

کریپتوکوکوزیس

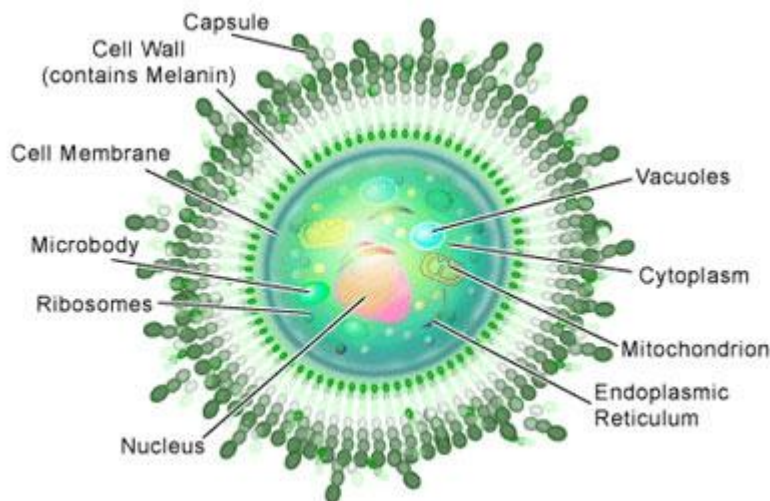
راضیه یعقوبی

کارشناس علوم آزمایشگاهی

مقدمه:

کریپتوکوکوس مخمر کپسولدار، درون سلولی اختیاری متعلق به کلاس ترمولوماست می‌باشد، اولین بار در سال 1894 توسط محققى به نام Busse شناخته شد. او توانست از استخوان درشت‌نی یک زن 30 ساله مخمر را جدا کند. نکته قابل توجه آن بود که این مخمر به هیدروکسید سدیم مقاومت نشان می‌داد. سال‌ها بعد کلنی‌های این قارچ در مجاری تنفسی کارکنان آزمایشگاه‌ها که مبتلا به عفونت‌های منتشر و مننژیت شده بودند، یافت شد.

بیماری‌زایی این قارچ وابسته به قدرت سیستم ایمنی میزبان است و اغلب افرادی که دچار نقص سیستم ایمنی هستند از جمله مبتلایان به HIV، بدخیمی‌های سیستم رتیکولاندوتلیال، پیوند عضو و کسانی که داروهای کورتیکواستروئید مصرف می‌کنند، به این بیماری مبتلا می‌شوند.



قارچ شناسی:

این قارچ به طریق جوانه زدن تولید مثل کرده و مخمرهای گرد به اندازه $3-6\mu\text{m}$ را تشکیل می‌دهد. در بدن میزبان و محیط‌های کشت اختصاصی ایجاد کپسول می‌کند. کلنی این قارچ روی محیط جامد در $20-37$ درجه سانتیگراد نرم، صاف محدب و زرد مایل به قهوه‌ای است و تشکیل بازیدیوسپور در انتهای هیف‌های آن صورت می‌پذیرد.

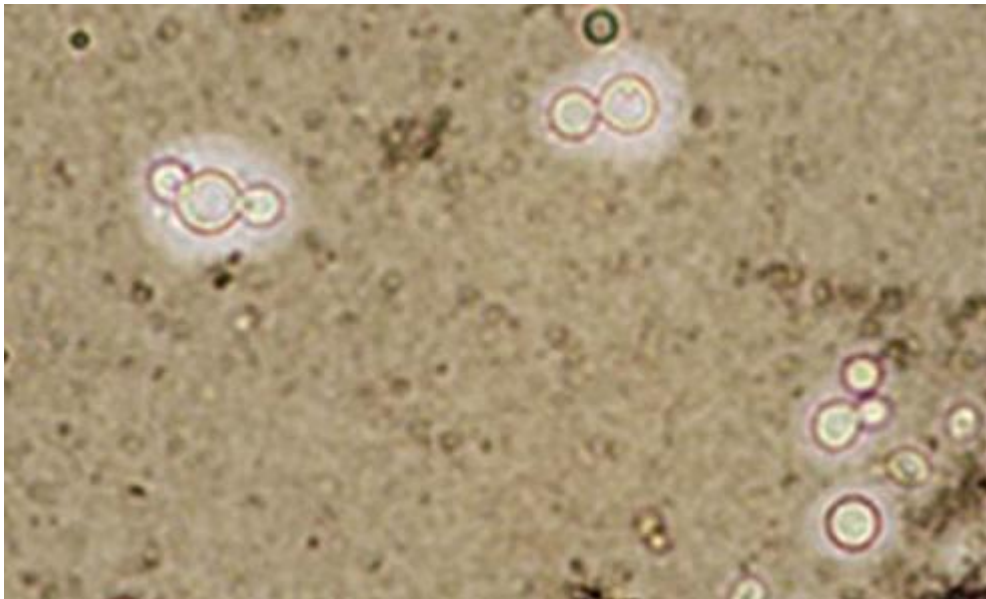
با وجود این که کریپتوکوکوس بیش از 50 گونه دارد اما 2 گونه کریپتوکوکوس نئوفورمنس و کریپتوکوکوس گتی در بیماریزایی مطرح می‌باشند. این دو گونه بر اساس خاصیت آنتی‌ژنیک کپسول پلی ساکاریدی 5 سرو تایپ به صورت A و D و AD برای کریپتوکوکوس نئوفورمنس و C و B برای کریپتوکوکوس گتی دارند.

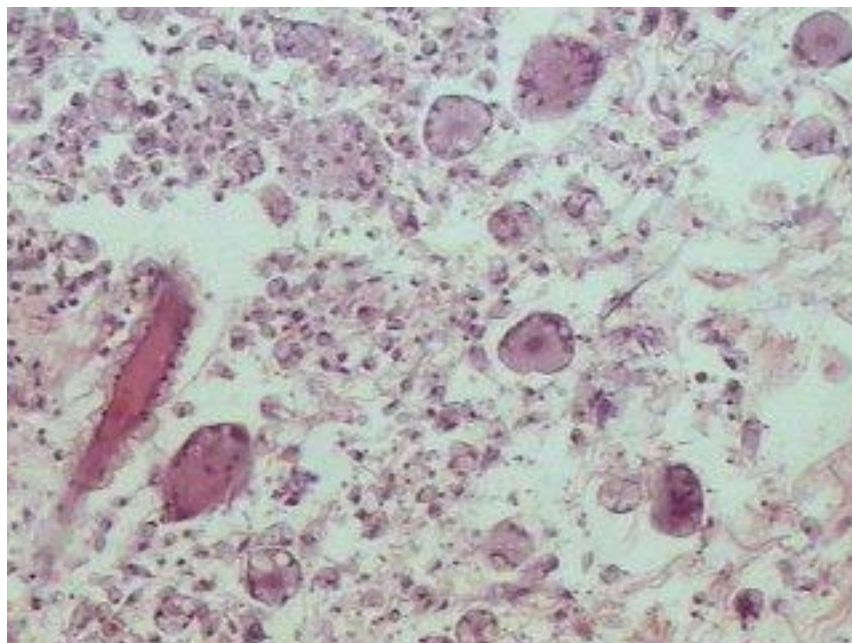
کریپتوکوکوس نئوفورمنس 2 واریته مهم به نام‌های کریپتوکوکوس نئوفورمنس نئوفورمنس و کریپتوکوکوس نئوفورمنس گروبی دارد.

قبلاً کریپتوکوکوس گتی را واریته‌ای از کریپتوکوکوس نئوفورمنس می‌دانستند ولی با مطالعات جدید مشخص شده که گونه‌ای جدا از کریپتوکوکوس است.

کریپتوکوکوس نئوفورمنس شیوع جهانی داشته و سروتایپ‌های A و D بیشترین عامل عفونت می‌باشند. سروتایپ A عامل عفونت در افراد ایمنوساپرسیو می‌باشد. این قارچ بر اساس شکل ظاهری با رنگ جوهر هندی در مایع CSF بصورت میکروسکوپی و تست‌های بیوشیمیایی از کریپتوکوکوس‌های غیر بیماریزا افتراق داده می‌شود. جوهر هندی دور کپسول اطراف مخمر را احاطه می‌کند ولی وارد کپسول نمی‌شود. عدم تخمیر لاکتوز و نیترات و تشکیلی سودومیسلیوم روی محیط **Rice tween Agar**، **Corn meal Agar** از خصوصیات این قارچ می‌باشد. آنزیم فنل اکسیداز این قارچ با تأثیر روی دی هیدروکسی فنیل آلانین و اسید کافئیک، ملانین تولید می‌کند. برای تشخیص این مخمر در بافت از رنگ آمیزی موسیکارمن استفاده می‌شود که باعث رنگ گرفتن

پلی ساکارید دیواره سلولی آن می‌شود. مخمر در محیط خارج سلولی آنزیم گلوکوزیل سرآمید سنتتاز ترشح می‌کند که فاکتور اصلی زنده ماندن آن است و بدین ترتیب از این عامل نیز در تشخیص استفاده می‌شود. مخمر در محیط داخل سلولی نیازی به این آنزیم برای زنده ماندن ندارد و از کراتینین به عنوان منبع نیتروژن استفاده می‌کند. برای تولید کپسول غلظت پایین گلوکز و آهن، وجود سرم و دی اکسید کربن 5 درصد لازم است. این قارچ در معرض اشعه گاما به خوبی رشد می‌کند. اشعه باعث افزایش ظرفیت انتقال الکترون ملانین قارچ شده و متابولیسم آن را افزایش می‌دهد.





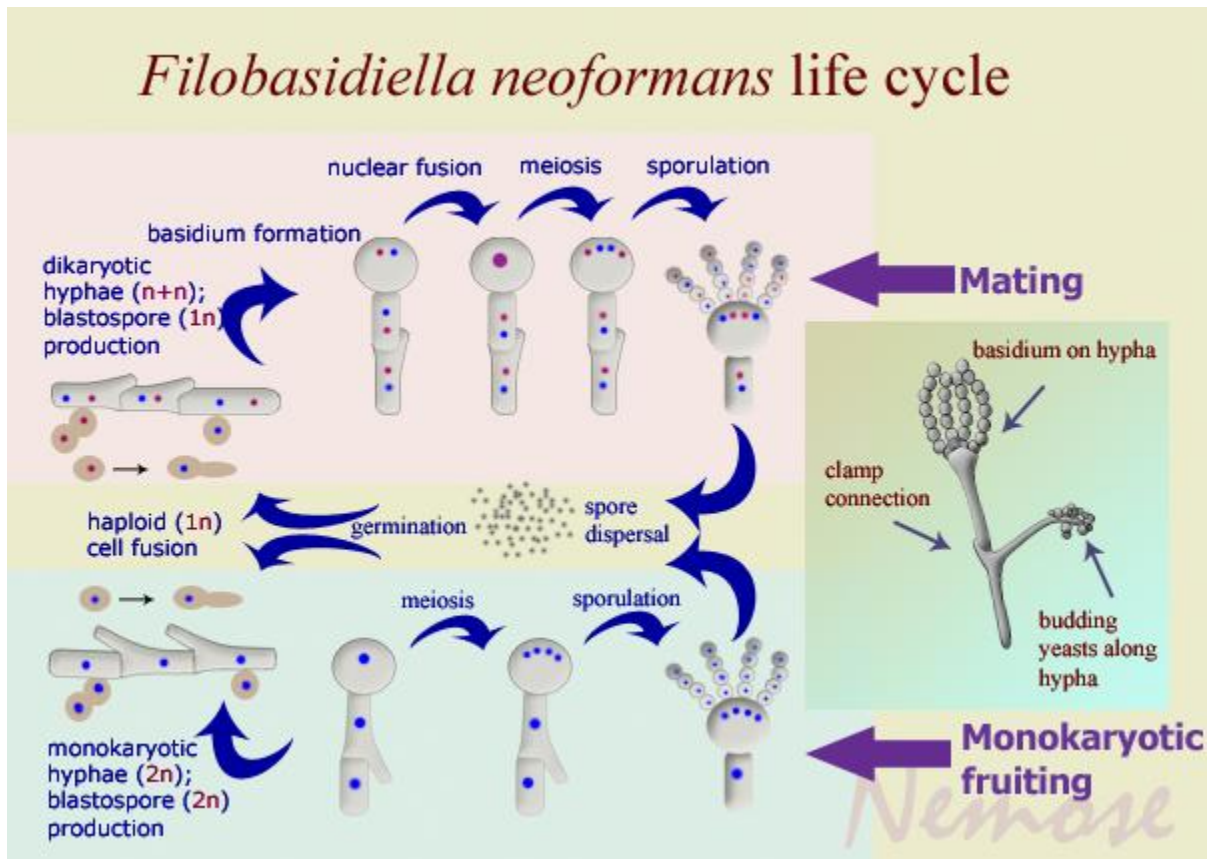
اپیدمیولوژی:

کریپتوکوکس نئوفورمنس در ایالات متحده و کشورهای با آب و هوای معتدل بسیار شایع است. این قارچ در فضولات کبوتر و آشیانه پرندگان یافت می‌شود اما پرندگان به آن مبتلا نمی‌شوند. در مدفوع خشک یا مرطوب تا 2 سال زنده می‌ماند. تا قبل از 1946 تنها 200 مورد از این بیماری در ایالات متحده گزارش شد اما با بروز بدخیمی‌ها و مصرف داروهای ساپرسیو بتدریج این عفونت نیز افزایش یافت و از اواسط 1980 در بسیاری از بیماران مبتلا به HIV گزارش شد. آنسفالیت و مننژیت از عوارض مهم این قارچ است. انتقال تنفسی از انسان به انسان یا حیوان به انسان گزارش نشده اما انتقال از طریق عضو پیوندی آلوده به این مخمر دیده شده است.

کریپتوکوکوس گتی در آب و هوای گرمسیری و نیمه گرمسیری مثل استرالیا، امریکای جنوبی، آسیای جنوب شرقی، افریقای مرکزی، ایالات واشنگتن و کالیفرنیا یافت می‌شود. تاکنون ارتباطی بین این مخمر و پرندگان کشف نشده است. این مخمر در کنار درختان اکالیپتوس دیده شده است. به دلایل ناشناخته‌ای در افرادی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند ایجاد بیماری نمی‌کنند و برعکس

85-75٪ افرادی که سیستم ایمنی کامل سالم دارند، مبتلا شده و عفونت خون، درگیری CNS و ضایعات مغزی می‌دهد.

در سال 1999 این بیماری در مسافران جزایرونکوور، کلمبیا، کانادا، حیوانات اهلی و وحشی این مناطق از جمله گربه، سگ، راسو و پستانداران دریایی گزارش شد.



پاتوفیزیولوژی:

اسپور پس از ورود به ریه ابتدا باید در مقابل PH قلیایی طبیعی محیط و غلظت فیزیولوژیک CO_2 و سپس در برابر ماکروفاژهای آلوئولار مقاومت کند. کپسول پلی ساکاریدی خاصیت ضد فاگوسیتوز و سرکوبگر سیستم ایمنی دارد. این کپسول مانع شناسایی مخمر توسط سیستم ایمنی و مهاجرت لکوسیت‌ها گشته و به راحتی تکثیر می‌یابد. مخمرهای بدون کپسول به راحتی فاگوسیتوز شده و از بین می‌روند.

پاسخ ایمنی بدن میزبان شامل همورال و سلولار است. با توجه به تحقیقات انجام شده روی مدل‌های حیوانی NK-cellها اولین سلول‌هایی هستند که وارد عمل شده و در نهایت منجر به فعال شدن ماکروفاژ و سلول‌های T می‌شوند. افزایش تعداد سلول‌های T کمکی و تولید آنتی‌بادی موجب ایجاد پاسخ موفق می‌گردد. محققین توانسته‌اند با ایجاد آنتی‌بادی منوکلونال ضد کپسول پلی ساکارییدی در موش ایمنی غیرفعال ایجاد کنند.

درمان:

آمفوتریسین B، فلوستیوزین، فلوکونازول و سایر مشتقات آزولی جهت درمان کریپتوکوکوزیس استفاده می‌شود. تا قبل از استفاده از آمفوتریسین B، مننژیت کریپتوکوکی و بیماری‌های منتشره ناشی از آن عامل مرگ و میر تعداد زیادی از بیماران شده بود. در افرادی که هنوز سیستم عصبی درگیر نشده است تنها استفاده از فلوکونازول کافی است. در مننژیت کریپتوکوکی 2 هفته تزریق داخل وریدی آمفوتریسین B، 0.7-1.0mg/kg در روز و فلوستیوزین خوراکی 100mg/kg در روز تجویز می‌شود و تا 10 هفته با فلوکونازول 200mg/kg در روز تا تعداد سلول‌های CD4 بمدت 3 ماه بالای 100 باشد، ادامه می‌یابد. در افریقا تنها فلوکونازول خوراکی استفاده می‌شد و به این دلیل که سبب ایجاد قارچ و نه کشته شدن آن می‌شد، جواب مطلوبی نمی‌داد. قارچ قادر به زنده ماندن در CSF این بیماران می‌باشد.

بیماری در مردان شیوع بیشتری داشته و 2/3 افراد مبتلا بالای 40 سال هستند اما با پاندمی ایدز شیوع کریپتوکوکوزیس نیز افزایش و میانگین سنی افراد کاهش یافته است.

References:

- 1) Hydroxyurea treatment inhibits proliferation of *Cryptococcus neoformans* in mice(2012)
- 2) Macdougall L, Fyfe Rommy M, Starr M, Galansis E. Risk Factors for *Cryptococcus gatti* infection ,British Emerg Infect Dis. Feb 2011.17(2):193-9 (Medline).
- 3) Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, Surinthong Y, Autthateinchai R, Sawatwong P. Evaluation of a newly developed Lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis.clin infect Dis. Aug 2011
- 4) Sun HY, Alexander BD, Lotholary O, et al. Unrecognized pretransplant and donor-derived cryptococcal disease in organ transplant recipients.Clin Infect Dis. Nov1 2010;51(9):1062-9. (Medline).
- 5) Benson CA. Kaplan JE. Masur H. Treating Opportunistic infections Among HIV – infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC. the National Institutes of Health. and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. (Full Text).
- 6) Alvarez M.; Burns. T.; Luo Y.; Pirofski. L. A.; Casadevall A. (2009). The outcome of *Cryptococcus neoformans* intracellular pathogenesis in human monocytes". BMC Microbiology 9:51. doi: 10.1186/1471-2180-9-51. PMC2670303.

PMID 19265539.[//www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670303/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670303/).