگشتان (شایع تر) و یا در سطح کف پا دیده می شود . ضایعه بتدریج بزرگ می شود و پیگمانتاسیون تیره تر می شود و بندرت نواحی پوسته دهنده در حاشیه ضایعه یافت می گردد. عفونت محدود به طبقه ی شاخی است (stratum corneum) و بنابر این بطور نرمال واکنش التهابی برانگیخته نمی شود. تینا نیگرا باید از سایر لزیونهای هایپرپیگمانته ی پوست تشخیص و تمیز داده شود. مهمترین این نوع ضایعات فرم acral lentiginous ملانوم بدخیم است. تشخیص آزمایشگاهی بکمک آزمایش مستقیم میکروسکوپی از تراشه های بدست آمده از ضایعه بوسیله پتاس ۱۰٪ انجام می شود. هایفی های منشعب دارای دیواره ی عرضی به رنگ قهوه ای یا زیتونی رنگ و سلولهای جوانه دار طویل با تعدادی کلامیدوکونیدی مشاهده می شوند به منظور تأیید عفونت کشت از ضایعه نیز ضرورت دارد.

بعنوان راه معالجه ی تینا نیگرا درمانهای موضعی پذیرفته شده اند . عوامل کراتولیتیک مثل پماد وایت فیلد، سایر ترکیبات اسید سالیسیلیک و تنتورید از جمله ی موثرترین درمانها می باشند . سایر عوامل موضعی که با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته ان د شامل تیابندازول ۱۰٪ یا عوامل ایمیدازول مانند میکونازول، اکونازول، کلوتریمازول و اکسی کونازول می باشند . گریزئوفلوین خوراکی غیر موثر بوده است، سایر درمانهای خوراکی به

اندازه یدرمانهای موضعی مفید و موثر نبوده اند. معمولاً بدنبال درمان موثر عود عفونت دیده نمی شود هر چند که احتمال برگشت عفونت در اثر مواجهه ی مجدد با عامل بیماری وجود دارد

پیدرای سیاه

پیدرای سیاه یک عفونت قارچی ساقه ی موهای انسان و حیوانات است که در اثر *پیدرا هورتائی* (*Piedraia hortae*) ایجاد می شود. منبع ارگانسیم خاک است. عفونت بطور غالب در نواحی گرمسیری آمریکای مرکزی و جنوبی، جنوب شرق آسیا، جزائر جنوب اقیانوس آرام دیده می شود. تظاهرات کلینیکی بیماری شامل یافتن ندولهای سخت بیضی شکل و تیره رنگ متعدد به اندازه ی ۱ تا ۲ میلی متر است که به ساقه ی مو چسبیده است. عفونت معمولاً محدود به موهای ناحیه ی سر است اما ممکن است موهای سایر نواحی بدن نیز درگیر شوند. ندولهای متعدد می توانند بر روی یک تار مو حضور داشته باشند که موجب ضعیف شدن تنه ی مو و در نتیجه شکستن آن می شوند. معمولاً خارش وجود ندارد و جدا از اثرات ظاهری و زیبایی (cosmetic) مربوط به ندولها، علائم خاص دیگری وجود ندارد. در حقیقت در برخی فرهنگها در نواحی آندمیک وجود این نوع عفونت را به لحاظ آرایشی و زیبایی ترجیح داده و به آن روی می آورند و حتی کارهایی که موجب ایجاد و گسترش آن می شوند را تشویق می کنند.

پیدرای سیاه از پدیدکولوز، پیدرای سفید (که توسط گونه های *تریکوسپورون* ایجاد میشود)، کچلی سر، و سایر وضعیتهای مشابه بوسیله ی آزمایش میکروسکپی موهای درگیر بکمک پتاس ۱۰ درصد قابل تشخیص است. ندولهای پیدرای سیاه از هایفی های منشعب که دارای انشعابات دو شاخه هستند تشکیل شده است. اطراف این هیفها استرومائی وجود دارد که با ماده ی سیمانی پر شده است و در نواحی از آن آسک ها وجود دارند. هر کدام از آسکها حاوی ۸ آسکوسپور خمیده و فوزیفرم است. پیدرا هورتائی بر روی محیط های کشت معمولی قارچ شناسی رشد می کنند. ساده ترین راه برای د رمانقطع کردن موهای آلوده شده است. درمانهای موضعی شامل اسید سالیسیلیک، اسید بنزوئیک یا پرکلرید جیوه (۱:۲۰۰۰) نیز مفید هستند. تربینافین خوراکی در مواردی که بکار رفته موثر بوده است. صرف نظر از درمانی که بکار رفته است عود عفونت شایع می باشد

فتوهایفومایکوز جلدی

درماتومایکوز و انیکومایکوز. برخی از عوامل فتوهایفومایکوز قادر هستند که مشابه آنچه که توسط درماتوفیتها دیده می شود، درماتومایکوز و انیکومایکوز ایجاد نمایند. این عفونتها مانند آنهایی که تحت عنوان "سطحی ها" طبقه بندی شده اند تنها بافتهای کراتینیزه را مبت لا می کنند اما درجه ی آسیب بافتی و پاسخ ایمنولوژیک مرتبط بیشتر است و همین مسئله منجر به بروز نشانه های کلینیکی متفاوتی می شود. پیگمانتاسیون تیره ناخن و پارونیشیای مرتبط با آن میتوانند کلیدهایی برای مشکوک شدن به درگیری ارگانسیمهای دیماتیاستوس در انیکومایکوز باشند. فتوهایفومایکوز جلدی به لحاظ کلینیکی از درماتوفیتوز غیرقابل تشخیص است. گونه

های آلترناریا موجب درماتومایکوز می شوند و *ناترازیامنجیفر* (*Nattrassia mangiferae*) که نام قبلی آن *Hendersonula toruloidea* بوده است و *Scytalidium hyalinum* می توانند هر دو نوع عفونت (جلدی و ناخن) را ایجاد کنند. به دلیل مقاومت به برخی از عوامل ضدقارچی که در درمان عفونتهای درماتوفیتی بکار می برند، عفونت با این ارگانیسرها ممکن است یک علت درماتوفیتوز سرکش یا متمرّد (recalcitrant) تلقی شوند. هایفی های دیماتیاسئوس در تراشه های ناخن که با پتاس ۳۰ درصد که حاوی ۴۰ درصد دی متیل سولفوکساید است بهتر دیده می شوند، اما حضور هایفی های شفاف عدم وجود این ارگانیسرها را تأیید نمیکند و تأیید نتیجه نهائی با کمک کشت ضروری است. حداقل یک محیط کشت که فاقد سیکلوهاگزامید است باید مورد استفاده قرار گیرد زیرا رشد *Nattrassia mangifera* و *Scytalidium hyalinum* توسط سیکلوهاگزامید مهار می شود. درمان با استفاده از مواد ضد قارچی در دسترس، با نتایج متناقضی همراه است و ممکن است بی نتیجه باشد. پماد وایت فیلد برای بیماری پوستی ممکن است موثر باشد.



فئوهایفومایکوز زیر جلدی



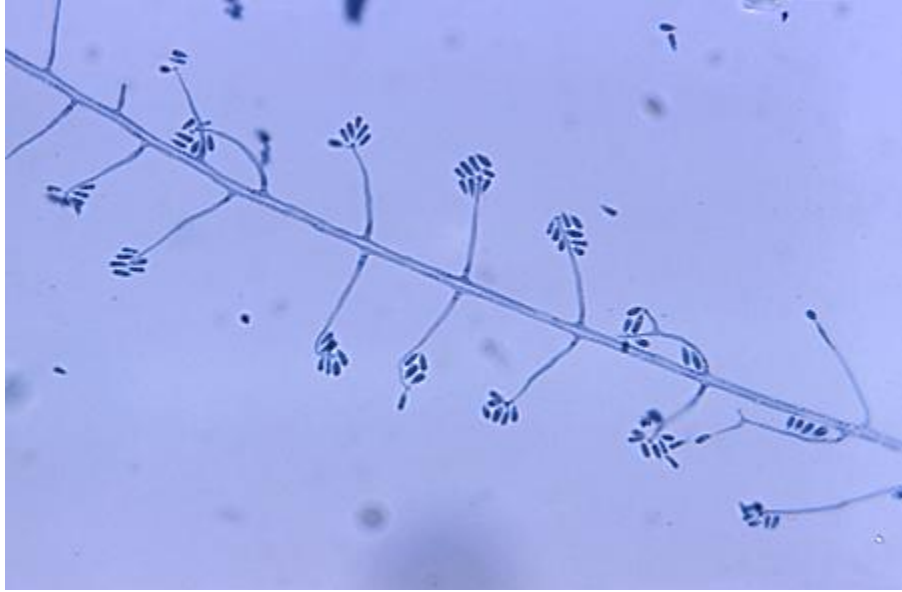
اسپوروتريکوز (ضایعات متعدد)



اسپوروتريکوز (ضایعات متعدد)



اسپوروتريکس شنکئی



اسپوروتریکس شنکئی



نوکار دیوز



مایستومای اکتینومایکوتیک

فئوهایفومایکوز زیر جلدی

فئوهایفومایکوز زیر جلدی که قبلا تحت عنوان کیست فئوهایفومایکوتیک مطرح بوده (و در متون قدیمی تر به فئواسپوروتریکوز موسوم بوده است) یک عفونت لوکالیزه ی غیرشایع طبقات عمقی درم و بافتهای زیرجلدی است که توسط قارچهای دیماتیاسئوس ایجاد می شود. اغلب فرمهای مختلف کلینیکی فئوهایفومایکوز گزارش می شوند. به نظر می رسد عفونت در نتیجه ی تلقیح تروماتیک عامل قارچی مسبب به داخل بافتهای زیر جلدی صورت می گیرد. البته بدلیل دوره ی مزمن بیماری، همیشه رویداد تروما بخاط آورده نمی شود. تمایل طبیعی گرفتاری نواحی دیستال اندامها و یافتن ذرات (خار) چوبی در برخی موارد در بافتها از این نوع رویداد پشتیبانی می کنند. فئوهایفومایکوز زیر جلدی در نواحی گرمسیری بسیار شایع تر است و افراد مبتلا به اختلالات سیستم ایمنی در معرض خطر افزایش یافته هستند اما هیچ گروه خاصی مستعد ابتلا به بیماری نیست و انتقال فرد به فرد روی نمی دهد. تظاهرات کلینیکی معمول عبارتند از توسعه ی بدون علامت یک ندول کپسول دار زیر جلدی در محل ترومای قبلی اندازه ی این توده از ۱ الی ۷ سانتیمتر متغیر است که تا حدودی به طول مدت ایجاد بیماری بستگی دارد. ضایعات در بدو تشکیل سفت (firm) هستند اما بعدا مرکز ندول نکروتیک و بصورت مایع درمی آید بطوریکه موجب تموج (fluctuance) می شود. پوست روی ضایعه نوعا دست نخورده باقی می ماند مگر اینکه آسپیراسیون از طریق پوست انجام شود که در این حالت سینوسهای تخلیه کننده تشکیل می شوند. در یک مطالعه ی مروری ۲۳ مورد از ۲۵ مورد مسیت فئوهایفومایکوتیک در اندامها واقع شده بود (۱۱ مورد در اندام فوقانی و ۱۲ مورد در اندام تحتانی) و ۲ مورد بر روی سر واقع شده بود و هیچ موردی در تنه مشاهده نشده بود. همچنین غدد لنفاوی ناحیه ای درگیر نشده و انتشار سیستمیک رخ نداده است. لزیونهای مواج ممکن است

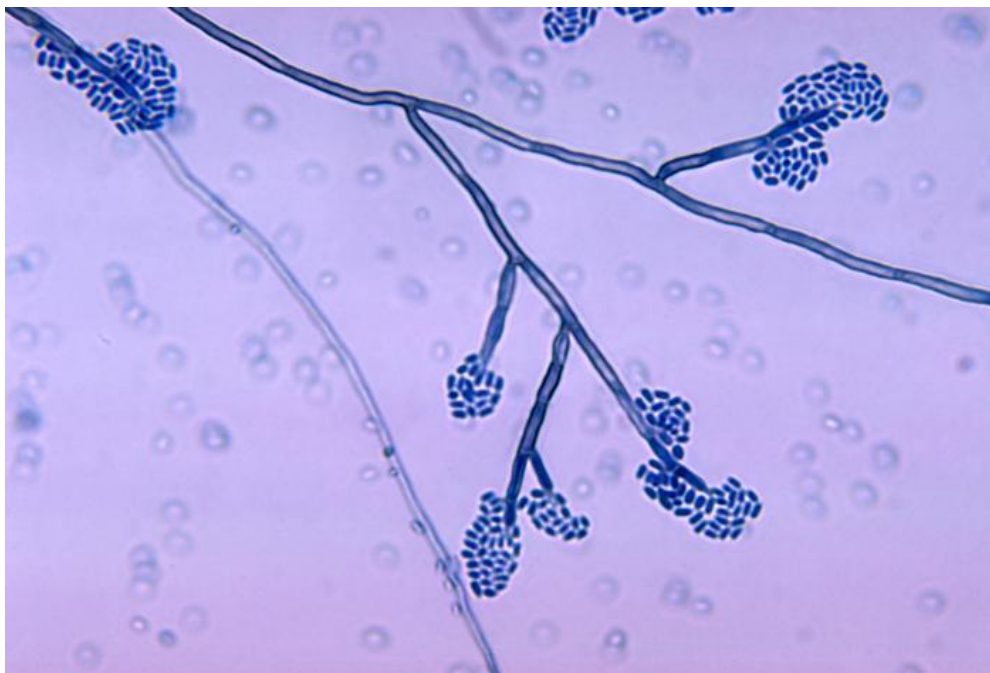
برای اهداف تشخیصی آسیب‌ر شون‌د فحت ویات داخل آن به رنگ خرمائی تا قهوه ای یا خاکستری - سبز می باشد. مایع درون کیست را می توان با پتاس ۱۰ یا ۲۰ درصد برای حضور هایفی های متورم و نامنظم دارای دیواره ی عرضی که ممکن است منشعب یا غیرمنشعب باشند مورد آزمایش قرار داد. عناصر شبه مخمری تیره رنگ نیز ممکن است دیده شوند که یا بصورت منفرد و یا زنجیروار هستند. این سلولها دارای دیواره های ضخیم بوده و تقسیمات درونی آنها(دیواره عرضی) در یک سطح (plane) است و آنطور که در اجسام اسکروتیک (در کروموبلاستوما یکوزیس) در دو سطح دیده می شوند نیستند. مواد آسیب‌ر شده برای کشت مناسب هستند. ضایعات فئوهایفوما یکوز زیر جلدی اغلب از طریق جراحی برداشته می شوند و مورد آزمایش هیستوپاتولوژیک قرار می گیرند و به این صورت از بین بیماریهای کلینیکی مشابه مورد افتراق قرار می گیرند

Ziefer & Connor یک سلسله موارد را توصیف کردند که با گرانولهای سفت شروع می گردیده است (یکی از ۲۵ مورد) و از طریق آبه های ستاره ای شکل چند کانونی پیشرفت می کرده است (در یک سوم موارد) تا آبه های حفره ای (دوسوم موارد) که با سه مرحله ی هیستولوژیک (توبرکلوئید، اقماری، و چرکی) که قبلا توسط Ichinose شرح داده شده بوده است، منطبق بودند. دیواره ی کیست ها دارای سه لایه است: دو لایه ی خارجی تر بترتیب شامل بافت اسکار هیالینیزه و واسکولار است در حالیکه لایه ی داخلی تر شامل التهاب مخلوط گرانولومائی و چرکی است که از سلولهای اپی تلیوئید، سلولهای غول آسا، و نوتروفیلها و گاهی ائوزینوفیلها تشکیل شده و عناصر قارچی پلئومورفیک بطور غالب در داخل سلولهای غول آسا دیده می شوند. آبه های حفره ای که ممکن است کوچک، اقماری و چند کانونی یا بزرگ و منفرد باشند حاوی اکسوداهائی هستن که دارای فیبرین، نوتروفیلها و ارگانیسماهای قارچی در شکلهای متنوع می باشند. وضعیت پیگمانتاسیون ارگانیسماها از حالت بدون پیگمان آشکلر تا قهوه ای تیره متفاوت است. یک جسم خارجی مثل یک قطعه تیغ یا تراشه در تقریبا ۲۵ درصد موارد دیده می شود. تشخیص افتراقی فئوهایفوما یکوز زیر جلدی شامل فیبروم، لیپوم، کیست های گانگلیون، کروموبلاستوما یکوزیس، مایستوما، و اسپوروتریکوزیس است. موارد غیر عفونی را می توان با آزمایش بر روی نمونه های بافتی به راحتی تشخیص داد و کنار گذاشت اما برای تشخیص موارد عفونی ذکر شده مهارت و تجربه و دقت بیشتری مورد نیاز است. کروموبلاستوما یکوزیس بوسیله ی حضور اجسام اسکروتیک توتی شکل (muriform) و با درگیری اپیدرم به شکل هایپرپلازی سودوآپیتلیوماتوز، آبه های متعدد، و احتمالا حالت اولسراسیون تشخیص داده می شود. کروموبلاستوما یکوزیس و مایستوما هیچکدام آبه های مرکزی مشابه آنچه در فئوهایفوما یکوز زیر جلدی دیده می شود تشکیل نمی دهند. مایستوما همچنین موجب درگیری بافتهای سطحی و عمقی و تشکیل سینوسهای تخلیه کننده و تولید گرانولها می شود. هیچیک از این علائم در فئوهایفوما یکوز زیر جلدی دیده نمی شوند. اسپوروتریکوز نیز با طبیعت چند کانونی آن که با توسعه ی لنفاوی جلدی مشخص می شود، درگیری اپیدرم احتمالا شامل اولسر اسیون و یافتن سلولهای مخمری فاقد پیگمان به تعداد اندک که توسط مواد ائوزینوفیلیک احاطه شده اند، تشخیص داده می شود. مواد آسیب‌ر شده یا لزیونهای برداشت شده بطریقه ی جراحی را می توان در محیط کشت همراه یا بدون سیکلوهاگزامید و کلرامفنیکل کشت داد و در دمای ۲۵ تا ۳۰ درجه انکوبه نمود. اکثر پاتوژنها در طول مدت ۲ هفته رشد خواهند کرد اما پلیت ها را

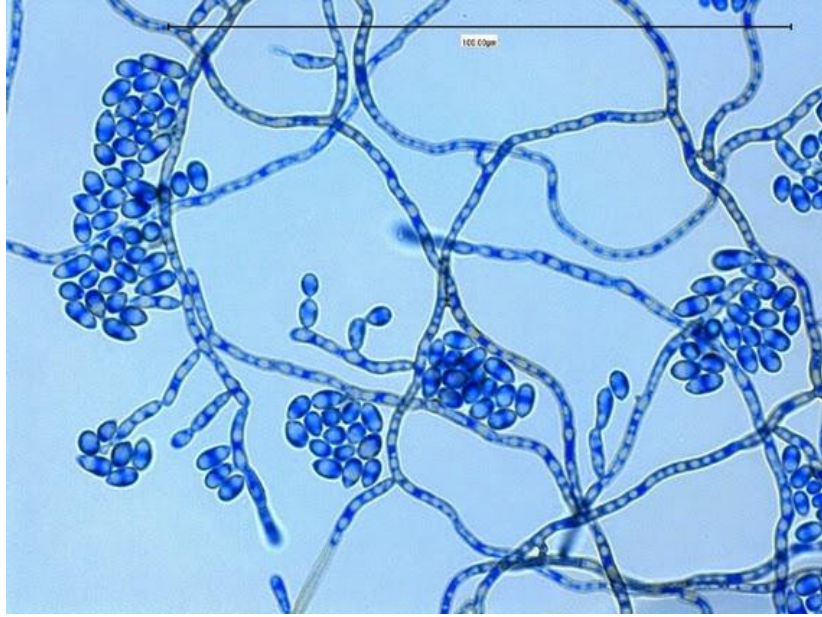
در صورت عدم رشد باید تا مدت ۴ هفته نگاهداری نمود. ارگانیس‌م‌هائی که اغلب اوقات از این ضایعات جدا می‌شوند شامل اگزوفیالا جینسلمی (*Exophiala jeanselmei*)، ونژیلا درماتیتیدیس (*Wangiella dermatitidis*)، گونه‌های فیالوفورا و گونه‌های بایپولاریس هستند.



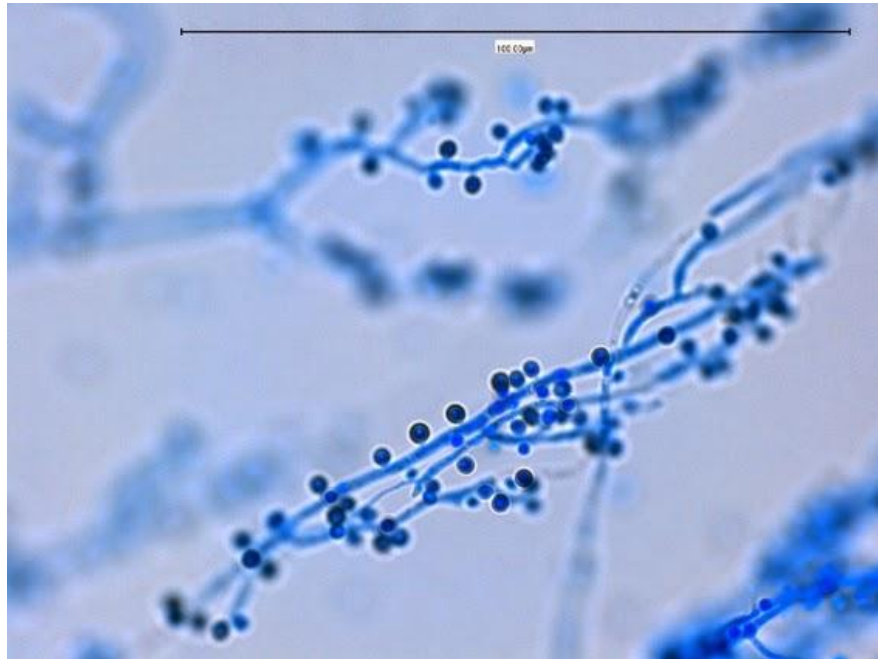
منظره کلنی اگزوفیالا جینسلمی



منظره میکروسکوپی اگزوفیالا جینسلمی



منظره میکروسکوپی آگزوفیلا جینسلمی



منظره میکروسکوپی اسپروتریکس شنکئی

درمان

معمولا برداشت کامل ضایعه با جراحی راه علاج بیماری است و درمان ضدقارچی توام با این عمل ضرورت ندارد. برداشت ناکامل بافت‌های درگیر و یا روش‌های درناژ و ایجاد برش و شکاف (incision) موجب عود عفونت

می شوند. معالجه ی لزیونهای که دسترسی مناسبی برای برداشت ندارند پیچیده و مشکل است. در این موارد از ضد قارچهای سیستمیک استفاده می شود اگرچه نتایج غالباً ناامید کننده هستند یا بهبودی حاصل نمی شود و یا اینکه بعد از قطع درمان، عود بطور شایع دیده می شود . عوامل ضدقارچی که بیشتر مورد استفاده قرار می گیرند شامل آمفوتریسین B، ۵-فلوروسیتوزین، و کتوکونازول است. نتایج مربوط به استفاده از ایتراکونازول که در تعداد کمی از بیماران با آمفوتریسین B مقایسه شده است در یک سری ۴ مورد از ۶ مورد با دوزهای ۱۰۰ تا ۴۰۰ میلی گرم در روز معالجه شده اند . تصمیمات در مورد مدت درمان طبیی باید برای هر فرد بیمار جداگانه برنامه ریزی شود اما درمان بمدت چند ماه طبیعتاً ضرورت دارد . یافته های هیستولوژیک را باید قبل از قطع درمان در نظر گرفت و پیگیری کلینیکی دقیق بدنبال آن نیز توصیه می شود

Rf.

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