

● ترجمه و تنظیم: دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D

قارچ شناسی پزشکی

ghahri14@gmail.com

خلاصه □

یا کسانی که درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی دریافت می‌کنند رخ می‌دهد.

هیستوپلازما کپسولاتوم، بلاستوما یسس 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.

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 می‌باشند.

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

□ الف. مخمرها

□ ۱- گونه‌های کاندیدا

گونه‌های کاندیدا مجاری گوارشی و دستگاه تناسلی میزبان طبیعی را کلونیزه می‌کنند. ایمنی ذاتی و تطبیقی مقاومت کاندیدیایی را تنظیم می‌کند تا از پیشرفت کلونیزاسیون مخاطی ساده به سمت عفونت علامت دار جلوگیری کند. سلول‌های فاگوسیتی (نوتروفیل‌ها و

سیستم ایمنی ذاتی و ایمنی تطبیقی مقاومت در برابر قارچ فرصت طلب کاندیدا را تنظیم می‌کنند تا از پیشرفت کلونیزاسیون مخاطی ساده به سمت عفونت علامت دار جلوگیری کند. در اینجا نوتروفیل‌ها و فاگوسیت‌های تک هسته‌ای سلول‌های مؤثر هستند، اما حضور سلول‌های T دست نخورده برای فعالیت مؤثر ضد قارچی فاگوسیت‌ها حیاتی است. TH1 مکانیسم محافظتی دفاعی در نظر گرفته می‌شود و IFN-g سیتوکین کلیدی در مقاومت به گونه‌های کاندیدا است. 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 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. کپسول و ملانین کریپتوکوکوس نئوفورمنس پاسخ ایمنی را کاهش می‌دهند و کریپتوکوکوس نئوفورمنس کپسول دار بیشتر از انواع بدون کپسول در برابر فاگوسیتوز محافظت می‌شود.

عفونت‌های تهاجمی تر و منتشر ناشی از اسپوروتریکس شنکی و عوامل کرومومایکوزیس در بیماران مبتلا به ایدز



فاگوسیت های تک هسته‌ای) سلول‌های مؤثر (افکتور) هستند، اما حضور سلول‌های T دست نخورده برای فعالیت مؤثر ضد قارچی فاگوسیت‌ها 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 پاتوژن‌های قارچی موجود در همه جا ممکن است انتظار نهایی استراتژی‌های مبتنی بر واکسن را نشان دهد.

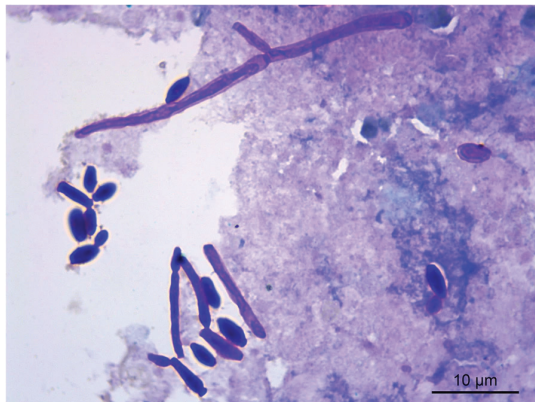
مهم‌ترین تظاهرات کاندیدیازیس شامل موارد زیر است:
● کاندیدیازیس حاد منتشر: در این وضعیت نوتروپنی، اختلال عملکرد نوتروفیل و شکستن سد مخاطی عوامل خطر اصلی برای ایجاد عفونت‌های منتشر هستند. تصور می‌شود که حداقل دو راه ورود مستعد ابتلا به بیماری‌های تنه‌جمعی در میزبان‌های دارای نقص ایمنی وجود دارد: انتقال 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 CD11b 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 مهارگرانیولوسیت‌های سرکوبگر توسط CD80/CD28 واسطه می‌شود. CD80 در نوتروفیل‌ها پس از قرار گرفتن در معرض هیف‌های کاندیدا تنظیم می‌شود. نشان داده شد که موش‌های مبتلا به عفونت شدید کاندیدا دارای جمعیت گسترده‌ای از گرانیولوسیت‌هایی هستند که CD11b و CD80 را بیان می‌کنند، که نشان می‌دهد این نوتروفیل‌ها 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.

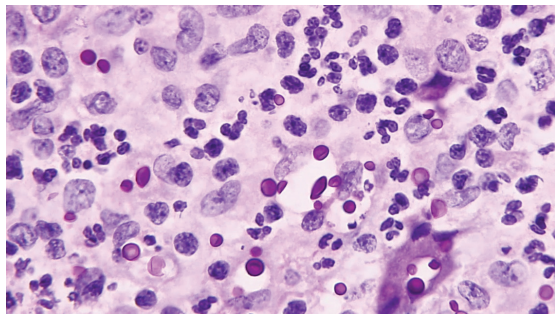
● کاندیدیازیس ولوواژینال در زنان دارای سیستم ایمنی سالم ایجاد می‌شود که می‌تواند حاد، مزمن یا عود کننده باشد و گاهی اوقات درمان آن بسیار دشوار است. پاسخ موضعی مهم‌تر از پاسخ ایمنی سیستمیک در دفاع از این نوع عفونت است.



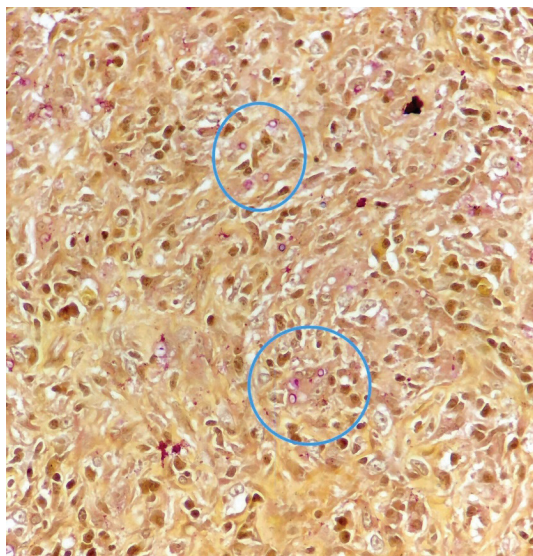
مورفولوژی سلول‌های مخمر مانند (کاندیدا تروپیکالیس) پس از رنگ آمیزی PAS بافت معده (×۱۰۰۰)

۲- کریپتوکوکوس نئوفرمیس

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



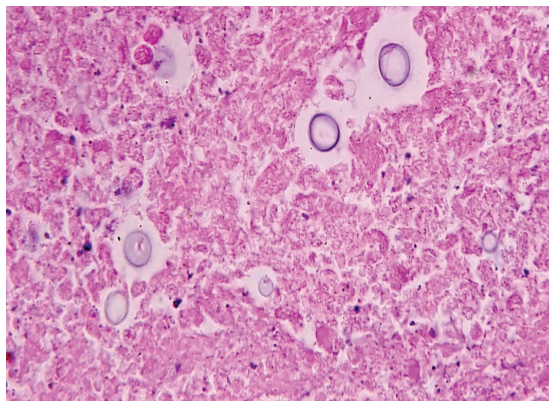
سلول‌های مخمري کريپتوکوکوس نئوفرمنس با ديواره نازک با اندازه‌های متغير محصور شده در کپسول ضخيم و بدون رنگ در رنگ آميزی پاس



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

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

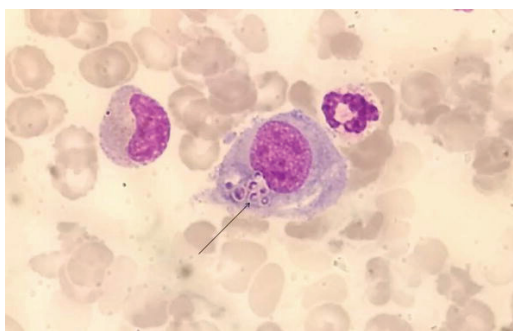
کريپتوکوک بسیار مهم است زیرا کمبود سلول‌های T شایع‌ترین عامل خطر مرتبط با کريپتوکوکوزیس است. کريپتوکوکوس نئوفورمنس از طریق دستگاه تنفسی وارد بدن می‌شود و میزبان طبیعی در طول عفونت خود محدود شونده و بدون علامت در برابر آن ایمنی ایجاد می‌کند. ماکروفاژهای آلئولی اولین سلول‌هایی هستند که با مخمرهای کريپتوکوک مواجه می‌شوند و قادر به کشتن قارچ‌ها هستند. TNF و کموکاین‌ها برای به کارگیری سلول‌های التهابی و لنفوسیت‌های CD4+ هستند. سلول‌های NK در ایجاد پاسخ TH1 مهم هستند. نوتروفیل‌ها می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی کريپتوکوکوس 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 کريپتوکوکوس نئوفرمنس سیتوتوکسیک باشند، اما اهمیت بالینی این پاسخ مشخص نیست. سلول‌های CD8+ به سیگنال‌های CD4+ وابسته هستند.



سلول‌های مخمري کريپتوکوکوس نئوفرمنس با ديواره نازک با اندازه‌های متغير محصور شده در کپسول ضخيم و بدون رنگ در رنگ آميزی هماتوکسیلین- ائوزین



هیستوپلازما 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) لیزوزوم‌ها با فاگوزوم‌ها جلوگیری کند تا زمانی که مقاومت میزبان با فعال شدن بعدی ماکروفاژها برای از بین بردن مخمر و ریشه‌کنی عفونت ایجاد شود. 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 تنظیم‌کننده اصلی مقاومت میزبان می‌شود. توسعه هیستوپلازما سموزیس منتشر در بین گیرندگان آنتی‌بادی TNF اهمیت TNF را در محافظت در برابر این عفونت نشان می‌دهد.



منظره میکروسکوپی هیستوپلازما کپسولاتوم
وارینه کپسولاتوم در اسمیر مغز استخوان، شکل
مخمری قارچ درون ماکروفاژ، بزرگنمایی $\times 1000$

آنتی‌بادی‌های بر ضد دیواره سلولی هیستوپلازما کپسولاتوم نیز می‌توانند نقش داشته باشند. آن‌ها مخمر را اسپونیزه 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. واکنش‌های محافظی ساخته شده‌اند که پاسخ سیتوکین نوع ۱ را در هیستوپلازما سموزیس ریوی تجربی القا می‌کنند. نوترکیب $Hsp60$ از هیستوپلازما کپسولاتوم همچنین از موش‌ها با واسطه سلول‌های $CD4^+$ و تولید $IFN-g$ و $IL-12$ محافظت می‌کند.

بار قارچی را در موش‌های آلوده کاهش دهند. آنتی‌بادی‌ها می‌توانند با تقویت ایمنی سلولی موثرتر، دفاع میزبان را در برابر کریپتوکوکوس نئوفرمس افزایش دهند. با این حال، مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان داده است که اثر به دوز، نوع آنتی‌بادی و اندازه تلقیح بستگی دارد. حفاظت غیرفعال با واسطه آنتی‌بادی در برابر کریپتوکوکوس نئوفرمس به هر دو نوع سیتوکین‌های مرتبط نوع ۱ و ۲ نیاز دارد. مطالعات حیوانی نشان داده است که استفاده از واکسن‌هایی با استفاده از آنتی‌ژن‌های مختلف از کریپتوکوکوس نئوفرمس با القای پاسخ $TH1$ از حیوانات محافظت می‌کند.

□ ب. قارچ‌های دو شکلی

اسپوروتریکس شنکئی و عوامل کرومومیوکوزیس 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 تهاجمی تر و منتشر در بیماران مبتلا به ایدز یا کسانی که درمان سرکوب‌کننده سیستم ایمنی دریافت می‌کنند رخ می‌دهد.

هیستوپلازما کپسولاتوم، بلاستومایسس درماتیتیدیس، کوکسیدیویئیدس ایمیتیس و پاراکوکسیدیویئیدس 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 پاراکوکسیدیویئیدس برازیلینسیس معمولاً از طریق تلقیح پوستی ایجاد می‌شود.

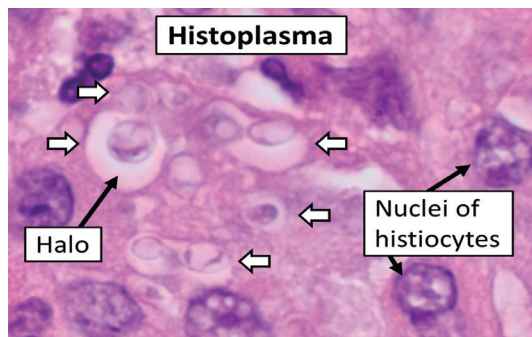
□ ۱- هیستوپلازما کپسولاتوم

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

ج. درماتوفیتوزیس و سایر عفونت‌های قارچی پوستی

پوست طبیعی به دلیل وجود باکتری و کراتین برای رشد قارچ مناسب نیست. کراتینوسیت‌ها شایع‌ترین سلول‌ها در اپیدرم هستند که نه تنها یک مانع فیزیکی برای میکروارگانیسم‌ها ایجاد می‌کنند، بلکه واکنش‌های ایمنی را نیز واسطه می‌کنند. آن‌ها سیتوکین‌هایی 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 7، IL-6، IL-3، IL-1، TNF، GM-CSF، G-CSF، IL-8، M-CSF. کراتینوسیت‌ها 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، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها به محل عفونت جذب می‌شوند و پاسخ التهابی را آغاز می‌کنند. سلول‌های اندوتلیال در بهبود زخم، رگ زایی (آنژیوژنیزس)، تولید فاکتورهای لخته کننده و ترشح سیتوکین‌ها 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 لنفوی 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 میکروارگانیسم‌ها تحریک شوند. هنگامی که عفونت پاک می‌شود، برخی از سلول‌های T خاطره‌ای ممکن است به صورت موضعی باقی بمانند. در بیمارانی

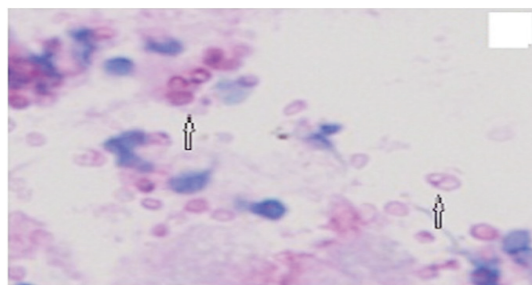


هیستوپاتولوژی هیستوپلاسما کپسولاتوم، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین نشان دهنده ارگانیسم‌های احاطه شده توسط هاله، در گرانولوم هیستوسیت‌های اپیتلیوئیدی است

۲- پنی سیلیوم مارنفتی

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



که عفونت قارچی پوستی 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.)

درماتوفیت‌ها 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 می‌کنند. درماتوفیت‌ها عموماً باعث عفونت‌های محدود به پوست می‌شوند، اما کاندیدا آلبیکنس، مالاسزیا فورفور (عامل ایجاد کننده تینا ورسیکالر یا پیتیریازیس)، تریکوسپورون بیژلی (عامل ایجاد کننده پیدرای سفید) و تریکوسپورون پولولنس (*T. pullulans*) (*Guehomyces pullulans*) قادر به انتشار در بیماران با ایمنی معیوب هستند. اکثر بیماران

مبتلا به درماتوفیتوزیس مزمن از نظر ایمنی نسبتاً دست نخورده هستند. این امکان وجود دارد که پاسخ IgE برخی از بیماران مبتلا به درماتوفیت مزمن ممکن است توسعه پاسخ ایمنی سلولی محافظت کننده را مهار کند. لنفوسیت‌های CD4+ و لنفوسیت‌های فعال شده در خون محیطی بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس به طور قابل توجهی کمتر از افراد سالم است که نشان دهنده نقش ایمنی سلولی است. پاسخ ایمنی سلولی کافی به آنتی ژن‌های مالاسزیا در افراد غیر آلوده نشان داده شده است، در حالی که به نظر می‌رسد بیماران مبتلا به تینا ورسیکالر (عفونت مالاسزیا) دارای نقص در پاسخ ایمنی سلولی به همان آنتی ژن هستند. درماتوفیتوزیس، پیتیریازیس و کاندیدبازیس جلدی مخاطی (موکوکوتانوس) در بیماران مبتلا به ایدز شایع هستند، 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 ارگانیسیم قارچی و نیز یکپارچگی دفاع میزبان است. اختلال در دفاع طبیعی میزبان می‌تواند در اثر بیماری یا 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 می‌شود، 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 (سازگار) میزبان به بینش‌های جدیدی 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.