بخش دوم

عفونت‌های قارچی در بیمار مبتلا به نقص ایمنی



● ترجمه و تنظیم: دکتر محمد قهری
دکتـــرای علـــوم آزمایشـــگاهی، Ph.D
قارچ شناسی پزشکی
ghahri14@gmail.com

❑ خلاصه

سیســـتم ایمنی ذاتی و ایمنی تطبیقی مقاومت در برابر قارچ فرصت طلب کاندیدا را تنظیم می‌کنند تا از پیشـــرفت کلونیزاســـیون مخاطی ساده به ســـمت عفونت علامت دار جلوگیـــری کند. در اینجـــا نوتروفیل ها و فاگوســـیت‌های تـــک هســـته‌ای ســـلول‌های مؤثر هســـتند، امـــا حضور سلول‌های T دســـت نخورده برای فعالیت مؤثر ضد قارچی فاگوســـیت ها حیاتی اســـت. TH1 مکانیســـم محافظتی دفاعی در نظر گرفته می‌شـــود و IFN-g سیتوکین کلیدی در مقاومت به گونه‌های کاندیدا اســـت. مهم‌ترین تظاهرات کاندیدیازیس شامل کاندیدیازیس حاد منتشر، کاندیدیازیس منتشر مزمن، کاندیدیازیس مخاطی، کاندیدیازیس پوستی مخاطی مزمن و کاندیدیازیس ولوواژینال می‌باشد.

ایمنی با واسطه سلولی برای محافظت در برابر عفونت‌های کریپتوکوک بســـیار مهم اســـت زیرا کمبود ســـلول‌های T شایع‌ترین عامل خطر مرتبط با کریپتوکوکوزیس است.

کریپتوکوکوس نئوفورمنس از طریق دستگاه تنفسی وارد بدن می‌شود و میزبان طبیعی در طول عفونت خود محدود شـــونده و بدون علامت در برابر آن ایمنـــی ایجاد می‌کند. کپســـول و ملانین کریپتوکوکوس نئوفرمنس پاسخ ایمنی را کاهش می‌دهند و کریپتوکوکوس نئوفرمنس کپسول دار بیشتر از انواع بدون کپســـول در برابر فاگوسیتوز محافظت می‌شود.

عفونت‌های تهاجمی‌تر و منتشـــر ناشی از اسپوروتریکس شنکئی و عوامل کروموما‌یکوزیس در بیماران مبتلا به ایدز یا کسانی که درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی دریافت می‌کنند رخ می‌دهد.

هیستوپلاسما کپسولاتوم، بلاستومایسس درماتیتیدیس، کوکســـیدیوئیدس ایمیتیـــس و پاراکوکســـیدیوئیدس برازیلینســـیس موجب عفونت‌های اندمیک می‌شـــوند که می‌تواند در بیماران مبتلا به نقص در ایمنی با واسطه سلولی تهدید کننده زندگی باشند. ایجاد عفونت از طریق استنشاق قارچ‌هـــای موجود در هوا (هوا- برد) اســـت، اگر چه عفونت پاراکوکســـیدیوئیدس برازیلینسیس معمولاً از طریق تلقیح پوستی ایجاد می‌شود.

شرایط موضعی پوســـتی (گرما، رطوبت و انسداد) عوامل مهمـــی در ایجـــاد درماتوفیتوزیس هســـتند. بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت یا درمان ســـرکوب کننده سیســـتم ایمنـــی و بیماری‌های عروق محیطی بـــا عفونت‌های مزمن مرتبط می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: نقص ایمنی، عفونت‌های فرصت طلب، عفونت‌های تهاجمی قارچی،میکوزهای تهاجمی

❑ الف. مخمرها

❑ ۱- گونه‌های کاندیدا

گونه‌های کاندیدا مجاری گوارشـــی و دســـتگاه تناسلی میزبان طبیعـــی را کلونیزه می‌کنند. ایمنی ذاتی و تطبیقی مقاومـــت کاندیدیایـــی را تنظیـــم می‌کند تا از پیشـــرفت کلونیزاســـیون مخاطی ساده به ســـمت عفونت علامت دار جلوگیری کنـــد. ســـلول‌های فاگوســـیتی (نوتروفیل ها و

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

فاگوسیت های تک هسته‌ای) سلول‌های مؤثر (افکتور) هستند، اما حضور سلول‌های T دست نخورده برای فعالیت مؤثر ضد قارچی فاگوسیت ها حیاتی است. TH1 مکانیسم محافظتی دفاعی در نظر گرفته می‌شود و IFN-g سیتوکین کلیدی در مقاومت به گونه‌های کاندیدا است.

IL-10 و توسعه سلول‌های Tr تنظیمی برای محافظت طولانی مدت ضروری است. این سلول‌ها مقاومت ضد قارچی با واسطه نوع ۱ را کاهش می‌دهند و از آسیب شناسی التهابی به خاطر تداوم حضور قارچها به عنوان ارگانیسم‌های کومنسال جلوگیری می‌کنند. بنابراین، جلوگیری از فعال سازی مجدد به جای عقیم سازی کامل پاتوژن های قارچی موجود در همه جا ممکن است انتظار نهایی استراتژی‌های مبتنی بر واکسن را نشان دهد.

مهم‌ترین تظاهرات کاندیدیازیس شامل موارد زیر است:

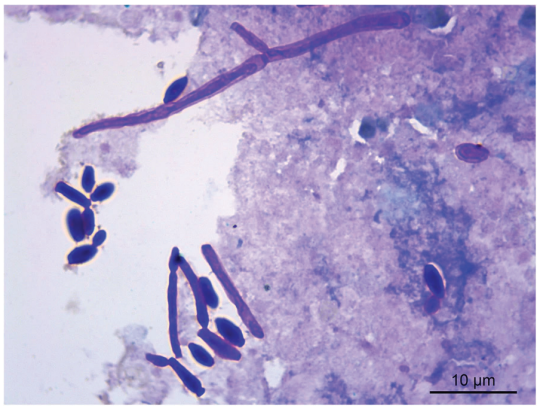
●کاندیدیازیس حاد منتشر: در این وضعیت نوتروپنی، اختلال عملکرد نوتروفیل و شکستن سد مخاطی عوامل خطر اصلی برای ایجاد عفونت‌های منتشر هستند. تصور می‌شود که حداقل دو راه ورود مستعد ابتلا به بیماری‌های تهاجمی در میزبان‌های دارای نقص ایمنی وجود دارد: انتقال از دستگاه گوارش و عفونت از طریق کاتترهای داخل عروقی.

●کاندیدیازیس منتشر مزمن (CDC): پس از بهبودی مغز استخوان، به دنبال درمان سرکوب کننده مغز استخوان ایجاد می‌شود. سلول‌های میلوئیدی که CDllb را بیان می‌کنند می‌توانند سلول‌های T را مهار کنند. این سلول‌ها در مکان‌های خون سازی شدید و در میزبان‌های حامل تومور فراوان هستند. مهار لنفوسیت‌ها توسط این سلول‌ها ممکن است مسئول عدم ایجاد پاسخ نوع ۱ برای غلبه بر عفونت باشد. به نظر می‌رسد اثر مهاری گرانولوسیت های سرکوبگر توسط CD80/CD28 واسطه می‌شود. CD80 در نوتروفیل ها پس از قرار گرفتن در معرض هیف های کاندیدا تنظیم می‌شود. نشان داده شد که موش‌های مبتلا به عفونت شدید کاندیدا دارای جمعیت گسترده‌ای از گرانولوسیت هایی هستند که CDllb و CD80 را بیان می‌کنند، که نشان می‌دهد این نوتروفیل ها به عنوان سلول‌های سرکوب‌کننده میلوئید عمل می‌کنند و ایمنی تطبیقی را به یک پاسخ غیر محافظ نوع ۲ منحرف می‌سازند.

●کاندیدیازیس مخاطی: دفاع در برابر این عفونت به ایمنی سلولی وابسته است. در نتیجه، کاندیدیازیس مخاطی در بیماران مبتلا به ایدز شایع است. جالب است بدانیم که بیماران مبتلا به کمبود گیرنده IFN-g یا IL-12 مستعد ابتلا به این عفونت نیستند.

●کاندیدیازیس پوستی مخاطی مزمن (CMC): یک بیماری مزمن و ناتوان کننده ثانویه به دلیل عدم ایجاد پاسخ TH1 به کاندیدا است که منجر به تداوم حضور قارچها در پوست، ناخن و مخاط می‌شود. در بیماران CMC، ایمنی ذاتی و پاسخ آنتی بادی طبیعی است اما نقصی در ایمنی سلولی با تغییر به نوع TH2 پاسخ سیتوکین در برابر آنتی ژن‌های کاندیدا وجود دارد.

●کاندیدیازیس ولوواژینال در زنان دارای سیستم ایمنی سالم ایجاد می‌شود که می‌تواند حاد، مزمن یا عود کننده باشد و گاهی اوقات درمان آن بسیار دشوار است. پاسخ موضعی مهم‌تر از پاسخ ایمنی سیستمیک در دفاع از این نوع عفونت است.



مورفولوژی سلول‌های مخمر مانند (کاندیدا تروپیکالیس) پس از رنگ آمیزی PAS بافت معده (×۱۰۰۰)

❑ ۲- کریپتوکوکوس نئوفرمنس

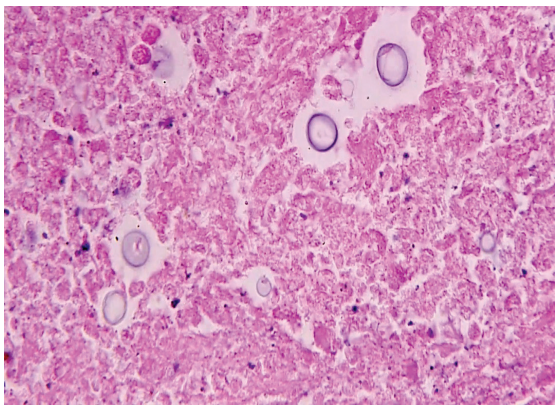
کریپتوکوکوزیس در افراد با دفاع میزبان طبیعی، علیرغم وجود عفونت نسبتاً شایع بدون علامت یک بیماری نادر است. ایمنی با واسطه سلولی برای محافظت در برابر عفونت‌های

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

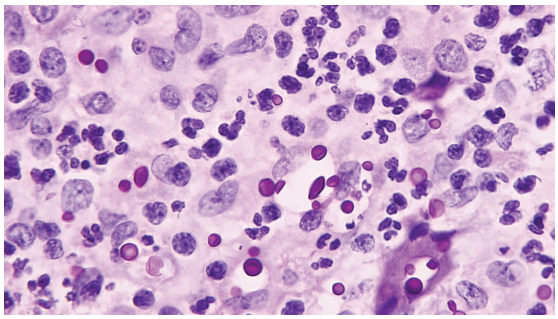
کریپتوکوک بسیار مهم است زیرا کمبود سلول‌های T شایع‌ترین عامل خطر مرتبط با کریپتوکوکوزیس است.

کریپتوکوکوس نئوفورمنس از طریق دستگاه تنفسی وارد بدن می‌شود و میزبان طبیعی در طول عفونت خود محدود شونده و بدون علامت در برابر آن ایمنی ایجاد می‌کند.

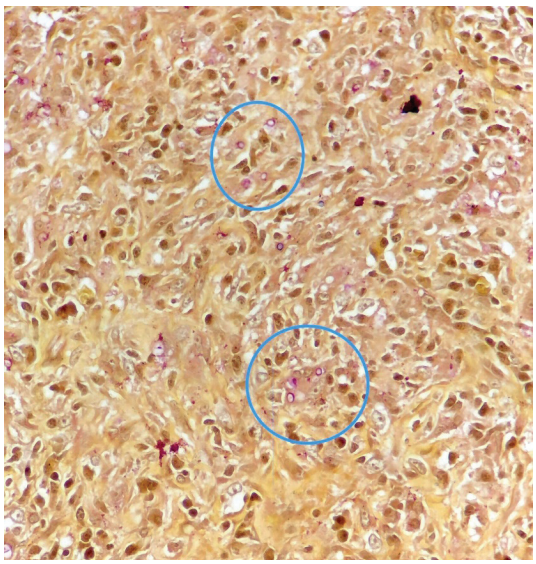
ماکروفاژهای آلوئلی اولین سلول‌هایی هستند که با مخمرهای کریپتوکوک مواجه می‌شوند و قادر به کشتن قارچها هستند. TNF و کموکاین ها برای به کارگیری سلول‌های التهابی و لنفوسیت‌های T CD+ هستند. سلول‌های NK در ایجاد پاسخ TH1 مهم هستند. نوتروفیل‌ها می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی کریپتوکوکوس نئوفرمنس را به طور مؤثر بلعیده و از بین ببرند، اما نقش آن‌ها در محیط بالینی مهم نیست. سلول‌های دندریتیک آنتی ژن را به سلول‌های T پردازش و ارائه می‌کنند و پاسخ محافظ TH1 را تولید می‌کنند. IFN-g ماکروفاژها را تحریک می‌کند تا در نهایت قارچها را از بین ببرند. نارسایی در تولید TNF یا IL-12 با افزایش سطوح IL-4 و IL-5، ائوزینوفیلی ریوی و تداوم حضور قارچها همراه است. سلول‌های CD8+ می‌توانند علیه کریپتوکوکوس نئوفرمنس سیتوتوکسیک باشند، اما اهمیت بالینی این پاسخ مشخص نیست. سلول‌های CD8+ به سیگنال‌های CD4+ وابسته هستند.



سلول‌های مخمری کریپتوکوکوس نئوفرمنس با دیواره نازک با اندازه‌های متغیر محصور شده در کپسول ضخیم و بدون رنگ در رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین



سلول‌های مخمری کریپتوکوکوس نئوفرمنس با دیواره نازک با اندازه‌های متغیر محصور شده در کپسول ضخیم و بدون رنگ در رنگ آمیزی پاس



برداشتن (اکسیزیون) غدد لنفاوی زیر بغل از یک بانوی ۳۸ ساله با علائم تب و لنفادنوپاتی نشان دهنده گرانولومای غیر نکروزان و عفونت کریپتوکوک است (رنگ آمیزی موسیکارمین)

کپسول و ملانین کریپتوکوکوس نئوفرمنس پاسخ ایمنی را کاهش می‌دهند و کریپتوکوکوس نئوفرمنس کپسول دار بیشتر از انواع بدون کپسول در برابر فاگوسیتوز محافظت می‌شود. آنتی بادی‌های مونوکلونال علیه GXM می‌توانند

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

بار قارچی را در موش‌های آلوده کاهش دهند. آنتی بادی‌ها می‌توانند با تقویت ایمنی سلولی موثرتر، دفاع میزبان را در برابر کریپتوکوکوس نئوفرمنس افزایش دهند. با این حال، مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان داده است که اثر به دوز، نوع آنتی بادی و اندازه تلقیح بستگی دارد. حفاظت غیرفعال با واسطه آنتی بادی در برابر کریپتوکوکوس نئوفرمنس به هر دو نوع سیتوکین های مرتبط نوع ۱ و ۲ نیاز دارد.

مطالعات حیوانی نشان داده است که استفاده از واکسن‌هایی با استفاده از آنتی ژن‌های مختلف از کریپتوکوکوس نئوفرمنس با القای پاسخ TH1 از حیوانات محافظت می‌کند.

❑ ب. قارچ‌های دو شکلی

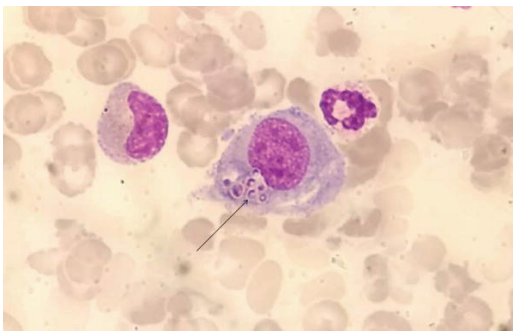
اسپوروتریکس شنکئی و عوامل کروموما‌یکوزیس توزیع جهانی دارند، اما بیماری‌های ناشی از آن‌ها فقط در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری شایع هستند و ثانویه به تلقیح تروماتیک با درگیری زیر جلدی و استخوانی - مفصلی می‌باشند. عفونت‌های تهاجمی‌تر و منتشر در بیماران مبتلا به ایدز یا کسانی که درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی دریافت می‌کنند رخ می‌دهد.

هیستوپلاسما کپسولاتوم، بلاستومایسس درماتیتیدیس، کوکسیدیوئیدس ایمیتیس و پاراکوکسیدیوئیدس برازیلینسیس موجب عفونت‌های اندمیک می‌شوند که می‌تواند در بیماران مبتلا به نقص در ایمنی با واسطه سلولی تهدید کننده زندگی باشند. ایجاد عفونت از طریق استنشاق قارچ‌های موجود در هوا (هوا - برد) است، اگر چه عفونت پاراکوکسیدیوئیدس برازیلینسیس معمولاً از طریق تلقیح پوستی ایجاد می‌شود.

❑ ۱- هیستوپلاسما کپسولاتوم

میزبان عادی ممکن است علائم تنفسی یا سیستمیک هیستوپلاسموزیس خود محدود شونده را ایجاد کند، اما میزبان نقص ایمنی، مانند بیماران مبتلا به ایدز یا بیمارانی که درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی برای سرطان، پیوند عضو و بیماری‌های خود ایمنی دریافت می‌کنند، می‌توانند عفونت‌های منتشر را ایجاد کنند.

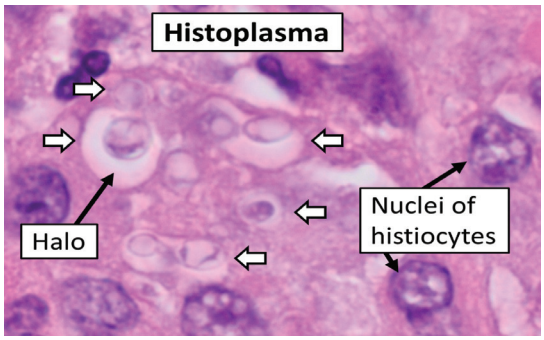
هیستوپلاسما کپسولاتوم یک قارچ درون سلولی اختیاری است که درون ماکروفاژها زندگی می‌کند. ماکروفاژها سلول‌های مؤثر اصلی در مقاومت میزبان هستند. مخمر می‌تواند در داخل ماکروفاژ تکثیر شود و از ادغام (فیوژن) لیزوزوم ها با فاگوزوم ها جلوگیری کند تا زمانی که مقاومت میزبان با فعال شدن بعدی ماکروفاژها برای از بین بردن مخمر و ریشه کنی عفونت ایجاد شود. TNF، IL-12، GM-CSF و القای پاسخ نوع یک سلول‌های CD4+ T برای کشتن موفقیت آمیز مخمر داخل سلولی در طول عفونت اولیه حیاتی هستند. در عفونت ثانویه، سلول‌های CD4+ یا CD8+ برای بقا ضروری هستند و TNF تنظیم کننده اصلی مقاومت میزبان می‌شود. توسعه هیستوپلاسموزیس منتشر در بین گیرندگان آنتی بادی TNF اهمیت TNF را در محافظت در برابر این عفونت نشان می‌دهد.



منظره میکروسکوپی هیستوپلاسما کپسولاتوم واریته کپسولاتوم در اسمیر مغز استخوان، شکل مخمری قارچ درون ماکروفاژ، بزرگنمایی ۱۰۰۰×

آنتی بادی‌های بر ضد دیواره سلولی هیستوپلاسما کپسولاتوم نیز می‌توانند نقش داشته باشند. آن‌ها مخمر را اپسونیزه می‌کنند و فاگوسیتوز و کشتن توسط ماکروفاژها را افزایش می‌دهند و با افزایش IL-6، IL-4 و IFN-g در ریه‌های موش همراه هستند. واکسن‌های محافظی ساخته شده‌اند که پاسخ سیتوکین نوع ۱ را در هیستوپلاسموزیس ریوی تجربی القا می‌کنند. نوترکیب Hsp60 از هیستوپلاسما کپسولاتوم همچنین از موش‌ها با واسطه سلول‌های CD4+ و تولید IFN-g و IL-12 محافظت می‌کند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]



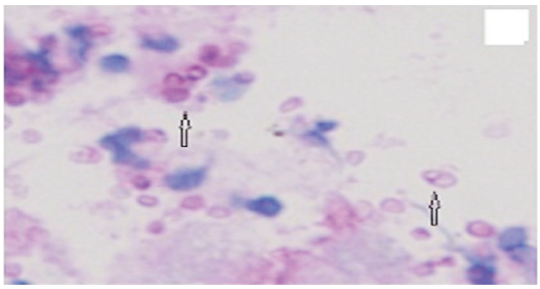
هیستوپاتولوژی هیستوپلاسما کپسولاتوم، رنگ آمیزی هماتوکسیلن- ائوزین نشان دهنده ارگانیسم‌های احاطه شده توسط هاله، در گرانولوم هیستیوسیت های اپیتلیوئیدی است

❑ ۲- پنی سیلیوم مارنفئی

پنی سیلیوم مارنفتی یکی دیگر از قارچ‌های دو شکلی است که می‌تواند باعث عفونت‌های منتشر در بیماران دچار نقص ایمنی، به ویژه در بیماران مبتلا به ایدز در جنوب شرقی آسیا شود. این مشاهدات نشان می‌دهد که ایمنی سلولی دفاع اصلی میزبان در برابر این قارچ‌ها است.

کنیدی های پنی سیلیوم مارنفئی به ریه‌ها می‌رسند و توسط ماکروفاژها بلعیده می‌شوند و در آنجا به صورت مخمر تکثیر می‌شوند.

ماکروفاژها می‌توانند مخمر را با آزادسازی اکسید نیتریک از بین ببرند، اما فعال سازی ماکروفاژها توسط سیتوکین‌های مشتق شده از سلول T، عمدتاً IFN-g، برای این فعالیت حیاتی است.



عفونت پنی سیلیوم مارنفئی که ساختمان اصلی تراشه را تحت تأثیر قرار داده است. به سلول مخمری دارای دیواره عرضی توجه بفرمایید

❑ ج. درماتوفیتوزیس و سایر عفونت‌های قارچی پوستی

پوست طبیعی به دلیل وجود باکتری و کراتین برای رشد قارچ مناسب نیست. کراتینوسیت ها شایع‌ترین سلول‌ها در اپیدرم هستند که نه تنها یک مانع فیزیکی برای میکروارگانیسم‌ها ایجاد می‌کنند، بلکه واکنش‌های ایمنی را نیز واسطه می‌کنند. آن‌ها سیتوکین هایی ترشح می‌کنند که پاسخ ایمنی را تنظیم می‌کنند از جمله فاکتور رشد فیبروبلاست پایه، فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت، فاکتور رشد تبدیل کننده b و IL-7، IL-6، IL-3، IL-1، TNF، G-CSF، GM-CSF، IL-8 و M-CSF. کراتینوسیت ها به طور اساسی MHC کلاس I را بیان می‌کنند و زمانی که در معرض IFN-g تولید شده توسط لنفوسیت‌ها قرار می‌گیرند، مولکول‌های MHC کلاس II را بیان می‌کنند.

شرایط موضعی پوستی (گرما، رطوبت و انسداد) عوامل مهمی در ایجاد درماتوفیتوزیس هستند. بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت یا درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی و بیماری‌های عروق محیطی با عفونت‌های مزمن مرتبط هستند. اگر قارچ‌ها فراتر از لایه شاخی پوست پیشرفت کنند، نوتروفیل ها و ماکروفاژها به محل عفونت جذب می‌شوند و پاسخ التهابی را آغاز می‌کنند. سلول‌های اندوتلیال در بهبود زخم، رگ زایی (آنژیوژنزیس)، تولید فاکتورهای لخته کننده و ترشح سیتوکین ها و کموکاین‌ها برای به کارگیری سلول‌های ایمنی شرکت می‌کنند. سلول‌های دندریتیک در درم و اپیدرم توزیع می‌شوند در حالی که سلول‌های T عمدتاً در زیر محل اتصال درمی - اپیدرمی قرار دارند. سلول‌های دندریتیک همراه با آنتی ژن به گره‌های لنفاوی مهاجرت و در آنجا شروع به فعال سازی و گسترش کلونال سلول‌های T می‌کنند که با لانه یابی به سلول‌های اندوتلیال میکروواسکولار فعال شده با سیتوکین در آن ناحیه به درم و اپیدرم بازگشت می‌کنند. در محل عفونت، سلول‌های T می‌توانند مجدداً برای ادامه گسترش کلونال و تولید سلول‌های T مؤثر بیشتر برای از بین بردن میکرو ارگانیسم‌ها تحریک شوند. هنگامی که عفونت پاک می‌شود، برخی از سلول‌های T خاطره‌ای ممکن است به صورت موضعی باقی بمانند. در بیمارانی

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]

که عفونت قارچی پوســـتی دارند، آنتی بادی‌ها علیه عوامل قارچی پوست در سطوح بالاتری در گردش خون وجود دارد.



درماتوفیتوزیس: ضایعات حلقه مانند در ساعد دست به دلیل رشد پیشرونده Trichophyton Mentagrophytes است.
(Reproduced with permission from Willey JM: Prescott, Harley, & Klein's Microbiology, 7th edition. McGraw-Hill, 2008.)

درماتوفیت ها و گونه‌های کاندیدا کراتین را هیدرولیز کرده و توسعه عفونت قارچی را در لایه شاخی که در آن سلول‌های سیستم ایمنی در کمترین مقدار وجود دارند، تسهیل می کنند. درماتوفیـــت ها عموماً باعث عفونت‌های محدود به پوســـت می‌شوند، اما کاندیدا آلبیکنس، مالاسزیا فورفور(عامل ایجاد کننده تینا ورســـیکالر یا پیتریازیس)، تریکوسپورون بیژلی (عامل ایجاد کننده پیدرای سفید) و تریکوسپورون پولولنس (T. pullulans) (Guehomyces pullulans) قـــادر به انتشـــار در بیماران با ایمنی معیوب هســـتند. اکثر بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس مزمن از نظر ایمنی نســـبتاً دست نخورده هســـتند. این امکان وجود دارد که پاســـخ IgE در برخـــی از بیماران مبتلا به درماتوفیت مزمن ممکن اســـت توسعه پاسخ ایمنی سلولی محافظت کننده را مهار کند.

لنفوســـیت‌های $CD4^+$ و لنفوســـیت‌های فعال شده در خون محیطی بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس به طور قابل توجهی کمتر از افراد سالم است که نشان دهنده نقش ایمنی سلولی اســـت. پاسخ ایمنی ســـلولی کافی به آنتی ژن‌های مالاســـزیا در افراد غیر آلوده نشان داده شده است، در حالی که به نظر می‌رســـد بیماران مبتلا به تینا ورسیکالر (عفونت مالاسزیا) دارای نقص در پاسخ ایمنی سلولی به همان آنتی ژن هســـتند. درماتوفیتوزیس، پیتریازیس و کاندیدیازیس جلدی مخاطـــی (موکوکوتانئوس) در بیماران مبتلا به ایدز شایع هســـتند، که همچنین اهمیت ایمنی سلولی در برابر این عفونت‌های قارچی را نشان می‌دهد.

❑ نتیجه گیری

حساسیت نسبت به عفونت قارچی مهاجم تابعی از ظرفیت حدت ارگانیســـم قارچی و نیز یکپارچگی دفاع میزبان است. اختلال در دفاع طبیعی میزبان می‌تواند در اثر بیماری یا در اثر درمان بیماری که منجر به به خطر افتادن ناخواسته یک یا چند عنصر ایمنی ذاتی یا اکتسابی می‌شود، رخ دهد. پس از قرار گرفتن در معرض یک پاتوژن قارچی بالقوه، احتمال بروز عفونت تهاجمی که منجر به بیماری می‌شـــود، به نوع دفاع آسیب دیده میزبان، درجه و مدت زمان آسیب و اهمیت عنصر دفاعی آسیب دیده میزبان برای کنترل پتانسیل عامل پاتوژن بستگی دارد. پیشرفت در درک ایمنی ذاتی و ایمنی تطبیقی (ســـازگار) میزبان به بینش‌های جدیـــدی در مورد خطرات عفونت و استراتژی‌های جدید برای بهبود کنترل عفونت منجر شده است.

References:

1- Rf. John R Wingard, Elias Anaissie,. Fungal Infections in the Immunocompromised host. 2005 published by Taylor & Francis group.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-11-11]