

موضوع: عفونت های مخمری

مدرس: دکتر کامیار زمردیان

مخمرها ارگانیسم های قارچی تک سلولی هستند که توسط جوانه زدن (budding) تکثیر می کنند. کلنی مخمرها سفید یا کرم و با قوام خامه ای می باشد. برای شناسایی مخمرها از خصوصیات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی آنها استفاده می گردد و معمولاً ویژگی های شکل (morphology) مخمر و کلونی مورد استفاده قرار نمی گیرند. از نظر تولید مثل جنسی مخمرها در شاخه Ascomycota و Basidiomycota قرار دارند و دسته ای نیز که فاقد تولید مثل جنسی هستند در شاخه Deuteromycota قرار می گیرند. مخمرها معمولاً از نظر تولید مثل غیر جنسی جزء Blastomycota ها هستند. این مخمرها قادرند جوانه زایی کنند که به این جوانه ها در اصطلاح blastoconidia گفته می شود.

مخمرها قارچهایی فرصت طلب هستند و در افرادی که سیستم ایمنی سالمی دارند ایجاد بیماری نمی کنند و تنها در شرایط خاص قادر به تهاجم به بدن هستند. این مخمرها تحت شرایط تغذیه ای و فیزیولوژیک خاص قادر به ایجاد میسلیم کاذب یا حقیقی هستند (دیدن میسلیم کاذب در بسیاری از موارد نشان دهنده تهاجم قارچ به بدن است).
نکته: در میسلیم کاذب در محل اتصال سلول ها فرو رفتگی وجود دارد اما میسلیم حقیقی به صورت دو رشته موازی است که در محل اتصال دو سلول (دیواره عرضی) فرو رفتگی وجود ندارد.

مخمرهای بیماری زا (Pathogenic Yeast):

کاندیدایزیس (Candidiasis):

مخمرهای جنس کاندیدا طیف وسیعی از عفونت ها را به صورت اولیه یا ثانویه ایجاد می کند. این عفونت ها می تواند به صورت یک عفونت ساده سطحی یا پوستی و در مواردی جلدی ظاهر کند و گاهی ممکن است در افراد مستعد عفونت های سیستمیک، خونی و کشنده ایجاد نمایند. علائم بالینی متنوعی دارد و از نظر وسعت و تنوع طیف علائم بالینی آن را شبیه بیماری سفلیس می دانند. انتشار این عفونت در تمام جهان وجود دارد.
مخمرهای جنسی کاندیدا فلور نرمال (normal flora) بدن انسان هستند و در مخاط تنفس، واژینال، دستگاه گوارش و دهان به صورت اندوژن (endogenous) وجود دارند. البته تحت شرایطی می توانند تهاجم (invasion) به میزبان داشته باشند.

برخی گونه های مهم جنس کاندیدا در پزشکی:

Candida albicans, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*

در میان این گونه ها *Candida albicans* مهمترین گونه است که ۸۵-۸۰ درصد موارد بیماری کاندیدایزیس را

ایجاد می کند.

برخی عوامل مستعد کننده در ابتلا به کاندیدایزیس (Risk factors):

۱- سن ← در دو طرف طیف سنی یعنی دوره کهنه و نوزادی عفونت های کاندیدایزیس از شیوع بیشتری برخوردار است. pH دهان نوزادان در بدو تولد کم است (حدود ۵) و همچنین به دلیل این که فلور باکتریایی نیز در دهان نوزاد کاملاً تثبیت نشده به هنگام عبور از کانال زایمان ممکن است candida مخمر کاندیدا را از ناحیه واژینال مادر کسب کنند و به دنبال آن بعد از تولد، نوزاد به برفک دهانی یا Thrush مبتلا شود. خصوصاً اگر مادر به کاندیدایزیس واژینال مبتلا باشد (این عفونت در زنان حامله شایع است). در افراد مسن نیز به دلیل نقص سیستم ایمنی و کاهش فعالیت لنفوسیت ها این عفونت بیشتر شایع است.

۲- تغییرات فیزیولوژیک ← مواردی مثل حاملگی و بیماری هایی نظیر دیابت افراد را برای ابتلا مستعد می کنند.

۳- مصرف طولانی مدت آنتی بیوتیک های وسیع الطیف مثل تتراسایکلین

۴- کمبود بعضی از مواد غذایی و فقدان برخی از ویتامین ها مثل کمبود ویتامین های B نظیر ریبوفلاوین

۵- هر عاملی که باعث شود سطح طبیعی پوست آسیب ببیند مثل سوختگی و جراحی ها خصوصا "جراحی قلب باز

۶- معتادین به مواد مخدر

۷- بیماری هایی که القاء کننده کاهش نوتروفیل ها (Neutropenia) یا داروهای Immunosuppressive که باعث کاهش تعداد گلبول های سفید می شوند.

۸- استفاده از کاتترها به مدت طولانی

تظاهرات بالینی (Clinical Manifestation):

بر اساس محل درگیری، تظاهرات بالینی بیماری به سه دسته تقسیم می گردد:

الف- درگیری جلدی (Cutaneous involvement):

۱- کاندیدیازیس نواحی چین دار (Intertriginous candidiasis):

محل این عفونت نواحی چین دار بدن است مثل زیر بغل، زیر سینه ها، کشاله ران، اطراف ناف و بین انگشتان. ضایعات آن معمولا "ملتهب و قرمز رنگ (erythematous) و مرطوب هستند و گاهی همراه با خارش و پوسته ریزی است. اطراف ضایعات وزیکول های اقماری دیده می شود و حدود ضایعات مشخص و کنگره دار است. گرما و رطوبت شرایط را برای رشد مخمرهای کاندیدا فراهم می کند.

این عفونت را در زیر بغل باید از بیماری اریتراسما erythrasma تشخیص افتراقی بدهیم (ضایعات اریتراسما خشک و غیر ملتهب است به رنگ قهوه ای یا مسی تظاهر می کند و پوشیده از پوسته های سفید، ریز و آردی شکل است). در دست افرادی که تماس زیادی با آب دارند خصوصا "در نواحی چین دار مثل لای انگشتان عفونت کاندیدیازیس شایع است. گاهی این عفونت در پا نیز دیده می شود که شبیه کچلی پا (فرم بین انگشتی مزمن) است. کاندیدیازیس نواحی چین دار در افراد چاق، دیابتی و بدنبال پوشیدن لباس های تنگ و غیر نخی شایع تر است.

اگر عفونت در کشاله ران باشد آن را باید با کچلی کشاله ران تشخیص افتراقی بدهیم (ضایعات در کچلی کشاله ران مرطوب نیستند و حاشیه ضایعه کاملا" مشخص و فعال است و بیضه ها را درگیر نمی کند در حالی که در candidiasis بیضه ها نیز درگیر هستند).

۲- بثورات قنداقی (Napkin Candidiasis):

این عفونت به دلیل عدم رعایت بهداشت و تعویض نامرتب پوشک نوزاد ایجاد می شود. ضایعات در این عفونت قرمز رنگ، ملتهب و مرطوب با وزیکول های اقماری با حاشیه ای مشخص و نامنظم است. ضایعات می تواند گسترش یافته و نواحی anal را نیز درگیر کند.

این عفونت را باید با napkin dermatitis (Irritant contact dermatitis) که نوعی واکنش آلرژیک است تشخیص افتراقی بدهیم.

۳- عفونت کاندیدایی ناخن و نسج اطراف آن (Paraonychia & onychomycosis):

واژه Onychomycosis برای عفونت قارچی ناخن (ناشی از قارچ های ساپروفیت مخمری و رشته ای و قارچ های درماتوفیت) به کار برده می شود. اگر عامل عفونت قارچ درماتوفیت باشد به بیماری کچلی ناخن یا Tinea unguium اطلاق می گردد. در ایران عفونت onychomycosis ناشی از مخمرهای کاندیدا شایع ترین عامل عفونت قارچی ناخن است. این عفونت در افراد دیابتی و افرادی که تماس زیادی با آب دارند، همچنین در کودکانی که انگشتان را می مکند به دلیل آسیب به پوست و رطوبت، شایع تر است. ناخن ها تغییر رنگ می دهند. تغییر فرم ناخن ها نیز در این نوع عفونت

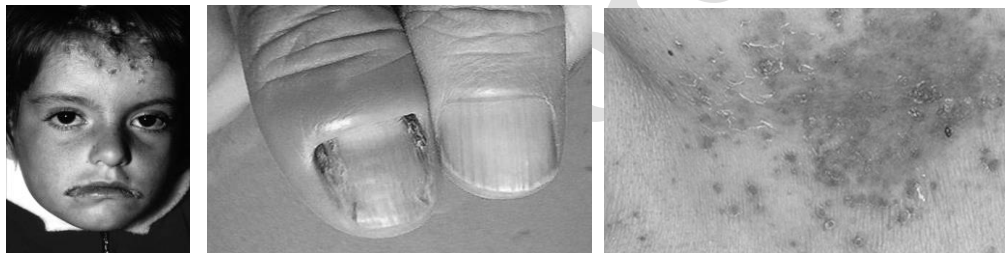
قارچی دیده می شود. در عفونت قارچی ناشی از کاندیدا بر خلاف کچلی که قوام ناخن ترد و شکننده است، قوام ناخن کاملاً سفت باقی می ماند و این حالت به تشخیص افتراقی بین کچلی و کاندیدیازیس ناخن کمک می کند.

Paraonychia ← به حالت تورم و قرمزی و التهاب نسج اطراف ناخن اطلاق می شود. این حالت نیز به دلیل تماس زیاد با آب ایجاد می شود در درمان کچلی از داروهای **grisofulvine** و **terbinafine** استفاده می شود در حالی که برای درمان **onchomycosis** ناشی از قارچهای ساپروفیت ترکیبات **azole** تجویز می شود.

۴- گرانولوم کاندیدایی (Candida granuloma):

یک عارضه نادر و کشنده است و معمولاً در کودکانی دیده می شود که نقص ایمنی دارند. ضایعات به صورت پاپول هایی دارای عروق خونی و پوشیده از پوسته های (crust) قهوه ای یا زرد رنگ دیده می شوند. ارتفاع این ضایعات گاهی می تواند به اندازه یک تا دو سانتی متری سطح پوست نیز برسد. محل شایع بروز این ضایعات سر و صورت است البته در تنه و انگشتان نیز ممکن است ظاهر کند. برای درمان از ترکیبات آزلول استفاده می شود. در مواردی که نقص ایمنی وجود داشته باشد مثل CGD تزریق $IFN-\gamma$ به منظور تقویت سیستم ایمنی تجویز می شود. (البته برای درمان قطعی باید زمینه بیماری درمان شود تا عفونت باز نگردد).

نکته: شایع ترین Candidiasis جلدی نوع **onchomycosis** است.



شکل (از راست به چپ): کاندیدیازیس نواحی چین دار (به وزیکول و پاپول های اقماری دقت شود)، ناخن مبتلا به اونیکوزمایکوزیس کاندیدایی همراه با پارا اونیکیا، گرانولوم کاندیدایی

ب- درگیری جلدی-مخاطی (Mucocutaneous involvement):

۱- کاندیدیازیس دهانی (oral candidiasis: stomatitis, cheilitis, perleche, thrush):

این عفونت به اشکال مختلف می تواند ظاهر شود. شایع ترین فرم آن برفک دهان یا thrush است برفک در افراد بزرگسال نیز می تواند به علت مصرف طولانی آنتی بیوتیک ایجاد شود. Avitaminosis خصوصاً کمبود ویتامین های گروه B، بیماری های زمینه ای و ابتلا به ایدز نیز می تواند از عوامل ایجاد آن باشد. (یکی از پیش آگهی های ابتلا به ایدز برفک دهانی است خصوصاً اگر ضایعات به سمت مری گسترش یابد و ایجاد Candidial esophagitis نماید).

ضایعات برفک به صورت اپی تلیوم سفید رنگ بر روی مخاط دهان، حلق، کام و زبان دیده می شوند. این لایه اپی تلیوم که شبیه شیر منعقد شده است حاوی سلول ها و عناصر قارچی، سلول های اپی تلیال و التهابی است. در ضایعات thrush اگر لایه اپی تلیوم سفید رنگ را کنار بزنیم پوست زیر آن کاملاً قرمز و ملتهب دیده می شود. تشخیص افتراقی در این مورد (thrush) با بیماری دیفتری و ضایعات آفت دهانی است. در بیماری دیفتری اپی تلیوم سفید رنگ خیلی گسترده است و اتصال این لایه به بافت زیرین (مخاط) بسیار محکم است و به راحتی جدا نمی شود در حالی که در

thrush لایه اپی تلیوم به راحتی جدا می گردد. Thrush بر روی زبان می تواند باعث آتروفی papilla های روی زبان شود.

علاوه بر thrush ضایعات دیگری نیز به صورت oral دیده می شود. این ضایعات حالت شیار یا ترک خوردگی در گوشه لب را دارند و به آنها cheilitis یا پرلش(perleche) می گویند. در افرادی که از پروتز (دندان مصنوعی) استفاده می کنند و ارتفاع عمودی پروتز آنها تنظیم نشده است نیز بعلت جریان بزاق از گوشه لب ها در فاصله ایجاد شده، ترک خوردگی گوشه لب ها ممکن است مشاهده گردد.

ضایعه دیگری داریم به نام استوماتیت کاندیدایی (stomatitis) که در افرادی شایع است که از پروتزهای دندانی استفاده می کنند. این مخمرهای کاندیدا در صورت عدم رعایت بهداشت، روی سطح پروتز یا مخاط کلنیزه می شوند و به دنبال آن در اثر متابولیت های قارچ واکنش التهابی رخ می دهد.

در افرادی که طولانی مدت از آنتی بیوتیک استفاده می کنند و افراد سیگاری حالتی وجود دارد به نام زبان سیاه مودار (black hairy tongue). در این بیماری مخمرهای کاندیدا به صورت خیلی سطحی روی papilla های زبان کولونیزه می شوند و تهاجم ندارند و گفته می شود اگر آنتی بیوتیک قطع یا عوض شود یا سیگار ترک شود بهبودی حاصل می گردد.

۲- واژنیت و بلانیت کاندیدایی (Blanita and vaginitis):

واژنیت کاندیدایی یک عفونت شایع در خانم ها است که حدود ۷۵ درصد از خانم ها حداقل یک بار در طول دوره زندگی یک تجربه واژنیت کاندیدایی را دارند. اگر این عفونت در طول سال سه بار تکرار شود اصطلاحاً گفته می شود که فرد به عفونت راجعه(RVVC (Recurent vulvovaginal candidiasis مبتلا است. در این بیماری مخاط واژن ملتهب و قرمز می شود و همراه با خارش و سوزش است. اپی تلیوم سفید رنگ بر روی مخاط شبیه thrush در این عفونت نیز دیده می شود. معمولاً همراه ترشحات سفید یا شیری رنگ با بوی نامساعد از ناحیه واژن است.

Blanita ← در مردانی که همسرشان به واژنیت کاندیدایی است، به دنبال تماس جنسی (Intercourse) آنتی ژن های کاندیدا از ناحیه واژینال همسر به آنها منتقل می شود و روی آلت تناسلی مرد و زیکول های استریل همراه با خارش و پوسته ریزی ایجاد می گردد. این وزیکول ها استریل هستند یعنی اگر از پوسته نمونه برداری کنیم هیچ ارگانسیم قارچی مشاهده نمی شود (شبیه حالتی که در Id reaction بررسی شد).

Blanita یک واکنش آلرژیک ثانویه است نسبت به آنتی ژن های قارچی که در ناحیه واژینال همسر فرد وجود دارد و راه درمان آن نیز درمان واژنیت همسر است. البته می توان از ترکیبات استروئید به طور موضعی استفاده کرد اما درمان قطعی نیست.

۳- کاندیدیازیس ریوی و برونشیل (Bronchial and pulmonary):

این فرم از کاندیدیازیس می تواند به صورت برونشیت حاد یا مزمن تظاهر پیدا کند همچنین می تواند به صورت اولیه یا ثانویه باشد.

اولیه: اگر به عنوان عامل اصلی و در همان محل دیده شود. به عنوان مثال اگر کاندیدا عامل برونشیت در ریه باشد هیچ عامل دیگری وجود نداشته باشد. البته نوع اولیه candidiasis در ریه نادر است (علائم بالینی: خلط، تب و سرفه).

ثانویه: برای مثال فرد مبتلا به سل یا عفونت ویروسی است و کاندیدا در حفره قبلی ناشی از آن کولونیزه می شود یا زمانی که فرد زمینه نقص ایمنی دارد و یا مبتلا به عفونت candidiasis خونی (candidemia) است که در این کاندیدا خود را از طریق خون به ریه می رساند و ایجاد عفونت ثانویه در ریه می کند. فرم خاصی از candidiasis در ریه candidoma یا توپ قارچی است در این عفونت کاندیدا در داخل حفرات ریه کولونیزه می شود و هیچ تهاجمی به بافت ریه ندارد.

۴- کاندیدیازیس دستگاه گوارشی (Alimentary Candidiasis):

مخمرهای کاندیدا تمام طول دستگاه گوارش را می تواند درگیر کند زیرا فلور endogenous مخاط محسوب می شوند. در مری ضایعات می تواند به دنبال گسترش ضایعات thrush ایجاد شود. این عفونت همراه یک یا چند زخم کم عمق است و گاهی فرد به اختلال در بلع dysphasia مبتلا می شود. در این بیماری عفونت معده (gastritis) نیز می تواند ایجاد شود (خصوصاً در افرادی که از H2 blocker (گیرنده H2) استفاده می کنند (مثل سایمتیدین) زیرا pH معده بالا می رود و candida می تواند رشد بهتری داشته باشد و به دیواره معده حمله کند. [Histamine-2 Receptor blocker] کاندیدیازیس در ناحیه روده نیز می تواند گسترش یافته و حتی نواحی anal و preanal را درگیر کند.

۵- کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن (Chronic mucocutaneous candidiasis):

عفونت جلدی مخاطی مزمن معمولاً در کودکان ایجاد می شود خصوصاً آنهایی که نقص سیستم ایمنی از نوع سلولی دارند مثل افراد مبتلا به CGD که به دلیل عدم تولید رادیکال های آزاد (که خاصیت ضد میکروبی دارند) توسط نوتروفیل به طور مکرر به عفونت های قارچی یا باکتریایی مبتلا می شوند. علائم بالینی آن شامل واکنش التهابی، hyperkeratosis (پوسته ریزی پوست و ناخن) و یک سری واکنش granulomatosis در بافت است.

ج- کاندیدیازیس احشایی (Systemic involvement)

عفونت های احشایی معمولاً در افرادی که نقص ایمنی یا زمینه دارند ایجاد می شود. همچنین در معتادین به مواد مخدر، افرادی که جراحی قلب (خصوصاً باز) و افرادی که درمان های طولانی مدت آنتی بیوتیک و استروئید دارند ممکن است دیده شود. بیمارانی که از catheter (سرم و سوند) استفاده می کنند نیز امکان ابتلا به این عفونت را دارند. عفونت های احشایی می تواند به صورت های زیر دیده شود: septicemia (condidemia) و urinary tract و endocarditis (عفونت دریچه قلب) و meningitis

عفونت مجاری ادراری در خانم ها بیشتر از مردان است چون فلور نرمال مخاط است. اگر فرد مشکوک به عفونت candidiasis باشد باید بررسی شود که چه تعداد مخمر در نمونه ادرارش وجود دارد اگر تعداد کم باشد، فلور نرمال و در صورتی که بیش از 1000 CFU/ml ادرار باشد مبتلا به candidiasis مجاری ادراری است.

تشخیص آزمایشگاهی کاندیدیازیس:

برای تشخیص کاندیدیازیس باید مرحله ای که مخمر به صورت فلور نرمال endogenaes بر روی مخاط کولونیزه (colonization) شده و تهاجمی ندارد را از مرحله ای که تهاجم (invasion) دارد افتراق دهیم. برای این منظور هم می توانیم از علائم بالینی و هم از تست های آزمایشگاهی استفاده کنیم.

تشخیص کاندیدیازیس در آزمایش مستقیم نمونه هابر اساس دیدن مخمرهای جوانه دار به تعداد زیاد و علاوه بر آن مشاهده میسلیم های کاذب است که نشانه تهاجم به بدن هستند. تعداد مخمر در اینجا مهم است اما به محل نمونه برداری نیز بستگی دارد. در صورتی که نمونه از نواحی استریل بدن مثل خون گرفته شده باشد و فرد مبتلا به septicemia باشد حتی دیدن یکی دو مخمر، نشانه کاندیدیازیس است.

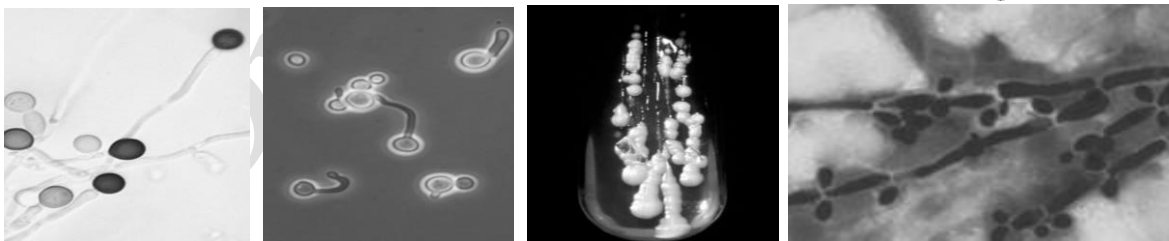
انواع نمونه ها: پوسته، چرک، خون و در مورد عفونت های ریوی می تواند BAL broncho (alveolar lavage) باشد.

نمونه های خشک مثل پوسته و ناخن را با KOH (۱۰ درصد) شفاف می کنیم و نمونه های مرطوب را با رنگ آمیزی های مختلف مثل گرم، گیمسا و متیلن بلو زیر میکروسکوپ بررسی می کنیم. از کشت نیز می توان استفاده کرد. با کشت نمونه، تعداد، جنس و گونه مخمر مشخص می شود. محیط کشت شامل sabouraud (سابورود) است و به منظور جلوگیری از رشد باکتری ها به آن chloramphenicol اضافه می شود. در مواردی که ارگانیسم در نمونه بالینی کم باشد از کشت استفاده می کنیم که این به تشخیص ما کمک می کند. کلونی های قارچی بعد از مدت ۲۴-۴۸ ساعت با قوام خامه ای و به رنگ سفید یا شیری در محیط کشت دیده می شوند.

تشخیص گونه ها (species identification):

گاهی برای بررسی های اپیدمیولوژیک و این که چه گونه های نسبت به داروهایی مثل azole مقاوم شده اند و همچنین برای تعیین حساسیت، باید گونه ها را تشخیص دهیم. برای این منظور از محیطی به نام Chrome-agar candida استفاده می شود که گونه های مختلف به رنگ های متفاوت در آن دیده می شود. برای تشخیص نوع گونه ابتدا بررسی می کنیم که آیا مخمر جدا شده *C.albicans* است یا نه. برای این منظور از روش لوله زایا یا germ tube test استفاده می شود.

[برای مطالعه بیشتر: کلونی را به میزان مشخصی سرم (حدود ۱ سی سی) اضافه کرده و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۲-۳ ساعت نگهداری می کنند] در بررسی میکروسکوپی اگر مخمرها ایجاد لوله زایا کرده باشند گونه مورد آزمایش از نوع albicans بوده است. روش دیگر برای شناسایی گونه آلبیکنس استفاده از محیط Corn Meal Agar است. [برای مطالعه بیشتر: در این روش کلنی مورد آزمایش را بصورت خطی در محیط کورن میل آگار کشت داده و سپس به مدت ۴۸ ساعت در ۳۲ درجه نگهداری می کنند. در مرحله بعد محل تقلیح را در زیر میکروسکوپ بررسی می نمایند.] در صورت مشاهده مخمر+میسلیوم+کلامیدو کونیدی (*Chlamydoconidia*) گونه مخمر آلبیکنس گزارش می گردد. [برای مطالعه بیشتر: در صورتی که در این آزمایش فقط مخمر+میسلیوم مشاهده گردد گونه کاندیدا گزارش می شود (*Candida species*) و اگر فقط مخمرهای جوانه دار مشاهده گردد، Yeasts گزارش می گردد.] از آزمایش جذب و تخمیر قندها (این که مخمر چه قندهایی را می تواند مورد استفاده قرار دهد و مقایسه با جداول استاندارد) نیز می توان برای تعیین گونه مخمرها استفاده نمود.



شکل(از راست به چپ): منظره میکروسکوپی کاندیدایزیس (سلول های مخمری به همراه میسلیوم های کاذب)، کلنی های کاندیدا، لوله زایا، کلامیدوکونیدیا

درمان (Management):

درمان عفونت دهانی: استفاده از ترکیبات Nystatin به صورت خوراکی همچنین ترکیبات azole
درمان عفونت vaginal: ترکیبات azole مثل fluconazole (قرص 150mg به صورت single doze)
درمان کاندیدایزیس جلدی: پمادهای آزول
درمان عفونت کاندیدایزیس احشایی: Amphotricin B و ترکیبات azole مثل Itraconazole و Fluconazole

بیماری کریپتوکوکوزیس (Cryptococcosis):

یک عفونت مزمن، تحت حاد (sub acute) و گاهی از نوع حاد ریه و سیستم اعصاب مرکزی است. به دنبال استنشاق یک مخمر کپسول دار به نام *Cryptococcus neoformans* در انسان ایجاد می شود [برای مطالعه بیشتر: البته این مخمر گونه های دیگری نظیر *C.albidus* و *C.laurentii* نیز دارد اما در اکثر مواقع عفونت ناشی از گونه *C.neoformans* است]

این مخمر فرصت طلب است. در انسان عفونت اولیه همواره ریوی است و به دنبال استنشاق مخمر ایجاد می شود. با توجه به این که یک مخمر فرصت طلب است پس افراد مبتلا حتماً نقص ایمنی یا بیماری زمینه دارند و از سال ۱۹۸۰ یعنی زمانی که اپیدمی ایدز در جهان شایع شد افزایش شیوع و مرگ و میر حاصل از آن را شاهد هستیم. افراد مبتلا به ایدز به دلیل کمبود لنفوسیت های T در بدنشان نسبت به cryptococcosis حساس هستند. مهمترین گونه های کریپتوکوکوس عبارتند از:

Cryptococcus.gatti
Cryptococcus neoformans

Cryptococcus neoformans ← معمولاً میزبان آن کبوتر است البته در کبوتر ایجاد بیماری نمی کند زیرا دمای بدن کبوتر ۴۲ درجه سانتی گراد است و این مخمر در این دما قادر به بیماری زایی نیست و کبوتر فقط می تواند در انتقال آن نقش داشته باشد. این گونه در افراد مبتلا به نقص ایمنی مثل افراد Immunocompromised و افراد HIV مثبت بیشتر مشاهده می شود.

Cryptococcus.gatti ← در اطراف روزه های هوایی برگ درختان اوکالیپتوس یافت شده است. این گونه در افراد سالم (Immunocompetent) نیز ایجاد بیماری می کند.

تظاهرات بالینی (Clinical manifestation)

کریپتوکوکوزیس ریوی (Pulmonary):

شایع ترین فرم این عفونت است اما معمولاً تشخیص داده نمی شود. علائم اولیه مشخصی ندارد و می تواند به صورت یک سرماخوردگی یا آنفلوانزا ضعیف تظاهر کند و در افراد سالم معمولاً بدون درمان بهبود می یابد. این فرم می تواند با سل اشتباه تشخیص داده شود. اما بر خلاف سل فرد عرق شبانه ندارد. در عفونت های آشکار سرفه، تب، خلط موکویید و رادیگرافی ریه infiltration ریوی در نیمه تحتانی ریه مشاهده می گردد.

کریپتوکوکوزیس سیستم اعصاب مرکزی (CNS):

شایع ترین فرمی است که تشخیص داده می شود و به صورت های meningoencephalitis، meningitis و cryptococcoma تظاهر می کند. شروع بیماری آرام بوده و سیر مزمن دارد و بدنبال انتشار از کانون اولیه ریوی صورت می گیرد. مننژیت همراه با سردرد، سفتی عضلات گردن، تب، دوبینی ممکن است تظاهر کند. البته علائم این نوع مننژیت با مننژیت باکتریایی شباهت دارد که حتماً باید با آزمایش مستقیم و کشت این دو را افتراق دهیم. Meningoencephalitis یک عارضه نادر و کشنده است که خصوصاً در افراد مبتلا به AIDS و نقص سیستم ایمنی دیده می شود. Cryptococcoma نیز یک عفونت گرانولوم cryptococcal نادر و کشنده است و در افراد مبتلا به نقص ایمنی ایجاد می شود.

به طور کلی این مخمر تمایل زیادی برای نفوذ به سیستم اعصاب مرکزی دارد چون ترکیبات ساده نیتروژنی مثل آسپارژین و کراتینین و کاته کول آمین هایی نظیر دوپامین و نور اپی نفرین که غنی از نیتروژن هستند در این ناحیه زیاد است و همچنین فاکتورهای مهار کننده سرمی که در خون وجود دارد در سیستم اعصاب مرکزی کمتر وجود دارد. **کریپتوکوکوزیس جلدی و مخاطی:** ۱۵-۱۰ درصد عفونت cryptococcosis به صورت جلدی یا جلدی مخاطی است. ضایعات پوستی آن به صورت پاپول، پوسچول و آبسه های زیر جلدی است. معمولاً مرکز ضایعات پاپولار ulcerative (زخمی شونده) می گردد.

Osteomyelitis:

در ۱۰-۵ درصد موارد بیماری که از طریق خون انتشار یافته ارگانیزم می تواند به استخوان حمله کند و این عفونت را ایجاد کند. معمولاً در استخوان های جمجه و ستون مهره تظاهر می کند.

Systemic:

این بیماری در مراحل آخر از طریق جریان خون منتشر می گردد و اعضای مختلف بدن را درگیر می کند. ضایعات ناشی از آن گرانولوماتوز و ژلاتینی هستند. بیضه، پروستات و چشم از محل هایی هستند که می توانند مورد تهاجم قرار گیرند.

(این بیماری در حیوان نیز رخ می دهد به عنوان مثال گربه مبتلا به FIV (شبیه HIV در انسان) به این بیماری توسط C.gatti مبتلا شده و ضایعات Ulcerative در آن دیده می شود).

فاکتورهای بیماری زایی (Virulence factors)

۱- کپسول ← این مخمر کپسول دار است و جنس کپسول آن پلی ساکاریدی است.



(GXM) glucuronoxylomannan

کپسول این مخمر از عوامل بیماری زایی آن محسوب می شود اندازه کپسول در داخل بدن و در فشار بالای Co2 بزرگ و در محیط خارج کوچک است و این به دلیل این است که بتواند با استنشاق وارد مجاری هوایی دستگاه تنفس بشود. کپسول خاصیت ضد فاگوسیتوزی دارد و می تواند منجر به مصرف کمپلمان شود. همچنین مانع از مهاجرت گلبول های سفید می گردد (migration) و با ایجاد بار منفی اطراف سلول های مخمری مانع از اتصال گلبول های سفید به آنها می گردد. در عملکرد سلول های APC نیز اختلال ایجاد می کند و با تمامی این مکانیسم ها از فعالیت سیستم دفاعی جلوگیری می کند.

۲- ملانین ← این مخمر در خود رنگ دانه ملانین تولید می کند که از عوامل بیماری زایی آن محسوب می شود. (تولید ملانین توسط آنزیم فنل اکسیداز (Lacase) صورت می گیرد. ملانین نیز در حفظ استحکام دیوار سلول، محافظت در برابر پاسخ ایمنی، شرایط نامساعد محیطی و محافظت از تاثیر داروها بر مخمر نقش دارد.

۳- توانایی رشد در ۳۷ درجه سانتی گراد (گونه هایی که قادر به رشد در ۳۷ درجه نمی باشند برای انسان غیر بیماری زا هستند).

تشخیص آزمایشگاهی (Laboratory Diagnosis)

از نمونه هایی نظیر چرک، ترشحات برونشیا، پوستی و CSF استفاده می شود. شایع ترین نمونه CSF است. نمونه پوستی یا جلدی را با پتاس ۱۰ درصد شفاف می کنیم.

برای شناسایی این مخمر یک روش رنگ آمیزی خاص داریم به نام جوهر هندی Nigrosine یا Indian Ink (یک قطره از ته نشین مایع CSF حاصل از سانتریفیوژ را روی لام قرار می دهیم و یک قطره Ink به آن اضافه کرده، لام را

روی آن قرار می دهیم و زیر میکروسکوپ مشاهده می کنیم. در background تیره حاصل از جوهر، سلول های مخمری جوانه دار با هاله ای شفاف اطراف آنها که کپسول مخمر محسوب می شود دیده می شوند.)

در روش دیگر نمونه را برای تست آزمایشگاهی در محیط سابورود کشت می دهند که کلونی ها به رنگ کرم یا قهوه ای روش دیده می شود و حالت mucoid و لزج دارد و بعد از مدتی کاملاً روان می شود که این حالت به دلیل کپسول قارچ است.

یک محیط کشت اختصاصی داریم به نام محیط دانه های نیجر (Niger seed agar) که اگر این مخمر را در آن کشت دهند بعد از مدت یک یا دو روز نگهداری در محیط ۳۷ درجه سانتی گراد ایجاد کلونی هایی به رنگ قهوه ای تا سیاه را می کند که تولید این رنگ به دلیل خاصیت تولید ملانین است.

در یک نوع رنگ آمیزی خاص، کپسول را رنگ آمیزی می کنند که mucicarmin mayer نام دارد. در محیط سابورود کلونی های Cryptococcus شبیه کلونی های Candida است با این تفاوت که لزج تر و تیره تر هستند.

از روش های سرولوژی نیز می توان در تشخیص بیماری بهره گرفت. اطن روش ها دو دسته هستند:

۱- روشهای مبتنی بر شناسایی Ab

۲- روشهای مبتنی بر شناسایی Ag

روش دوم ارجح است زیرا بیماران نقص سیستم ایمنی دارند پس Ab به میزان مناسب تولید نمی کنند در نتیجه شناسایی نمی شوند. به همین دلیل اساس شناسایی ما detect کردن Ag ها است.

برای این منظور از latex agglutination استفاده می کنیم که حساسیت و اختصاصیت بالایی دارد. در این روش روی ذرات latex Ab های monoclonal ضد کپسولی را coat می کنند سپس سرم را به آن اضافه می کنند در صورت وجود Ag، ذرات latex آگلوتینه می شود.

برای تشخیص گونه از تست های جذب و تخمیر قندها استفاده می شود.

(محیط کشت فقط شامل آگار است و فاقد قند است. دیسک های قندی مختلف را بر روی محیط قرار می دهند در صورت مشاهده هاله رشد اطراف دیسک، مخمر از آن ترکیب قندی استفاده کرده است و همان طور که گفته شد با مقایسه با جداول استاندارد و نوع قند مصرفی، نوع گونه شناخته می شود).

Management:

برای درمان cryptococcosis از Amphotricin B و ترکیبات azole استفاده می شود. مثل fluconazole.

بیماری ژئوتریکوزیس (Geotrichosis)

عفونت نادر است که به اشکال ریوی و برونشیا و عفونت دهانی، واژینال و دستگاه گوارش دیده می شود. این عفونت توسط یک قارچ شبه مخمری به نام *Geotrichum candidum* ایجاد می شود. این مخمر فلور نرمال بدن است (در مخاط). از گیاهان در حال فساد و بعضی مواد غذایی مثل لبنیات (پنیر روستا) نیز ممکن است جدا گردد.

تظاهرات بالینی (Clinical manifestation)

ژئوتریکوزیس ریوی (Pulmonary): این عفونت شبیه سل است (از نظر بالینی) و می تواند بر روی آن سوار شود و ثانویه به سل باشد. بیماری مزمن همراه با خلط لزج خاکستری و گاهی تب است. گاهی منجر به تغییر صداهای تنفسی و رال مرطوب می گردد.

ژئوتریکوزیس برونشیا (Bronchial): ارگانیسم قارچی در این عفونت در *bronchi* کولونیزه می شود و فرم *bronchopulmonary* ایجاد می کند که شبیه آسم است.

ژئوتریکوزیس دهانی و واژینال (Oral and vaginal): فرم دهانی *Geotrichosis* شبیه برفک است و گاهی با برفک یا آفت (عامل باکتریایی دارد) اشتباه تشخیص داده می شود. فرم *vaginal* آن می تواند با *candidiasis* اشتباه شود این عفونت در خانم های حامله شایع است.

ژئوتریکوزیس گوارشی Gastrointestinal: این عفونت بسیار نادر و در افرادی که با اسیدگلوتامیک درمان می شوند دیده می شود.

Geotrichosis candidum می تواند ترکیبات *polycarbonate* روی رزین های *CD* را مصرف و آن را تخریب کند.

تشخیص آزمایشگاهی (Laboratory Diagnosis):

برای تشخیص آزمایشگاهی طیف وسیعی از نمونه ها را داریم به عنوان مثال خلط و *BAL* و سوپ دهانی و واژینال. در بررسی میکروسکوپی ترشحات ریه مثل خلط یا سایر نمونه ها در این بیماری، میسلیم های قارچ با دیواره عرضی که به قطعات چهار گوش (آرتروکیندی) Arthroconidia شکسته شده اند دیده می شود. (تعداد زیاد آرتروکونیدی مستطیلی)

در صورتی که نمونه را کشت دهیم بعد از چند روز ارگانیسم روی سابورود رشد می کند. کلونی آن ابتدا مخمری است و شبیه *Candida* است و به صورت خامه ای و شیری رنگ دیده می شود. اما به تدریج به سمت رشته ای شدن می رود و کش دار می شود. همچنین در صورت نمونه برداری از کشت میسلیم های قارچ را می بینیم که به قطعات آرتروکیندی خرد شده اند.

درمان (Treatment):

درمان اختصاصی این عفونت Potassium iodide است.