

ترایکوفایتون ایندوتینیا: پاتوزن نوپدید عامل در ماتوفیتوزهای مقاوم در هند و سراسر جهان

● ترجمه: دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D فارغ شناسی پزشکی

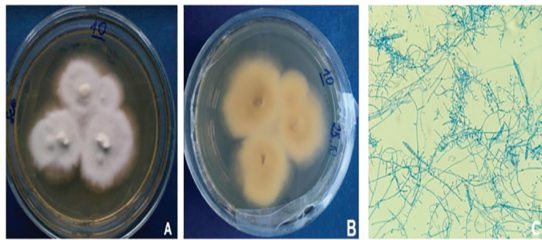
ghahri14@gmail.com



خلاصه

ترایکوفایتون ایندوتینیا (*Trichophyton (T.) indotinea*) یک گونه درماتوفیت تازه شناسایی شده است که به شکل تقریباً اپیدمی در شبه قاره هند یافت شده است. شواهدی مبنی بر گسترش آن از شبه قاره هند به تعدادی از کشورهای جهان وجود دارد. این قارچ با ژنوتیپ VIII در کمپلکس گونه‌های ترایکوفایتون متناگروفایتیس/ترایکوفایتون اینتردیجیتال شناخته می‌شود که در سال ۲۰۱۹ با توالی یابی ناحیه داخلی رونویسی شده (ITS) در DNA ریبوزومی درماتوفیت توصیف شد. اکنون می‌توان بیش از ۱۰ ژنوتیپ در ناحیه ITS از گونه‌های ترایکوفایتون متناگروفایتیس/ترایکوفایتون اینتردیجیتال را شناسایی کرد. ترایکوفایتون ایندوتینیا باعث درماتوفیتوز التهابی و خارش دار و اغلب گسترده می‌شود که کشاله ران، ناحیه گلوئتال، تنه و صورت را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیماران در هر سن و جنس مبتلا می‌گردند. این گونه جدید تا حد زیادی جانشین سایر درماتوفیت‌های رایج قبلی در شبه قاره هند شده است. ترایکوفایتون ایندوتینیا به علت مقاومت ژنتیکی نسبت به تربینافین (عمدتاً در شرایط آزمایشگاهی) به دلیل جهش‌های نقطه‌ای ژن اسکوالن اپوکسیداز، به یک درماتوفیت مشکل‌ساز تبدیل شده است. همچنین مقاومت *in vivo* را در برابر تربینافین نشان می‌دهد. موثرترین دارویی که در حال حاضر برای این درماتوفیتوزهای مقاوم به تربینافین موجود است، بر اساس شواهد معتبر، ایتراکونازول است.

کلمات کلیدی: درماتوفیتوز، کچلی بدن، درماتوفیت، ترایکوفایتون، کچلی کشاله ران



Rf. First detection of *Trichophyton indotinea* causing tinea corporis in Central Vietnam
Thi Minh Chau Ngo, et al., Medical Mycology Case Reports Volume 36, June 2022, Pages 37-41
<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2022.05.004>
<https://www.mycologie-experten.de/pilzgalerie/articles/trichophyton-indotinea.html>
<https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2022.05.004>

تصویر ۱- تصاویر A و B مورفولوژی کلنی‌ها،
تصویر C مورفولوژی میکروسکوپی در محلول
لاکتوفنل کاتن بلو

مقدمه

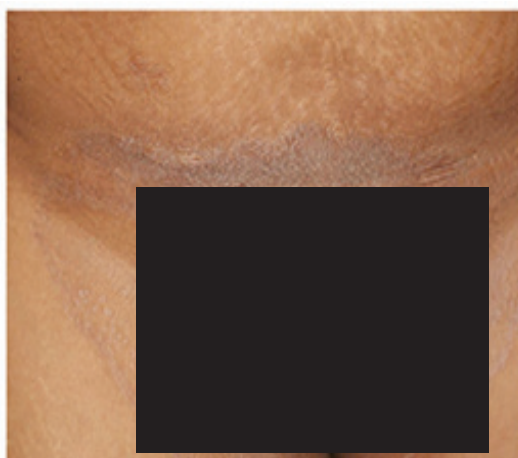
یک اپیدمی در حال پیشرفت درماتوفیتوزیس در هند و سایر کشورهای همسایه در این شبه قاره وجود دارد. این قارچ به طور عمده از فردی به فرد دیگر منتقل شده و اغلب منجر به درماتوفیتوز مقاوم به دارو می‌شود. درماتوفیت عامل، جایگزین ترایکوفایتون روبروم انسان دوست شده است، ترایکوفایتون روبروم درماتوفیت غالب سابق بوده است که نه تنها مسئول بیماری کچلی پا و اونیکومیکوزیس، بلکه همچنین مسئول درماتوفیتوزیس کل بدن در سطح جهان، از جمله هند در چند دهه گذشته به شمار می‌رفته است. قارچ نوپدید ترایکوفایتون



تراشیده شده تأیید کرد. (دکتر باوش دوانی، بیمارستان مراقبت از پوست و چشم درآشتی - مرکز لیزر مراقبت از موی، راجکوت، گجرات، هند)



تصویر ۳- کچلی گسترده یا ژنرالیزه (شبییه اریترودرمی) به دلیل ادغام چندین پلاک بزرگ کچلی بدن در یک مرد سالم (سیستم ایمنی شایسته) در هند. سابقه درمان بیش از یکسال و استفاده از بیش از ۱۰۰ واحد (لوله) کرم‌های ترکیبی با دوز ثابت حاوی کلوبتازول پروبیونات، کلوتریمازول/میکونازول و جنتامایسین/نئومایسین، علاوه بر استفاده نامنظم از داروهای ضد قارچی موضعی و خوراکی



تصویر ۴- کچلی کشاله ران و کچلی تناسلی (ژنیتالیس) در یک بیمار ۲۴ ساله در اثر ترایکوفایتون ایندوتینیا (دکتر لارس کوهلر، متخصص پوست، ماینز، آلمان)

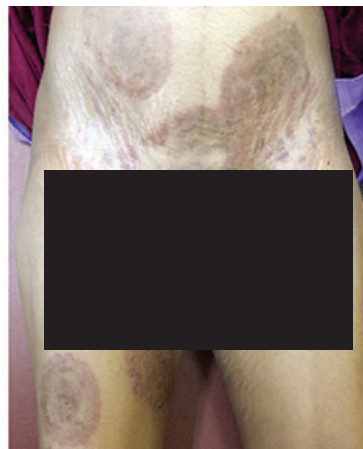
مناگروفایتیس ژنوتیپ VIII که اکنون ترایکوفایتون ایندوتینیا *T. indotineae* نامیده می‌شود - اغلب باعث ایجاد اشکال التهابی و خارش کچلی کشاله ران، کچلی بدن و کچلی صورت می‌شود. در نتیجه پدیده جهانی شدن، این پاتوژن جدید نوپدید در بسیاری از کشورهای خارج از آسیا جدا و گزارش شده است. عفونت‌های ناشی از درماتوفیت‌های عمدتاً مقاوم به ترینافین - که برجسته‌ترین آن‌ها ترایکوفایتون ایندوتینیا هستند - اکنون در سراسر جهان یافت می‌شوند. به نظر می‌رسد ترایکوفایتون ایندوتینیا با حضور چشمگیر در کشورهای از جمله امارات متحده عربی، عمان، بحرین و ایران در حال گسترش به سمت اروپا است. در اروپا، اکثر بیماران غیر هندی مبتلا به کچلی ناشی از این گونه در آلمان گزارش شده است. علاوه بر این، درماتوفیتوزهای ناشی از ترایکوفایتون ایندوتینیا در فرانسه، بلژیک، سوئیس، یونان، دانمارک، چین، استرالیا، کانادا و اخیراً در ویتنام توصیف شده است.



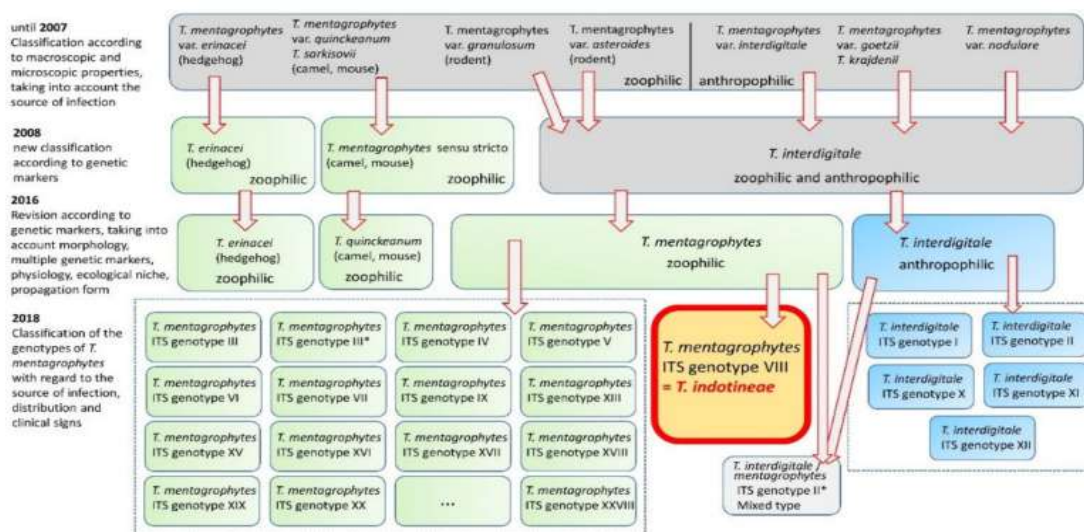
تصویر ۲- کچلی بدن ژنرالیزه

(*Tineacorporis generalisata*) در یک بیمار هندی. پلاک‌های اریتماتو اسکواموس خارش دار در یک منطقه بزرگ همگرا شده و با مرزهای مشخص به پوست سالم اطراف محدود می‌شوند. تشخیص افتراقی شامل پسوریازیس ولگاریس، اگزمای میکروبی یا اگزمای سبورئیک است. عامل بیماری را می‌توان با تشخیص درماتوفیت *Trichophyton mentagrophytes* ژنوتیپ VIII یا *Trichophyton indotineae* از پوسته‌های

استفاده می‌کند. در حالی که پلاک‌ها تا حدی روی تنه از بین رفته‌اند، ضایعات جدید در حال ایجاد هستند، از جمله یک مورد ضایعه شبیه تینا امبریکا تا (*tinea pseudoimbricata*) در ران راست که با دایره‌های متحدالمرکز مشخص می‌شود. برخی از ضایعات "*tinea recidivans*" شواهدی از ظهور جدید حاشیه‌های التهابی فعال در پلاک‌های بهبود یافته کچلی را نشان می‌دهد. جالب‌تر و غیرمعمول‌تر برای یک متخصص پوست غربی، خطوط سفید (*striking striae albae*) چشمگیر و هیپوپیگمانتاسیون تکه‌ای است که هر دو به دلیل استفاده نادرست از FDC های حاوی کلوتنازول پروپیونات، ایتراکونازول و آنتی‌بیوتیک‌های نامعقول برای چندین ماه است.



تصویر ۵- پلاک‌های عود کننده متعدد کچلی بدن و کچلی کشاله ران در یک زن جوان که از همان داروهای ترکیبی ذکر شده برای بیمار در تصویر ۳



نمودار ۱- سیر زمانی و تغییرات در طبقه بندی (تاکسونومی) و نامگذاری تریکوفایتون منتاگروفایتیس و تریکوفایتون اینتردیجیتال. انواع (واریانت های) حیوان دوست و انسان دوست اولیه در طول زمان به گونه‌ها گروه بندی می‌شوند. در گونه‌های جدید، بیش از ده ژنوتیپ مختلف قابل تشخیص است. در این میان تریکوفایتون منتاگروفایتیس ژنوتیپ VIII نشان دهنده یک "تخلخل کلونال" "clonal offshots" بالینی مهم است و اکنون به عنوان گونه مستقل تریکوفایتون ایندوتینیا در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر این، تریکوفایتون اینتردیجیتال (انتروپوفیلیک)، تریکوفایتون منتاگروفایتیس (زوفیلیک)، تریکوفایتون اریناسی (زوفیلیک)، تریکوفایتون کوئین کمانوم (زوفیلیک) و تریکوفایتون بنهامیا (زوفیلیک) وجود دارند.



تغییر پاتوژن از تریکوفایتون روبروم به تریکوفایتون منتاگروفایتیس

مطالعات اپیدمیولوژیک در هند روندی را به سمت افزایش بروز تریکوفایتون منتاگروفایتیس نشان داده است. به طور شگفت انگیزی مشخص شد که تریکوفایتون منتاگروفایتیس شایع ترین درماتوفیت با شیوع ۷۵٫۹ تا ۷۷٫۵٪ است و پس از آن تریکوفایتون روبروم و گاهی اوقات سایر گونه‌های تریکوفایتون قرار دارند. در همان زمان، به موازات ظهور شکل‌های مورفولوژیکی جدید و مقاوم به درمان کچلی در هند، تغییر گونه بیماری‌زا از تریکوفایتون روبروم به تریکوفایتون منتاگروفایتیس ظاهراً رخ داده است. این درماتوفیت در برابر پاتوژن‌هایی که قبلاً در هند یافت می‌شد یعنی به طور عمده تریکوفایتون روبروم غالب است و تا حد زیادی جایگزین آن‌ها به عنوان عامل کچلی کشاله ران، کچلی بدن و کچلی صورت شده است. در تجربه چند مرکزی خودمان در مورد کچلی کشاله ران، کچلی بدن و کچلی صورت در هند، تریکوفایتون منتاگروفایتیس در ۱۳۸ (۹۲٫۶۲٪) از تمام نمونه‌های پوست با کشت مثبت قابل تشخیص بود. با این حال، تریکوفایتون روبروم تنها در ۱۱ نمونه (۷٫۳۸٪) جدا شد. نتایج مشابهی با PCR-ELISA به دست آمد که در آن ۱۶۲ نمونه از ۲۰۱ نمونه (۸۰٫۵۶٪) درماتوفیت مثبت بودند. از این تعداد، ۱۵۱ (۹۳٫۲۱٪) به عنوان تریکوفایتون منتاگروفایتیس و ۱۱ (۶٫۷۹٪) به عنوان تریکوفایتون روبروم شناسایی شدند. هم مطالعات قدیمی و هم جدیدتر از هند هنوز ترکیبی از گونه‌های تریکوفایتون مرتبط با این شیوع را گزارش می‌کنند. این شامل نسبت بیشتری از موارد تریکوفایتون روبروم نسبت به سری ما است. این احتمال وجود دارد که این گزارش‌های دیگر شامل شناسایی نادرست به دلیل شناسایی مورفولوژیکی درماتوفیت‌ها باشد. مطالعات ما بر اساس شناسایی مولکولی با استفاده از توالی‌یابی DNA تمامی سویه‌های درماتوفیت جدا شده بود.

تریکوفایتون منتاگروفایتیس ژنوتیپ VIII تا سال ۲۰۰۷، تریکوفایتون منتاگروفایتیس اساساً یک گونه تعریف شده از نظر مورفولوژیکی بود که شامل

تعداد زیادی زیر گروه یا واریته بود. آن‌ها شامل گونه‌های جانور دوست مانند تریکوفایتون منتاگروفایتیس واریته گرانولوزوم (از جوندگان مانند موش، موش صحرائی، خوکچه هندی، هامستر یا از لاگومورف‌ها، به عنوان مثال خرگوش‌ها)، واریته آستروئیدس (از جوندگان)، واریته اریناسئی (از جوجه تیغی)، و واریته کوئین کیانوم (از شتر و موش)، که از انواع انسان دوست مانند تریکوفایتون منتاگروفایتیس واریته اینتردیجیتال، واریته گوئتری (goetzii) مترادف T. krajdinii و واریته ندولار تمیز داده می‌شوند. اولین تجدید نظر در تاکسونومی و طبقه بندی درماتوفیت‌ها در سال ۲۰۰۸ شامل ویژگی‌های ژنتیکی و ساده سازی نامگذاری شد. تریکوفایتون منتاگروفایتیس واریته گرانولوزوم، واریته آستروئیدس، واریته اینتردیجیتال، واریته گوئتری و واریته ندولار که در نشانگر ژنتیکی مورد استفاده (ناحیه ITS) هیچ یا تنها یک پلی مورفیسم را نشان داد، به گونه تریکوفایتون اینتردیجیتال اختصاص داده شدند. تفاوت‌های مربوط به آشیانه اکولوژیکی نادیده گرفته شده است. از سوی دیگر تریکوفایتون منتاگروفایتیس (sensu stricto)، از سال ۲۰۰۸ به بعد فقط شامل واریته کوئین کیانوم سابق بود. (که قبلاً با نام *Trichophyton sarkisovii* Ivanova & Polyakov نیز شناخته می‌شد). تریکوفایتون اریناسئی نیز بر اساس نتایج به عنوان یک گونه جداگانه طبقه بندی شد. نامگذاری درماتوفیت‌ها بار دیگر در سال ۲۰۱۷، بر اساس تحقیقات فزبندی شده متعدد و گسترده (مورفولوژی، نشانگرهای ژنتیکی متعدد، فیزیولوژی، آشیانه اکولوژیکی، شکل و نحوه تکثیر) و به ویژه از طریق استفاده از چندین نشانگر ژنتیکی، که جدایی استرین‌های حیوان دوست و انسان دوست در گونه تریکوفایتون اینتردیجیتال را نشان داد، مورد تجدید نظر قرار گرفت. علاوه بر این، طبقه بندی در سطح جنس نیز روشن شد. این گروه از درماتوفیت‌ها در حال حاضر به هفت جنس مجزا و حداقل ۵۶ گونه قدیمی و جدید تقسیم می‌شوند. ناحیه ITS از rDNA خود را به عنوان معیار تعیین کننده برای شناسایی تثبیت کرده است و پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی برای طبقه بندی در سطح گونه بسیار مهم هستند.



از سال ۲۰۱۷، چهار گونه، ترایکوفایتون اینتردیجیتال انسان دوست و ترایکوفایتون منتاگروفایتیس حیوان دوست، ترایکوفایتون اریناسئی و ترایکوفایتون کوئین کیانوم، از واریته های قبلی ذکر شده در بالا تکامل یافته‌اند. شناسایی انواع (واریته ها) و گونه‌ها تنها بر اساس ویژگی‌های مورفولوژیکی همیشه دشوار بوده است. گنجاندن ویژگی‌های اکولوژیکی و فیزیولوژیکی برای شناسایی آن‌ها ضروری به نظر می‌رسد. خوشبختانه، با روش‌های مولکولی، مانند روش‌های مبتنی بر PCR، اکنون ابزاری در دست داریم که امکان تمایز واضح را فراهم می‌کند. توالی یابی ناحیه فضای باز رونویسی شده داخلی (ITS) اسیدریبونوکلیک ریپوزومی همچنین درماتوفیت جدید را که برای اولین بار در هند جدا شده بود، به عنوان ژنوتیپ VIII از ترایکوفایتون منتاگروفایتیس شناسایی کرد.

□ ژنوتیپ‌ها در کمپلکس گونه‌های ترایکوفایتون منتاگروفایتیس/ترایکوفایتون اینتردیجیتال (TMTISC)

ژنوتیپ VIII ترایکوفایتون منتاگروفایتیس یکی از بیش از ده ژنوتیپ شناخته شده در کمپلکس ترایکوفایتون منتاگروفایتیس/ترایکوفایتون اینتردیجیتال است. ژنوتیپ‌های I تا IV گونه‌های قبلی ترایکوفایتون اینتردیجیتال در سال ۲۰۱۰ توسط هایدمن و همکاران شناسایی و توصیف شدند. ژنوتیپ‌های I و II هنوز متعلق به گونه‌های انسان دوست ترایکوفایتون اینتردیجیتال هستند، در حالی که ژنوتیپ‌های III و IV حیوان دوست بودند. گونه‌های حیوان دوست کمپلکس ترایکوفایتون منتاگروفایتیس در حال حاضر شامل ۱۱ ژنوتیپ است. علاوه بر ژنوتیپ VIII (ناحیه ITS) که برای اولین بار در هند توصیف شد، سایر ژنوتیپ‌های کمپلکس ترایکوفایتون منتاگروفایتیس عبارت هستند از: III، III*، IV، V، VII، IX، XXV، XXVI، XXVII و XXVIII. علاوه بر این، یک ژنوتیپ به اصطلاح میانی (II*) ترایکوفایتون اینتردیجیتال به طور مکرر جدا می‌شود. ژنوتیپ II* از نظر فیلوژنتیکی

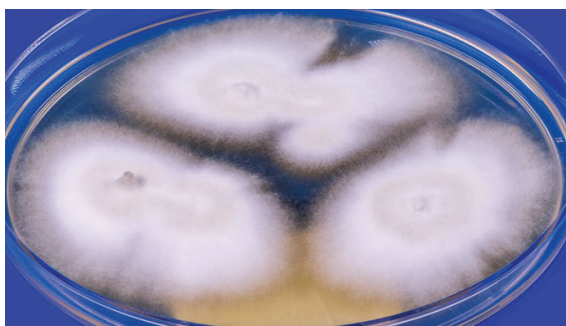
به دسته سویه‌های انسان دوست تعلق دارد، اما رفتار انتقالی نوع حیوان دوست را نشان می‌دهد. پانزده ژنوتیپ دیگر در کمپلکس ترایکوفایتون منتاگروفایتیس/ترایکوفایتون اینتردیجیتال در سال ۲۰۱۹ توصیف شد. این‌ها شامل سه ژنوتیپ ناحیه ITS (X، XI، XII)، در ترایکوفایتون اینتردیجیتال است. ۱۲ ژنوتیپ XIII تا XXIV دیگر در خوشه (کلاستر) ترایکوفایتون منتاگروفایتیس در ایران توصیف شده است. به نظر می‌رسد تحقیقات بیشتر، مانند تایپ توالی چند لوکوسی (MLST)، آنالیز ریز ماهواره‌ای (microsatellite) همراه با داده‌های اپیدمیولوژیک و آزمایش تعیین حساسیت ضد قارچی (AFST)، برای توصیف انبوه ژنوتیپ‌ها در این کمپلکس گونه‌ای مهم است.

□ ترایکوفایتون منتاگروفایتیس ژنوتیپ VIII یا ترایکوفایتون ایندوتینیا؟

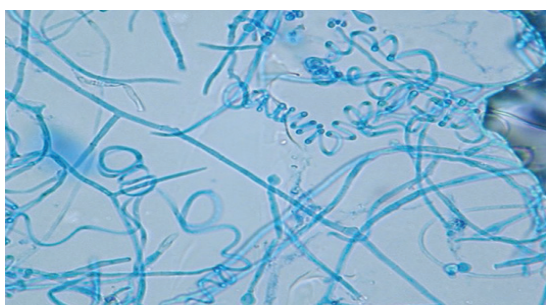
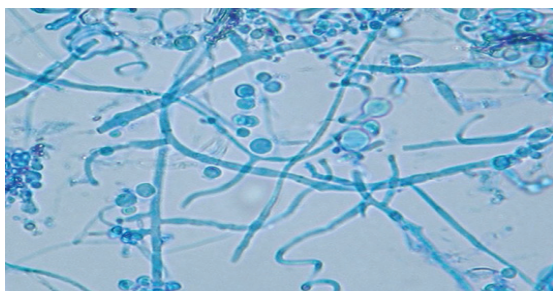
ژنوتیپ ۸ ترایکوفایتون منتاگروفایتیس شناسایی شده توسط Nenoff و همکاران را می‌توان به‌طور خلاصه به‌عنوان «یک قربانی مربوط به طبقه‌بندی و نام‌گذاری در حال تغییر و مکرر درماتوفیت‌ها» در نظر گرفت. این ژنوتیپ جدید توصیف شده از ترایکوفایتون منتاگروفایتیس به طور قابل درک باعث سردرگمی شد زیرا قبلاً به ترایکوفایتون اینتردیجیتال اختصاص داده شده بود. اولین سویه‌های دهلی، که در آن‌ها گروه بندی بر اساس شناسایی مولکولی با استفاده از توالی یابی ناحیه ITS rDNA قارچی بود، به عنوان ترایکوفایتون اینتردیجیتال نامیده شد. این به این دلیل بود که توالی یابی به توالی‌های مقایسه‌ای اشاره داشت که در پایگاه داده مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی NCBI در بتسدا، مریلند، ایالات متحده آمریکا ذخیره شده بود، که به طور مداوم همه سویه‌ها موجود در مجموعه گونه‌ای ترایکوفایتون منتاگروفایتیس/ترایکوفایتون اینتردیجیتال را تا سال ۲۰۱۶ به عنوان ترایکوفایتون اینتردیجیتال طبقه بندی می‌کرد. تنها در نسخه اصلاح شده طبقه بندی در سال ۲۰۱۷ بود که بین دو گونه



مناگروفایتیس) مطرح شده است.



تصویر ۶- ترایکوفایتون ایندوتینیا در محیط
سابورو سیکلوهاگزامید آگار (مایکوبیوتیک آگار)



تصویر ۷- مورفولوژی میکروسکوپی ترایکوفایتون
ایندوتینیا رنگ آمیزی لاکتوفنل کاتن بلو

مختلف ترایکوفایتون مناگروفایتیس (حیوان دوست) و
ترایکوفایتون اینتردیجیتال (انسان دوست) تمایز قائل شد.

ترایکوفایتون ایندوتینیا، یک گونه جدید در ماتوفیت

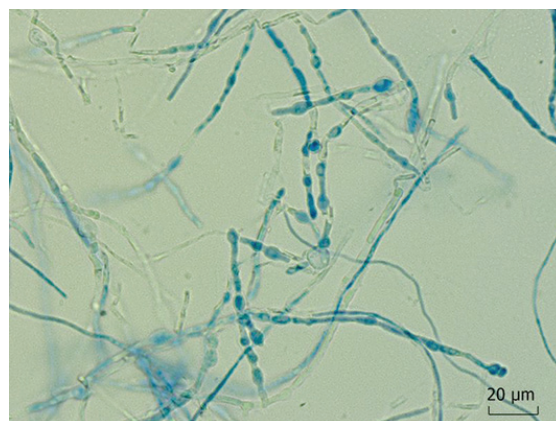
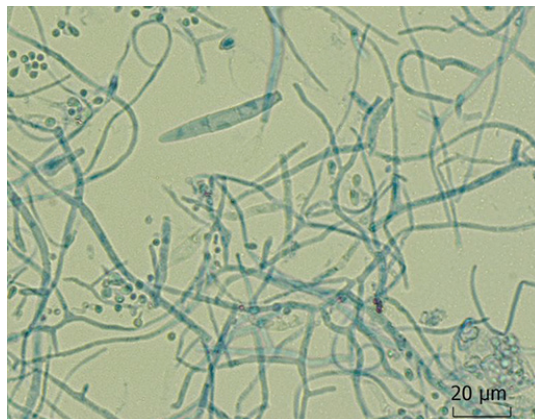
نام فعلی ژنوتیپ ۸ ترایکوفایتون مناگروفایتیس نیز اخیراً
تغییر کرده است. طبق طبقه بندی جدید در ماتوفیت‌ها،
ژنوتیپ ۸ ترایکوفایتون مناگروفایتیس اکنون به عنوان
ترایکوفایتون ایندوتینیا طبقه بندی می‌شود (نمودار ۱).
ژنوتیپ‌های متعدد در یک مجموعه (کمپلکس) از گونه‌ها،
همانطور که در کمپلکس ترایکوفایتون مناگروفایتیس/
ترایکوفایتون اینتردیجیتال دیده می‌شود، همچنین به
عنوان گونه‌های مبهم و ناآشکار یا خواهر و برادر مولکولی
نامیده می‌شود. پیشنهاد شده است که تنها در صورتی
منطقی است که چنین ژنوتیپ‌هایی را به عنوان گونه‌های
مستقل توصیف کنیم که تفاوت‌های مورفولوژیکی قابل
توجهی داشته باشند که دارای اهمیت بالینی باشند (به
عنوان مثال، افزایش بیماری زایی، تغییر مخزن، مسری
بودن و احتمالاً مقاومت به داروهای ضد قارچی). از آنجایی
که این مورد برای اکثر ژنوتیپ‌ها صادق نیست، پیشنهاد
شده است که آن‌ها را به عنوان "انشعاب‌های کلونال"
(clonal offshoots) صرف معرفی کنیم. ترایکوفایتون
ایندوتینیا از نظر مورفولوژیکی (تصاویر شماره ۱، ۶، ۷ و
۸) از ترایکوفایتون مناگروفایتیس قابل تشخیص نیست،
اما الگوی انتقال انسان دوست به جای ژئوفیل و سطح
بالایی از مقاومت به تربینافین را نشان می‌دهد. افزایش
حدت بیماری‌زایی آن، توسط افرادی که اغلب این موارد
را درمان می‌کنند مشاهده شده است و نیاز به مطالعه و
تأیید بیشتر دارد. توالی‌هایی از آنچه که به عنوان ژنوتیپ
۸ ترایکوفایتون مناگروفایتیس یا ترایکوفایتون ایندوتینیا
شناخته شد برای اولین بار در پایگاه داده NCBI در سال
۲۰۰۸ ثبت شد. یکی از این توالی‌ها در ژاپن ثبت شده
است که در آن زمان هنوز تحت عنوان گونه آرترودرما
بنهامیا (*Arthroderma benhamiae*) در نظر گرفته
شده بود. سویه یا توالی دیگری از استرالیا منشأ گرفته
و همچنین به عنوان آرترودرما بنهامیا (ترایکوفایتون



یک نوزاد مبتلا به کچلی بدن (*tinea corporis*) از بحرین و اعضای متعدد خانواده‌اش، یک زن آلمانی و همسرش از عربستان سعودی و از یک لیبیایی به همسر و فرزندشان ثبت شد. عفونت‌های حیوانی یا منابع عفونت تنها در شش مورد (لهستان، مصر و هند) ثبت شده است. به اصطلاح "انترپوزاسیون" (*anthropozation*) اجباری این گونه از طریق سازگاری با میزبان، یعنی دورشدن از حیوانات و تمایل به سمت انسان، نیز طرح شده است. تریکوفایتون ایندوتینیا به وضوح و به خوبی با محیط روی اپیدرم انسان سازگار شده است و همچنین به راحتی مستقیماً از طریق تماس فیزیکی به افراد دیگر منتقل می‌شود. با این حال، انتقال غیرمستقیم از طریق سطوح بی جان در محیط مانند حمام و دستشویی و همچنین از طریق رختخواب و ملحفه‌های آلوده دیده می‌شود.

□ مقاومت به تربینافین در تریکوفایتون ایندوتینیا

مقاومت تریکوفایتون ایندوتینیا نسبت به تربینافین در ابتدا از نظر بالینی با این واقعیت مشاهده شد که عفونت درماتوفیتوز به درمان پاسخ نمی‌دهد و علیرغم درمان ضد قارچ خوراکی کافی بدتر می‌شود. این ممکن است به دلیل مقاومت آزمایشگاهی یا حداقل کاهش حساسیت آزمایشگاهی درماتوفیت‌های مربوطه باشد. شکست درمان تربینافین، با این حال، در درجه اول بر روی گونه‌های هندی تریکوفایتون ایندوتینیا تاثیر می‌گذارد. نمی‌توان به درستی زمان تقریبی جهش (های) را که به ظهور تریکوفایتون ایندوتینیا انجامید، تخمین زد. در سال ۲۰۱۷، اولین گزارش‌ها از مقاومت آزمایشگاهی به تربینافین در هند ظاهر شد. در یک مطالعه چند مرکزی در هند، تا ۷۶٪ از جدایه‌های این گونه و حداقل ۵۷٫۱٪ از جدایه‌های تریکوفایتون روبروم مورد بررسی، در شرایط آزمایشگاهی به تربینافین مقاوم بودند. کاملاً واضح است که تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به درماتوفیتوزهای ناشی از تریکوفایتون ایندوتینیا دیگر به درمان موضعی یا خوراکی با این آلیامین پاسخ رضایت بخشی نمی‌دهند. وضعیت مشابهی از دوره‌های مقاوم به درمان کچلی کشاله ران و



تصویر ۸- مورفولوژی میکروسکوپی تریکوفایتون ایندوتینیا رنگ آمیزی لاکتوفنل کاتن بلو

□ منابع عفونت و راه‌های انتقال تریکوفایتون ایندوتینیا

بر اساس دانش فعلی، تریکوفایتون ایندوتینیا عمدتاً از فردی به فرد دیگر منتقل می‌شود. گسترش عفونت تریکوفایتون ایندوتینیا به عنوان یک مورد خانوادگی در ایران ثبت شده است. هیچ یک از اعضای خانواده مبتلا سابقه سفر به هند را نداشتند و در حال حاضر آلودگی به این گونه در بسیاری از استان‌های ایران شناسایی شده است. با این حال، در آلمان، انتقال درون خانوادگی در حداقل یک زوج ساکن آلمان، که منشأ آن از عراق بود، نشان داده شد. انتقال تریکوفایتون ایندوتینیا در آلمان در



کچلی بدن ناشی از ترایکوفایتون ایندوتینیا در حال حاضر مشاهده شده است و همچنین باید در آینده در کشورهایمانند آلمان و سایر کشورهای اروپایی و مناطق دیگر انتظار داشت. چالش در شناسایی دقیق گونه ایزوله با استفاده از روش‌های مولکولی یا تست حساسیت به تربینافین، یا با روش‌های ساده (حساسیت در ژل) یا بهتر از این، با آزمایش میکرو رقیق سازی استاندارد (طبق روش پیشنهاد شده کمیته اروپایی تست حساسیت ضد میکروبی) است، همراه با آنالیز جهش ژن اسکوالن اپوکسیداز با استفاده از توالی‌یابی در نهایت، پیامد درمان موضعی و خوراکی مناسب از اهمیت بالایی برخوردار است.

استفاده نابجا از گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی و ظهور ترایکوفایتون ایندوتینیا

به نظر می‌رسد یک ارتباط زمانی غیرقابل تردید بین استفاده از کرم‌های اختصاصی حاوی استروئیدهای موضعی و عوامل ضد قارچی/ضد باکتریایی با این وقوع نسبتاً ناگهانی درماتوفیتوزهای گسترده مزمن مقاوم و مقاوم به درمان وجود دارد. این کرم‌ها در مواقعی حاوی چهار عامل ضد میکروبی مختلف هستند که سه عامل آن معمولی است. این‌ها شامل عوامل ضد قارچی (مانند میکونازول، کلوتریمازول، کتوکونازول، تربینافین)، آنتی بیوتیک‌ها (جنتامایسین، افلوکساسین، نئومایسین سولفات، اورنیدازول) و / یا ضد عفونی کننده‌ها (کلیو کینول، کلرهگزیدین) می‌شوند.

ناخوشایندترین واقعت گنجاندن کلوبتازول پروپیونات فوق قوی است، یک گلوکوکورتیکوئید موضعی کلاس IV طبق طبقه بندی Niedner. از نظر دارویی به عنوان "ترکیبات با دوز ثابت" نامیده می‌شود که معمولاً به عنوان کرم‌های ترکیبی یا کرم‌های کوکتل شناخته می‌شوند. کورتیکواستروئیدهای موضعی جایگزین در کرم‌ها عبارتند از بکلومتازون دی پروپیونات، بتامتازون والرات (کلاس III آستروئید موضعی) و مومتازون. بکلومتازون پس از مخالفت شدیدی که توسط انجمن متخصصان پوست، و نورولوژیست‌ها و جذام شناسان هند علیه استفاده از کلوبتازول پروپیونات در چنین آماده سازی‌های اختصاصی به دلیل فقدان منطق و خطر بالقوه آسیب جدی به پوست و

جذب سیستمیک مطرح شد، شهرت پیدا کرد. شرکت‌های داروسازی از نظر استراتژیک قیمت این فرآورده‌ها را بسیار پایین‌تر از عوامل ضد قارچی، به ویژه داروهای جدیدتر می‌کنند، که داروهای دوزاژ ثابت را به گزینه‌ای محبوب برای استفاده تبدیل می‌کند. این کرم‌ها بدون نسخه پزشک در دسترس هستند، بدون نسخه فروخته می‌شوند و اغلب توسط داروسازان توصیه می‌شوند. پیامدهای پزشکی استفاده طولانی مدت بدون نظارت از گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی، به ویژه کلوبتازول پروپیونات، به اندازه کافی در میان بیماران، داروسازان و پزشکان عمومی در هند شناخته شده نیست. مایه خوشحالی است که بیشتر متخصصان پوست هندی و همچنین پزشکان عمومی نسبت به استفاده کنترل نشده از کلوبتازول و سایر ترکیبات گلوکوکورتیکوئیدی انتقاد می‌کنند. بر علیه استفاده غیرمنطقی از داروهای با دوزاژ ثابت حمایتی وجود دارد و نمایندگی‌های منظمی به مقامات نظارتی دارو و صنعت داروسازی هند انجام می‌شود که توصیه می‌کنند چنین داروهای غیرمنطقی را ممنوع کنند یا آن‌ها را فقط با نسخه بفروشند.

کرم‌های ترکیبی استروئیدی مانند آن‌هایی که در هند یافت می‌شوند در بسیاری از کشورهای جهان، به عنوان مثال، در قاره آفریقا و در کشورهای عربی در دسترس هستند. در برخی از کشورها، به عنوان مثال، در آلمان و سایر کشورهای اروپایی، طبق قانون امکان تهیه این موارد بدون نسخه وجود ندارد، اما این کشورها استثنا هستند.

استفاده طولانی مدت بدون نظارت از "داروهای دوزاژ ثابت" حاوی کلوبتازول و آنتی بیوتیک‌ها/آنتی فونگال‌ها در طول هفته‌ها و ماه‌ها توجه فزاینده‌ای را به خود جلب کرده است. جذب پوستی آن‌ها منجر به اثرات سیستمیک می‌شود که اغلب منجر به سندرم کوشینگ یا تروژنیک می‌شود. نشانه خیلی پیشین‌تر سوء استفاده یا استفاده نابجا از آستروئید، کچلی اصلاح شده با آستروئید (steroid-modified tinea) است، اصطلاحی که آن را به اصطلاح 'tinea incognita' که نسبتاً کم استفاده می‌گردد ترجیح داده می‌شود، زیرا مورفولوژی ضایعات اغلب بدون اینکه غیرقابل تشخیص باشد تغییر می‌کند. کچلی دو



لبه، ضایعاتی که دارای لبه‌های ضخیم هستند، ضایعات پوسچولار و ضایعات حلقوی چندگانه به هم پیوسته به اندازه‌های مختلف نشانه‌های گویای سوء مصرف موضعی آستروئید هستند.

یک شکل مورفولوژیکی خاص اما نه چندان رایج درماتوفیتوز اصلاح شده با آستروئید که اغلب به دلیل استفاده نادرست یا نابجا به وجود می‌آید، تینا سودوامبریکاتا است. بر خلاف تینا امبریکاتا ناشی از تریکوفایتون کانسنتریکوم، بومی فیلیپین و اندونزی، تینا سودوامبریکاتا در اثر استفاده نادرست موضعی آستروئید پدید می‌آید، گزارش‌های نادری از وقوع آن در بیماران سرکوب شده سیستم ایمنی به دلیل پیوند عضو یا سرطان پیشرفته وجود دارد. از نظر مورفولوژیکی، هر دو تینا امبریکاتا و تینا سودوامبریکاتا با ظاهر حلقه‌های اریتماتوز متحدالمرکز تقریباً مشابه یکدیگر هستند. اگرچه تینا سودوامبریکاتا نیز در عفونت‌های ناشی از تریکوفایتون تونسونس توصیف شده است، اما به طور منظم، اگر نه به طور معمول، در بیماران درماتوفیتوز ناشی از تریکوفایتون ایندوتینیا در هند و کشورهای دیگر دیده می‌شود. درماتوفیتوز ناشی از تریکوفایتون ایندوتینیا اغلب به صورت کچلی کشاله ران، کچلی بدن یا کچلی تناسلی، گاهی اوقات به صورت همزمان، به صورت ضایعات پوسته پوسته التهابی یا هیپرپیگمانته و شدیداً خارش دار شروع می‌شود. گاهی اوقات ضایعات به سختی به عنوان درماتوفیتوز شناخته می‌شوند، اما در نهایت ضایعات در کشاله ران به صورت مستقیم به نواحی خلفی گلوئیتال و به تنه و اندام‌ها گسترش می‌یابند که منجر به ضایعات بزرگ می‌شود (تصاویر شماره ۳ و ۵). جالب توجه است که کچلی صورت (*tinea faciei*) در عفونت‌های ناشی از تریکوفایتون ایندوتینیا بسیار شایع‌تر شده است. عواقب رایج استفاده نادرست از آستروئیدهای موضعی قوی شامل استریا روبرا، استریا آلبا (*striae albae*)، هیپوپیگمانتاسیون، تلاترکتازی، نازک شدن پوست و کچلی گسترده است. استریا همچنین می‌تواند زخم ایجاد کند یا ادماتوز به نظر برسد.

این حدس و گمان است که تا چه حد گلوکوکورتیکوئیدهای موضعی و آنتی بیوتیک‌ها یا آنتی فونگال‌ها به طور مستقیم یا غیرمستقیم باعث ایجاد درماتوفیتوزهای مقاوم به درمان

و به ویژه سازگاری با تریکوفایتون ایندوتینیا شده‌اند. تغییر قابل توجهی در میکروبیوم پوست و سیستم ایمنی موضعی قابل تصور است. عوامل خطر مهم برای درماتوفیتوزهای راجعه، علاوه بر کاربرد موضعی آستروئید، عدم شستشوی منظم لباس‌ها، لباس‌های زیر تنگ، سابقه خانوادگی مثبت کچلی و استفاده مشترک از حوله و ملحفه است. ویژگی‌های ایمنی بیماران مبتلا به درماتوفیتوز مزمن شامل کاهش اینترفرون گاما، کاهش سلول‌های Th1، IL-17، و سلول‌های Th17 و اختلال در واکنش ایمنی (از دید حساسیت تاخیری) در تست داخل پوستی است.

این واکنش‌های ایمنی ضعیف یا کاهش یافته قبلاً با سایر اشکال درماتوفیتوز انسانی در مقایسه با مدل‌های عفونت ثبت و گزارش شده‌اند. در حال حاضر، هیچ ویژگی منحصر به فردی از پاسخ ایمنی نسبت به تریکوفایتون ایندوتینیا وجود ندارد. پاسخ ایمونولوژیک شبیه به آنچه در سایر درماتوفیت‌ها مانند تریکوفایتون روبروم رخ می‌دهد می‌باشد.

□ درمان درماتوفیتوزهای ناشی از تریکوفایتون ایندوتینیا

همانطور که قبلاً ذکر شد، تعداد قابل توجهی از درماتوفیتوزهای مزمن عود کننده هیچ پاسخی به تربینافین موضعی و خوراکی نشان نمی‌دهند. تریکوفایتون ایندوتینیا عمدتاً به تربینافین در شرایط آزمایشگاهی مقاوم است. این مربوط به تشخیص یک یا چند جهش نقطه‌ای با جایگزینی اسید آمینه در موقعیت L393F یا F397L ژن اسکوالن اپوکسیداز است. داروی انتخابی برای درمان درماتوفیتوز ناشی از این پاتوژن ایتراکونازول است. دوز ۱۰۰ میلی گرم ایتراکونازول دو بار در روز به مدت ۴ تا ۸ هفته و در برخی افراد حتی تا ۱۲ هفته می‌باشد. اخیراً، ایتراکونازول ساخته شده با فناوری دسترسی زیستی فوق العاده (*super bioavailability*) به صورت ۵۰ میلی گرم دو بار در روز، برای مدت زمان مشابه ایتراکونازول معمولی، مؤثر است. داروهای دیگر مانند فلوکونازول و گریزئوفلووین نیز افزایش حداقل غلظت مهارتی (MIC) را در برابر تریکوفایتون ایندوتینیا نشان می‌دهند. سویه‌های به دست



نتیجه گیری

تغییر اپیدمیولوژیک نسبتاً ناگهانی از تریکوفایتون روبروم به تریکوفایتون ایندوتینیا باعث ایجاد وضعیتی اپیدمی مانند در کشورهای شبه قاره هند، به ویژه هند و کشورهای همسایه مانند امارات، عمان، ایران و غیره شده است و اکنون در حال گسترش به اروپا، نه تنها به عنوان یک بیماری آزار دهنده، بلکه به دلیل تعداد افراد مبتلا و گرفتاری‌های ناشی از آن، به یک موضوع بهداشت عمومی تبدیل شده است. مطالعات مبتنی بر جمعیت از شبه قاره هند برای درک بهتر این بیماری مورد نیاز است. تشخیص مولکولی تریکوفایتون ایندوتینیا یک ضرورت است اما برای اکثریت قریب به اتفاق مراکز، از جمله بیمارستان‌های آموزشی بزرگ، به آسانی در دسترس نیست. کیفیت داروهای ضد قارچ، به ویژه ایتراکونازول، باید به شدت بررسی شود و در نهایت، اجرای دقیق قوانین حامی داروهای تجویز شده با نسخه، جلوگیری از فروش بدون نسخه داروهای ضد قارچ و ممنوعیت شدید ساخت و فروش "داروهای با دوز ثابت" حاوی عوامل ضد قارچی و استروئیدهای موضعی قوی، به ویژه کلوتنازول پروپیونات، اقداماتی هستند که نیاز به توجه جدی دارند. گفتگوهای منظم با سیاست‌گذاران و بوروکرات‌های دخیل در وزارت‌های بهداشت باید تشویق به عمل شود و برنامه‌هایی که با همکاری آن‌ها انجام می‌شود باید در اسرع وقت برای مهار این تهدید که چندین کشور را فرا گرفته و ممکن است به مناطقی که تاکنون تحت تأثیر قرار نگرفته است گسترش یابد، اجرا شود.

آمده از مراکز متعدد از سراسر هند افزایش MIC مربوط به عدم پاسخ بالینی به فلوکونازول و گریزوفلوپین را در موارد کچلی بدن و کچلی کشاله ران ناشی از تریکوفایتون ایندوتینیا نشان دادند. مطالعه سینگ و همکاران از دانشگاه هندو بنارس، نه تنها اثربخشی محدودی از فلوکونازول خوراکی، گریزوفلوپین و تربینافین را در اپیدمی فعلی درماتوفیتوزیس در هند، بلکه در مورد ایتراکونازول نیز نشان داده است. این کارآزمایی عملی تصادفی‌سازی شده نشان داد که در چهار هفته، همه داروها به طور مشابه بی‌اثر بودند و میزان درمان آن ۸ درصد یا کمتر بود. با این حال، در هفته هشتم، تعداد بیماران درمان شده برای فلوکونازول (۴۲٪) بیست و یک نفر، برای گریزوفلوپین (۱۴٪) هفت نفر، برای ایتراکونازول (۶۶٪) سی و سه نفر و برای تربینافین (۲۸٪) چهارده نفر بودند که نشان دهنده برتری ایتراکونازول نسبت به فلوکونازول، گریزوفلوپین و تربینافین بوده است.

اخیراً کاهش حساسیت در شرایط آزمایشگاهی سویه‌های جدا شده در آلمان به ایتراکونازول گزارش شده است. ترکیب درمان خوراکی با ضد قارچ‌های موضعی همیشه توصیه می‌شود زیرا به صورت هم افزایی عمل می‌کند. آزول‌هایی مانند کلوتریمازول، میکونازول، لولیکونازول، سرتاکونازول، بیفونازول و ابرکونازول، علاوه بر سیکلوپیروکس و آمورولفین، در چندین کشور از جمله هند در دسترس هستند. گزارش شده است که ضد قارچ موضعی جدیدتر آزول، لولیکونازول (موجود در ژاپن و هند، اما در آلمان و اروپا به بازار عرضه نمی‌شود)، فعالیت *in vitro* برتر در برابر درماتوفیت‌های زئوفیل و انسان دوست و به ویژه در برابر تریکوفایتون ایندوتینیا در هند دارد.

References:

- 1- SilkeUhrhlaß, Shyam B. Verma, Yvonne Gräser, Ali Rezaei-Matehkolaei, Maryam Hatami, Martin Schaller, and Pietro Nenoff
- 2- Trichophytonindotinea—An Emerging Pathogen Causing Recalcitrant Dermatophytoses in India and Worldwide—A Multidimensional Perspective. *J Fungi (Basel)*. 2022 Jul; 8(7): 757.
- 3- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9323571/>
Original article: SilkeUhrhlaß, Shyam B. Verma, Yvonne Gräser, Ali Rezaei-Matehkolaei, Maryam Hatami, Martin Schaller, and Pietro Nenoff., Trichophytonindotinea—An Emerging Pathogen Causing Recalcitrant Dermatophytoses in India and Worldwide—A Multidimensional Perspective., *J Fungi (Basel)*. 2022 Jul; 8(7): 757.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9323571/>

