

قارچ های دیماتیاسئوس و اهمیت پزشکی آن ها (جنبه های کلینیکی): فئوهایفومایکوزیس

• دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، PhD قارچ شناسی

استادیار دانشگاه امام حسین (ع)

ghahri14@gmail.com



کیست فئوهایفومایکوتیک

مقدمه

واژه فئوهایفومایکوزیس از ریشه یونانی *phaios* به معنی "تاریک و تیره" گرفته شده و وضعیتی را بیان می کند که در آن قارچ دارای هایفی تیره رنگ است. این اصطلاح اولین بار در سال ۱۹۷۴ توسط *Ajello et al.* به عنوان یک واژه توصیف کننده برای عفونت های ناشی از قارچ های هایفومیست که در بافت های بدن میزبان به صورت عناصر میسلالیال دارای دیواره عرضی تیره رنگ دیده می شوند، به کار گرفته شد. در این طبقه بندی جدید یک سری از عفونت های ناشی از قارچ های دارای پیگمان تیره در یک گروه کلینیکی قرار می گیرند. این طبقه بندی همچنین بیماری کاملاً مشخص کروموبلاستومایکوزیس

را که به لحاظ کلینیکی پروسه متمایزی دارد از سایر بیماری های ناشی از قارچ های دیماتیاسئوس که تا سال ۱۹۳۵ تحت عنوان "کرومومایکوزیس" موسوم بودند جدا می کند. برای جلوگیری از هرگونه آشفتگی در درک این گروه از بیماری ها، در ابتدا تنها قارچ های میسلالیال در رده هایفومیست ها که در قلمروی قارچ های ناقص هستند را به عنوان عوامل فئوهایفومایکوزیس دانستند. این تعریف توسط *Ajello et al.* در سال ۱۹۸۱ وسعت بیشتری به خود گرفت و اعضاء قارچ های دیماتیاسئوس از رده *Coelomycetes* از قارچ های ناقص و اعضای قلمروی آسکومایکوتا را نیز در بر گرفت. سپس *McGinnis* و همکارانش تعریف دیگری برای این واژه در نظر گرفتند



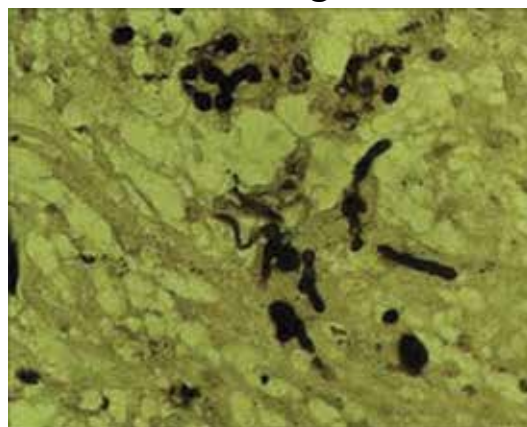
به طوری که واژه "فئوهایفومایکوزیس" در برگرنده همه عفونت هایی می گردید که توسط تمام عواملی که در بافت به صورت سلول های مخمری دیماتیاسئوس، یا عناصر شبه سودوهایفی، یا هایفی های دارای دیواره عرضی و یا ترکیبی از این فرم ها، دیده می شوند.

این نکته را نیز باید مد نظر قرار داد که اگر چه قارچ های دیماتیاسئوس طبق تعریف دارای ملانین در دیواره سلولی خود هستند اما هنگامی که از رنگ آمیزی های 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 ارگانسیم پاتوژن بسیار مفید است. هر چند که به تازگی نشان داده شده که برخی از گونه های آسپرگیلوس و زیگومیسیت ها ممکن است با این تکنیک رنگ بگیرند.

واژه های کلیدی: کیست فئوهایفومایکوتیک، قارچ های دیماتیاسئوس، تینا نیگرا، پیدرای سیاه، کچلی سیاه

فئوهایفومایکوزیس

این بیماری توسط Fader and McGinnis به چهار دسته طبقه بندی شده است که عبارتند از: سطحی، جلدی و قرنيه ای، زیر جلدی و سیستمیک. کروموبلاستومایکوزیس و مایستوما به طور سنتی از فئوهایفومایکوزیس جدا در نظر گرفته شده اند زیرا فرم های پاتولوژیک متمایزی از سایر عفونت های ناشی از قارچ های دیماتیاسئوس دارند.



هایفی و اسپورهای فراوان (رنگ آمیزی گوموری متنامین سیلور)

هر چند که در دومین کمیته نامگذاری انجمن بین المللی قارچ شناسی انسانی و حیوانی (ISHAM) پیشنهاد شده است که واژه فئوهایفومایکوزیس به عنوان یک اصطلاح ژنریک برای استفاده هر نوع میکوز که در برگرنده قارچ دیماتیاسئوس است در نظر گرفته شود، به این ترتیب کروموبلاستومایکوزیس و مایستوما هر دو به عنوان 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 "یک شکل" (یونیفرم) از این اصطلاح منجر شود و بیانگر مرحله ای دیگر در تکامل معنی توافق شده آن خواهد بود.

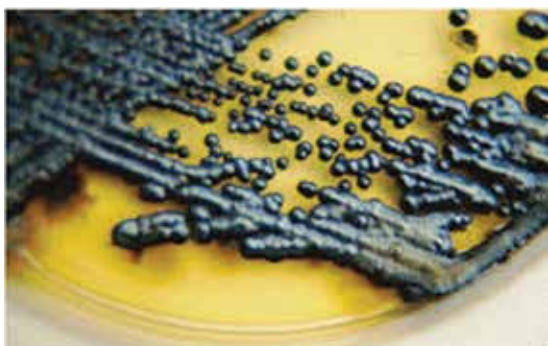
در طول یک دهه گذشته تعداد قارچ هایی که به عنوان عوامل اتیولوژیک فئوهایفومایکوزیس شناخته شده اند رشد قابل توجهی داشته است. بدون در نظر گرفتن عوامل کروموبلاستومایکوزیس یا مایستوما لیست ارگانسیم های مسبب اکنون بالغ بر حداقل ۱۰۴ گونه مختلف از ۵۷ جنس است که در مقایسه با ۷۱ ارگانسیم از ۳۹ جنس که در سال ۱۹۸۶ شرح داده شده بود افزایش داشته است. این تعداد بدون شک با موارد جدیدی که گزارش می شود در حال اضافه شدن است.

فئوهایفومایکوز سطحی

تینا نیگرا. اسامی مترادف: تینا نیگرا پالماریس، کراتومایکوزیس نیگریکنس
یک عفونت قارچی سطحی جلدی است که توسط فئوآنولومایسس ورنکنی (*Phaeoannellomyces werneckii*) ایجاد می شود. این قارچ دارای اسامی مترادف دیگری است که در تاریخچه بیماری به چشم می خورند:

Exophiala werneckii, *Hortoea werneckii*, *Cladosporium werneckii*
واژه تینا (*tinea*) علی القاعده باید به پروسه های عفونی ایجاد شده توسط درماتوفیت ها محدود باشد اما استفاده امروزی از نام تینا نیگرا در دومین کمیته نامگذاری ISHAM به دلیل تاریخچه 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





کلنی های مخمری و جوان اگزوفیالا ورنکنی



کلنی های کامل شده اگزوفیالا ورنکنی



منظره میکروسکوپی اگزوفیالا ورنکنی

ساحلی و اروپا گزارش می شود. غالباً بچه ها و جوانان تحت تاثیر بیماری قرار می گیرند و اکثر عفونت ها در افرادی که هیچ گونه نقص ایمنی ندارند دیده می شود.

تظاهرات کلینیکی معمولی تینا نیگرا به صورت گسترش آسمپتوماتیک یک ضایعه ماکولی سیاه رنگ با حاشیه واضح است که در سطح کف دست یا انگشتان (شایع تر) و یا در سطح کف پا دیده می شود. ضایعه به تدریج بزرگ می شود و پیگمانتاسیون تیره تر می گردد و به ندرت نواحی پوسته دهنده در حاشیه ضایعه یافت می شوند. عفونت محدود به طبقه شاخی است (stratum corneum) و بنابر این به طور نرمال واکنش التهابی برانگیخته نمی شود. تینا نیگرا باید از سایر لزیون های هایپرپیگمانته پوست تشخیص و تمیز داده شود. مهم ترین این نوع ضایعات فرم acral lentiginous ملانوم بدخیم است.



ضایعه تینا نیگرا در کف دست

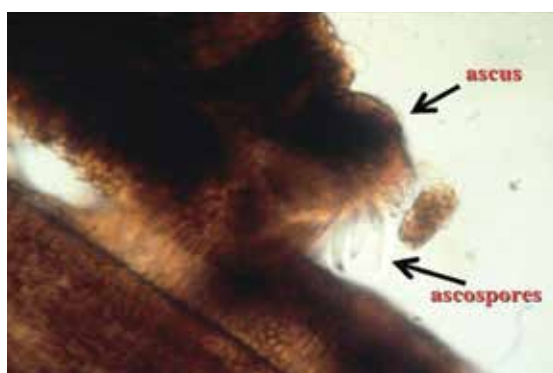


تینا نیگرا (کف دست)

را به لحاظ آرایشی و زیبایی ترجیح داده و به آن روی می‌آوردند و حتی کارهایی که موجب ایجاد و گسترش آن می‌شوند را تشویق می‌کنند.



پیدرای سیاه



پیدرا هورتائی در آزمایش میکروسکوپی از ندول پیدرای سیاه (آسک و آسکوسپور مشاهده می‌شوند)

پیدرای سیاه از پدیکولوز، پیدرای سفید (که توسط گونه‌های تریکوسپورون ایجاد می‌شود)، کچلی سر و سایر بیماری‌های مشابه به وسیله آزمایش میکروسکوپی موهای درگیر به کمک پتاس ۱۰ درصد قابل تشخیص است. ندول‌های پیدرای سیاه از هایفی‌های منشعب که دارای انشعابات دو شاخه هستند تشکیل شده است. اطراف این هیفها استرومائی وجود دارد که با ماده سیمانی پر شده است و در نواحی از آن آسک‌ها وجود دارند. هر کدام از آسک‌ها حاوی ۸ آسکوسپور خمیده و فوزیفرم است. پیدرا هورتائی بر روی محیط‌های کشت معمولی

تشخیص آزمایشگاهی به کمک آزمایش مستقیم میکروسکوپی از تراشه‌های به دست آمده از ضایعه به وسیله پتاس ۱۰٪ انجام می‌شود. هایفی‌های منشعب دارای دیواره عرضی به رنگ قهوه‌ای یا زیتونی رنگ و سلول‌های جوانه دار طویل با تعدادی کلامیدوکونیدی مشاهده می‌شوند. به منظور تایید عفونت کشت از ضایعه نیز ضرورت دارد.

به عنوان راه معالجه تینا نیگرا درمان‌های موضعی پذیرفته شده‌اند. عوامل کراتولیتیک مثل پماد وایت فیلد، سایر ترکیبات اسید سالیسیلیک و تتنورید از جمله موثرترین درمان‌ها می‌باشند. سایر عوامل موضعی که با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته‌اند شامل تیابندازول ۱۰٪ یا عوامل ایمیدازول مانند میکونازول، اکونازول، کلوتریمازول و اکسی کونازول می‌باشند. گریزئوفلوین خوراکی غیر موثر بوده است، سایر درمان‌های خوراکی به اندازه درمان‌های موضعی مفید و موثر نبوده‌اند. معمولاً به دنبال درمان موثر عود عفونت دیده نمی‌شود هر چند که احتمال برگشت عفونت در اثر مواجهه مجدد با عامل بیماری وجود دارد.

پیدرای سیاه

پیدرای سیاه یک عفونت قارچی ساقه موهای انسان و حیوانات است که در اثر پیدرا هورتائی (*Piedraia hortae*) ایجاد می‌شود. منبع ارگانیسم خاک است. عفونت به طور غالب در نواحی گرمسیری آمریکای مرکزی و جنوبی، جنوب شرق آسیا، جزایر جنوب اقیانوس آرام دیده می‌شود. تظاهرات کلینیکی بیماری شامل یافتن ندول‌های سخت بیضی شکل و تیره رنگ متعدد به اندازه ۱ تا ۲ میلی متر است که به ساقه مو چسبیده است. عفونت معمولاً محدود به موهای ناحیه سر است اما ممکن است موهای سایر نواحی بدن نیز درگیر شوند. ندول‌های متعدد می‌توانند بر روی یک تار مو حضور داشته باشند که موجب ضعیف شدن تنه مو و در نتیجه شکستن آن می‌شوند. معمولاً خارش وجود ندارد و جدا از اثرات ظاهری و زیبایی (cosmetic) مربوط به ندول‌ها، علایم خاص دیگری وجود ندارد. در حقیقت در برخی فرهنگ‌ها در نواحی آندمیک وجود این نوع عفونت



همراه است و ممکن است بی نتیجه باشد. پماد وایت فیلد برای بیماری پوستی ممکن است موثر باشد.



فئوهایفومایکوز جلدی ناشی از آلترناریا آلترناتا



اسپورتریکوز (ضایعات متعدد)



اسپورتریکوز (ضایعات متعدد) در تشخیص افتراقی با فئوهایفومایکوز جلدی

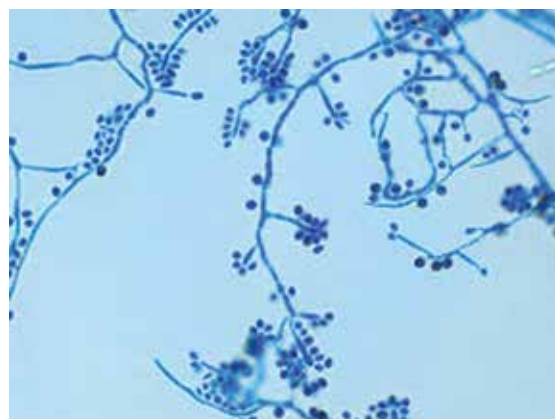
قارچ شناسی رشد می کنند. ساده ترین راه برای درمان قطع کردن موهای آلوده شده است. درمان های موضعی شامل اسید سالیسیلیک، اسید بنزوئیک یا پرکلرید جیوه (۱:۲۰۰۰) نیز مفید هستند. تربینافین خوراکی در مواردی که به کار رفته موثر بوده است. صرف نظر از درمانی که به کار رفته است عود عفونت شایع می باشد.

فئوهایفومایکوز جلدی

درماتومایکوز و انیکومایکوز. برخی از عوامل فئوهایفومایکوز قادر هستند که مشابه آنچه که توسط درماتوفیت ها دیده می شود، درماتومایکوز و انیکومایکوز ایجاد نمایند. این عفونت ها مانند آن هایی که تحت عنوان "سطحی ها" طبقه بندی شده اند تنها بافت های کراتینه را مبتلا می کنند اما درجه 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 می توانند کلیدهایی برای مشکوک شدن به درگیری ارگانسم های دیماتیاسئوس در انیکومایکوز باشند. فئوهایفومایکوز جلدی به لحاظ کلینیکی از درماتوفیتوز غیر قابل تشخیص است. گونه های آلترناریا موجب درماتومایکوز می شوند و ناترازیا منجیفر (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 ضد قارچی که در درمان عفونت های درماتوفیتی به کار می برند، عفونت با این ارگانسم ها 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 ارگانسم ها را تایید نمی کند و تایید نتیجه نهایی با کمک کشت ضروری است. حداقل یک محیط کشت که فاقد سیکلوهاگزامید است باید مورد استفاده قرار گیرد زیرا رشد Scytalidium و Nattrassia mangifera و Scytalidium hyalinum توسط سیکلوهاگزامید مهار می شود. درمان با استفاده از مواد ضد قارچی در دسترس، با نتایج متناقضی



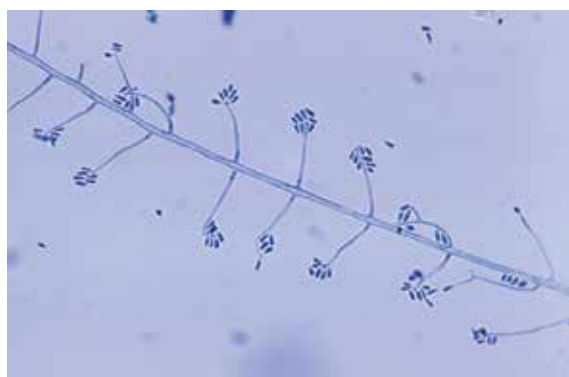
نمای بالینی از ضایعات آبسه ای نوکاردیوز در تشخیص
افتراقی با فئوهایفومایکوز جلدی



منظره میکروسکوپی اسپروتریکس شنکئی در دمای
۲۵ درجه



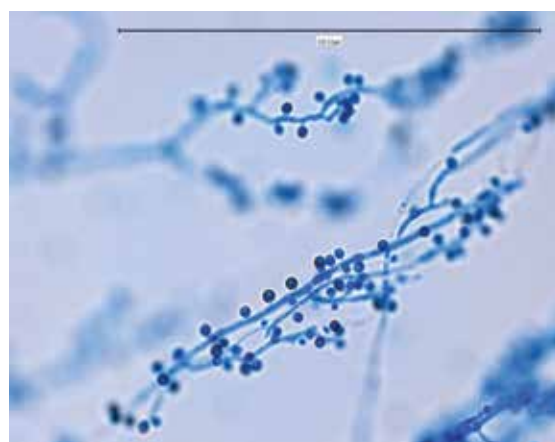
نمای بالینی از مایستومای اکتینومایکوتیک



منظره میکروسکوپی اسپروتریکس شنکئی در دمای
۲۵ درجه

فئوهایفومایکوز زیر جلدی

فئوهایفومایکوز زیر جلدی که قبلاً تحت عنوان "کیست فئوهایفومایکوتیک" مطرح بوده (و در متون قدیمی تر به فئواسپروتریکوز موسوم بوده است) یک عفونت لوکالیزه غیر شایع طبقات عمقی درم و بافت های زیر جلدی است که توسط قارچ های دیماتیسئوس ایجاد می شود. اغلب فرم های مختلف کلینیکی فئوهایفومایکوز گزارش می شوند. به نظر می رسد عفونت در نتیجه تلقیح تروماتیک عامل قارچی مسبب به داخل بافت های زیر جلدی صورت می گیرد. البته به دلیل دوره مزمن بیماری، همیشه رویداد تروما به خاطر آورده نمی شود. تمایل طبیعی گرفتاری نواحی دیستال اندام ها و یافتن ذرات (خار) چوبی در برخی موارد در بافت ها از



منظره میکروسکوپی اسپروتریکس شنکئی



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.



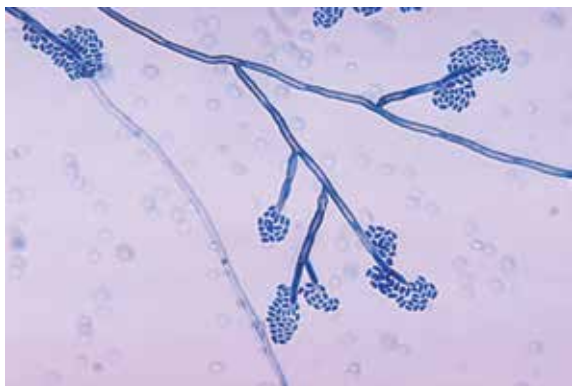
نمای بالینی فئوهایفومایکوز زیر جلدی

انتشار سیستمیک رخ نداده است. لژیون های موج ممکن است برای اهداف تشخیصی آسیب رده شوند و محتویات داخل آن به رنگ خرمایی 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 عرضی که ممکن است منشعب یا غیرمنشعب باشند مورد آزمایش قرار داد. عناصر شبه مخمری تیره رنگ نیز ممکن است دیده شوند که یا به صورت منفرد و یا زنجیر وار هستند. این سلول ها دارای دیواره های ضخیم بوده و تقسیمات درونی آن ها (دیواره عرضی) در یک سطح (plane) است و آنطور که در اجسام اسکروتیک (در کروموبلاستومایکوزیس) در دو سطح دیده می شوند نیستند. مواد آسیب رده شده برای کشت مناسب هستند. ضایعات فئوهایفومایکوز زیر جلدی اغلب از طریق جراحی برداشته می شوند و مورد آزمایش هیستوپاتولوژیک قرار می گیرند و به این صورت از بین بیماری های کلینیکی مشابه مورد افتراق قرار می گیرند.

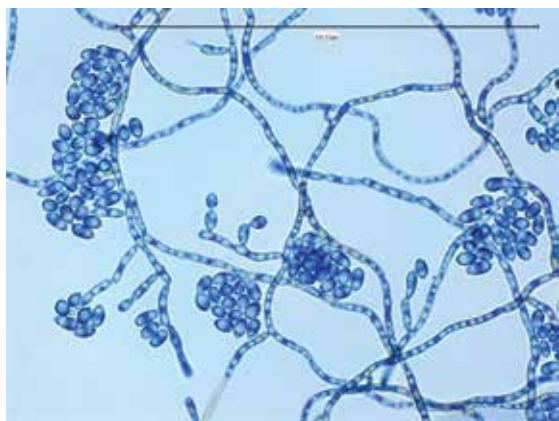
Ziefer & Connor یک سلسله موارد را توصیف کردند که با گرانول های سفت شروع گردیده (یکی از ۲۵ مورد) و از طریق آبسه های ستاره ای شکل چند کانونی پیشرفت می کرده است (در یک سوم موارد) تا آبسه های حفره ای (دوسوم موارد) که با سه مرحله هیستولوژیک (توبرکلئید، اقماری، و چرکی) که قبلا توسط Ichinose شرح داده شده بوده است، منطبق بودند. دیواره کیست ها دارای سه لایه است: دو لایه خارجی تر به ترتیب شامل بافت اسکار هیالینیزه و واسکولار است در حالی که لایه داخلی تر شامل التهاب مخلوط گرانولومائی و چرکی است که از سلول های اپی تلیوئید، سلول های غول آسا و نوتروفیل ها و گاهی ائوزینوفیل ها تشکیل شده و عناصر قارچی پلئومورفیک به طور غالب در داخل سلول های غول آسا دیده می شوند. آبسه های حفره ای که ممکن است کوچک، اقماری و چند کانونی یا بزرگ و منفرد باشند حاوی اکسوداهائی هستند که دارای فیبرین، نوتروفیل ها و ارگانیزم های قارچی در شکل های متنوع می باشند. وضعیت پیگمانتاسیون ارگانیزم ها از حالت بدون پیگمان آشکار 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 فئوهایفومایکوز زیر جلدی شامل فیروم، لیپوم، کیست های گانگلیون، کروموبلاستومایکوزیس،

تظاهرات کلینیکی معمول عبارتند از توسعه بدون علامت یک ندول کپسول دار زیر جلدی در محل ترومای قبلی، اندازه 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 به صورت مایع در می آید به طوری که موجب تموج (fluctuance) می شود. پوست روی ضایعه نوعا دست نخورده باقی می ماند مگر اینکه آسیب راسیون از طریق پوست انجام شود که در این حالت سینوس های تخلیه کننده تشکیل می شوند. در یک مطالعه مروری ۲۳ مورد از ۲۵ مورد کیست فئوهایفومایکوتیک در اندام ها واقع شده بود (۱۱ مورد در اندام فوقانی و ۱۲ مورد در اندام تحتانی) و ۲ مورد بر روی سر واقع شده و هیچ موردی در تنه مشاهده نشده بود. همچنین غدد لنفاوی ناحیه ای درگیر نشده و





منظره میکروسکوپی اگزوفیالا جینسلمی



منظره میکروسکوپی اگزوفیالا جینسلمی



منظره کلنی ونجیلا درماتیتیدیس



منظره میکروسکوپی ونجیلا درماتیتیدیس

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. کروموبلاستومایکوزیس به وسیله حضور اجسام اسکروتیک توتی شکل (muriform) و با درگیری اپیدرم به شکل هایپرپلازی سودوپیتلیوماتوز، آبه های متعدد و احتمالا حالت اولسراسیون تشخیص داده می شود. کروموبلاستومایکوزیس و مایستوما هیچکدام آبه های مرکزی مشابه آنچه در فتوهایفومایکوز زیر جلدی دیده می شود تشکیل نمی دهند. مایستوما همچنین موجب درگیری بافت های سطحی و عمقی و تشکیل سینوس های تخلیه کننده و تولید گرانول ها می شود. هیچ یک از این علائم در فتوهایفومایکوز زیر جلدی دیده نمی شوند. اسپوروتریکوز نیز با طبیعت چند کانونی آن که با توسعه لنفاوی جلدی مشخص می شود، درگیری اپیدرم احتمالا شامل اولسراسیون و یافتن سلول های مخمری فاقد پیگمان به تعداد اندک که توسط مواد ائوزینوفیلیک احاطه شده اند، تشخیص داده می شود. مواد آسپیره شده یا لژیون های برداشت شده به طریقه جراحی را می توان در محیط کشت همراه یا بدون سیکلو هگزامید و کلرامفنیکل کشت داد و در دمای ۲۵ تا ۳۰ درجه انکوبه نمود. اکثر پاتوژن ها در طول مدت ۲ هفته رشد خواهند کرد اما پلیت ها را در صورت عدم رشد باید تا مدت ۴ هفته نگهداری نمود. ارگانیسم هایی که اغلب اوقات از این ضایعات جدا می شوند شامل اگزوفیالا جینسلمی (*Exophiala jeanselmei*)، ونزیلا درماتیتیدیس (*Wangiella dermatitidis*)، گونه های فیالوفورا و گونه های بایپولاریس هستند.



منظره کلنی اگزوفیالا جینسلمی



درمان

ضد قارچی 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 شده‌اند. تصمیمات در مورد مدت درمان طبی باید برای هر فرد بیمار به صورت جداگانه برنامه ریزی شود اما درمان به مدت چند ماه طبیعتاً ضرورت دارد. یافته های هیستولوژیک را باید قبل از قطع درمان در نظر گرفت و پیگیری کلینیکی دقیق به دنبال آن نیز توصیه می شود.

معمولاً برداشت کامل ضایعه با جراحی راه علاج بیماری است و درمان ضد قارچی توام با این عمل ضرورت ندارد. برداشت ناکامل بافت های درگیر و یا روش های درناژ و ایجاد برش و شکاف (incision) موجب عود عفونت می شود. معالجه لزیون هائی که دسترسی مناسبی برای برداشت ندارند پیچیده و مشکل است. در این موارد از ضد قارچ های سیستمیک استفاده می شود اگرچه نتایج غالباً مایوس کننده هستند، یا بهبودی حاصل نمی شود و یا این که بعد از قطع درمان، عود به طور شایع دیده می شود. عوامل

References

1- *Clinical Mycology*, Elias J. Anaissie, CHURCHILL LIVINGSTONE, 2009