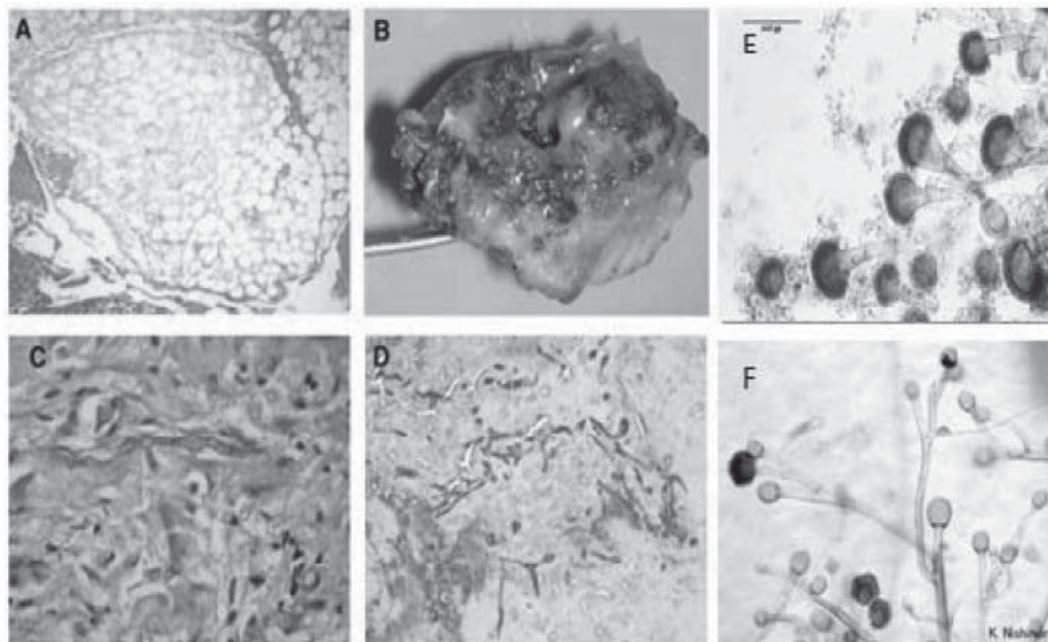


سینوزیت‌های قارچی؛ نشانه‌های بیماری، تشخیص‌های آزمایشگاهی

رینو (سینوزیت‌های قارچی در برگیرنده طیف گسترده ای از پاسخ‌های ایمنی و پاتولوژیک هستند؛ شامل پاسخ‌های تهاجمی، مزمن، گرانولوماتوزی و بیماری‌ها آلرژیک. با این حال، هنوز یک اتفاق نظر در مورد اصطلاحات، پاتوژنز و مدیریت مطلوب این بیماری وجود ندارد. در سال‌های اخیر جامعه بین‌المللی با توجه به هزینه بر بودن درمان سینوزیت‌های قارچی که به طور مثال در سال ۱۹۹۶ در آمریکا چیزی در حدود ۵/۶ میلیارد دلار بوده است و با توجه به گسترش میزبان‌های مساعد برای این بیماری همانند بیماران نقص ایمنی و یا دچار بد خیمی، در صدد مطالعه روش‌هایی است که بتواند یک اتفاق نظر برای اصطلاحات و طبقه بندی‌های مختلف این بیماری ایجاد کند و درمان‌ها و روش‌های تشخیصی مناسب را گسترش دهد. در این مقاله سعی بر آن است که به برخی ابهامات موجود در زمینه رینوسینوزیت‌های قارچی پاسخ داده شود و همچنین راهکارهای عملی برای شناسایی این وامل در سطح آزمایشگاهی بیان شود.

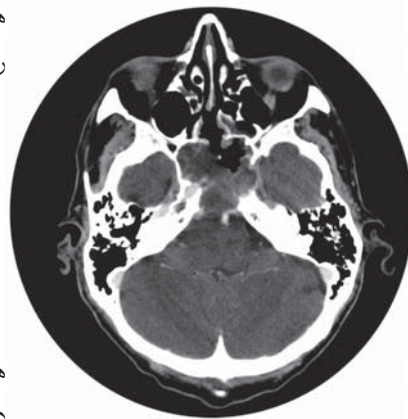


شکل (۱)
A: سینوزیت قارچی حاد مهاجم به همراه مناطق ملتهب مشخص .
B: توپ قارچی
C: هایف قارچی درون سلول-رنگ آمیزی پرودیک اسید شیف (PAS)
D: هایف قارچی در مخاط -رنگ آمیزی گوموری متنامین سیلور (GMS)
E: هایف‌های آسپریلوس
F: هایف‌های بدون تیغه زیگومیست (رایزومو کور)

سینوزیت یا به سخن درست تر: التهاب سینوس‌های بینی (رینوسینوزیت)، یک اختلال کما بیش رایج در ۲۰٪ جمعیت امروزی است. [۱] رینوسینوزیت‌های حاد (ARS) امروزه به خوبی طبقه‌بندی شده‌اند، اما هنوز اختلافاتی در مورد رینوسینوزیت مزمن (CRS) و نقش قارچ‌ها در آن وجود دارد. رینوسینوزیت قارچی مزمن یا احاطه‌کننده در بیش از ۹۰٪ بیماران رینوسینوزیتی وجود دارد و تشخیص صحیح انواع آن جهت طرح ریزی یک درمان ایده‌آل و پیش‌بینی دوره‌ی بیماری حائز اهمیت است. به رسمیت شناختن اهمیت حل و فصل این اختلافات در مورد CRS و ضرورت ترویج و تهیه یک پروتکل برای مدیریت اصولی رینوسینوزیت‌های قارچی، باعث شد تا جامعه بین‌المللی قارچ‌شناسی انسانی و حیوانی، یک کار گروه جهت بررسی و کار روی رینوسینوزیت‌های قارچی تشکیل دهد. به همین منظور گروهی از محققان در فوریه ۲۰۰۸ در Chandigarh هند در کارگاهی شرکت نموده و شروع به بررسی و کاوش روی سوابق بالینی بیماران با FRS نمود و در آن منطقه تحقیقات خود را آغاز کرد. نتایج حاصل از آن کارگاه در یک میزگرد ارائه شد: اولین تلاش‌های منتشر شده در زمینه طبقه‌بندی FRS (رینوسینوزیت‌های قارچی) به سال ۱۹۶۵ برمی‌گردد زمانی که Hora دو طبقه‌بندی را به رسمیت شناخت.

دسته اول رینوسینوزیت‌های قارچی بدون تهاجم:
دسته ای هستند که رفتارهای بالینی مشابه سینوزیت‌های باکتریایی مزمن دارند.

دسته دوم رینوسینوزیت‌های قارچی تهاجمی: دسته ای هستند که در آن عفونت نتیجه یک توده با عملکردی مشابه نئوپلاسم بدخیم است که با فرسایش استخوان به بافت‌های مجاور گسترش می‌یابد. [۲] ماهیت تهاجمی این دسته با آزمایشات هستیوپاتولوژیک تأیید می‌شود. [۳، ۴] MC. Gill و همکاران در ۱۹۸۰ سومین گونه از FRS را در مبتلایان به نقص ایمنی معرفی کردند: شکل التهاب‌زا و صاعقه‌ای با یک دوره بدخیمی. [۵] در سال ۱۹۷۶، Safirstein با مشاهده علائم ترکیبی پولپیوزیس بینی و تشکیل پوسته روی آن و کشت نمونه‌های سینوس که حاوی اسپرژیلوس بودند و با به اشتراک گذاشتن یافته‌های خود، تشابهات بالینی این بیماری را با اسپرژیلوزیس ریوی آلرژیک (ABPA) مشاهده کرد. [۶] به طور مشابه Miller و همکاران در ۱۹۸۱ [۷]، Kat Zeinsten و همکاران در ۱۹۸۳ [۸] هر یک به طور جداگانه به یک شباهت پاتوفیزیولوژیک در میان تعداد محدودی از مبتلایان به CRS برخوردند که شامل یک پلاک مخاطی یا اپیکولوم در سینوس افراد مبتلا به ABPA بود که این قضیه منجر به انتشار چهارمین گونه از FRS به نام رینوسینوزیت اسپرژیلوسی شد.



بعدها مشخص شد که قارچ‌های ملانین دار (melanizal) یا همان قارچ‌های سیاه عامل ایتولوژیک مشترک این گونه از رویدادهای آلرژیک هستند که منجر شد آن‌ها را مجدداً به نام سینوزیت‌های قارچی آلرژیک یا رینوسینوزیت‌های قارچی آلرژیک نامگذاری کنند. (AFS or AFRS). [۹-۱۱] در سال‌های اخیر با مشاهده قارچ‌ها در موسین اتوزینوفیلیک که مستقل از واکنش ازدیاد حساسیت تیپ I در بیماران CRS است تعریف ارائه شده برای AFRS با چالش‌های جدیدی مواجه است [۱۲، ۱۳] Ponikau و همکاران یک اصطلاح جدید را برای این شرایط معرفی کردند که از آن به عنوان رینوسینوزیت قارچی اتوزینوفیلیک (EFRS) یاد می‌کند تا نقش قابل توجه اتوزینوفیل‌ها را نشان دهد. نقش قارچ‌های فرصت طلب محیط هم در ایجاد آلرژیک‌های قارچی هم اثبات شده است [۱۷ و ۱۸].

طبقه‌بندی حال حاضر رینوسینوزیت‌های قارچی

اگرچه هنوز ابهامات فراوانی در بحث طبقه‌بندی وجود دارد ولی اکثر صاحب نظران بر طبقه بندی FRS در دو دسته‌ی بیماری‌های تهاجمی و غیر تهاجمی اتفاق نظر دارند که اساس آن نیز بر پایه شواهد هستیوپاتولوژی و تهاجمات بافتی قارچ است.

بیماری‌های تهاجمی

۱- تهاجمی حاد ۲- FRS تهاجمی گرانولوماتوزی ۳- تهاجمی مزمن

بیماری غیر تهاجمی

- ۱- تظاهرات ناشی از قارچ‌های ساپروفیت ۲- توپ‌های قارچی
- ۳- FRS های ۱ ئوزینوفیلیک قارچی که شامل AFRS هم می‌شود.

۱- عفونت حاد تهاجمی

این بیماری به صورت یک بیماری با دوره‌ی زمانی کمتر از ۴ هفته، با تهاجم داخل عروقی و اغلب در بیماران با نقص ایمنی توصیف می‌شود. گونه‌های اسپرژیلوس یا برخی گونه‌های زایگوماسیت‌ها شایع‌ترین عوامل ایتولوژیک این دسته هستند.

۲- FRS گرانولوماتوزی تهاجمی

این بیماری به عنوان یک بیماری با دوره‌ی زمانی بیشتر از ۱۲ هفته، همراه با گسترش جرم در گونه‌ها، حلقه، بینی و سینوس‌های پارانازال و در بیماران با ایمنی سالم مطرح است. هایف‌ها اغلب کم و *A. flavus* جزء اولین گونه‌های جدا شده است.

۳- FRS تهاجمی مزمن

این بیماری دارای یک روند تخریبی آهسته است که بیشترین تأثیر آن روی سینوس‌های اتیموئید و اسفنوئید است ولی ممکن است سینوس‌های پارانازال را نیز شامل شود. این بیماری به صورت رایج دارای یک دوره‌ی بیشتر از دو هفته است. این گروه از بیماری در مواجهه با ایدز، دیابت و مصرف کورتیکو استروئیدها دیده می‌شود. [۱۵] در کشت بافتی در ۵۰٪ موارد گونه جدا شده در این دسته *A. fumigatus* است.

۴- آلودگی سطحی با قارچ

ساپروفیت

این بیماری با لانه‌گزینی بدون

علامت در پوسته‌های مخاطی حفره بینی و اغلب در افرادی که سابقه جراحی قبلی در سینوس‌ها را داشته‌اند شرح داده شده است. با گسترش این بیماری، امکان تشکیل توپ‌های قارچی وجود دارد.

۵- توپ قارچی

این بیماری با یک تجمع قارچی غیر تهاجمی و تراکمی از هایف‌های قارچی در یک حفره سینوسی، خصوصاً سینوس ماگزیلاری شناخته می‌شود. هرچند ممکن است بیماری به سایر سینوس‌ها نیز نفوذ کند. اصطلاحات مختلفی از جمله ماسیتوما، اسپرژیلوما و گرانولوماتوز غیر تهاجمی مزمن به جای یکدیگر در مورد این بیماری استفاده می‌شود. جالب توجه است که این بیماری اغلب به‌طور مشترک در زنان میان‌سال و سالخورده یافت شده است که این مسئله برخلاف همه‌ی فرم‌های مهاجم و یا مزمن اسپرژیلوس است که اغلب در مردان مشاهده می‌شود. [۱۶] Dhongetal نشان‌داد همه‌ی توپ‌های قارچی دارای یک مشخصه شن مانند سبزرنگ هستند که در مقابل جراح ظاهر می‌شوند. در ۷۰٪ موارد، تشخیص بر مبنای یافته‌های هیستولوژیک و میکروسکوپی است و کشت‌ها اغلب منفی هستند. لازم به ذکر است که اسپرژیلوس‌ها به‌عنوان عامل این بیماری با استفاده از تست تشخیصی گالاکتومانان تشخیص داده می‌شوند.

۶- FRS مرتبط با ئوزینوفیل‌ها که شامل AFRS نیز است

اعتقاد بر این است که آلرژی‌های قارچی سبب بروز واسطه‌های آلرژی مرتبط با IgE و التهاب مخاطی تیپ III بدون ایجاد تهاجم در افراد آتوپیک می‌شوند. علاوه بر این، هنگامی که افراد حساس در معرض محیط‌های غنی از هایف‌های قارچی قرار می‌گیرند، بالا یا پایین رفتن دم و بازدم باعث افزایش قابل توجه این پاسخ‌ها می‌شود. البته امروزه با استفاده از تکنیک‌های تشخیصی باحساسیت بالا مانند رنگ‌آمیزی کیتین فلئورسنت، یا PCR البته نه برای آنتی ژن‌های اسپرژیلوس، تشخیص حضور قارچ در اکثر نمونه‌های رینوسینوزینی دقیق تر انجام می‌شود. در ادامه برای روشن شدن برخی مسائل آن‌ها را در قالب چند سوال مطرح می‌کنیم.

۱) کدام اصطلاح بهتر است؟ رینوسینوزیت قارچی یا سینوزیت

قارچی؟

واضح شدن این اصطلاح امری ضروری است، زیرا در بدن سینوس‌های دیگری اطراف سینوس پارانازال وجود دارد. همان طور که به جز ضایعات توپ‌های قارچی جدا شده، بیشترین سینوزیت‌های قارچی بینی به صورت ادامه‌دار و یا با درگیری همزمان در حفره بینی وجود دارند، واژه رینوسینوزیت قارچی مناسب‌تر است هرچند واژه‌ی ورم غشاء مخاط بینی و رینوسینوزیت دومسئله کاملاً مجزا هستند و نباید با یکدیگر اشتباه گرفته شوند.

۲) کدام اصطلاح بهتر است؟ توپ قارچی؟ ماسیتوما یا اسپرژیلوما؟

این واژه‌ها متناوباً برای تعیین توپ قارچی سینوسی به جای یکدیگر استفاده شده‌اند. این بیماری به عنوان حضور متراکم و غیر تهاجمی قارچ‌ها در حفره سینوس مطرح شده است. استفاده از واژه ماسیتوما به طور کلینیکی صحیح نیست، زیرا ماسیتوما یک تهاجم منطقه‌ای مزمن، به بافت زیر جلدی توسط باکتری‌ها یا قارچ‌هاست که با تشکیل حفره سینوسی، تورم و گرانول همراه است. واژه اسپرژیلوما نیز صحیح نیست، زیرا بیماری همیشه مربوط به نمونه‌های اسپرژیلوسی نیست در نتیجه، واژه توپ قارچی سینوسی به نظر مناسب‌تر است. به دلیل این که گاهی حضور یک توپ قارچی در سینوس اسفنوئید، که به دلیل نزدیکی به مغز به طور بالقوه خطر جدی‌تری از درگیری سینوس بینی را می‌تواند به همراه داشته باشد، ذکر این که کدام سینوس دچار درگیری شده است بسیار حائز اهمیت است.

برای درمان توپ‌های قارچی، نیاز به حذف توده قارچی است اما مواردی از تهاجمات مرگ‌آور اسپرژیلوس در هنگام جراحی سینوس اسفنوئید حاوی توپ قارچی گزارش شده است. در نتیجه، تصمیم‌مدیریت توپ‌های قارچی گرفته شد به این صورت که آیا زمانی که در تصاویر گرفته شده قبل از عمل و یافته‌های در حین عمل نشان‌دهنده یک سینوس حاوی توپ قارچی است، نیازی به بیوسپی مخاط به عنوان سندی برای عدم تهاجم قارچ به مخاط وجود دارد یا خیر؟

با توجه به شرح هریک از این شرایط، تصمیم نهایی بر آن شد که شیوه‌ی توصیفی به این صورت باشد که:

ذکر محل ضایعه + توپ قارچی + قارچ عامل؛ همانند مثال (توپ قارچی سینوس فکی ناشی از اسپرژیلوس فلاوس)

۳) روش‌های تشخیصی مناسب برای (رینو)سینوزیت‌های قارچی چیست؟

• در ابتدا لام مستقیم و کشت نمونه‌های حاصل از جراحی یا بیوسپی برای یافتن هایف قارچی

برای تهیه لام مستقیم از نمونه‌های بالینی تهیه شده از سینوس که به روش‌های مختلف مثل جراحی و یا بیوسپی به دست آمده‌اند. پس از هموژن کردن نمونه‌ها با بافرهای هموژن‌کننده همانند تریپسین و اسپوتولایزین یک لوپ از نمونه را بر روی لام به صورت دوار پخش می‌کنیم. سپس با استفاده از KOH و یا رنگ آمیزی‌های اختصاصی قارچ شناسی همانند گومری متنامین سیلور (GMS) و یا H&E اقدام

به جست و جوی هایف قارچی در زیر میکروسکوپ خواهیم کرد. با توجه به اینکه ارگانسیم‌های شایع در سینوزیت قارچی گونه‌های اسپرژیلوس و زایگومیست‌ها هستند دیدن اشکال موجود در شکل ۱ محتمل است.

برای کشت نمونه‌ها نیز پس از انجام اقدامات اولیه برای آماده سازی نمونه‌ها می‌توان به صورت تام اقدام به کشت نمونه‌ها کرد یعنی یک لوپ از نمونه را بر روی محیط‌های معمول قارچ شناسی مثل SGA، SDA و یا SC به صورت جارویی و یا نشاءکاری متناسب با نوع محیط، کشت داد و یا پس از سانتریفیوژ کردن نمونه‌ها از رسوب آن برای کشت استفاده کرد.



• CT scan و

• رادیوگرافی سینوس‌ها

• تست‌های تشخیصی

• آنتی ژنیک اختصاصی

• برای اسپرژیلوس‌ها همانند

• گالاکتومانان و یا Alt برای

• گونه‌های آلترناریا

• روش‌های پیشرفته تر

همانند استفاده از تست‌های فلئورسنت

کیتین و یا PCR برای شناخت عوامل

اتیولوژیک قارچی

۴) ارگانسیم‌های قارچی شایع

جداشده از سینوزیت‌های قارچی کدامند؟

در اکثریت قریب به اتفاق سینوزیت‌های

قارچی ارگانسیم‌های قارچی که از ضایعات

جدا شده‌اند شامل دو گروه اصلی هستند:

• گونه‌های اسپرژیلوسی:

• *Aspergillus fumigatus*,

• *Aspergillus flavus*

• گونه‌های دیماتاسئوس یا قارچ‌های

سیاه:

• *Alternaria* و *Bipolaris*.

sinus. J Clin Pathol. 8-774:(7)39;1986.

[5]. Mcgill TJ, Simpson G, Healy GB. Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a new clinical entity. The Laryngoscope. 54-748:(5)90;1980.

[6]. Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. CHEST J. 90-788:(6)70;1976.

[7]. Khongkhunthian P, Reichart PA. Aspergillosis of the maxillary sinus as a complication of overfilling root canal material into the sinus: report of two cases. J Endod. 8-476:(7)27;2001.

[8]. Katzenstein A-LA, Sale SR, Greenberger PA. Allergic *Aspergillus* sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 93-89:(1)72;1983.

[9]. Allphin AL, Strauss M, Abdul-Karim FW. Allergic fungal sinusitis: problems in diagnosis and treatment. The Laryngoscope. 20-815:(8)101;1991.

[10]. Manning SC, Schaefer SD, Close LG, Vuitch F. Culture-positive allergic fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Neck Surg. 174:(2)117;1991.

[11]. Bent 3rd JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg. 580:(5)111;1994.

[12]. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 1999 [cited 2013 Nov 4]. p. 84-877. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611648088>

[13]. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. "Eosinophilic fungal rhinosinusitis": a common disorder in Europe? The Laryngoscope. 9-264:(2)113;2003.

[14]. Gowing NFC, Hamlin IM. Tissue reactions to *Aspergillus* in cases of Hodgkin's disease and leukaemia. J Clin Pathol. 413-396:(5)13;1960.

[15]. Romett JL, Newman RK. Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses. The Laryngoscope. 6-764:(7)92;1982.

[16]. Desrosiers MY, Kilty SJ. Treatment alternatives for chronic rhinosinusitis persisting after ESS: what to do when antibiotics, steroids and surgery fail. Rhinology. 3:(1)46;2008.

[17]. Incidence of airborne fungi in Isfahan, Iran. Mycoses 73,1993-36:69.

[18]. Airborne fungi in Isfahan and evaluation of allergenic responses of their extracts in animal model. Jundishapur Journal of Microbiology, 2010); 160-155 :(4)3.

Curvularia, *Drechslera*, *Exserohilum*

البته در برخی منابع فارچهای زیگومیست را هم در سینوزیت های فارچی دخیل دانسته اند که نقشی کم رنگ تر از بقیه ایفا می کنند.

در پایان توصیه می شود که با توجه به سوالات بی شماری که در این مقاله و مقالات مشابه در مورد سینوزیت فارچی مطرح شده است و با مد نظر داشتن اینکه با گسترش بیماران نقص ایمنی این موضوع اهمیت دو چندانی پیدا می کند به کار گیری ابزار دقیق تر تشخیصی در سطح ملکولی و بررسی هایی در سطح وسیع تر جغرافیای برای یافتن عوامل اتیولوژیک دخیل در این بیماری، اپیدمیولوژی و درمان آن بسیار راه گشاست. در این مقاله سعی شد که به طور تقریباً جامعی به بررسی اصطلاحات رایج در بحث سینوزیت فارچی پرداخته شود. امید است که اطلاعات فوق چراغ راهی برای تشخیص دقیق و درمان صحیح و به موقع بیماران باشد.

منابع

[1]. Lund VJ. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. An Otorrinolaringol Mex 1998 [Internet]. 1998 [cited 2013 Nov 4]; Available from: <http://eprints.ucl.ac.uk/33971/>

[2]. Hora JF. Primary aspergillosis of the paranasal sinuses and associated areas. The Laryngoscope. 73-768:(5)75;1965.

[3]. Romett JL, Newman RK. Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses. The Laryngoscope. 6-764:(7)92;1982.

[4]. Lowe J, Bradley J. Cerebral and orbital *Aspergillus* infection due to invasive aspergillosis of ethmoid

