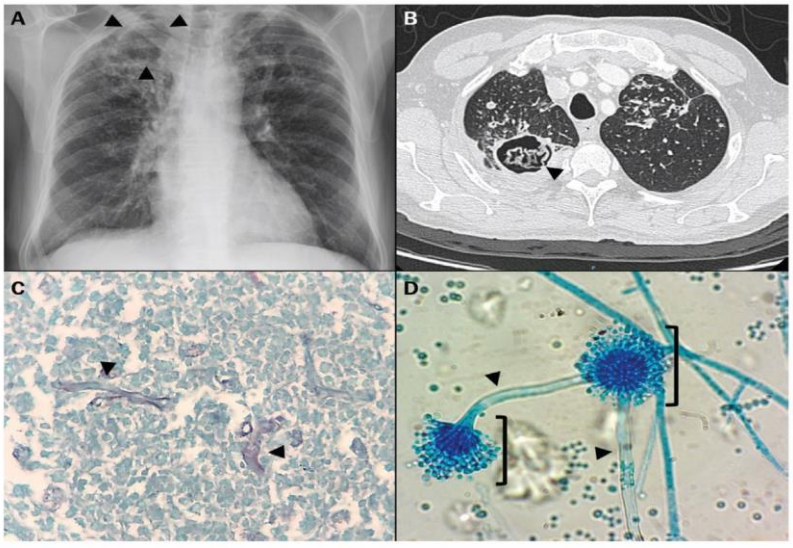
المحاضرة 16
Microbiology 2

Al-sham Private University
Faculty of Pharmacy

Parasitology &Mycology
علم الطفيليات والفطريات النظري

الفطور العميقة
Deep (Systemic) Mycoses
الأمراض الفطرية العميقة (الجهازية)



د. ميساء عبد الكريم

الفطور الجهازية أو العميقة: تسبب مجموعة من الأمراض الفطرية تسمى الفطار الجهازي أو الفطار العميق Deep Mycoses، Systemic Mycoses وتقسم إلى:

أ-الفطور الأولية أو الرئيسية The primary pathogenic fungi: يمكن أن تحدث العدوى عند الأشخاص الأصحاء وتسبب True Systemic (Endemic) Mycoses، وهي فطور ثنائية الشكل Dimorphic تأخذ الشكل الخيطي في الوسط الزرعي والشكل الخمائري في أنسجة الإنسان وتصيب الأنسجة العميقة وتشمل:

فطور النوسجات Histoplasma، فطور الكروانية Coccidioides، الفطور نظيرة الكروانية Paracoccidioides، الفطور البرعمية Blastomyces: وغالباً تصل إلى جسم المضيف عن طريق الجهاز التنفسي ثم تغزو أعضاء الجسم.

ب-الفطور الانتهازية The opportunistic pathogenic fungi: تسبب الفطار العميق وتغزو الجسم عبر الجهاز التنفسي أو الجهاز الهضمي أو عن طريق الدم، وهي فطور رمامة في الطبيعة وتشكل جزءاً من الفلورا الطبيعية في الجسم، وتسبب العدوى عند الأشخاص مضعفي المناعة أو المثبطين مناعياً ونادراً ماتكون ممرضة عند الأشخاص الأسوياء وأكثرها شيوعاً:

فطور المبيضات Candida، فطور الرشاشيات Aspergillus، فطور المستخفيات Cryptococcus...وغيرها

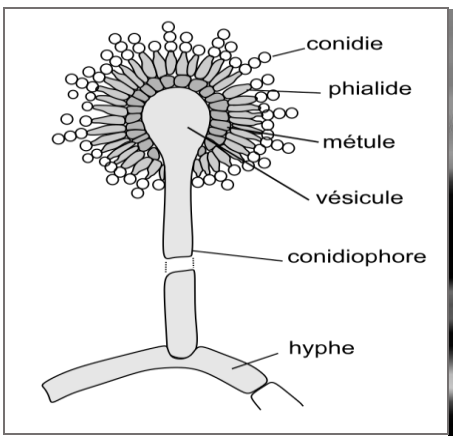
الفطور الانتهازية opportunistic Fungi

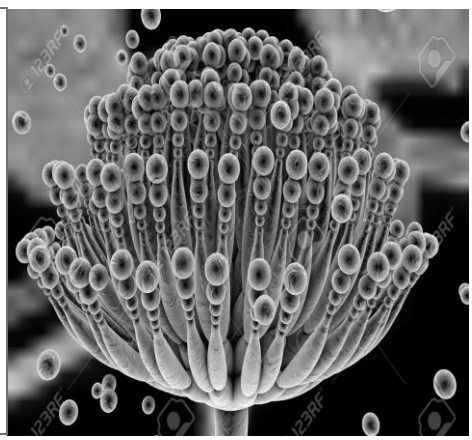
فطر الرشاشيات Aspergillus

فطر خيطي الشكل ينتمي إلى مجموعة الفطور الزقية Ascomycete، وهو من الفطور **الانتهازية opportunists**، واسع الانتشار، ويسبب داء الرشاشيات Aspergillosis: مرض فطري يتوضع بشكل رئيسي في مستوى الرئتين، وغالباً ما تؤدي إلى وفاة المريض.

الصفات الشكلية:

يتألف فطر الرشاشيات من خيوط فطرية مقسمة ذات قطر منتظم ودقيق حوالي 4 ميكرون، متفرعة بزوايا حادة، ينشأ عليها حامل يدعى حامل الغبيرات conidiophore يتشكل في نهايته الحويصل vesicle تتوضع عليه خلايا مولدة للأبواغ تدعى المجيلات التي تكون إما صفاً واحداً أو صفين وينشأ منها أعداد هائلة من الأبواغ الصغيرة. ويطلق على هذه العناصر مجتمعة اسم الرأس الرشاشي (الذي يشبه رشاش الماء water sprinkle). ويختلف لون الأبواغ حسب الأنواع وتميز صفات المستعمرات، ويختلف شكل conidiophore أيضاً حسب الأنواع.





العدوى بالرشاشيات:
فطور واسعة الانتشار، تتواجد بالتربة وتتغذى على المخلفات العضوية، وعلى الفواكه القديمة المتعفنة، سماد المزارع، الحبوب المخزنة كالحنطة والشعير والذرة. تنتشر أبواغها الصغيرة في الهواء (تعتبر من الملوثات الشائعة) وتدخل عن طريق الرئة للإنسان، أو تتوضع في الأجواف الطبيعية دون إحداث المرض. وعندما يزداد عددها في هذه الأجواف مع وجود بعض العوامل المؤهبة تسبب أمراض تحسسية وفطرية.

وأهم الأنواع الممرضة المعزولة من العينات المرضية هي الرشاشيات الدخناء *Aspergillus fumigatus* ويليها الرشاشيات الصفراء *Aspergillus flavus* ثم الرشاشيات السوداء *Aspergillus niger*.

تستخدم بعض أنواعها كالرشاشيات السوداء في الصناعة كانتاج حمض الليمون ابتداءً من قصب السكر.

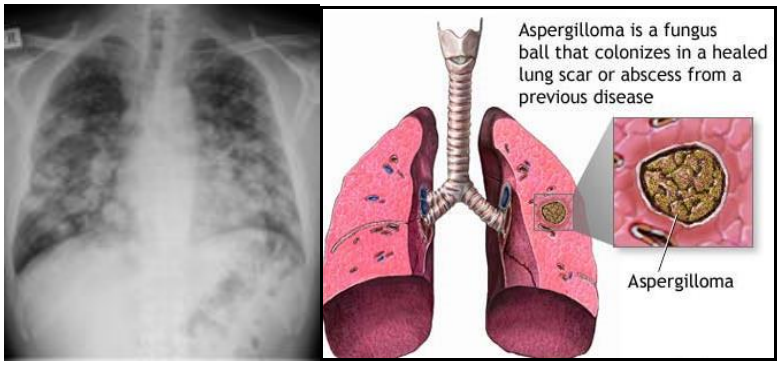
أمراض الرشاشيات:
الرشاشيات فطور انتهازية تسبب أمراضاً فطرية خطيرة عندما تتواجد العوامل المؤهبة والمساعدة على الخمج كضعف المناعة كما في حالة ابيضاض الدم، أو الخاضعين لمثبطات مناعية كالمعالجة الشعاعية وتناول بعض أنواع من الأدوية أو الستيروئيدات أو الصادات الحيوية لفترة طويلة.

وتصنف أمراض الرشاشيات إلى:
-داء الرشاشيات الرئوي
-داء الرشاشيات الغازي
-داء الرشاشيات خارج الرئوي
-التسمم الفطري **Mycotoxicosis** بالذيفانات الرشاشية:

أولاً-داء الرشاشيات الرئوي Pulmonary aspergillosis

يعتبر الطريق الهوائي الطريق الأساسي للإصابة وتعتبر الجملة القصبية الرئوية الأكثر إصابة، وتشمل الإصابات الرئوية الأمراض التالية:

1-الورم الرشاشي (الرشوم) Aspergillome: تكاثر موضع للفطر NonInvasive Local Colonization في تجويف موجود مسبقاً في البرانشيم الرئوي (كالذي يخلفه مرض السل) متصل مع الشجرة الهوائية لكي يسمح بوصول الفطر ومهوى كي يسمح بنمو الفطر لذا فأنه يكثر في الفص العلوي للرئة، وأهم الأنواع المسؤولة عن الإصابة هي الرشاشيات الدخناء. تظهر الإصابة بالصورة الشعاعية على شكل كتلة عاتمة مستديرة ومتحركة ضمن تجويف رقيق الحواف يعلوها هلال غازي، وحولها برانشيم رئوي سليم. يترافق في 60% من الحالات مع نفث الدم hemoptysies نتيجة إفراز هذه الفطور ذيفان منخر يصيب جدار الأوعية الدموية.



2-داء الرشاشيات الأرجي Allergic Aspergillosis:

ويلعب الفطر هنا دور العامل المؤرج ونلاحظ ثلاثة مظاهر سريرية تحسسية:

2-1-الربو الرشاشي Asthma aspergillosis:

ويكون مصدر الفطور إما منزلياً (كالمنزل الرطب والأثاث القديم، والسجاد)، أو مهنياً كالوسط الزراعي أو الصناعي. ويصيب خاصة الأشخاص المتأتبين ويحدث نتيجة الاستنشاق المستمر لأبواغ الرشاشيات.

2-2-التهاب الأسناخ الرئوية الأرجي: يسمى هذا المرض برئة المزارعين farmer's lung لأنه يحدث عند الأشخاص الأصحاء والمعرضين لاستنشاق كميات كبيرة من الأبواغ الرشاشية كالمزارعين الذين يتعاملون مع الحبوب والعلف المجفف وأكوام القش. تحدث لديهم بعد 6-8 ساعات من التعرض للأبواغ: نوبة من السعال تترافق مع ضيق نفس وحمى وقشعريرة ويكون القشع مخاطياً قيحياً أو مدمى، وتزول الأعراض بعد 24-48 ساعة.

2-3-داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي Allergic bronchopulmonary aspergillosis: يؤدي تعرض الأشخاص (الذين لديهم مرض ربو مسبقاً) للأبواغ الفطرية إلى ظهور أعراض شديدة أو نوب ربو تكثر في الشتاء تتظاهر بعسر تنفس مستمر وترفع حروري وكثرة الحمضات في الدم، ومفرزات مخاطية كثيفة نتيجة تخريش القصبات تشكل مع الخيوط الفطرية كتلة تسد لمعة القصبات مؤديةً إلى قصور تنفس متدرج.

ويكون التطور سيء لأن الإصابة لا تستجيب لمضادات الفطور باستثناء الـItraconazole

ثانياً-داء الرشاشيات الغازي أو المنتشر Invasive Aspergillosis

تتطور الرشاشيات في البرانشيم الرئوي والقصبات والأوعية ويمكن أن تنتشر إلى كافة الجسم مؤديةً لإصابة دماغية أو قلبية أو جلدية أو هضمية أو كلوية أو عينية وهو مرض خطير يؤدي إلى الوفاة في 80% من الحالات.

مجموعات الخطورة: الأشخاص المثبطين مناعياً كالمزروع لهم أعضاء أو مرضى الدم أو المعالجين بالكورتيزون وذلك أثناء مرحلة قلة العدلات وانخفاض تعداد الكريات البيض.

ثالثاً-داء الرشاشيات خارج الرئوي

1-الفطار الرشاشي الأذني: Otomycses aspergillaira

وهو عبارة عن إصابة مجرى السمع الظاهر بالرشاشيات ويشكل 20 % من التهابات مجرى السمع الظاهر. وهو مرض سليم يشاهد لدى الأشخاص الذين لديهم آفات سابقة في مجرى السمع الظاهر (اكزيما، سيلان أذني مزمن) أو تشوهات تشريحية ويلعب التطبيق الموضعي للستيروئيدات دوراً في حدوث الإصابة.

يؤدي تكاثر الفطر إلى تشكل سدادة فطرية أذنية من الخيوط الفطرية والرؤوس الرشاشية ضمن مجرى السمع الظاهر تسبب حكة وألم موضعي ونقص سمع وطنين وسيلان اذني خفيف يبدي الفحص بمنظار الأذن كتلة سادة لمجرى السمع الظاهر، والنكس شائع بعد إزالة السدادة الرشاشية. النوع المسؤول عن الإصابة غالباً هو فطر الرشاشية السوداء.

2-إصابة الأظافر:

يمكن أن تحدث الرشاشيات إصابة فطرية للأظافر وتشبه في سريرياتها إصابة الفطور الجلدية، وأهم الأنواع المسببة هي الرشاشية متعددة الألوان A.versicolor

3- التهاب الجيوب الرشاشي: وهو أحادي الجانب عادة ويصيب الجيب الفكي خاصة نتيجة قلع الأسنان أو حدوث شق فموي جيبي في قبة الحنك. ويتظاهر بشكل التهاب جيوب مزمن ويمكن أن يشكل لدى المصابين بقلة عدلات نقطة انطلاق لداء الرشاشيات المنتشر.

4-داء الرشاشيات الجلدي: تلوث الرشاشيات الجروح المفتوحة أو الحروق وتخرب الطبقة البشروية الجلدية، وبالتالي تؤخر من التئام الجروح وترميم الطبقات التالفة، وتعتبر من **الأخماج الثانوية للرشاشيات**. ويمكن أن تنتشر الرشاشيات عبر الدم في حالات الحروق العميقة.

وقد تسبب الرشاشيات **التهاباً في القرنية** عند الأشخاص الذين يضعون عدسات لاصقة أو بعد رضوض في القرنية.

رابعاً-التسمم الفطري Mycotoxicosis بالذيفانات الرشاشية:

تفرز الرشاشيات الصفراء ذيفاناً يسمى الأفلاتوكسين Aflatoxin يسبب سرطان كبد، ولهذا الفطر أهمية عالمية لأنه ينمو في كل أنحاء العالم ملوثاً الفول السوداني والحبوب والأرز.

التشخيص المخبري لداء الرشاشيات Laboratory Diagnosis of Aspergillosis

تؤخذ العينات بالطريقة الصحيحة للحصول على النتائج المطلوبة:

إصابة الرئة والقصبات: يُغسل التجويف الفموي بمحلول اللوغول المضاد للجراثيم، والأفضل أن تؤخذ غسالة المفرزات القصبية بعد تنظيف جدرانها أو إجراء خزعة رئوية عبر القصبات أو عبر جدار الصدر.

إصابة الجيوب: تؤخذ العينات بواسطة تجريفها

إصابة الاذن: تؤخذ بماسحة قطنية عقيمة

إصابة الأظافر: تؤخذ العينة ببرد الأظافر.

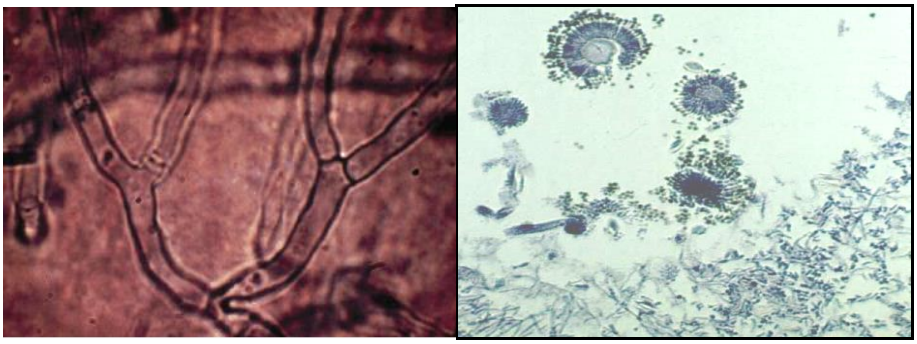
الفحص المباشر:

لتأكيد التشخيص يجب رؤية الخيوط الفطرية مع الرأس الرشاشي. بينما لا يمكن تأكيد الإصابة من خلال رؤية خيوط فطرية دون أبواغ، كما أن وجود الأبواغ دون خيوط فطرية ليس له معنى مرضي.

-القشع sputum: خيوط فطرية مقسمة وأبواغ Septate hyphae and conidia

-الخزعات الرئوية: بعد التلوين بطريقة PAS تظهر فيها الخيوط الفطرية المتفرعة بشكل زاوية حادة.

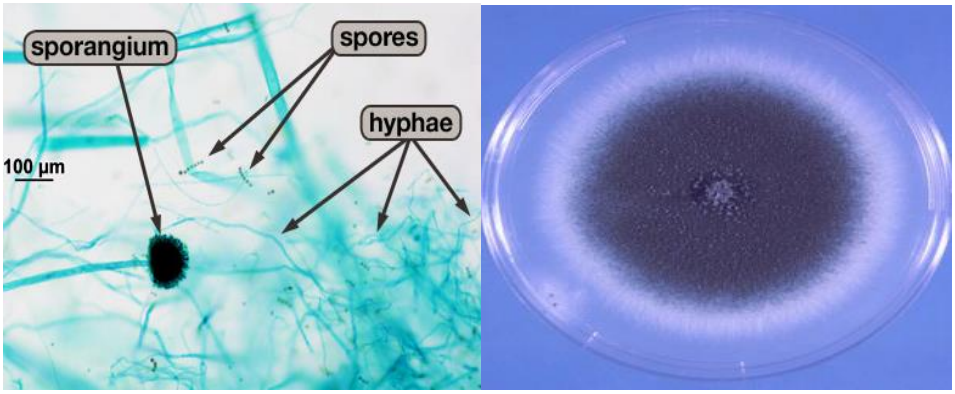
- الرؤوس الرشاشية نادرة ولكن عند مشاهدتها تكون مشخصة (التهاب الجيوب – التهاب الأذن).



مقطع في سدادة فطرية أذنية مقطع نسيجي من الرئة

الزرع:
يتم الزرع على وسط سابورو كلورامفينيكول آغار، أو وسط سابورو كلورامفينيكول أكتيديون آغار حيث يثبط الأكتيديون نمو الفطور الملوثة ويسمح للفطور الممرضة فقط بالنمو وبالتالي يؤكد نمو الفطر الرشاشي على هذا الوسط على إمراضية النوع. يكون نمو الفطور سريعاً بين 3-4 أيام في حرارة 27مْ، تكون المستعمرات في البداية بيضاء، ثم تتلون بالأخضر أو الأصفر أو الأسود حسب النوع عند تشكل الأبواغ. يبدي الفحص المجهري للمستعمرات الرأس الرشاشي الذي يختلف شكله من نوع لآخر بالإضافة للخيوط الفطرية المقسمة.

فطر الرشاشيات السوداء



التشخيص المصلي:
تعتبر الاختبارات المصلية من الطرق الأساسية المتبعة في تأكيد تشخيص داء الرشاشيات، حيث لا يكفي الزرع الإيجابي لتأكيد التشخيص. ويتم البحث عن الأضداد المجهولة في مصل المريض أو البحث عن المستضدات الجوالة في الدم.

1-تفاعلات الترسيب في الغراء:
وهي الطرق المرجعية لتشخيص داء الرشاشيات وتعتمد على كشف الأضداد الجوالة المرسبة.

* الرحلان الكهربي المناعي بالتيار العكسي Countercurrent immunoelectrophoresis
وهو كثير الاستخدام وهي الأكثر بساطة وسرعة (النتيجة خلال 4 ساعات) ويجب دوما أن يشرك بالبحث عن أقواس الترسيب الخاصة بالفعالية الإنزيمية (الكاتلاز – الكيموتربسين) الدالة على داء الرشاشيات.

* طريقة الانتشار المضاعف immunodiffusion double
أو طريقة Ouchterlony:
وهي أكثر نوعية ولكنها تتطلب أسبوع واحد للحصول على النتيجة، وهي تكشف أقواس الترسيب ولا تعتبر النتيجة ايجابية إلا بظهور 3 – 4 أقواس نوعية للرشاشيات أو أقل في حال كانت التفاعلات الإنزيمية إيجابية.

2-الاختبارات الموجهة: الـ ELISA والتراص الدموي اللا مباشر.

3-كشف المستضدات الرشاشية الجوالة في المصل: وبالتحديد أجزاء مستضدية جدارية من الرشاشيات وهي (galactomannane antigen) وذلك بالتراص المباشر أو بالـ ELISA ويستخدم لتشخيص داء الرشاشيات الغازي ومتابعة المرضى ذوي الخطورة (وعندها يجرى مرتين أسبوعياً). من مساوئ هذه الطريقة أنها قد تعطي نتائج إيجابية أو سلبية كاذبة.

4- تفاعل الـ PCR: ويكشف وجود DNA الرشاشية في الغسالة القصبية

-في داء الرشاشيات التحسسي: معايرة الـ IgE الكلي والنوعي اللذان يكونا مرتفعين بشدة.

العلاج:

يستخدم الأمفوتريسين- ب في داء الرشاشيات الغازي، يعطى عن طريق الوريد وبحقن بطيئ جداً في المشفى.

ويمكن استخدام الايتراكونازول والذي يعطي نتائج جيدة في التهاب العظم والنقي لكن امتصاصه ضعيف.

في حالة الورم الرشاشي تستأصل الكتلة الورمية جراحياً ويتابع العلاج بالأمفوتريسين-ب حقناً.

أما في حالة إصابة القصبات والرئة فتكون المعالجة ببخ الأمفوتريسين في الفم ونلجأ إلى حقنه وريدياً في حال فشل البخ.

وتعطى مشتقات الكورتيزون عند معالجة داء الرشاشيات التحسسي.

تتم معالجة الفطار الأذني باستخلاص السدادة الفطرية، وغسل الأذن بمحلول اليود اليودي مع وضع مرهم حليبي من مركبات نترات الايكونازول.

الفطور ثنائية الشكل Dimorphic Fungi

تأخذ الشكل الخيطي في الوسط الزرعي والشكل الخمائري في أنسجة الإنسان وتصيب الأنسجة العميقة عنده وهي غير معدية من إنسان لآخر. وتقسم إلى:

آ – فطور لها منطقة دخول رئوية فيها مرضين:
1 – داء النوسجات Histoplasmosis.
2 – داء الفطار الكرواني Coccidioidomycosis

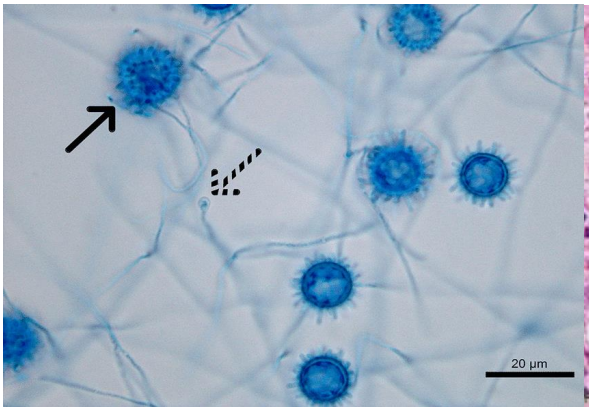
ب – فطور لها منطقة دخول جلدية وفيها أيضاً مرضين:
1- داء الشعريات المبوغة Sporothricosis
2- داء الفطار البرعمي Blastomycosis

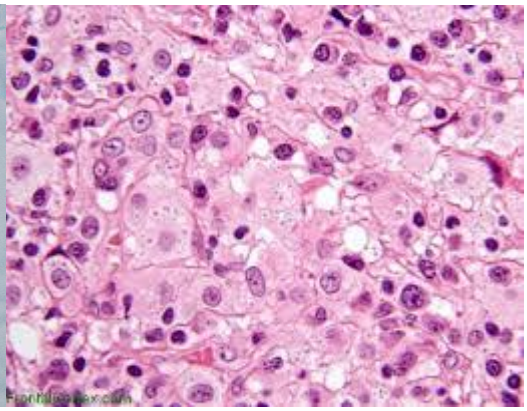
فطر النوسجات Histoplasma

فطر ثنائي الشكل يصيب الجملة الشبكية البطانية reticuloendothelial system ويسبب داء النوسجات Histoplasmosis. يأخذ هذا الداء شكلين يختلفان في الاعراض السريرية والتوزع الجغرافي والحياة الطفيلية:
-داء النوسجات ذات الشكل الصغير: العامل المسبب فطر **النوسجات المغمدة** Histoplasma capsulatum
-داء النوسجات ذات الشكل الكبير: العامل المسبب فطر **النوسجات الأفريقية** H. duboisii

أولاً-داء النوسجات ذات الشكل الصغير Histoplasmosis**:**

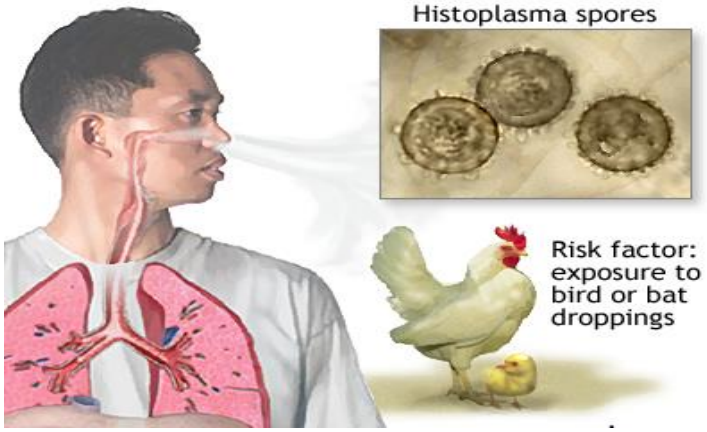
1- Etiology: يأخذ العامل الممرض وهو Histoplasma capsulatum شكلين مختلفين تماماً وهما:
الشكل الخميري yeast cell: في الأنسجة (37°C)، خمائر ذات قطر 2-4 ميكرون.
الشكل الخيطي filamentous cell: وهو الشكل الرمي في التربة أو عند الزرع على وسط سابورو، بدرجة حرارة 25°C، حيث تظهر خيوط وأبواغ من نوع microconidia، macroconidia، chlamydospore.





2-التوزع الجغرافي: ينتشر المرض بكثرة في أمريكا الوسطى والشرقية والجنوبية، وشرقي كندا والمكسيك، ويشاهد أيضاً في أفريقيا الجنوبية، وجنوب شرقي آسيا، وشوهدت بعض الحالات في أوروبا.

3-طريقة العدوى: تتواجد فطور النوسجات في التربة وأماكن تربية الطيور والكهوف (حيث تكثر الخفافيش) والغابات. تنتقل العدوى للإنسان عن طريق استنشاق الغبار الحاوي على الأبواغ. والأشخاص الأكثر عرضة للإصابة هم المزارعون والقرويون ومربي الطيور. يصيب الرجال أكثر من النساء ولا ينتقل من إنسان لآخر.

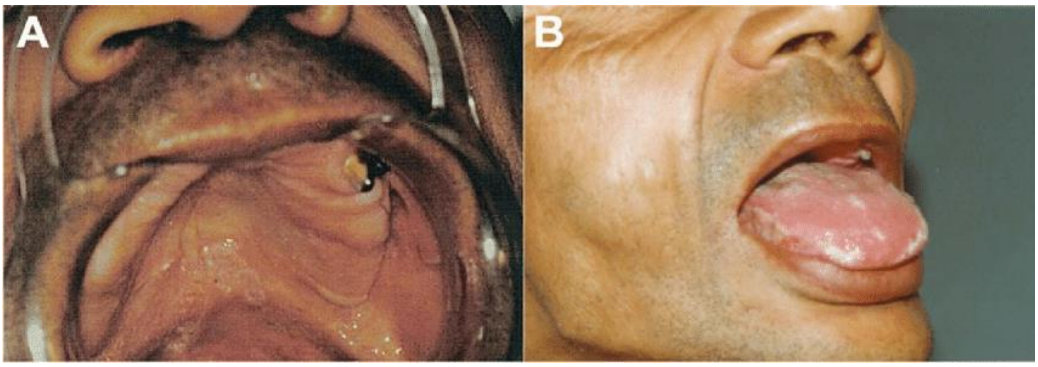


4-الأعراض السريرية: يتطور المرض على ثلاثة مراحل:

الخمج الرئوي pulmonary infection: يكون لاعرضياً عند 95% من الأشخاص، وقد يسبب دخول الفطر إلى الرئة أعراضاً خفيفة (كريب خفيف مع ارتفاع بسيط في درجة الحرارة) أو متوسطة أو شديدة، ويتم الشفاء خلال أسابيع، أو يمكن أن يتطور إلى إصابة مزمنة تسبب تجاويف في الرئة chronic cavitary.

الإصابات خارج الرئوية: وهي نادرة جداً، حيث يمكن أن يتكاثر الفطر في جميع خلايا الجملة الشبكية الداخلية، ويسبب إصابات جلدية مخاطية primary cutaneous infection تظهر على شكل عقد تتطور نحو آفات قرحية تتوضع في الفم واللسان واللثة والقصبات والحنجرة عند الكهول، أو أن يسبب الفطر إسهالات خاصة عند الأطفال نتيجة الإصابة الهضمية. يكون تطور المرض خطيراً، وهو مميت خلال 6 أسابيع أو أقل.

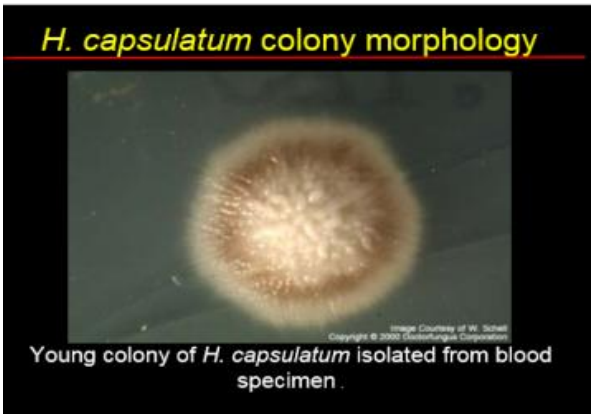
الخمج المنتشر disseminated infection: إذ ينتشر الفطر عن طريق الدم أو اللمف إلى كامل الجملة الشبكية البطانية. وأهم الأعراض التي تلاحظ هي سعال وتقشع مصحوب بالدم، يتطور المرض ببطء مؤدياً إلى زلة تنفسية مزمنة وآلام صدرية تنتهي بوفاة المريض.



Oral lesions

5-التشخيص المخبري:

* العينات: القشع، الدم، الخزعات النسيجية مثل الكبد، نقي العظم، السائل الدماغي الشوكي، القرحات الجلدية.
* الفحص المباشر: تلوين Giemsa / Wright أو زرقة المتيلين للعينات ورؤية الخمائر الوصفية داخل أو خارج الخلايا Intra-and extracellular yeast cells.
* الزرع culture: - وسط سابورو، حضن بالدرجة 25 مْ، نحصل على الشكل الخيطي العفني Mould للفطر. ويتم الزرع في مخابر متخصصة لأن هذه الأبواغ مُعدية، ويمكن أن تنتقل بالتطاير وتصيب الإنسان.
-أوساط غنية enriched medium كخلاصة القلب أو الدماغ، حضن بحرارة 37 مْ، نحصل على الشكل الخمائري للفطر.



* التشخيص المصلي serology: التحري عن الأضداد في مصل المريض بطريقة تثبيت المتممة أو بتراص اللاتكس ويطبق في المخابر المختصة لخطورة الزرع للحصول على المستضدات.

* الاختبار الجلدي skin test: ويتم بحقن Histoplasmin antigen داخل الأدمة حيث يظهر تورم واحمرار متوضع خلال 24 – 48 ساعة وتبدأ إيجابية التفاعل بعد 2-3 أسابيع من العدوى ويبقى مدى الحياة. ليس لهذا الاختبار قيمة في الحالات المعممة والخطرة من المرض بسبب نقص المناعة وفقدان الحساسية.

Cutaneous lesion Positive skin test

العلاج:

-غير مطلوب في كثير من الحالات Not required for several cases
-Amphotericin B عن طريق الحقن: لعلاج المرحلة الثانية والثالثة للمرض، يجب مراقبة وظيفة الكلية.
-الايتراكونازول أو الكيتونازول: يعطى كجرعة وقائية بعد العلاج بالأمفوتريسين ب وخصوصاً للمرضى ناقصي المناعة، ويجب مراقبة الوظيفة الكبدية.
-الاستئصال الجراحي للآفات الرئوية.

ثانياً-داء النوسجات الافريقية African Histoplasmosis:

1- Etiology: يأخذ العامل الممرض وهو فطر النوسجات الدوبوازي Histoplasma duboisii شكلين مختلفين تماماً وهما:

الشكل الخميري yeast cell: في الأنسجة (37°C)، خمائر كبيرة كروية أو بيضوية متبرعمة ذات قطر 5-20 ميكرون، محاطة بمحفظة سميكة.

الشكل الخيطي filamentous cell: وهو الشكل الرمي في التربة أو عند الزرع على وسط سابورو، بدرجة حرارة 25°C، ويأخذ الشكل نفسه عند النوسجات المغمدة.

2-التوزع الجغرافي: مرض نادر محصور في افريقيا.

3-طريقة العدوى: يتطفل الفطر على الإنسان فقط، ولم يعزل أبداً من التربة. طريقة العدوى غير معروفة، ويعتقد أن الفطر يدخل عن طريق الأغشية المخاطية الجلدية.

4-الأعراض السريرية:

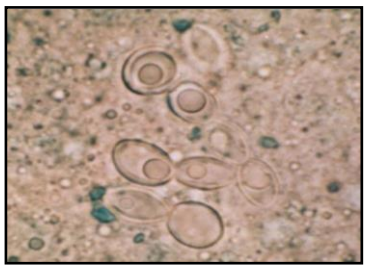
يصيب الفطر بشكل خاص الهيكل العظمي والمناطق الجلدية المخاطية. تظهر بشكل عقد تحت الجلد أو تبدو الإصابات الجلدية في الشكل المزمن على شكل تقرحات في الأنف والفم والبلعوم والناحية التناسلية والشرج.

يمكن أن يصيب الفطر الجهاز اللمفاوي مؤدياً إلى شكل يشبه التهاب العقد السلي.

إصابة الرئة نادرة جداً.

5-التشخيص المخبري:

تظهر الخمائر في الفحص المباشر للعينات، وعند الزرع على وسط سابورو تظهر الخيوط الفطرية والأبواغ كما في النوسجات المغمدة.



*** العلاج:**

Amphotericin B عن طريق الحقن.