

عفونت‌های قارچی در بیمار مبتلا به نقص ایمنی

بخش نخست

● ترجمه و تنظیم: دکتر محمد قهری
دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D قارچ شناسی
ghahri14@gmail.com



خلاصه

عفونت‌های فرصت طلب تقریباً همیشه در شرایطی رخ می‌دهند که در آن‌ها دفاع میزبان به خطر افتاده باشد. با پیشرفت دانش پزشکی، تعداد بیماران دچار نقص ایمنی به طور پیوسته در حال افزایش است. علاوه بر این، انواع نقص و نارسایی مربوط به سیستم دفاعی میزبان در حال تغییر است. امروزه، پاتوژن‌های قارچی مهاجم، مرکزیت را از پاتوژن‌های فرصت طلب باکتریایی و ویروسی گرفته‌اند به طوری که بیماران نقص ایمنی بیشتری در حال حاضر به عفونت‌های قارچی مبتلا می‌شوند.

کاندیدای شایع‌ترین جنس پاتوژن‌های قارچی است. کاندیدا آلبیکنس از مدت‌ها قبل به عنوان عامل بیماری مخاطی دهان، مری و واژن در بیماران مبتلا به کمبود سلول T شناخته شده است، همچنین عفونت‌های ناشی از این قارچ فرصت طلب در بیماران مبتلا به عفونت HIV، کسانی که تحت درمان با کورتیکواستروئیدها یا سایر داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی قوی قرار می‌گیرند و بیماران مبتلا به بدخیمی‌های لنفور تیکولار مشاهده می‌شود.

در سال‌های اخیر، گونه‌های غیر آلبیکنس کاندیدا به طور فزاینده‌ای به عنوان پاتوژن‌های قارچی در بیماران دچار نقص ایمنی شناخته شده‌اند. در بیماران سرطانی، کاندیدا تروپیکالیس و کاندیدا گلابراتا به ویژه مشکل ساز هستند. در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، میزان عفونت‌های کاندیدا گلابراتا در حال افزایش است. انواع مختلفی از عوامل خطر برای گونه‌های مختلف کاندیدا

شناسایی شده است.

بعد از کاندیدا گونه‌های اسپرژیلوس اصلی‌ترین پاتوژن‌های فرصت طلب قارچی می‌باشند. در مقابل دستگاه گوارش برای حضور کاندیدا، در گاه‌های اصلی ورود این ارگانیزم‌های موجود در هوا مجاری بینی، سینوس‌ها و مجاری تنفسی هستند. در گیرندگان پیوند مغز استخوان و در بیماران مبتلا به لوسمی حاد، میزان مرگ و میر بیش از ۷۵٪ است.

عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های کپکی به غیر از اسپرژیلوس نیز در حال افزایش است. کشت عوامل ماکرومایکوز بسیار دشوار است و سندرم‌های ناشی از این عفونت‌ها از سندرم‌های ناشی از گونه‌های اسپرژیلوس قابل تشخیص نیستند. پاسخ به درمان در این دسته از قارچ‌ها ضعیف است. فوزاریوم، که یک قارچ خاکزی است نسبت به بسیاری از درمان‌ها مقاوم است. سدوسپوریوم، یکی دیگر از پاتوژن‌های نوظهور، به طور فزاینده‌ای در دریافت کنندگان پیوند خون و مغز استخوان گزارش می‌شود.

دشواری در تشخیص دقیق، مانع بزرگی است که مانع پیشرفت‌های درمانی شده است. تکنیک‌های غیرتهاجمی برای بیشتر پاتوژن‌های قارچی فرصت طلب محدود است.

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

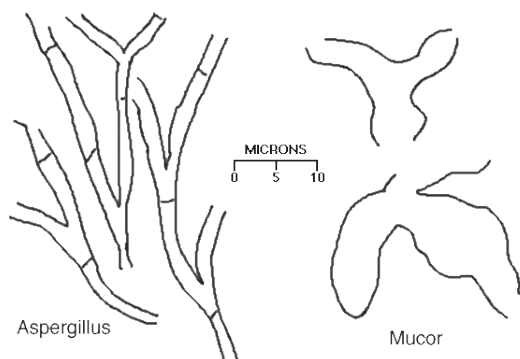
مقدمه

عفونت‌های فرصت طلب همیشه همراه شرایطی هستند



آلبیکنس از مدت‌ها قبل به عنوان عامل بیماری مخاطی دهان، مری و واژن در بیماران مبتلا به کمبود سلول T شناخته شده است، همچنین عفونت‌های ناشی از آن در بیماران مبتلا به عفونت HIV، کسانی که تحت درمان با کورتیکواستروئیدها یا سایر داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی قوی قرار می‌گیرند و بیماران مبتلا به بدخیمی‌های لنفورتیکولار مشاهده می‌شود. فونژی‌می به ویژه در بیماران سرطانی با سرکوب مغز استخوان ناشی از شیمی درمانی، گیرندگان پیوند خون و مغز استخوان و بیمارانی که در بخش‌های مراقبت ویژه تحت درمان با آنتی بیوتیک‌های مختلف از طریق کاتترهای وریدی، مثانه یا داخل تراشه قرار می‌گیرند، مشکل ساز است. با استفاده روز افزون از آنالوگ‌های پورین سرکوب کننده قوی سیستم ایمنی، مانند فلودارابین، پنتوستاتین و کلادربین و آنتی بادی‌های ضد سلول T و B (مانند ریتوکسیماب، آلمتوزوماب و گلوبولین ضد تیموسیت) در مدیریت بدخیمی‌های خونی (هماتولفنورتیکولر)، تاکید بیشتر بر شدت دوز شیمی درمانی در انکولوژی و رشد تمهیدات مراقبت‌های ویژه، تعداد بیماران در معرض خطر ابتلا به بیماری‌های قارچی در حال افزایش است.

در سال‌های اخیر، گونه‌های غیر آلبیکنس کاندیدا به طور فزاینده‌ای به عنوان پاتوژن‌های قارچی در بیماران دچار نقص ایمنی شناخته شده‌اند. در بیماران سرطانی، کاندیدا تروپیکالیس و کاندیدا گلابراتا به ویژه مشکل ساز هستند. در بیماران بستری در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، میزان عفونت‌های کاندیدا گلابراتا در حال افزایش است. انواع مختلفی از عوامل خطر برای گونه‌های مختلف کاندیدا شناسایی شده است.



تفاوت هیف‌های زیگومیست با اسپرژیلوس

که در آن‌ها دفاع میزبان به خطر افتاده باشد. به دلیل عوارض شدید و مرگ و میر ناشی از چنین عوارض عفونی، این مسئله برای پزشک که از چنین افرادی مراقبت می‌کند، مشکلات و چالش‌هایی ایجاد می‌کند. با پیشرفت دانش پزشکی، تعداد بیماران دچار نقص ایمنی به طور پیوسته در حال افزایش است. علاوه بر این، انواع نقص و نارسایی مربوط به سیستم دفاعی میزبان در حال تغییر است. با تکامل روش‌های پیوند، با پیشرفت روش‌های مراقبت‌های ویژه و با تغییر استراتژی‌های مدیریت HIV، طیف پاتوژن‌های فرصت طلب تغییر می‌کند. در ابتدا، عفونت‌های باکتریایی بیشترین مشکل را برای بیمار ایجاد می‌کردند. با بهبود استراتژی‌های کنترل عفونت‌های باکتریایی، ویروس‌های هرپس مورد توجه پزشکان قرار گرفتند. هرپس سیمپلکس و ویروس واریسلا زوستر باعث عوارض قابل توجه و مرگ و میر گاه به گاه می‌شوند. سیتومگالوویروس (CMV) به عنوان قاتل اصلی گیرندگان پیوند شناخته شد، اما به دلیل پیشرفت در تشخیص سریع و معرفی عوامل ضد ویروسی مؤثر مانند آسیکلوویر و گانسیکلوویر، عوارض مربوطه کاهش یافت. امروزه، پاتوژن‌های قارچی مهاجم، مرکزیت را از پاتوژن‌های فرصت طلب مهم تاریخی ذکر شده گرفته‌اند. در طول دهه ۱۹۸۰ میزان بیماری‌های قارچی تهاجمی بیمارستانی در بیمارستان‌های ایالات متحده دو برابر شد و هیچ نشانه‌ای از کاهش آن‌ها در طول دهه ۱۹۹۰ نیز نشان داده نشد. کاندیدا به چهارمین ایزوله خونی پیشرو در بیمارستان‌های ایالات متحده تبدیل شده و از بسیاری از پاتوژن‌های باکتریایی مهم تاریخی پیشی گرفته است. برآوردها حاکی از آن است که ایالات متحده سالانه تقریباً یک میلیارد دلار برای عفونت‌های کاندیدا و بیش از ۶۵۰ میلیون دلار برای بیماری اسپرژیلوزیس هزینه می‌کند. با این حال، تشخیص دقیق و درمان‌های مؤثر برای این گروه نوظهور فرصت طلب عقب مانده است. هر چند که امکان بقا از باکتری‌های فرصت طلب و ویروس‌های هرپس بهبود یافته است، اما بیماران نقص ایمنی بیشتری در حال حاضر به عفونت‌های قارچی مبتلا می‌شوند.

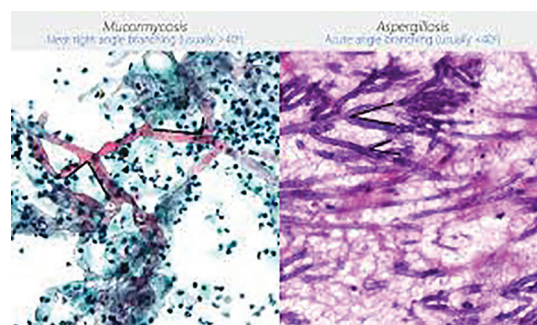
کاندیدا شایع‌ترین جنس پاتوژن‌های قارچی است. کاندیدا



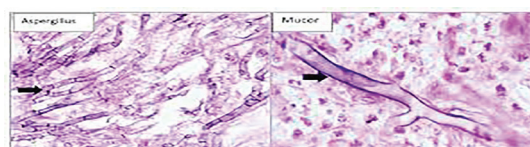
خاکزی است نسبت به بسیاری از درمان‌ها مقاوم است. سدوسپیوریوم، یکی دیگر از پاتوژن‌های نوظهور، به طور فزاینده‌ای در دریافت کنندگان پیوند خون و مغز گزارش می‌شود.

دشواری در تشخیص دقیق، مانع بزرگی است که مانع پیشرفت‌های درمانی شده است. تکنیک‌های غیرتهاجمی برای بیشتر پاتوژن‌های قارچی فرصت طلب محدود شده است. تکنیک‌های کشت خون برای تشخیص کاندیدا بهبود یافته‌اند، اما هنوز بی‌خطا نیستند. تشخیص اسپریژیلوس با برونوکسکوپي از اطمینان کافی برخوردار نبوده و ضعیف است و تشخیص قابل اعتماد نیاز به توراوتومی دارد که یک روش تهاجمی است که انجام آن در بسیاری از بیماران مشکوک به عفونت بسیار خطرناک است. نیاز فوری به تشخیص‌های غیرتهاجمی، سریع و دقیق وجود دارد. سنجش‌های تشخیص آنتی ژن تنها برای چند پاتوژن قارچی، مانند کریپتوکوکوس و هیستوپلاسما، کمک کننده هستند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که روش‌های تشخیص آنتی ژن (مانند گالاکتومانان و گلوکان) و روش‌های PCR برای شناسایی آنتی ژن‌های قارچی ممکن است در نهایت ابزارهای امیدوار کننده‌ای را برای طیف وسیع‌تری از پاتوژن‌های قارچی به دست آوردند این موارد مورد بحث قرار خواهند گرفت.

درمان ضد قارچی در گذشته کاملاً محدود بود. استاندارد طلایی درمان آمفوتریسین B، یک عامل ضد قارچ پلی ین با سمیت قابل توجهی بوده است. این نگرانی تا حدودی با توسعه فرمول‌های لیپیدی آمفوتریسین B کاهش یافت که امکان تحویل دوزهای بالای آمفوتریسین B با سمیت قابل ملاحظه‌ای کمتر را فراهم کرد. معرفی آزول‌های ضد قارچی نوید قابل توجهی را ارائه داد، اما به دلیل طیف محدود فعالیت و فراهمی زیستی (bioavailability) ضعیف یا نامتعادل، پیشرفت کمی تا زمانی که فلوکونازول یک دهه پیش معرفی شد، محقق شد. فلوکونازول با فراهمی زیستی عالی، سمیت کم و فرمولاسیون خوراکی و داخل وریدی، به سرعت توسط پزشکان برای معالجه بیماران نقص ایمنی مشکوک یا اثبات شده به عفونت کاندیدا مورد استقبال قرار گرفت. تنها عیب فلوکونازول طیف محدود فعالیت آن است: در برابر بسیاری از پاتوژن‌های مخمری فعالیت عالی دارد،



تصویر سمت چپ: هیف بدون دیواره عرضی و پهن موکور با انشعاب زاویه قائمه
تصویر سمت راست: هیف دارای دیواره عرضی و با ضخامت کمتر، دارای دو شاخه با زاویه حاد اسپریژیلوس



تصویر سمت راست: هیف بدون دیواره عرضی و پهن موکور با انشعاب زاویه قائمه
تصویر سمت چپ: هیف دارای دیواره عرضی و با ضخامت کمتر، دارای دو شاخه با زاویه حاد اسپریژیلوس

□ عفونت‌های قارچی در بیماران نقص ایمنی

بعد از کاندیدا گونه‌های اسپریژیلوس اصلی‌ترین پاتوژن‌های فرصت طلب قارچی می‌باشند. در مقابل دستگاه گوارش برای کاندیدا، درگاه‌های اصلی ورود این ارگانیسم‌های موجود در هوا مجاری بینی، سینوس‌ها و مجاری تنفسی هستند. در گیرندگان پیوند مغز استخوان و در بیماران مبتلا به لوسمی حاد، میزان مرگ و میر بیش از ۷۵٪ است.

پاتوژن‌های کپکی به غیر از اسپریژیلوس نیز در حال افزایش است. کشت عوامل موکورمایکوز بسیار دشوار است و سندرم‌های ناشی از این عفونت‌ها از سندرم‌های ناشی از گونه‌های اسپریژیلوس قابل تشخیص نیستند. پاسخ به درمان در این دسته از قارچ‌ها ضعیف است. فوزاریوم، که یک قارچ

اما در برابر پاتوژن های کپکی مؤثر نیست. مخمرهای مقاوم به فلوکونازول نیز به مسئله نگران کننده ای تبدیل شده است به ویژه در بیماران با بیماری ایدز پیشرفته درمان ضد ویروسی به شکست انجامیده است.

عوامل ضد قارچ جدیدی وارد عرصه بالینی شده اند و تعداد بیشتری نیز در حال ورود هستند. کاسپوفونژین، یکی از اعضای یک کلاس منحصر به فرد از عوامل، یعنی اکینوکاندین ها، چندین سال پیش مجوز گرفت. این دسته از عوامل بر روی دیواره سلولی قارچ اثر می گذارد و با بیوسنتز بتا گلوکان، ماده اصلی تشکیل دهنده دیواره سلولی قارچ تداخل می کند، در حالی که پلی ین ها و آزول ها هر دو بر روی یکی از اجزای غشای سلولی قارچ، یعنی ارگوسترول، عمل می کنند. کاسپوفونژین با فعالیت عالی در برابر دو پاتوژن قارچی مهاجم، کاندیدا و آسپرژیلوس و مشخصات ایمنی برجسته، به سرعت به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است. آنیدولافونژین (Anidulafungin) و میکافونژین (micafungin) نیز در افق هستند. آزول های طیف گسترده جدیدی معرفی شده اند و سایرین در حال توسعه هستند. در یک کارآزمایی تصادفی، وریکونازول به عنوان درمان خط اول آسپرژیلوز تهاجمی، موثرتر از آمفوتریسین B نشان داده شده است. این دارو در حال حاضر در سراسر جهان در دسترس است. فرمول های جدید خوراکی و داخل وریدی ایتراکونازول برای گسترش کاربرد آن در طب بالینی تأیید شده است. سایر آزول های طیف گسترده مانند پوساکونازول در مراحل کارآزمایی های بالینی هستند.

حتی با درمان های مؤثر و ایمن، درمان اغلب در طول دوره عفونت، زمانی که بار ارگاناسم ها زیاد است و احتمال موفقیت درمانی کم است، دیر شروع می شود. این مسئله عامل بسیاری از مرگ و میرهای فوق العاده بالا است. بر این اساس، توجه قابل ملاحظه ای به استراتژی های مختلف ضد قارچی شده است. پروفیلاکسی و درمان تجربی در گروه هایی از بیماران نقص ایمنی در معرض خطر بالای عفونت قارچی ارزیابی شده است. امروزه، داده های مبتنی بر شواهد خوبی برای حمایت از استفاده از طیف وسیعی از عوامل ضد قارچی

و استراتژی ها برای گروه های مختلف بیماران وجود دارد. در دهه گذشته پیشرفت قابل توجهی حاصل شده است. مرگ و میر تجمعی ناشی از عفونت های کاندیدا در نهایت شروع به کاهش کرد، با این حال، مرگ و میر جمعی از آسپرژیلوزیس همچنان در حال افزایش است. علاوه بر این، نرخ عفونت های ناشی از قارچ نیز در حال افزایش است، کار بیشتری لازم است. با این حال، با تشخیص های جدید و گسترش آرایه ضد قارچ ها، آینده روشن به نظر می رسد.

هدف از این نوشتار ارائه یک مرور کلی و روزآمد از سندرم های قارچی در بیماران نقص ایمنی، توصیف تغییرات در پاتوژن های قارچی و دلایل آن ها، نشان دادن شرایطی که در آن باعث ایجاد بیماری می شود و عوامل خطر برای عفونت، مزایا و معایب اقدامات تشخیصی فعلی و در حال ظهور و بحث در مورد روش ها و استراتژی های درمان است. این مطالب برای پزشکانی که از بیماران نقص ایمنی در معرض خطر عفونت های قارچی مهاجم مراقبت می کنند، مفید می باشد، این شامل پزشکان پیوند، متخصصان مراقبت های ویژه، انکولوژیست ها، متخصصان پیوند سلول های بنیادی و پزشکان بیماری های عفونی می شود. میکروبیولوژیست های بالینی، قارچ شناسان و افراد دارای علائق تحقیقاتی در توسعه عوامل ضد میکروبی جدید نیز اطلاعات بسیار مفیدی را در زمینه های مربوطه خود پیدا خواهند کرد.

□ تأثیر عفونت قارچی مهاجم بر بیماران تحت پیوند عضو جامد

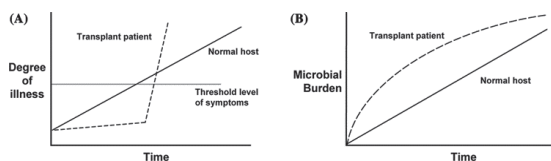
پیوند اعضای جامد در طول سه دهه گذشته پیشرفت قابل توجهی داشته است و از یک آزمایش جذاب در ایمونوبیولوژی انسانی به موثرترین ابزار توان بخشی بیماران مبتلا به انواع اختلال عملکرد اندام در مراحل پایانی تبدیل شده است. امروزه در بهترین مراکز پیوند، بیش از ۹۰ درصد بقای طولانی مدت بیمار و پیوند آلوگرافت به دنبال پیوند کلیه، قلب و کبد حاصل می شود و حدود ۷۵ درصد از گیرندگان پیوند ریه به این نتایج مثبت دست می یابند. به دلیل این موفقیت ها، جامعه پیوند تشویق شده اند تا با



کننده سیستم ایمنی بیش از حد تهاجمی باشد را به حداقل می‌رساند.

۶. پیشگیری از عفونت در بیمار پیوندی به جای درمان بیماری ایجاد شده هدف اصلی است. یک مثال معتبر استفاده از پروفیلاکسی تری متوپریم-سولفامتوکسازول برای پیشگیری از پنوموسیستوز انسانی و سایر عفونت‌ها است.

۷. ادغام دو اصل قبلی در طب بالینی منجر به مفهومی پویا می‌شود که آن را نسخه درمانی می‌نامیم. نسخه درمانی دو جزء دارد: یک برنامه سرکوب کننده سیستم ایمنی برای پیشگیری و درمان پس زدن پیوند و یک برنامه ضد میکروبی برای ایمن کردن پیوندی که انجام گرفته است. همانطور که ممکن است برای مقابله با مشکلات خاص آلوگرافت تغییراتی در برنامه سرکوب کننده سیستم ایمنی لازم باشد، توانایی ایجاد تغییرات در برنامه ضد میکروبی که با ماهیت سرکوب ایمنی مورد نیاز مرتبط است ضروری می‌باشد. تجویز پیشگیرانه گانسیکلوویر به گیرندگان پیوند کلیه یا کبد که درمان آنتی بادی ضد لنفوسیت را برای درمان رد دریافت می‌کنند، یک مثال خوب مطالعه شده از این مفهوم است.



شکل ۱ - اثرات یک پاسخ التهابی مختل بر عفونت در گیرنده پیوند عضو جامد. (A) تأثیر بر علائم و ممکن است به دلیل تضعیف علائم تا اواخر دوره در تشخیص بیماری تأخیر وجود داشته باشد. (B) تاثیرات بر بار میکروبی و قابلیت انتقال.

□ دفاع میزبان در برابر شایع‌ترین قارچ‌ها در میزبان‌های نقص ایمنی کپک‌ها

بیشتر اطلاعات مربوط به ایمنی در برابر کپک‌ها بر اساس کار روی گونه‌های اسپریلوس است. پس از استنشاق در مجرای تنفسی یک فرد سالم، کنیدی‌ها به طور مؤثر توسط

ارائه اشکال جدید پیوند به مراقبت از افراد آسیب دیده، «بسته‌های پیوندی را گسترش دهند». به عنوان مثال، در تعدادی از مراکز پیوند، پیوند روده و پیوند اعضای مورد نیاز به بیماران مبتلا به ایدز اکنون به شیوه‌ای مسئولانه در حال بررسی است.

موفقیتی که در پیوند اعضا رخ داده است به دلیل پیشرفت در تعدادی از زمینه‌هایی است که در آن مهارت‌های چند رشته‌ای به نفع بیمار به دست آمده است:

۱. موفقیت فنی در انجام خود عمل پیوند و مدیریت حین عمل لوله داخل تراشه، کاتترهای دسترسی عروقی و انواع درن‌های جراحی که مورد نیاز است.

۲. استفاده مناسب از تایپ بافتی (tissue typing) و تکنیک‌های تطبیق متقابل (کراس مچ) حساس برای بهینه‌سازی تطابق اهدا کننده و گیرنده قبل از پیوند و امکان تشخیص و درمان زود هنگام پاسخ‌های هومورال پس از پیوند که می‌توانند بقای آلوگرافت را تهدید کنند.

۳. ارزیابی دقیق اهدا کننده و گیرنده (به ویژه، ریشه کن کردن همه عفونت‌های قابل درمان قبل از پیوند) و همچنین مراقبت دقیق در تهیه (procurement) و حفظ اندام دهنده.

۴. شناخت پیامدهای بالینی اختلال در پاسخ التهابی که در بیمار پیوندی وجود دارد. این مسئله عفونت را پنهان‌تر و ظریف‌تر می‌کند، در نتیجه اغلب تشخیص آن را به تأخیر انداخته و تلاش‌های درمانی بعدی را به خطر می‌اندازد. بار میکروبی اغلب به دلیل تأخیر در تشخیص افزایش می‌یابد (و همچنین اثر تقویتی درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی)، که دوباره درمان را دشوارتر (و همچنین طولانی‌تر) کرده و مقاومت ضد میکروبی را رایج‌تر می‌کند. برای جلوگیری از این رویدادها، مداخله زودهنگام ضروری است و استراتژی‌های تهاجمی‌تری را باید در استفاده از مطالعات تصویر برداری با وضوح بالا و در استفاده از نمونه برداری از بافت برای تاثیرگذاری بر تشخیص و درمان زود هنگام ایجاد کند (شکل ۱).

۵. مدیریت دقیق و فردی رژیم سرکوب کننده سیستم ایمنی، از یک سو به طور مؤثر از رد آلوگرافت جلوگیری می‌کند و از سوی دیگر دپرسیون شدید طیف وسیعی از دفاع میزبان در برابر عفونت که می‌تواند نتیجه درمان سرکوب



دفاع محلی مخاطبی ذاتی حذف می‌شوند. ماکروفاژهای آلوئولی به طور انتخابی کینیدی‌ها را می‌کشند، در پاسخ به قارچ‌ها فعال می‌شوند و سیتوکین‌ها و کموکاین‌های پیش‌التهابی را آزاد می‌کنند که منجر به موج دوم به کارگیری فاگوسیت‌ها و فاگوسیتوز قارچی می‌شود. کینیدی‌هایی که از خط اول دفاع سلولی فرار می‌کنند ممکن است جوانه بزنند و به صورت هیف رشد کنند. محافظت در برابر هیف‌ها توسط نوتروفیل‌ها انجام می‌شود که با ارتباط بالینی قوی نوتروپنی شدید و نقص کشتن اکسیداتیو نوتروفیل با آسپرژیلوزیس مهاجم نشان داده می‌شود. سلول‌های NK ممکن است نقشی را ایفا کنند زیرا کاهش و تخلیه سلول‌های NK در موش‌های نوتروپنیک مبتلا به آسپرژیلوزیس مهاجم منجر به افزایش بار قارچی و مرگ و میر می‌شود.

سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، عمدتاً سلول‌های دندریتیک، سلول‌های B و T را فعال می‌کنند که منجر به پاسخ هومورال و سلولی می‌شود. سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن را به غدد لنفاوی تخلیه کرده و آنتی‌ژن را به سلول‌های T ارائه می‌کنند. سلول‌های T فعال می‌شوند، تکثیر می‌شوند و به بافت آلوده مهاجرت می‌کنند، جایی که به یک پاسخ TH1 یا TH2 پولاریزه می‌شوند. حضور IL-18 گیرنده IL-12 را روی سلول‌های T تنظیم می‌کند و پاسخ به نوع محافظ TH1 را با تولید اینترفرون گاما که فعالیت فاگوسیتیک و قارچ‌کشی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را به کارگیری و تحریک می‌کند، هدایت می‌کند. بیماری که نمی‌تواند پاسخ TH1 ایجاد کنند در برابر آسپرژیلوزیس مهاجم آسیب‌پذیر هستند.

پاسخ نوع ۲ با افزایش حساسیت به آسپرژیلوزیس مهاجمی در مدل‌های حیوانی همراه است. سطوح سرمی بالاتر

IL-10 در بیماران مبتلا به آسپرژیلوزیس مهاجمی پیشرونده یافت می‌شود، در حالی که بیماران با پاسخ خوب به درمان سطوح پایین‌تر یا غیرقابل تشخیصی از اینترلوکین ۱۰ دارند. با این حال، IL-10 برای محدود کردن آسیب بافتی و ایجاد سلول‌های T تنظیم‌کننده CD4+CD25+ که ممکن است منجر به لنفوسیت‌های حافظه‌ای طولانی مدت و ایمنی ضد قارچی شود، ضروری است.

بیماران آتوپیک پاسخ نوع ۲ را آغاز می‌کنند که با تولید سیتوکین IL-4 و IL-5 مشخص می‌شود. IL-4 منجر به تولید آنتی‌بادی‌های Ige توسط سلول‌های B علیه آنتی‌ژن‌های آسپرژیلوس و به دنبال آن افزایش حساسیت ماست سل‌ها می‌شود. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را از مغز استخوان به مجاری تنفسی جذب می‌کند. این بیماران به آسم مرتبط با آسپرژیلوس یا تظاهرات پیچیده‌تر آن، آسپرژیلوزیس برونکوپولمونری آلرژیک (ABPA) مبتلا می‌شوند. حضور مداوم قارچ در سطح اپیتلیال منجر به آزادسازی فراوان آنتی‌ژن‌ها می‌شود که باعث تولید آنتی‌بادی قوی می‌شود. IL-10 التهاب مشاهده شده در مدل‌های حیوانی ABPA را کاهش می‌دهد. مطالعات روی حیوانات نشان می‌دهد که می‌توان با استفاده از انتقال اکتسابی سلول‌های CD4+ T اختصاصی آنتی‌ژنی که اینترفرون گاما و IL-2 تولید می‌کنند یا توسط سلول‌های دندریتیک ترانسفکت شده با RNA کینیدیال، دفاع ایمنی را به یک نوع مفید TH1 هدایت کرد حتی در حیواناتی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب شده است. واکنش‌های با مایعات صاف شده آسپرژیلوس یا یک آنتی‌ژن نوترکیب با سیتوزین فسفات گوانوزین الیگودئوکسی نوکلئوتید به عنوان ادجوانت پاسخ غالب TH1 را با اثر محافظتی در آسپرژیلوزیس تجربی ایجاد می‌کند.

References:

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

