

عفونت‌های ناشی از مخمرها

(غیر از کاندیدا و کریپتوکوکوس)

بخش دوم: تریکوسپورون

دکتر محمد قهری - آزمایشگاه رسالت

مقدمه

اگرچه اغلب عفونت‌هایی که به‌وسیله مخمرها ایجاد می‌شوند مربوط به کاندیدا و کریپتوکوکوس هستند، اما جنس‌های مخمری دیگری نیز وجود دارند که از این نظر حائز اهمیت می‌باشند. این جنس‌ها شامل مالاسزیا، تریکوسپورون، رودترولا، ساکارومایسس، هانسولولا، هانسینیوسپورا، بلاستوشیزومایسس و اسپوروبولومایسس هستند. در این بخش مطلب مربوط به مالاسزیا خاتمه یافته و در مورد جنس تریکوسپورون بحث می‌شود.

بیولوژی مالاسزیاها

جنس مالاسزیا شامل مخمرهایی است که لیپوفیلیک هستند، حالت جوانه‌زنی یک‌قطبی دارند و جوانه‌زنی از یک محل بطریقه‌ی انتروبلاستیک و به‌صورت پی‌درپی صورت می‌گیرد و بین سلول جوانه و سلول مادری اتصال پهنی وجود دارد. مرحله تلومورفیک در گونه‌های مربوط به این جنس کشف نشده است اما ارتباط نزدیکی با بازیدیومیست‌ها دارد. شواهدی که بر این خویشتاوندی دلالت می‌کنند شامل ساختمان و آنالیز دیواره سلولی، واکنش‌های رنگ‌آمیزی با DBB و همچنین نسبت گوانین-سیتوزین اسیدهای نوکلئیک است. تمام گونه‌های این جنس دارای واکنش اوره‌آز مثبت هستند و این پدیده نیز از شباهت‌های دیگر این گروه با بازیدیومیست‌ها می‌باشد. سه گونه‌ای که بر اساس خصوصیات فنوتیپیک شرح داده می‌شوند شامل مالاسزیا فورفور، مالاسزیا سمپودیالیس و مالاسزیا پکی‌درماتیس است. این گونه‌ها را می‌توان برپایه‌ی وابستگی به مواد لیپیدی، مورفوژن جوانه و نسبت گوانین به سیتوزین از یکدیگر افتراق داد. مالاسزیا پکی‌درماتیس برای رشد خود به لیپیدها وابسته نیست و استرین‌های مربوط به این گونه بر روی محیط‌های کشت معمولی قارچ نیز رشد می‌کنند و البته بر روی محیط‌های حاوی لیپید رشد بهتری دارند. دو گونه‌ی دیگر بر روی محیط‌های کشت فاقد لیپید رشد نمی‌کنند. لیپیدهایی که برای مالاسزیا فورفور و مالاسزیا سمپودیالیس مورد نیاز هستند شامل اسیدهای چرب با زنجیره بلند (12 تا 24 کربنه) می‌باشند. بطور معمول از روغن زیتون استریل برای افزودن به محیط‌های کشت قارچی استفاده می‌شود، همچنین از محیط‌های کشت حاوی سیکلوهگزامید برای جداسازی و شناسایی این گونه‌ها استفاده می‌شود. دو گونه‌ی مالاسزیا فورفور و مالاسزیا سمپودیالیس مشابه هم هستند و اکثر آزمایشگاه‌ها برای جداسازی و افتراق این دو گونه از یکدیگر اقدام خاصی انجام نمی‌دهند. مخمرهای چربی‌دوست با مرفولوژی سازگار با مالاسزیا فورفور به‌عنوان همین گونه در نظر گرفته و گزارش می‌شوند. تشخیص افتراقی این دو گونه از یکدیگر بر اساس رشد مالاسزیا فورفور در توین 20 ده درصد و عدم رشد مالاسزیا سمپودیالیس در این محیط انجام می‌گیرد. پیدایش کلنی‌ها بر روی محیط کشت در عرض 24 تا

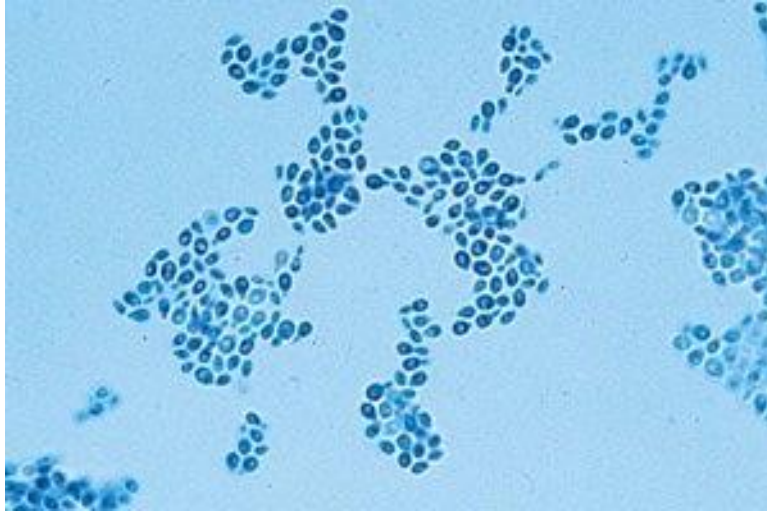
96 ساعت انکوباسیون در دمای 35 تا 37 درجه صورت می‌گیرد. مرفولوژی کلنی‌ها کاملاً متنوع است و حالت اختصاصی برای گونه ندارد. در آزمایش میکروسکوپی عناصر مخمری شبیه شیشه‌ی شیر یا مهره‌ی بولینگ مشاهده می‌شوند که اندازه‌ی آن‌ها 8-4/5 در 1/5-3 میکرون است. در بین سه گونه هم‌پوشانی قابل توجهی در اندازه‌ی سلول‌های مخمری وجود دارد. اکثر استرین‌های مالاسزیا فورفور دارای مخمرهای کروی (که قبلاً تحت عنوان پیتروسپوروم اوربیکولر موسوم بوده است) و سلول‌های بیضوی (که قبلاً به‌عنوان پیتروسپوروم اوله نامیده می‌شده است) می‌باشند. هایفی‌های کوتاه مشابه آنچه که در نمونه‌های مربوط به میزبان (in vivo) دیده می‌شود تنها در تعداد کمی از استرین‌های مالاسزیا فورفور مشاهده می‌شود، هرچند که تولید هایفی‌های کوتاه را می‌توان با افزودن کلستروول و استرهای کلستروول به محیط کشت در قارچ القا نمود. مالاسزیا پکی‌درماتیس در شرایط درون و بیرون از بدن موجود زنده قادر به ایجاد هایفی نیست. تنوع در مرفولوژی سلول‌های مخمری اعم از کروی و بیضوی، در آنتی‌ژن‌های سطحی و گروه‌های سرولوژیکی (سروواریت‌ها)، در کاربوتایپ‌های الکتروفورتیک، در محتوای سیتوزین- گوانین و در میزان و سرعت رشد در بین گونه‌های مالاسزیا مورد توجه واقع شده است. این اختلاف‌ها نشان‌دهنده‌ی این مطلب است که بطور حتم بیش از سه گونه در این جنس وجود دارد. (البته امروزه حدود 13 گونه برای این جنس شناخته شده است). Guillot & Gueho توالی بازهای آلی اسیدنوکلئیک زیرواحد بزرگ ریبوزومی و محتوای گوانین- سیتوزین 104 استرین سه گونه مالاسزیا (52 نمونه از انسان و 52 نمونه از حیوانات بدست آمده بود) را مورد مقایسه قرار دادند. آنالیز 32 استرین از استرین‌های غیروابسته به لیپید یک تاکسون منفرد را بنام مالاسزیا پکی‌درماتیس نشان داد. گونه‌های وابسته به لیپید شامل گونه‌های متعددی از قبیل مالاسزیا سمپودیالیس، مالاسزیا فورفور و گونه‌های دیگر مالاسزیا بودند. Guehi و همکارانش 7 گونه را در این جنس تعریف کردند؛ 4 گونه از آن‌ها لیپوفیلیک هستند که آن‌ها را بنام‌های مالاسزیا گلوبوزا، مالاسزیا ابتوزا، مالاسزیا رستریکتا و مالاسزیا اسلوفیا می‌شناسیم. این 4 گونه از پوست میزبانان سالم بدست آمده‌اند و 3 تایی اولی از عفونت‌های پوستی انسان جدا شده‌اند. تست‌هایی که برای تشخیص افتراقی این گونه‌ها می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد شامل سنجش‌های مربوط به وابستگی آن‌ها به مواد لیپیدی است، سنجش کاتالاز، تست‌های مربوط به رشد یا ممانعت از رشد بر روی توین 20، 40، 60 و 80 و مطالعات مربوط به مرفولوژی سلولی مخمرها نیز از دیگر تست‌هایی است که برای تشخیص افتراقی آن‌ها از یکدیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند. برای اینکه مشخص شود که آیا گونه‌های مختلف بیماری‌های متفاوتی ایجاد می‌کنند و یا به نمایش متفاوتی نیاز دارند همچنان به مطالعات بیماری‌زایی و درمانی آن‌ها نیازمند می‌باشیم.



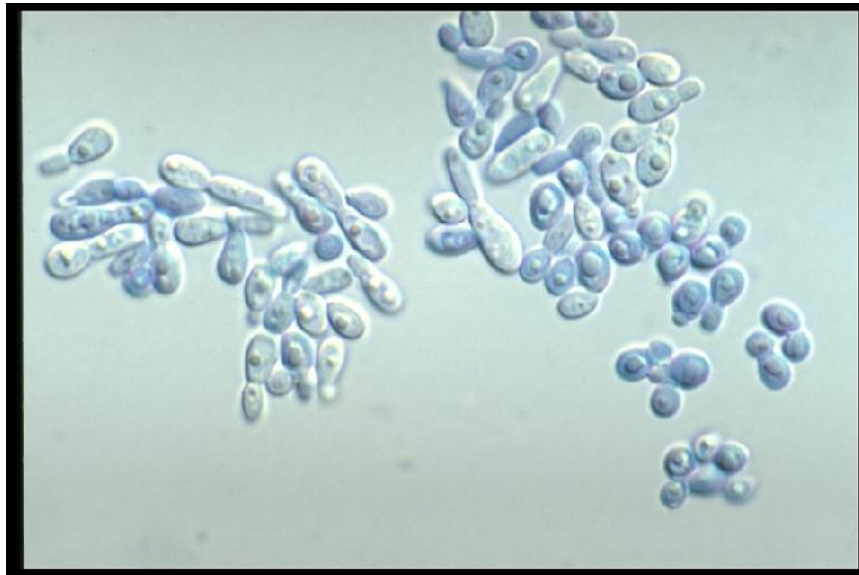
مالاسزیا فورفور



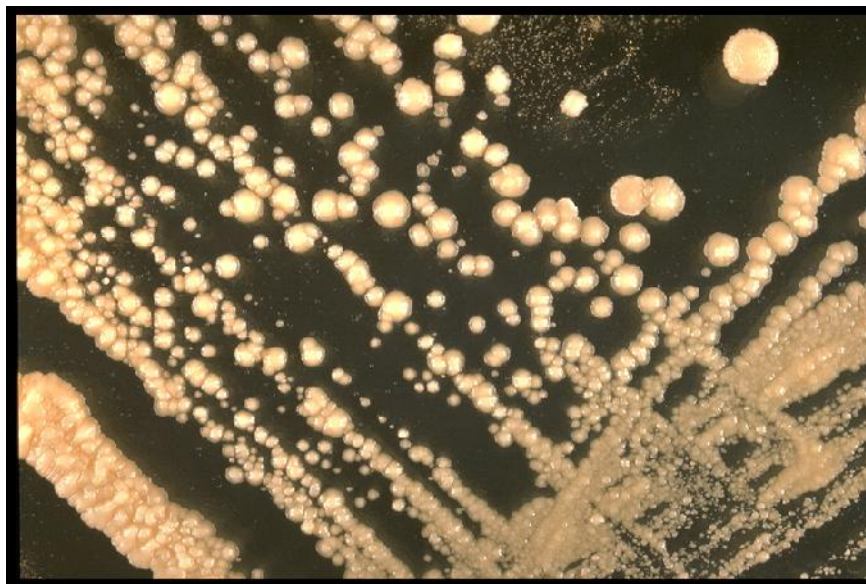
کلنی‌های مالاسزیا فورفور



مالاسزيا سمپودیالیس



مالاسزيا سمپودیالیس



کلنی‌های مالاسزیا سمپودیالیس

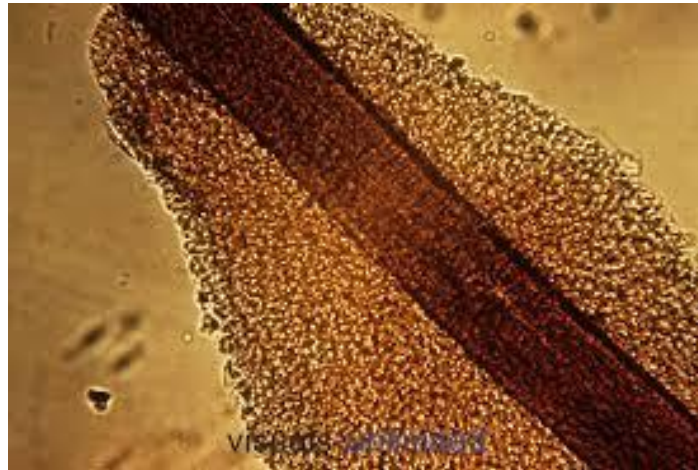
جنس تریکوسپورون

تعریف: تریکوسپورون یک جنس مخمری است که با تولید هایفی حقیقی و سودوهایفی، آرتروکونیدی و بلاستوکونیدی شناخته می‌شود. تریکوسپورون بیژلی (نام مترادف آن تریکوسپورون کوتانثوم) شایع‌ترین گونه در این جنس است که در ارتباط با انسان هم به‌عنوان یک ارگانیسم کلونیزه‌کننده سطوح بدن و هم به‌عنوان پاتوژن شناخته شده است. سه گونه مرتبط با انسان مورد ارزیابی مجدد قرار گرفته و به جنس‌های دیگر منتقل شده است که عبارتند از گونه تریکوسپورون کپیتاتوم (*T. capitatum*) که به جنس بلاستوشیزومایسس (*Blastoschizomyces*) انتقال یافته، گونه تریکوسپورون پنی‌سیلاتوم (*T. penicillatum*) و تریکوسپورون فرمنتنس (*T. fermentans*) که به جنس جئوتریکوم منتقل شده‌اند. اغلب گونه‌های دیگر محیطی هستند و بندرت در ارتباط با انسان دیده می‌شوند.

اپیدمیولوژی، خصوصیات کلینیکی و درمان

تریکوسپورون بیژلی یکی از اجزاء فلور نرمال خاک است و گاهی اوقات به‌عنوان یک ارگانیسم کلونیزه‌کننده دهان و حلق و نیز پوست یافت می‌شود. ارگانیسم بدواً به‌عنوان عامل مسبب پیدرای سفید که یک عفونت سطحی ساقه مو است شناخته شده است. این عفونت می‌تواند موهای سر و یا صورت، زیربغل و یا ناحیه عانه را درگیر کند و با جدول‌های سفید، زرد، سبز و یا به رنگ بژ و با قوام نرم دیده می‌شود. این جدول‌ها از هایفی‌های دارای دیواره عرضی و شفاف به همراه آرتروسپورها که مستقیماً بر روی ساقه مو یافت می‌شود، تشکیل شده‌اند. هرچند که این بیماری در سرتاسر جهان شناخته شده است اما به‌صورت فراوان‌تر در نواحی

گرمسیری یا نیمه گرمسیری دیده می‌شود. تریکوسپورون بیژلی همچنین به‌عنوان یک آلرژن شایع شناخته شده است که قادر است پنمونی ناشی از ازدیاد حساسیت ایجاد کند (hypersensitivity pneumonitis).



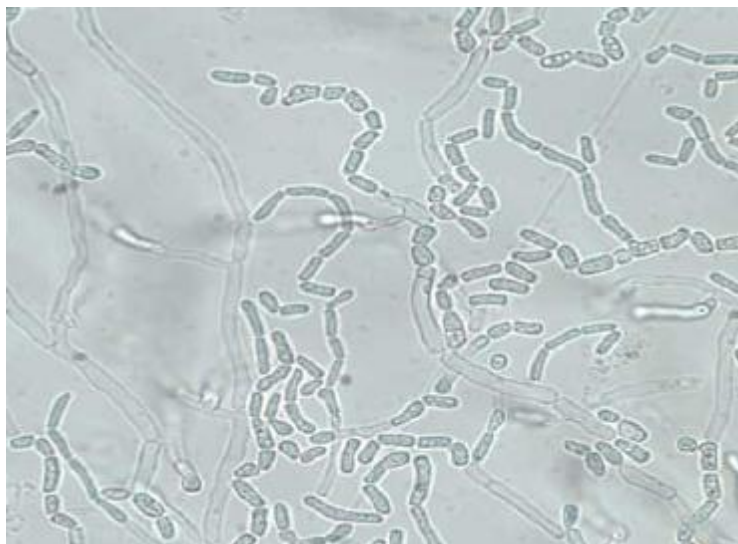
ندول مربوط به پیدرای سفید در اطراف ساقه مو



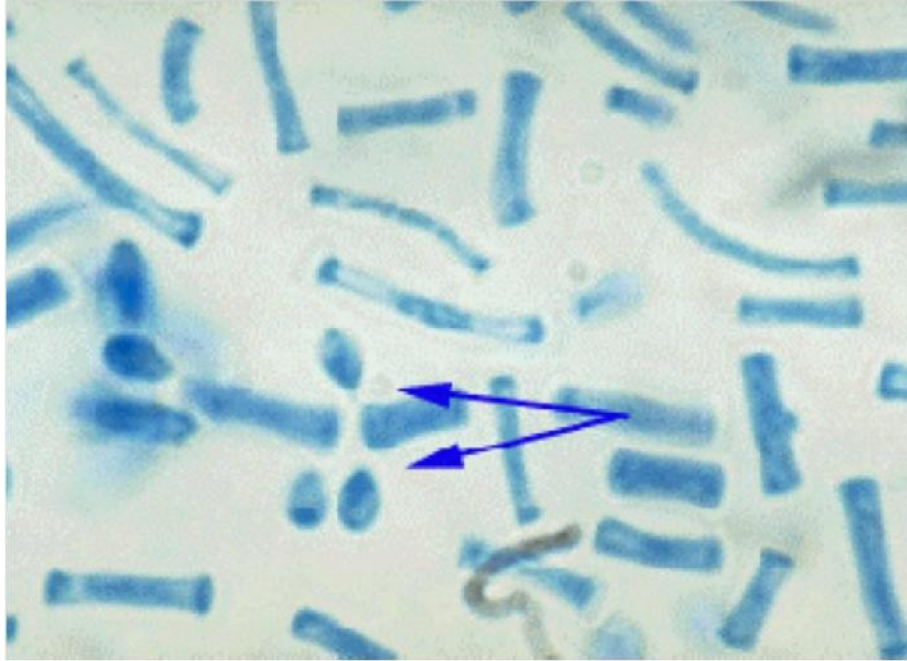
منظره کلنی تریکوسپورون



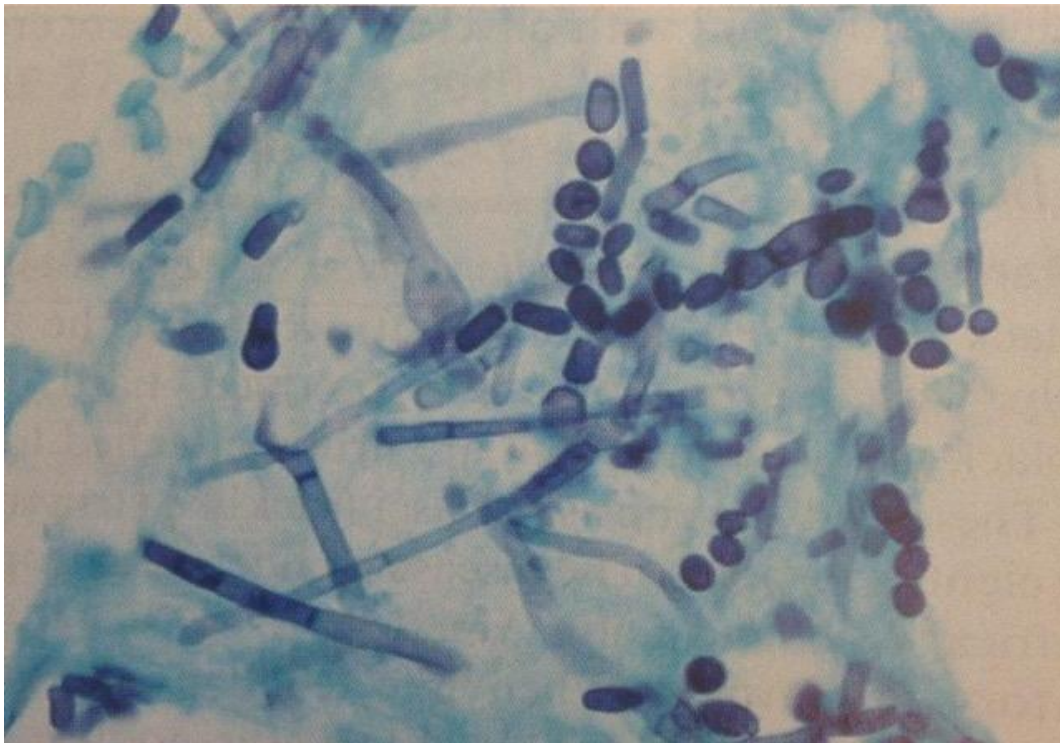
منظره پشت کلنی تریکوسپورون



منظره هایفی و آرتروکونیدی های تریکوسپورون بر روی محیط CMA



منظره آرتروکونیدی و بلاستوکونیدی در تریکوسپورون



هایفی حقیقی، آرتروکونیدی و بلاستوکونیدی در تریکوسپورون

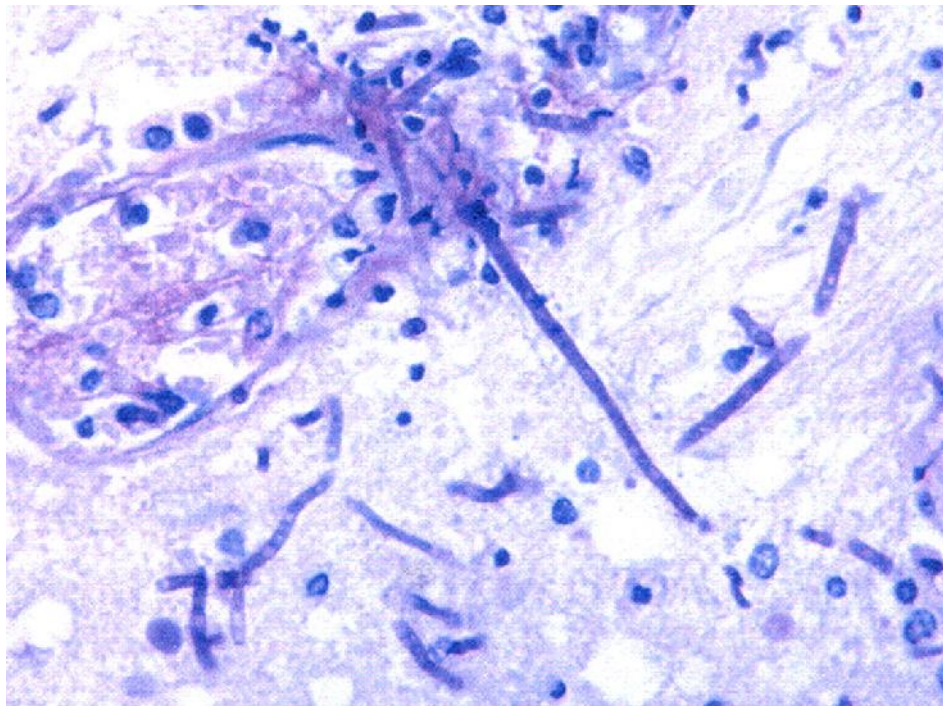
از دهه 1970 به این طرف تریکوسپورون بیژلی به‌عنوان یک پاتوژن که قادر به ایجاد بیماری تهاجمی است شناخته شده است. اکثر موارد گزارش شده از عفونت‌های منتشره در بیمارانی رخ داده است که سیستم ایمنی سرکوب‌شده‌ای به دلیل بدخیمی‌های هماتولوژیک و یا سرطان‌های ارگان‌های جامد و یا پیوند ارگان‌های جامد داشته‌اند. در یک مطالعه انجام گرفته در ژاپن بر روی 43 بیمار که عفونت منتشره با این ارگان‌سیسم داشته‌اند 37 مورد (86٪) از این بیماران یک بدخیمی زمینه‌ای هماتولوژیک داشته‌اند. اکثر این بیماران (26 از 43 مورد) قبل از اینکه با این قارچ عفونی شوند نوتروپنیک بوده‌اند، یعنی شمارش مطلق نوتروفیل آن‌ها کمتر از 100 در میلی‌متر مکعب بوده است. به‌طور قابل‌توجهی تقریباً تمام این بیمارانی که فاقد بدخیمی هماتولوژیک بوده‌اند کورتیکواستروئیدهای سیستمیک دریافت کرده بودند. گروه‌های جمعیتی دیگری که در آن‌ها فونژمی تریکوسپورون بیژلی شرح داده شده شامل نوزادان نارس و بیماران دچار سوختگی بوده است. راه‌های ورود این ارگان‌سیسم شامل مجاری گوارشی کلونیزه شده و یا کاتترهای ورید مرکزی است. فیلم‌های رادیوگرافی از قفسه سینه ممکن است ارتشاح بینابینی منتشر و یا درگیری لکه‌ای رتیکولوندولار را نشان دهند. در بیمارانی که سیستم ایمنی آن‌ها سرکوب شده علائم و نشانه‌ها مشابه با دیگر پنمونیه‌های قارچی است که معمولاً شامل تب ماندگار در حضور درمان آنتی‌بیوتیکی مرتبط با دیس پنه، سرفه و خلط خونی است. ارگان‌های دیگری که در موارد نادرتر در نوع عفونت منتشره مبتلا می‌شوند شامل مغز، چشم‌ها، قلب، کبد و طحال می‌باشند.

یافته‌های پوستی در ارتباط با عفونت عمقی تریکوسپورون بیژلی شامل ماکول‌ها، پاپول‌ها، وزیکولوپوستول‌ها و ندول‌هایی هستند که ممکن است در نواحی اندام‌ها قرار گرفته باشند و یا اینکه در تمام بدن پخش شده باشند. به لحاظ کلینیکی این ضایعات ممکن است شبیه ضایعات کاندیدیازیس منتشره باشد. سلولیت نیز می‌تواند دیده شود. بیوپسی پوست و بررسی‌های کشت و هیستولوژی برای نیل به تشخیص صحیح ممکن است ضروری شود. عفونت منتشره‌ی تریکوسپورون اغلب توسط کشت خون تشخیص داده می‌شود. در صورت درگیری یک عضو مشخص، بیوپسی از محل مربوطه و کشت یا بررسی‌های هیستولوژیک می‌تواند به تشخیص کمک نماید. مطالعات هیستولوژیک اغلب اوقات فرم‌های مخمری و نیز عناصر میسلیال را که بزرگ‌تر از عناصر کاندیدیایی هستند (تا 10 میکرون) نشان می‌دهند. در برخی از عفونت‌ها آرتروکونیدی دیده می‌شود. منظره‌ی هیستولوژیک دیگری که به تشخیص کمک می‌کند این است که سلول‌های تریکوسپورون بیژلی معمولاً در یک طرح رادبال شکل می‌گیرند. رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز نیز به‌عنوان یکی از راه‌های تشخیص استفاده شده است زیرا تمیز دادن بین تریکوسپورون بیژلی و کاندیدا در مقاطع بافتی گاهی اوقات بسیار مشکل است. سرم بیماران مبتلا به عفونت منتشره تریکوسپورون بیژلی ممکن است در تست لاتکس آگلوتیناسیون مربوط به کریبتوکوکوس نئوفرمنس واکنش متقاطع نشان دهد. از آمفوتریسین B به‌عنوان درمان استاندارد تریکوسپورونوزیس منتشره استفاده می‌شود اما گزارش‌های فراوانی از شکست‌های درمانی وجود دارد. در آزمایش‌های تعیین حساسیت در شرایط آزمایشگاهی نشان داده شده است که تریکوسپورون بیژلی توسط غلظت‌های استاندارد آمفوتریسین B مهار می‌شود اما سطوحی که برای اثرات مرگ‌آور روی این میکروارگان‌سیسم مورد نیاز است بسیار بالاتر از غلظت‌های استاندارد است که بکار می‌رود، به‌عنوان مثال Walsh و همکاران نشان دادند که در 7 ایزوله‌ی کلینیکی رشد تریکوسپورون بیژلی با غلظت‌های استاندارد آمفوتریسین B (یعنی کمتر از 2 میکروگرم در میلی‌لیتر) مهار شدند. اگرچه آن‌ها دریافتند که با کمک تکنیک ماکرودیلوشن و بررسی‌های زمانی (timed kill) اکثر استرین‌ها کشته نمی‌شوند مگر اینکه از غلظت‌های بسیار بالای آمفوتریسین B (یعنی غلظت‌های بیش از 20 میکروگرم در میلی‌لیتر) استفاده شود، بنابراین آمفوتریسین B در غلظت‌های معمولی یک عامل استاتیک است و در بیمارانی که از تعداد مطلوب نوتروفیل برخوردار نیستند درمان را مشکل می‌سازد. انتخاب‌های درمانی دیگری که در نظر گرفته می‌شوند

شامل استفاده از دوزهای بالای آمفوتریسین B و یا درمان ترکیبی به همراه آمفوتریسین B و فلوروسیتوزین و یا آمفوتریسین B به همراه ریfamپین، آمفوتریسین B لیپوزومال و بالاخره آزول‌های سیستمیک می‌باشند.

سایر گونه‌های تریکوسپورون

گونه‌های غیر از تریکوسپورون بیژلی خیلی بندرت به‌عنوان عامل عفونت‌های کلینیکال شناخته شده‌اند. تریکوسپورون کپیتاتوم (*T. capitatum*), تریکوسپورون فرمنتانس (*T. fermentans*) و تریکوسپورون پنی‌سیلاتوم (*T. penicillatum*) اکنون به‌عنوان بلاستوشیزومایسس و جئوتریکوم طبقه‌بندی شده‌اند. دو مورد گزارش از عفونت مهاجم توسط تریکوسپورون پولولانس (*T. pullulans*) وجود دارد که شامل یک مورد پنومونی و یک مورد فونژمی داخل عروقی مرتبط با کاتتر در یک بیمار نوتروپنیک بوده است. بیماری که فونژمی داشته است قبلاً کتوکونازول را به‌صورت پروفیلاکتیک دریافت می‌کرده است.



تریکوسپورونوزیس منتشره (حضور هایفی، آرتروکونیدی و بلاستوکونیدی)



کلنی‌های تریکوسپورون آساهی

بیولوژی تریکوسپورون

فرم غیرجنسی تریکوسپورون تا یکی دو دهه‌ی اخیر شامل یک گروه هتروژن از گونه‌هایی می‌گردید که مراحل آنامورف قارچ‌های آسکومیستی و بازیدیومیستی بودند. در طول زمان گذشته این جنس مورد ارزیابی و تجدیدنظرهای قابل توجه تاکسونومیک قرار گرفته است و اکنون بر اساس ساختمان دیواره‌ی سلولی، رنگ‌آمیزی DBB+، ویژگی‌های مرفولوژیک منفذ موجود در دیواره‌ی عرضی بین سلولی، تولید اوره‌آز، تشابهات توالی RNA ریبوزومی و مشابهت کمپلکس آنتی‌ژن پلی‌ساکاریدی که با آنتی‌ژن کپسولی کریپتوکوکوس نئوفرمنس وجود دارد، نهایتاً به‌عنوان یک جنس مخمری بازیدیومیستی در نظر گرفته می‌شود.

شناسایی گونه‌های تریکوسپورون به‌ویژه تریکوسپورون بیژلی در حال حاضر نیازمند مطالعات مرفولوژیک و بیوشیمیایی است. به لحاظ مرفولوژیک هایفی‌های حقیقی فراوان در مدت 24 تا 72 ساعت به آرتروکونیدی تبدیل می‌شوند. این آرتروکونیدی‌ها در ابتدا مستطیلی شکل هستند و مشاهده‌ی بلاستوکونیدی معمولاً مشکل‌تر است. ممکن است بلاستوکونیدی‌ها در امتداد سلول‌های هایفی دیده شوند و یا به‌صورت زنجیره از هایفی‌های کاذب خارج گردند و یا اینکه حتی ممکن است به‌صورت جوانه از آرتروکونیدی‌ها خارج شوند. اکثر گونه‌ها از جمله تریکوسپورون بیژلی اوره‌آز مثبت هستند، کربوهیدرات‌ها را تخمیر نمی‌کنند اما بسیاری از کربوهیدرات‌ها را جذب می‌کنند (assimilate). الگوهای مربوط به جذب کربوهیدرات‌ها عموماً برای شناسایی اعضای مربوط به این جنس مورد استفاده قرار می‌گیرند. اخیراً Gueho et al یک‌صدویک استرین که از منابع انسانی، حیوانی و محیطی جدا شده بودند را مورد ارزیابی قرار دادند. خصوصیتی که برای این ارزیابی مورد استفاده قرار گرفتند شامل ویژگی‌های مرفولوژیک، پارامترهای فیزیولوژیک، سیستم‌های ubiquinone، محتوای گوانین-سیتوزین اسیدهای نوکلئیک و بررسی‌های مربوط به توالی

RNA26s بوده است. در نتیجه‌ی این مطالعات تعداد 19 تاکسون بدست آمد. اعضاء 6 تاکسون از این 19 تا در ارتباط با بیماری‌های انسانی بوده‌اند. 2 تاکسون مرتبط با عفونت‌های عمقی بوده‌اند که تریکوسپورون آساهی با مواردی از عفونت‌های هماتوژنوس و منتشره و تریکوسپورون موکوئیدس با عفونت‌های سیستم اعصاب مرکزی در ارتباط بوده است. 4 تا از تاکسون‌های جدید عموماً با عفونت‌های پوستی و به‌صورت بسیار شایع‌تر با پیدرای سفید مرتبط بودند که این‌ها شامل تریکوسپورون آستروئیدس، تریکوسپورون بیژلی، تریکوسپورون اووئیدس و تریکوسپورون اینکین بوده‌اند.

خوشبختانه امکان تعیین گونه در بین اعضاء این جنس به کمک مطالعات مربوط به دما، واکنش‌های جذب و حساسیت یا مقاومت به سیکلوهگزامید وجود دارد. مطالعات مربوط به اسیدهای نوکلئیک توسط Sugita و همکارانش بررسی‌های Gueho et al. را تأیید می‌کرد. عفونت‌های انسان که توسط تریکوسپورون بیژلی ایجاد می‌شود حداقل توسط 4 گونه‌ی مختلف (بر پایه DNA) بوجود می‌آید. برای اینکه مشخص شود که آیا در شدت ویرولانسی و یا درمان این تاکسون‌های جدید اختلافی وجود دارد یا خیر، مطالعات کلینیکی بیشتر با شناسایی در سطح تاکسون‌ها ضروری است.

Rf. CLINICAL MYCOLOGY, E. J. Anaissie