

● ترجمه و تنظیم: دکتر محمد قهری

دکترای علوم آزمایشگاهی، Ph.D

قارچ شناسی پزشکی

ghahri14@gmail.com



خلاصه

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- γ 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 نتوفورمنس 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 نتوفورمنس پاسخ ایمنی را کاهش می‌دهند و کریپتوکوکوس نتوفورمنس کپسول دار بیشتر از انواع بدون کپسول در برابر فاگوسیتوز محافظت می‌شود. عفونت‌های تهاجمی تر و منتشر ناشی از اسپوروتریکس شنکئی و عوامل کرومومایکوزیس در بیماران مبتلا به ایدز

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

هیستوپلازما 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.

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



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

IL-10 و توسعه سلول های Tr تنظیمی برای محافظت طولانی مدت ضروری است. این سلول ها مقاومت ضد قارچی با واسطه نوع ۱ را کاهش می دهند و از آسیب شناسی التهابی به خاطر تداوم حضور قارچ ها به عنوان ارگانیزم های کومنسال جلوگیری می کنند. بنابراین، جلوگیری از فعال سازی مجدد به جای عقیم سازی کامل پاتوژن های قارچی موجود در همه جا ممکن است انتظار نهایی استراتژی های مبتنی بر واکسن را نشان دهد.

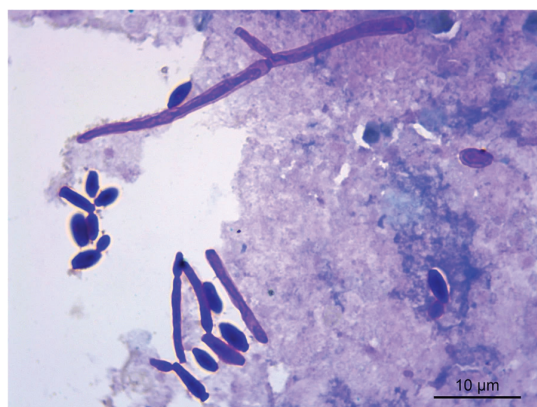
مهم ترین تظاهرات کاندیدیازیس شامل موارد زیر است:
● کاندیدیازیس حاد منتشر: در این وضعیت نوتروپنی، اختلال عملکرد نوتروفیل و شکستن سد مخاطی عوامل خطر اصلی برای ایجاد عفونت های منتشر هستند. تصور می شود که حداقل دو راه ورود مستعد ابتلا به بیماری های تهاجمی در میزبان های دارای نقص ایمنی وجود دارد: انتقال از 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 می شود. سلول های میلوئیدی که CD11b را بیان می کنند می توانند سلول های T را مهار کنند. این سلول ها در مکان های خون سازی شدید و در میزبان های حامل تومور فراوان هستند. مهار لنفوسیت ها توسط این سلول ها ممکن است مسئول عدم ایجاد پاسخ نوع ۱ برای غلبه بر عفونت باشد. به نظر می رسد اثر مهارگری گرانولوسیت های سرکوبگر توسط CD80/CD28 واسطه می شود. CD80 در نوتروفیل ها پس از قرار گرفتن در معرض هیف های کاندیدا تنظیم می شود. نشان داده شد که موش های مبتلا به عفونت شدید کاندیدا دارای جمعیت گسترده ای از گرانولوسیت هایی هستند که CD11b و CD80 را بیان می کنند، که نشان می دهد این نوتروفیل ها به عنوان سلول های سرکوب کننده میلوئید عمل می کنند و ایمنی

تطبیقی را به یک پاسخ غیر محافظ نوع ۲ منحرف می سازند.
● 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 قارچ ها در پوست، ناخن و مخاط می شود. 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 ژن های کاندیدا وجود دارد.

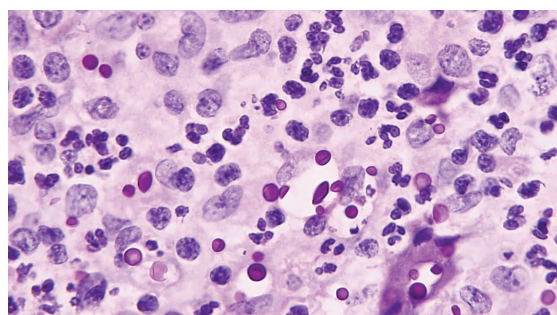
● کاندیدیازیس ولوواژینال در زنان دارای سیستم ایمنی سالم ایجاد می شود که می تواند حاد، مزمن یا عود کننده باشد و گاهی اوقات درمان آن بسیار دشوار است. پاسخ موضعی مهم تر از پاسخ ایمنی سیستمیک در دفاع از این نوع عفونت است.



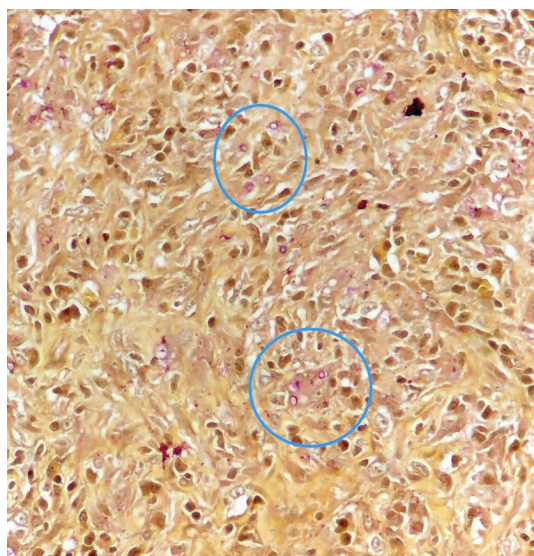
مورفولوژی سلول های مخمر مانند (کاندیدا تروپیکالیس) پس از رنگ آمیزی PAS بافت معده (×۱۰۰۰)

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 عفونت های



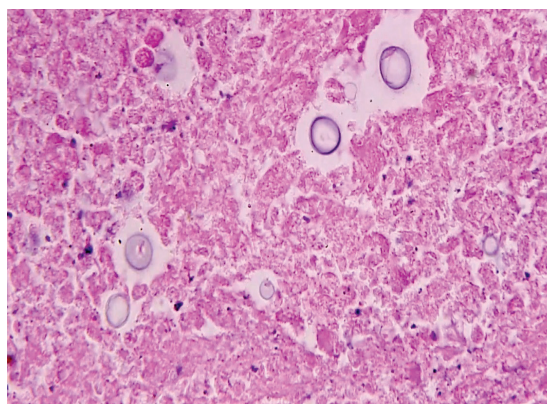
سلول‌های مخمری کریپتوکوکوس نئوفرمنس با دیواره نازک با اندازه‌های متغیر محصور شده در کپسول ضخیم و بدون رنگ در رنگ آمیزی پاس



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

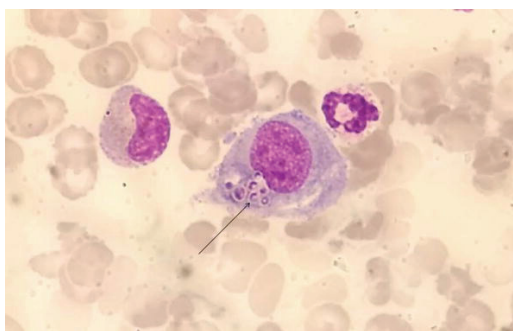
کریپتوکوک بسیار مهم است زیرا کمبود سلول‌های T شایع‌ترین عامل خطر مرتبط با کریپتوکوکوزیس است. کریپتوکوکوس نئوفرمنس از طریق دستگاه تنفسی وارد بدن می‌شود و میزبان طبیعی در طول عفونت خود محدود شونده و بدون علامت در برابر آن ایمنی ایجاد می‌کند. ماکروفاژهای آلئولی اولین سلول‌هایی هستند که با مخمرهای کریپتوکوک مواجه می‌شوند و قادر به کشتن قارچ‌ها هستند. TNF و کموکاین‌ها برای به کارگیری سلول‌های التهابی و لنفوسیت‌های CD⁺ T 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- γ 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 همتاکسیلین - 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 ریشه‌کشی 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 تنظیم کننده اصلی مقاومت میزبان می‌شود. توسعه هیستوپلازما سموزیس منتشر در بین گیرندگان آنتی بادی TNF اهمیت TNF را در محافظت در برابر این عفونت نشان می‌دهد.



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

آنتی بادی‌های 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 محافظتی 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. آنتی بادی‌ها 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 آنتی بادی و اندازه تلقیح بستگی دارد. حفاظت غیرفعال با واسطه آنتی بادی 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 آنتی ژن‌های مختلف از کریپتوکوکوس نئوفرمس با القای پاسخ $TH1$ از حیوانات محافظت می‌کند.

□ ب. قارچ‌های دو شکلی

اسپروتریکس 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 تهاجمی تر و منتشر در بیماران مبتلا به ایدز یا کسانی که درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی دریافت می‌کنند رخ می‌دهد.

هیستوپلازما 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.

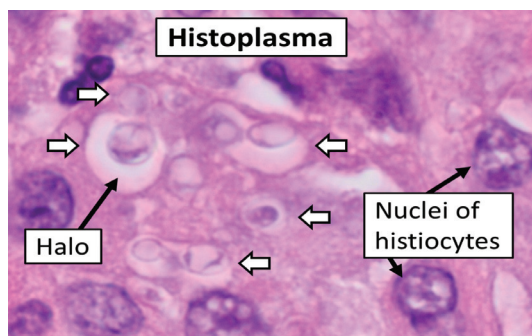
□ ۱- هیستوپلازما کپسولاتوم

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 بیمارانی که درمان سرکوب کننده 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، IL-8، G-CSF و 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 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 میکروارگانیسم‌ها تحریک شوند. هنگامی که عفونت پاک می‌شود، برخی از سلول‌های T خاطره‌ای ممکن است به صورت موضعی باقی بمانند. در بیمارانی

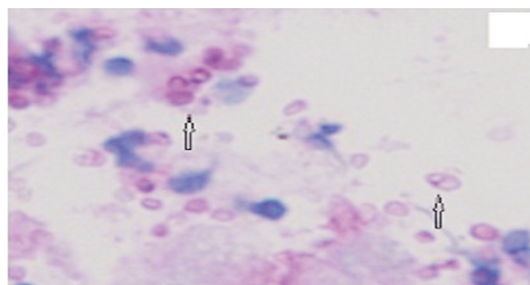


هیستوپاتولوژی هیستوپلاسما کپسولاتوم، رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین نشان دهنده ارگانیسم‌های احاطه شده توسط هاله، در گرانولوم هیستوسیت‌های اپیتلیوئیدی است

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



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 کاندیدیازیس جلدی مخاطی (موکوکوتائوس) 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 ارگان‌سیسم 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.

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 (*Guehomyces pullulans*) (*T. pullulans*) قادر به انتشار در بیماران با ایمنی معیوب هستند. اکثر بیماران

References:

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