

قارچ‌های دیماتیاسئوس و اهمیت پزشکی آن‌ها

(جنبه‌های کلینیکی): عفونت سیستمیک

قسمت پایانی

دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، PhD قارچ شناسی

استادیار دانشگاه امام حسین (ع)

ghahri14@gmail.com

کلمات کلیدی: فتوهایفومایکوزیس، قارچ‌های سیاه، قارچ‌های دیماتیاسئوس، فتوهایفومایکوز سیستمیک، قارچ‌های نوروتروپیک، فتوهایفومایکوز مغزی

فتوهایفومایکوز مغزی

اگرچه تجربیات کلینیکال از زمان گزارش اولین سندروم کلینیکی توسط بنت (Bennett) و همکاران، افزایش قابل توجهی نداشته است، اپیدمیولوژی بیماری و اشکال کلینیکی همان الگوهای طرح‌هایی را که در سال ۱۹۷۳ شرح داده شده دنبال می‌کنند. عفونت‌های مغزی ناشی از قارچ‌های دیماتیاسئوس دارای انتشار جهانی است. فراوانی این عفونت در مردان بیشتر از زنان و نسبت ابتلاء مرد به زن برابر ۲ به ۱ تا ۳ به ۱ می‌باشد اما استعداد شغلی و حرفة‌ای خاصی دیده نمی‌شود. طیف سنی نیز در موارد گزارش شده وسیع بوده است اما اکثر مبتلایان افراد بالغ جوان بوده‌اند. فتوهایفومایکوز مغزی اغلب در افرادی که سیستم ایمنی سالمی دارند دیده شده است. بطور قابل توجهی تعدادی از بیماران بطور همزمان و یا قبلًا عفونت‌های منتبه به نوکاردیا آسترودئیدس داشته‌اند. اکثر موارد با علایم و یافته‌های فیزیکی سازگار با لزیون‌های تودهای داخل مغزی ظاهر می‌شوند. سردرد یک شکایت شایع است و ایجاد همی پارزی ممکن است به آبسه قشر مخ و یا تهاجم به ساقه مغز مربوط باشد. آزمایش‌های

این گروه شامل عفونت‌هایی هستند که اشکال و مشخصات هیستولوژیک هیچ یک از موارد کروموبلاستومایکوزیس و یا مایستوما را ندارند و بافت‌های عمقی را درگیر می‌کنند و در نتیجه از سایر طبقات فتوهایفومایکوز متمایز می‌گردند. فتوهایفومایکوز مغزی فراوان ترین عفونت سیستمیک از این نوع است. سایر عفونت‌هایی که در این دسته قرار می‌گیرند شامل اندوکارдیت عفونی، بیماری ریوی (کلونیزاسیون بدون آسیب بافتی ممکن است در بیماران مبتلا به فیروز کیستیک دیده شود)، آرتریت سپتیک، استئومیلیت، ازوفارزیت، پریتونیت مرتبط با دیالیز و بیماری منتشره می‌باشند. اغلب افرادی که سیستم ایمنی آن‌ها مختل شده است تحت تاثیر این عفونت‌ها قرار می‌گیرند اما عفونت‌های لوکالیزه عمقی و همچنین منتشره در افرادی هم که به نظر سیستم ایمنی نرمال دارند مشاهده می‌شود. از آنجا که اکثر مقالات منتشر شده که بیماری سیستمیک را گزارش کرده اند مربوط به گزارش‌های موردی هستند، داده‌های نسبتاً کمی در مورد توصیه‌های درمانی وجود دارد و با توجه به این مطلب که هر بیمار بصورت انفرادی مورد بررسی و درمان قرار می‌گیرد هنگام ابتلای بافت‌های عمقی ترکیبی از درمان طبی و جراحی ضرورت می‌یابد. در بین داروهای ضد قارچی موجود و در دسترس آمفوتیریسین B و ایتراکونازول گرینه‌های ارجحی هستند.

یک قارچ نوروفروپیک است، در یک مطالعه ۲۶ مورد از ۳۰ مورد عفونت‌های تایید شده بوسیله کشت توسط این قارچ ایجاد شده است. همچنین در مطالعات روی حیوانات آزمایشگاهی این مساله نشان داده شده است. سایر قارچ‌های دیماتیاسئوس شامل ونجیلا درماتیتیدس،

فونسکا پدروزوئی، رمیکلوریدیوم مک‌نزنی (Ramichloridium mackenzii)، Curvularia

pallescens، Ochroconis gallopavum (Dactyloaria constricta var. gallopava، Scolecobasidium constrictum، Ochroconis constricta)

(Bipolaris spicifera) و باپولاریس اسپیسیفرا (Bipolaris spicifera) می‌باشند.

پیامد و عاقبت کلینیکی در فوهرایفومایکوز مغزی تقریباً بطور یکسانی ضعیف است و بقای طولانی مدت صرفاً موقعی ممکن است دیده شود که لزیون مجرایی وجود داشته و بطور کامل به وسیله جراحی برداشته شده باشد. تجربیات منتشر شده مربوط به درمان طبی آنقدر محدود است که نمی‌توان به این طریق کارآمد بودن نسبی مواد ضد قارچی را نشان داد. حتی با دوزهای بالای آمفوتیریسین B و فلوسیتیوزین نارسایی‌های درمانی گزارش گردیده است. این دو داروی ضد قارچی فعالیت امید بخشی در مدل‌های حیوانی عفونت مغزی با کلادوفیالوفورا بانتیانا و وانجیلا درماتیتیدس و Ochroconis gallopavum نشان داده‌اند.

گونه‌های اگزوفیالا از قارچ‌های محیطی شایع هستند که در خاک‌های غنی شده از مواد زائد آلی و چوب‌های در حال فساد وجود دارند. برخی از گونه‌های آن به ویژه اگزوفیالا جینسلمی و اگزوفیالا اسپینیفرا به عنوان پاتوژن‌های انسانی به خوبی شناخته شده‌اند. تظاهرات کلینیکی آن‌ها شامل مایستوما (بویژه کمپلکس اگزوفیالا جینسلمی)، عفونت‌های پوستی لوکالیزه، کیست‌های زیرجلدی، اندوکاردیت، عفونت‌های مغزی و عفونت‌های منتشره است. فوهرایفومایکوزیس ناشی از گونه‌های اگزوفیالا در انسان‌های سالم و نیز در افرادی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب شده گزارش می‌شوند.

CT scan توده‌های تکی یا متعدد همراه با ادم محیطی را نشان می‌دهند که ممکن است از متاستازها و یا گلیومای پیشرفته قابل تشخیص نباشند. ماده سفید لوب فرونتمال شایع ترین محل برای آبسه‌ها است اما محل‌های دیگر نیز ممکن است در گیر شوند. دو مین ظاهر احتمالی منژیت مزمن است که ممکن است به تنها یا در ارتباط با آبسه مغزی خود را نشان دهد. در اینجا نیز سردرد یک علامت برجسته است اما دوره کلینیکی بسیار طولانی تر است و در اکثر موارد بیش از ۳ ماه طول می‌کشد. ادم پاپی، کاهش میزان خمیدگی گردن به علت اسپاسم عضلات اکستانسور (nuchal rigidity) و تشنج بصورت متغیری دیده می‌شوند و در نتیجه وجود آبسه مغزی بطور همزمان همی‌پارزی ممکن است مشاهده شود.

آنالیز مایع مغزی نخاعی نوعاً افزایش متوسط شمارش لکوسیتی با غالیت نوتروفیل‌ها را نشان می‌دهد. کاهش آبرنمال قند مایع نخاعی (hypoglycorrachia) نادر است و کشت‌های قارچی از نمونه CSF تقریباً هرگز مثبت نیست. هرچند که عفونت داخل مغزی اغلب اوقات یک یافته ایزوله است در موارد محدودی بیماری همراه که توسط همان ارگانیسم در سایر نواحی بدن ایجاد شده یافت شده است که بصورت شایع تراز سایر نواحی در ریه بوده است. چنین مواردی شواهدی را فراهم می‌کنند که نشان دهنده راه استنشاقی به عنوان مواجهه احتمالی اولیه با ارگانیسم است.

به دلیل ویژگی‌های کلینیکی غیراختصاصی، فوهرایفومایکوز مغزی فقط به طریق هیستوپاتولوژی با فراهم شدن نمونه‌های بافت در حین عمل جراحی و یا بعد از مرگ تشخیص داده می‌شود. در آزمایش هیستولوژی هایفی‌های پیگمانته در بافت‌های در گیر دیده می‌شود و شناسایی ارگانیسم مسبب به وسیله کشت صورت می‌گیرد. ارگانیسم بسیار شایع کلادوفیالوفورا بانتیانا (Cladophialophora bantiana) است که بیش از یک سوم از موارد گزارش شده را به خود اختصاص داده است. کلادوفیالوفورا بانتیانا (اسامی متراffد: زایلوهایفا بانتیانا، کلادوسپوریوم تریکوئیدس)



قارچ‌های ملانیزه و بیماری‌های مرتبط در انسان

Diseases in humans	Common agents
Chromoblastomycosis	<i>Fonsecaea pedrosoi</i> (most common) <i>F. compacta</i> <i>Cladophialophora carriionii</i> <i>Phialophora verrucosa</i> <i>Rhinocladiella aquaspersa</i> <i>Exophiala spinifera</i> <i>Fonsecaea monophora</i>
Eumycetoma	<i>Madurella mycetomatis</i> <i>Madurella grisea</i> <i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Leptosphaeria senegalensis</i> <i>Pyrenophaeta species</i>
Phaeohyphomycosis	
Superficial phaeohyphomycosis	<i>Tinea nigra</i> : <i>Hortae werneckii</i> <i>Black piedra</i> : <i>Piedraia hortae</i>
Cutaneous phaeohyphomycosis	<i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Nattrassia mangiferae</i> / <i>Scytalidium dimidiatum</i>
Subcutaneous phaeohyphomycosis	<i>Exophiala spp.</i> <i>Alternaria spp.</i> <i>Phialophora spp.</i> <i>Bipolaris spp.</i>
Corneal phaeohyphomycosis (Mycotic keratitis)	<i>Curvularia spp.</i> <i>Alternaria spp.</i> <i>Bipolaris spp.</i> <i>Lasiodiplodia theobrome</i>
Sinusitis	<i>Bipolaris spp.</i> <i>Curvularia spp.</i>
Deep-seated phaeohyphomycosis (DSP) (Disseminated)	<i>Scedosporium prolificans</i> <i>Bipolaris spp.</i> <i>Curvularia spp.</i> <i>Exophiala spp.</i> <i>Wangiella spp.</i>
Cerebral phaeohyphomycosis	<i>Cladophialophora bantiana</i> (most common) <i>Ochroconis gallopavum</i> <i>Rhinocladiella mackenziei</i>

کلادوسپوریوم بانتیانا

مناسب ترین محیط کشت برای این قارچ محیط PDA مالت آگار و agar Oatmeal است. برای شناسایی قارچ‌های سیاه عموماً محیط سابورودکستروز آگار ترجیح داده نمی‌شود زیرا کلنی‌ها رنگ مشخصه (characteristic) خود را در آن ایجاد نمی‌کنند و اسپورولاسیون و کنیدی زایی بصورت ضعیف و یا به کندی صورت می‌گیرد. این قارچ دارای سرعت رشد متوسطی است و بعد از ۸ روز انکوباسیون کلنی‌های قابل مشاهده ایجاد می‌شوند. در دمای اتاق و نیز در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد رشد می‌کند. کلنی‌ها در مدت ۱۵ روز به بلوغ می‌رسند و ظاهر مخللی و رنگ زیتونی - خاکستری تا قهوه‌ای نشان می‌دهند و پشت کلنی نیز سیاه رنگ است. پیگمان قابل انتشار در محیط تولید نمی‌کند. در منظره میکروسکوپی هایفی شفاف تا قهوه‌ای به همراه دیواره‌های عرضی مشاهده می‌شود. کنیدی‌های تک سلولی با دیواره صاف به رنگ زیتونی رنگ پریده، بیضی تا دوکی شکل و به ابعاد تقریبی ۶-۱۱×۴-۵ میکرون دیده می‌شوند. کنیدی‌ها بصورت زنجیری شکل و دراز دیده می‌شوند و به ندرت انشعاب می‌دهند. زنجیره کنیدی‌ها مستقیماً از هایفی ایجاد می‌شوند. گاهی اوقات کلامیدوکنیدی مشاهده می‌شود. جنس کلادوفیالوفورا و کلادوسپوریوم را می‌توان از یکدیگر تمیز داد. در کلادوفیالوفورا اسکارهای تیره رنگ در محل اتصال کنیدی‌ها دیده نمی‌شود.

کلادوفیالوفورا بانتیانا در دمای ۴۲ تا ۴۳ درجه نیز رشد می‌کند. در محیط حاوی سیکلوهگرامید رشد می‌کند. اوره آز مثبت است. در رنگ آمیزی فونتاناما سون رنگ سیاه را به خود می‌گیرد. (فونتاناما سون یک رنگ اختصاصی برای ملانین است). این گونه بر روی کازئین آگار پروتولیتیک نیست و قادر به ذوب ژلاتین ۱۲٪ نمی‌باشد.

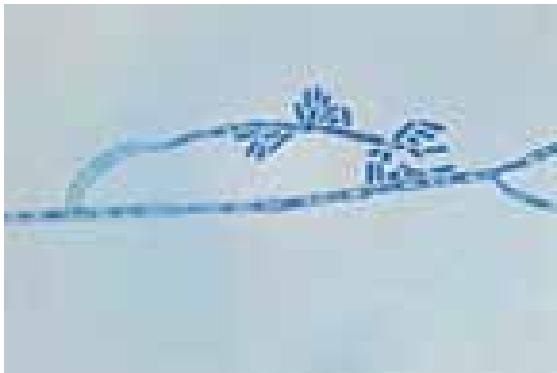


کلنی کلادوفیالوفورا بانتیانا

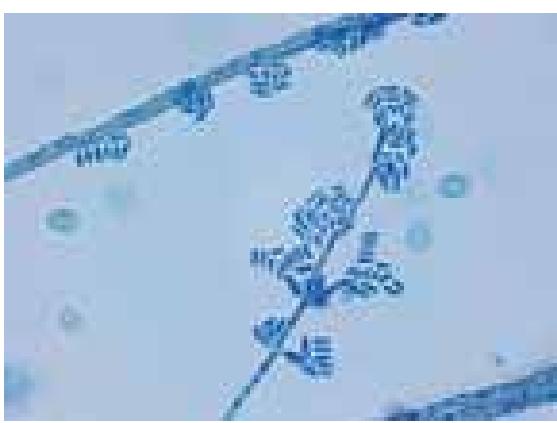


کنیدی‌های دوکی و زنجیره‌ای شکل در کلادوفیالوفورا بانتیانا

کلادوفیالوفورا بانتیانا به ندرت از منابع غیر انسانی جدا می‌شود و گزارش‌های اندکی در مورد جدا کردن آن از طبیعت وجود دارد. آشیانه دقیق اکولوژیک این قارچ ناشناخته است اما عقیده بر این است که یک قارچ خاکزی است. ارتباط شغلی عفونت توسط این قارچ با زراعت و کشاورزی مطرح کننده حضور آن در محیط می‌باشد. کلونی‌سیون اولیه ریوی قارچ بسیار اهمیت دارد زیرا به دنبال این کلونی‌سیون از طریق راه هماتوژنوس به سیستم عصبی مرکزی منتقل می‌شود. این قارچ در ریه‌های بیماران مبتلا به فتوهای‌فومایکوز مغزی دیده می‌شود. حضور عناصر قارچی در دیواره‌های سرخرگی به عنوان مدرکی برای انتشار آن به سیستم اعصاب مرکزی از طریق عروق خونی در نظر گرفته شده است. آبشهای متعدد مغزی که اغلب مشاهده می‌شود نیز مطرح کننده انتشار قارچ از طریق جریان خون است. عفونت‌های جلدی یا زیرجلدی که به ندرت رخ می‌دهند در نتیجه تلقيح تروماتیک ایجاد می‌شوند. پرسنل آزمایشگاهی که با این قارچ کار می‌کنند باید این حقیقت را فراموش کنند که کلونی‌سیون ریوی حادثه ابتدایی است و قادر به ایجاد عفونت در افراد دارای ایمنی شایسته می‌باشد. این گونه در لیست قارچ‌های قرار می‌گیرد که هنگام انجام اقدامات آزمایشگاهی بر روی آن استفاده از هود بیولوژیک با سطح ایمنی زیستی ۲ (کلاس ۲) الزامی است. کلادوفیالوفورا بانتیانا قادر به ایجاد عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی در افراد جوان با ایمنی شایسته است بدون این‌که هیچ گونه فاکتور خطری برای تهاجم قارچی وجود داشته باشد. عفونت با این قارچ به طور معمول در افراد گیرنده پیوند، معتقدان تزریقی به مواد مخدّر و بیماران مصرف کننده



منظره میکروسکوپی اگزوفیالا درماتیتیدیس



هایفی، آنیلیدهای گلدنی یا بیضی شکل که در جایگاههای مختلفی در طول هایفی قرار دارند و کنیدی ها

اگزوفیالا اسپینیفرا

کلنی ها در ابتدا موکوئید و شبه محمری و سیاه است و سپس بر جسته شده و میسلیوم های هوایی بر روی آن ظاهر می شود و نهایتاً چرمی شکل تا پرز دار می گردد. پشت کلنی زیتونی مایل به سیاه است. کونیدیوفورها ساده یا منشعب، راست یا کمی مایل، خاری شکل و دارای دیواره های نسبتاً ضخیم و قهقهه ای رنگ هستند. کنیدی ها بصورت بیزی پتال (basipetal) در اطراف یا در راس هایفی با زاویه قائمه یا حاد از کونیدیوفورهای خاری شکل و یا از هایفی های تمایز نیافته جدا می شوند. سلول های کنیدی زا ۱ تا ۳ میکرون طول دارند و کمی نواری شکل هستند. کنیدی ها تک سلولی، کمی شفاف، با دیواره نازک و صاف هستند و کروی تا بیضوی به ابعاد $1\text{-}2/\text{۹}\times 1\text{-}2/\text{۵}$ میکرون هستند و بصورت دستجات خوش مانند در انتهای هر آنیلید تجمع می یابند.

کورتیکواسترورثید دیده می شود. در مورد ویرولانس این قارچ تولید ملانین و مقاومت دمائی (بالاتر از ۴۰ درجه) را با اهمیت می دانند. مطالعات پاتوژنیستیه در مدل حیوانی تمایل قارچ به بافت گلیال را تایید کرده است.

اگزوفیالا (ونجیلا) درماتیتیدیس

اگزوفیالا (ونجیلا) درماتیتیدیس یک قارچ شبه محمری قهقهه ای رنگ است که از منابع محیطی مختلف شامل خاک، آب، مواد گیاهی در حال فساد و مدفوع انسان جدا شده است. اگرچه به عنوان یک قارچ ساپروب در نظر گرفته شده اما گاهی اوقات به عنوان عامل عفونت های انسانی نیز شناخته می شود که در این صورت می تواند پوست، مغز، ریه، چشم، مفاصل و اندوکارد را درگیر نماید. کلنی ها دارای رشد آهسته بوده، در ابتدا شبه محمری و سیاه و سپس چرم و جیر مانند شده و به رنگ زیتونی مایل به خاکستری با ایجاد میسلیوم های هوایی در سطح کلنی در می آید. اغلب اوقات یک پیگمان قهقهه ای رنگ در آگار تولید می شود. در فاز ابتدایی رشد که کلنی شبه محمر است با سلول های تک، بیضوی یا تخم مرغی و سلول های جوانه زن مشخص می شود. سلول های محمری شفاف و دارای دیواره نازک هستند و کم کم پیگمان تیره در آن ها ایجاد می شود (دیماتیاسئوس) و دیواره ضخیمی پیدا می کنند. با ایجاد میسلیوم آنیلیدهای فلاسکی تا استوانه ای شکل تولید می شود. کنیدی ها شفاف تا قهقهه ای رنگ پریده، تک سلولی، دیواره صاف، کروی تا بیضوی و به ابعاد $2\text{-}4/\text{۵}\times 2\text{-}4/\text{۵}$ میکرون هستند و به صورت توبه ای لرج در راس آنیلیدها و یا در اطراف آن ها تجمع پیدا می کنند. کشت در دمای ۴۲ درجه سانتیگراد و در مجاورت $0/1$ درصد سیکلوهگزامید صورت می گیرد.



کلنی اگزوفیالا درماتیتیدیس



گنبدی شکل و شبیه چرم می‌شوند. پشت کلني زیتونی مایل به سیاه است. سلول‌های جوانه دار، شبه مخمری و بیضوی به تعداد فراوان به ویژه در کشت‌های جوان وجود دارد. درین این سلول‌های شبه مخمری بصورت پراکنده سلول‌های باد کرده و بزرگ به اشکال کروی بیضوی تا بیضوی پهن وجود دارد(germinating cells) که به سمت هایفی‌های کوتاه تمایل پیدا می‌کنند و بتدریج به هایفی‌های معمولی تبدیل می‌شوند. کنیدی‌ها در اطراف یا راس هایفی‌های تمایز نیافته در زاویه‌های قائمه یا حاد و یا از کنیدی‌های متورم جدا شده، ایجاد می‌گردند. سلول کنیدی زا ۱ تا ۳ میکرون طول دارد و کم کم نواری شکل می‌شود. کنیدی‌ها شفاف، با دیواره نازک، صاف، بیضوی و پهن به ابعاد $4 \times 1/2 - 2/4$ میکرون می‌باشند. کشت در ۳۷ درجه صورت می‌گیرد و در دمای ۴۰ درجه رشد انجام نمی‌شود.



منظره میکروسکوپی اگزوفیلا جینسلمی



کلني‌های اگزوفیلا اسپینیفرا



هایفی، آنیلیدها و کنیدی‌های اگزوفیلا اسپینیفرا

اگزوفیلا جینسلمی

کلني‌های اگزوفیلا جینسلمی در ابتدا صاف، سبز مایل به خاکستری تا سیاه، موکوئید و شبه مخمر هستند و سپس بر جسته شده و میسلیوم‌های هوایی بر روی آن‌ها ظاهر می‌شود. اغلب

References

- 1- Anaissie E J. CLINICAL MYCOLOGY. Churchill Livingstone. 2009.
- 2- Ganavalli S. Ajantha, Raghavendra D. Kulkarni. *Cladophialophora bantiana*,(2011) the Neurotropic Fungus- A Mini Review. *J clin & Diagnostic Res.* 5(6): 1301-6.

