

مروری بر درماتوفیتوزیس حاد و نقص ایمنی اکتسابی یا ذاتی

آذین آیت‌اللهی^۱
مهسا فتاحی^{۲،۳*}

۱. مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده مسئول:
مهسا فتاحی

تهران، بلوار کشاورز، خیابان قریب، پلاک ۶۲

پست الکترونیک:
dr.mahsafattahi@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

درماتوفیت‌ها قارچ‌های کراتین‌دوستی هستند که مسئول عفونت‌های خوش‌خیم و شایعی در سراسر جهان هستند. با این حال، در بیماران دارای نقص ایمنی ممکن است منجر به بیماری‌های نادر و شدید شوند. اشکال شدید شامل درماتوفیتوز گسترده / تهاجمی هستند؛ مانند درماتوفیتوز عمقی و گرانولوم ماجوکی. این موارد در میزبان‌های دارای نقص ایمنی اولیه (مانند کمبود Card9 با الگوی اتوزومال مغلوب) یا اکتسابی (مانند پیوند اعضای جامد، بیماری‌های خودایمنی با درمان‌های سرکوب‌کننده ایمنی و عفونت HIV) گزارش شده‌اند. تظاهرات بالینی این عفونت اختصاصی نیست. درگیری غدد لنفاوی و اندام‌ها نیز ممکن است رخ دهد. تشخیص نیازمند شواهد میکولوژیکی و بافت‌شناسی است. توافقی در مورد درمان وجود ندارد. داروهای ضد قارچ سیستمیک مانند تربینافین و آزول‌ها (مانند ایتراکونازول یا پوزاکونازول) مؤثر هستند. با این حال، پیامد بلندمدت و مدیریت درمان به محل و گستردگی عفونت و نوع نقص ایمنی زمینه‌ای بستگی دارد.

کلیدواژه‌ها: درماتوفیتوز، تریاکوفایتون روبروم، نقص ایمنی، پیوند عضو، نقص ایمنی ذاتی، نقص ایمنی اکتسابی

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۲/۲۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۲/۳۱

پوست و زیبایی؛ بهار ۱۴۰۴، دوره ۱۶ (۱): ۳۴-۲۲

مقدمه

ایمنی، باعث عفونت‌های وسیع یا تهاجمی نیز شوند. این اشکال شدید درماتوفیتوز اغلب توسط پزشکان به‌درستی شناسایی نمی‌شوند. تأثیر سلامت آن‌ها ممکن است به‌دلیل وسعت زیاد ضایعه یا نفوذ عمقی آن‌ها، از جمله تهاجم به درم (درماتوفیتوز عمقی و گرانولوم ماجوکی) باشد.

هدف این مرور، توصیف فیزیولوژی بیماری، اپیدمیولوژی و انواع مختلف درماتوفیتوز حاد در میزبان‌های دارای نقص ایمنی؛ از جمله تظاهرات بالینی، راهبرد تشخیص و درمان آن است.

فیزیولوژی بیماری

گونه‌های ژئوفیلیک درماتوفیت‌ها در محیط زنده

عفونت‌های قارچی پوست و ناخن بسیار شایع هستند. این عفونت‌ها ۲۵-۲۰ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهند و چهارمین بیماری شایع انسانی به‌شمار می‌روند^{۱-۳}. درماتوفیت‌ها بزرگ‌ترین گروه پاتوژن‌های مسئول میکوزهای پوستی هستند. این قارچ‌ها، رشته‌ای، کراتین‌دوست و دارای پراکندگی جهانی‌اند و به سه جنس تریاکوفایتون، میکروسپوروم و اپیدرموفایتون تعلق دارند. آن‌ها معمولاً باعث عفونت‌های خوش‌خیم و شایعی می‌شوند که محدود به لایه شاخی پوست یا ساختارهای کراتینه‌شده ضامم پوست مانند تینه‌آ کپیتیس، تینه‌آ کورپوریس، تینه‌آ پدیس، تینه‌آ کروس و تینه‌آ اونگیوم هستند^۴. با این حال، درماتوفیت‌ها می‌توانند در افراد دارای نقص

عمقی در انسان مطرح شده است^{۱۰}. ظاهر شدن عفونت در ناحیه لونولای ناخن ممکن است بیانگر فعال شدن مجدد درونی یا خودآلودگی از یک منبع عمقی تر باشد، نه عفونت جدید خارجی. در بیماران دارای کمبود CARD9 (پروتئین دارای دومین جذب کننده کاسپاز ۹)، درماتوفیت‌ها قادر به گسترش به غدد لنفاوی هستند^{۱۱}.

پوست نخستین سد دفاعی در برابر درماتوفیت‌هاست، جایی که با سلول‌های لانگرهانس تماس پیدا می‌کنند^{۱۲}. هر دو نوع ایمنی ذاتی و اکتسابی در دفاع ضدقارچی علیه درماتوفیت‌ها نقش دارند. گیرنده‌های لکتینی نوع C مانند DECTIN-1، DECTIN-2 و MINCLE در شناسایی درماتوفیت‌ها در مدل‌های موشی نقش دارند. DECTIN-2 به‌طور ترجیحی هیف‌ها و DECTIN-1 کُندی‌های تریکوفایتون روبروم را شناسایی می‌کند^{۱۳}^{۱۴}. این شناسایی موجب فعال شدن یک آبشار سیگنال‌دهی درون سلولی با پروتئین کمکی CARD9 به‌عنوان عنصر کلیدی^{۱۱} و باعث تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شود که به جذب سلول‌های ایمنی به محل عفونت کمک می‌کنند. نقش لنفوسیت‌های T در ایمنی ضد درماتوفیتی در مدل‌های حیوانی بررسی شده است: انتقال لنفوسیت‌های موش آلوده به درماتوفیت به موش‌هایی که به‌طور نیمه‌کشنده پرتودهی شده بودند، آن‌ها را در برابر عفونت محافظت کرد^{۱۵}.

همچنین مشخص شد که کونیدی‌های تریکوفایتون روبروم طی چهار ساعت توسط ماکروفاژهای صفاقی موش‌ها بلعیده شده و این ماکروفاژها TNF- α و IL-10 تولید می‌کنند. پس از ۸ ساعت از عفونت، کونیدی‌ها درون ماکروفاژها هیف تولید می‌کنند^{۱۶}. درماتوفیت‌ها همچنین می‌توانند عوامل بیماری‌زایی توسعه دهند که به آن‌ها کمک می‌کند از پاسخ ایمنی میزبان فرار کنند یا آن‌را سرکوب نمایند. تریکوفایتون روبروم سازگاری بالایی با

می‌مانند، جایی که تماس با مواد کراتینه‌شده وجود دارد. درماتوفیت‌های آنتروپوفیلیک فقط انسان‌ها و درماتوفیت‌های زئوفیلیک حیوانات و گاه انسان‌ها را آلوده می‌کنند. آرتروسپورهایی که در محیط یا در فلس‌های ریخته‌شده پوست وجود دارند، عامل تلقیح بیماری هستند. این فرم مورفولوژیک قارچ می‌تواند چندین ماه در خارج از بدن میزبان زنده بماند^۵. پس از تلقیح، آرتروسپورها به کراتینوسیت‌ها می‌چسبند، فرآیندی که در عرض ۲ ساعت اتفاق می‌افتد^۷.

پروتئاز‌هایی مانند سوبتیلیزین‌ها که توسط درماتوفیت‌ها ترشح می‌شوند، نقش کلیدی در این مرحله و مرحله نفوذ ایفا می‌کنند. درماتوفیت‌ها همچنین سولفیت‌ها و عوامل کاهنده‌ای تولید می‌کنند که به پروتئازها کمک می‌کنند تا کراتین را که منبع غذایی آن‌هاست، تجزیه نمایند. پروتئازهای ترشح‌شده همچنین به‌عنوان عوامل بیماری‌زایی شناسایی شده‌اند. پس از اتصال به کراتینوسیت‌های انسانی، درماتوفیت‌ها وارد لایه شاخی می‌شوند^۷. این فرآیند ممکن است با تغییر در ساختار یا محیط لایه شاخی (رطوبت، ضربه) تسهیل شود. محیط لایه شاخی و مجرای فولیکول مو، نیازهای تغذیه‌ای و pH مناسب برای رشد درماتوفیت را فراهم می‌کنند. چندین ماده‌ی محلی مانند β - دفنسین‌ها، ترانسفرین‌های اشباع‌نشده موجود در عرق و سبوم و اسیدهای چرب اشباع‌نشده با زنجیره بلند تولیدشده توسط غدد سباسه، رشد درماتوفیت را در اپیدرم مهار می‌کنند.

مدل‌های حیوانی و داده‌های بالینی نشان می‌دهند که در شرایط خاص، درماتوفیت‌ها می‌توانند به درم نفوذ کرده، زنده بمانند و به غدد لنفاوی و اندام‌های داخلی گسترش یابند. به‌عنوان مثال، تلقیح زیرجلدی تریکوفایتون منتاگروفایتیس در موش‌ها باعث گسترش آن به غدد لنفاوی، کبد و طحال شد^۸. نقش احتمالی گسترش لنفاوی در ابتلای ناخن (مانند تینه‌آ سفید زیرناخی نزدیک به لونولا) و در موارد درماتوفیتوز

آفریقا بیشتر مشاهده می‌شود. این گونه‌ها در بیماران شمال آفریقا با کمبود CARD9 و درماتوفیتوز عمقی گزارش شده‌اند بنابراین، هیچ گونه خاصی به‌طور اختصاصی با اشکال شدید بیماری مرتبط نیست.

اشکال مختلف درماتوفیتوز

عفونت‌های سطحی ناشی از درماتوفیت‌ها که محدود به لایه شاخی پوست هستند، شایع‌ترین تظاهرات بالینی محسوب می‌شوند. در مقابل، درماتوفیتوز شدید یک وضعیت نادر و کمتر توصیف شده است که شامل اشکال مختلفی از جمله اشکال تهاجمی عفونت (درماتوفیتوز عمقی و گرانولوم ماجوکی) و درماتوفیتوز گسترده می‌شود.

اشکال مختلف درماتوفیتوز شدید:

- ◆ درماتوفیتوز تهاجمی:
- محدود به نواحی پری‌فولیکولار (اطراف فولیکول مو) یک یا چند ناحیه؛ مانند گرانولوم ماجوکی یا پری‌فولیکولیت ندولار.
- درماتوفیتوز عمقی که محدود به فولیکول مو نیست و در حضور نقص ایمنی (مثلاً کمبود CARD9) ممکن است به نواحی خارج از پوست نیز گسترش یابد.
- ◆ درماتوفیتوز گسترده:
- عفونتی که محدود به لایه شاخی است؛ اما ضایعات آن به‌طور غیرمعمولی وسیع یا پرشمار هستند.

درماتوفیتوز تهاجمی با حضور تهاجم به درم در دو فرم بالینی تعریف می‌شود: گرانولوم ماجوکی یا درماتوفیتوز عمقی. گرانولوم ماجوکی نخستین بار در سال ۱۸۸۳ توصیف شد^{۲۰} و نوعی گرانولوم محدود اطراف فولیکول است. ویژگی بافت‌شناسی آن، التهاب گرانولوماتوزی اطراف فولیکول با آسبه‌های درماتوفیتی در درم است. از نظر بالینی، ضایعات به‌صورت ندول‌ها یا پاپول‌هایی در اندام تحتانی یا سر ظاهر می‌شوند و

پوست انسان دارد و معمولاً باعث ضایعات مزمن و غیرالتهابی می‌شود^{۸۱۰}.

قارچ‌شناسی

درماتوفیت‌ها گروهی از قارچ‌های رشته‌ای هستند که ویژگی اصلی آن‌ها توانایی رشد در حضور سوبستراهای کراتینی در محیط اطراف خود است. سه جنس از درماتوفیت‌ها وجود دارد: اپیدرموفایتون، میکروسپوروم و ترایکوفایتون تمام درماتوفیت‌ها از قارچ‌های آسکومیست بوده و به کلاس یوماست تعلق دارند.

گونه‌های متعددی از درماتوفیت‌ها گزارش شده‌اند که مسئول ایجاد عفونت هستند. ترایکوفایتون روبروم شایع‌ترین گونه درماتوفیت در سراسر جهان است.^۳ غلبه یک گونه خاص از درماتوفیت به محل درگیری بالینی و منطقه جغرافیایی بستگی دارد. گونه‌های ت. ویولاسئوم، ت. تونسورنس، ت. سودانسیس، م. کنیس و م. اودوئینی از گونه‌های غالب در عفونت‌های پوست سر هستند.^۱ درماتوفیت‌های آنتروپوفیلیک مانند م. اودوئینی، ت. ویولاسئوم، ت. تونسورنس و ت. سودانسیس از شایع‌ترین پاتوژن‌ها در قاره آفریقا محسوب می‌شوند.^۱ برخی از گونه‌ها مانند ت. کنسانتریکوم از نظر جغرافیایی محدود هستند؛ اما عفونت‌های پراکنده در خارج از مناطق اصلی بومی نیز امکان‌پذیر است که احتمالاً با سفرهای بین‌المللی مرتبط است.^۲

ت. روبروم گونه‌ای است که بیشترین نقش را در درماتوفیتوز شدید ایفا می‌کند^{۱۷،۱۸}؛ هرچند گونه‌هایی مانند م. کنیس، ت. تونسورنس، ت. مناگروفایتیس، ت. ویولاسئوم و ا. فلوکوزوم نیز در برخی موارد گزارش شده‌اند^{۱۱،۱۷،۱۹}. توزیع گونه‌ها در درماتوفیتوز شدید مشابه اپیدمیولوژی و پراکندگی جغرافیایی درماتوفیتوز خوش‌خیم است. روبروم شایع‌ترین گونه در درماتوفیتوز شدید در سطح جهانی است؛ اما ت. ویولاسئوم در

عفونت HIV

بین سال‌های ۲۰۰۴-۱۹۹۹، ۹ مورد درماتوفیتوز شدید در بیماران مبتلا به HIV گزارش شد^{۵۴-۵۹}.

یکی از بیماران سابقه مصرف کورتون و چهار نفر مصرف‌کننده مواد تزریقی بودند. شمار سلول‌های CD4 در این بیماران بین ۱۶-۳۳۵ سلول در هر میلی‌متر مکعب گزارش شده است. در سه بیمار، عفونت به صورت گسترده بود. کشت قارچ مثبت بود؛ اما اطلاعات بافت‌شناسی در دسترس نیست. شش بیمار عفونت عمقی تأیید شده داشتند. ضایعات پوستی همواره متعدد و به صورت پلاک‌های اریتماتو، پوسته‌دار، دایره‌ای شکل یا ندول‌های اریتماتو توصیف شده‌اند. تنه، بازوها، پاها و حتی صورت درگیر بودند. اونیکومایکوزیس در دو بیمار گزارش شد.

چهار بیمار با درمان موضعی ضدقارچ (در دو نفر همراه با درمان سیستمیک) تحت درمان قرار گرفتند. داروهای سیستمیک شامل کتوکونازول، فلوکونازول، تربینافین یا ایتراکونازول بودند. مدت درمان متغیر بود و سه بیمار به علت عوارض دیگر فوت کردند.

سایر نقص‌های ایمنی ثانویه

از سال ۱۹۷۹، ۲۸ مورد درماتوفیتوز شدید با تأیید میکروبیولوژیک گزارش شده است^{۸۰-۱۷}. اکثر بیماران مرد و در بازه سنی ۷۵-۱۵ سال بودند. در دو بیمار عفونت گسترده و در سایر موارد تهاجمی بود. در سه بیمار (درماتیت آتوپیک با کورتون موضعی یا درمان سرکوب‌کننده ایمنی برای میاستنی و هپاتیت خودایمنی) درگیری گره‌های لنفاوی یا اندام‌های عمقی مشاهده شد. شرایط زمینه‌ای شامل موارد زیر بود:

- ♦ درمان با کورتون سیستمیک (۱۳ مورد)؛
- ♦ کورتون موضعی (۲ مورد)؛
- ♦ سندرم‌های خونی (میلودیسپلازی، لوسمی، لنفوم) (۷ مورد)؛
- ♦ آتوپی و اگزما (۳ مورد)؛

گرانولوم پس از پارگی التهابی فولیکول مو و انتقال هیف قارچ به درم شکل می‌گیرد. به این عارضه، فولیکولیت ندولار یا پری‌فولیکولیت نیز گفته می‌شود^{۲۱}.

در مقابل، درماتوفیتوز عمقی با گسترش عفونت به نواحی فراتر از منطقه پری‌فولیکولار مشخص می‌شود^{۱۱}. ضایعات به شکل پلاک‌های نفوذی با حاشیه نامشخص، ندول‌ها و پاپول‌ها دیده می‌شوند که گاهی با خارش، درد و ترشح همراهند. تعداد و محل ضایعات متغیر است^{۱۷،۲۲}. در این نوع، عفونت ممکن است از طریق مجاورت (مثلاً به استخوان) یا از طریق پخش عروقی یا لنفاوی (مثلاً به سیستم عصبی مرکزی) به غدد لنفاوی و سایر اندام‌ها گسترش یابد^{۲۳،۲۴ و ۱۱}.

یکی از نکات کلیدی در تشخیص این اشکال غیرمعمول، وجود ضایعات سطحی و تپیک درماتوفیتوز مانند اونیکومایکوزیس (عفونت قارچی ناخن) است که ممکن است منشأ انتشار ثانویه عفونت باشند^{۱۹ و ۲۵}.

پیوند اعضای جامد (Solid Organ Transplant)

از سال ۱۹۸۷، تعداد ۲۸ مورد درماتوفیتوز شدید و عمدتاً تهاجمی در بیماران دریافت‌کننده پیوند اعضای جامد منتشر شده‌اند^{۲۴-۲۲ و ۵۳}. بیشتر این بیماران مرد (۲۰ نفر از ۲۸ نفر) و دریافت‌کننده پیوند کلیه یا قلب بودند. میانگین سنی آن‌ها ۴۹ سال گزارش شده است. فاصله زمانی بین پیوند عضو و تشخیص درماتوفیتوز شدید متغیر و بین ۱-۱۹۲ ماه بود. علائم بالینی خاصی نداشتند؛ اما ندول‌هایی در اندام تحتانی همراه با درگیری ناخن‌ها، کشاله ران یا سایر نواحی پوستی گزارش شده است.

ت. روبروم شایع‌ترین گونه درگیر بود. درمان ضدقارچی طولانی‌مدت مؤثر بود و هیچ مورد فوتی گزارش نشده است. تربینافین و ایتراکونازول از پرکاربردترین داروهای ضدقارچ بودند.

ت. ویولاسئوم و ت. روبروم شایع ترین گونه‌ها بودند. درگیری گره لنفاوی در ۱۰ بیمار و درگیری اندام مجاور در ۲ بیمار مشاهده شد. ضایعات پس از قطع درمان ضدقارچ عود می‌کردند و درمان نگهدارنده مادام‌العمر لازم بود.

کمبود CARD9 تنها استعداد به عفونت‌های قارچی می‌دهد. سایر بیماری‌های قارچی مانند کاندیدیازیس و فائو هیفومیکوزیس نیز در این بیماران دیده شده‌اند.^{۸۱}

همچنین در بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مخاطی - پوستی مزمن ناشی از جهش عملکردی STAT1، درماتوفیتوز گسترده با هایپرکراتوز نیز دیده شده است.^{۸۸،۸۹} در برخی بیماران مبتلا به اختلالات کراتین‌سازی مانند سندرم (KID) کراتیت، ایکتیوز، ناشنایی) نیز درماتوفیتوز وسیع گزارش شده است.^{۹۰} برخی موارد بدون تأیید میکروبی اما مشکوک به درماتوفیتوز عمقی یا گسترده گزارش شده‌اند.^{۹۱،۹۲} در برخی دیگر نیز بیماری مستعدکننده شناخته‌شده‌ای یافت نشده است.^{۹۳-۱۰۷} اما نقص ایمنی پنهان در این بیماران بدون بررسی کامل ایمنی قابل رد نیست.

درمان درماتوفیتوز حاد

در حال حاضر، درمان استاندارد برای درماتوفیتوز تهاجمی یا گسترده وجود ندارد. داروهای سیستمیک مؤثر شامل گریسئوفولوین، تربینافین، کتوکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول، پوزاکونازول، وریکونازول، راووکونازول هستند. در یک مطالعه آزمایشگاهی، داروها از قوی‌ترین تا ضعیف‌ترین فعالیت ضدقارچی به ترتیب: تربینافین، پوزاکونازول، راووکونازول، ایتراکونازول و فلوکونازول بودند.^{۱۰۸} ایساووکونازول نیز ممکن است در درمان گونه‌های تریکوفایتون و اپیدرموفایتون مفید باشد؛ اما اثربخشی بالینی آن هنوز ثابت نشده است.^{۱۰۹} در موارد اخیر، درمان موفق با پوزاکونازول یا ایتراکونازول گزارش شده است.

- ♦ دیابت (۳ مورد)؛
 - ♦ سیروز الکلی و هموکروماتوز ارثی با نارسایی کبدی (۱ مورد)؛
 - ♦ سیروز ناشی از هپاتیت B و C و دیالیز (۱ مورد) و
 - ♦ بیماری کوشینگ و هایپرپلازی مادرزادی فوق کلیه (هرکدام ۱ مورد).
- ضایعات شامل ندول، پاپول، آبه و پلاک‌های اریتماتو بودند. ضایعات منفرد نادر بودند. بازوها، پاها، صورت و تنه درگیر بودند. در ۹ مورد ضایعات سطحی هم دیده شد. درمان‌ها شامل موارد زیر بود:
- ♦ تربینافین خوراکی (۶ مورد)؛
 - ♦ ایتراکونازول (۶ مورد)؛
 - ♦ کتوکونازول (۵ مورد) و
 - ♦ فلوکونازول و گریسئوفولوین (هرکدام ۳ مورد).
- دو بیمار عود کردند و چند بیمار به‌علت بیماری زمینه‌ای فوت کردند. برخی بیماران نیاز به درمان جراحی مانند برداشتن ندول یا تخلیه آبه داشتند.

نقص ایمنی اولیه

کمبود CARD 9 عامل مستعدکننده درماتوفیتوز شدید، به‌ویژه درماتوفیتوز عمقی است.^{۸۱} این بیماری با زمینه ژنتیکی شناخته شده و نخستین موارد آن در ژاپن و شمال آفریقا گزارش شد. اخیراً، ۱۹ بیمار بدون عوامل خطر شناخته‌شده با کمبود CARD9 گزارش شدند.^{۸۷-۸۹، ۹۳} اکثر بیماران مرد (۱۴ مورد) و حاصل ازدواج خویشاوندی بودند. این بیماران از کشورهای تونس، الجزایر، مراکش، مصر و برزیل بودند. ضایعات از دوران کودکی آغاز شده و در بزرگسالی به‌صورت پلاک‌های اریتماتو و پوسته‌دار، ندول‌های زیرجلدی یا ضایعات زخمی ظاهر شده و عودکننده بودند. بیشتر بیماران ضایعات تینه‌آ (۱۶ نفر) و اونیکومایکوزیس (۱۵ نفر) داشتند.

محدود، جراحی نیز انجام شده است.

نتیجه‌گیری

درماتوفیت‌ها قارچ‌های بیماری‌زای رایجی هستند که عمدتاً عفونت‌های سطحی پوست، مو و ناخن ایجاد می‌کنند. در بیماران ایمنوسوپرس، این قارچ‌ها می‌توانند عفونت‌های غیرمعمول با ضایعات گسترده یا تهاجم به درم ایجاد کنند.

تشخیص درماتوفیتوز شدید بدون عامل خطر آشکار باید منجر به بررسی نقص ایمنی ارثی مانند کمبود CARD9 شود. شیوع این اشکال شدید ممکن است کمتر از واقعیت برآورد شده باشد. درک بهتر از بروز و ویژگی‌های بالینی در گروه‌های مختلف بیماران ایمنوسوپرس می‌تواند به درک بهتر پاتوژنز بیماری و توسعه درمان‌های جدید کمک کند. درمان سریع و مناسب اشکال سطحی در آغاز درمان سرکوب‌کننده ایمنی، گامی مهم در پیشگیری از اشکال شدید بیماری است.

مطالعات دیگر نیز از اثربخشی تربینافین به‌علت نفوذ خوب به لایه شاخی حمایت کرده‌اند. پوزاکونازول نیز نفوذ مناسبی به پوست دارد. موارد شکست درمان و عود بیماری نیز گزارش شده‌اند. مدت درمان بسته به پاسخ بیمار و عوامل زمینه‌ای متفاوت است. در بیماران مبتلا به کمبود CARD9، پس از قطع درمان، بیماری عود می‌کند و درمان پیشگیرانه مادام‌العمر توصیه می‌شود. در عمل، تربینافین ۲۵۰ میلی‌گرم در روز به‌عنوان خط اول توصیه می‌شود، مگر در عفونت با گونه‌های میکروسپوروم که آزول‌ها مؤثرترند. درمان نیاز به پایش آنزیم‌های کبدی دارد. در موارد مقاوم، پوزاکونازول جایگزین مناسبی است که فرم قرص آن برای غلظت پلاسمایی بهتر توصیه می‌شود.

ایتراکونازول نیز جایگزین دیگری است؛ اما تداخلات دارویی با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و عوارض جانبی طولانی‌مدت (مانند نوروپاتی) باید مدیریت شوند. درمان موضعی ضدقارچ مانند آمورولفین برای ضایعات سطحی مفید است. در موارد

References

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008;51 Suppl 4:2-15.
2. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol* 2014;134:1527-34.
3. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol* 2010;28:197-201.
4. Seebacher C, Bouchara JP, Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia* 2008;166: 335-52.
5. Hay R. Dermatophytosis and other superficial mycoses. 2010. p. 3345-55.
6. Zurita J, Hay RJ. Adherence of dermatophyte microconidia and arthroconidia to human keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1987;89:529-34.
7. Baldo A, Monod M, Mathy A, et al. Mechanisms of skin adherence and invasion by dermatophytes. *Mycoses* 2012;55:218-23.
8. Venturini J, Alvares AM, Camargo MR, et al. Dermatophyte-host relationship of a murine model of experimental invasive dermatophytosis. *Microbes Infect* 2012;14:1144-51.
9. Baran R, McLoone N, Hay RJ. Could proximal white subungual onychomycosis be a complication of systemic spread? The lessons to be learned from maladie dermatophytique and other deep infections. *Br J Dermatol* 2005;153:1023-5.
10. Hay RJ, Baran R. Deep dermatophytosis: Rare infections or common, but unrecognised, complications of lymphatic spread? *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:77-9.

11. Lanternier F, Pathan S, Vincent QB, et al. Deep dermatophytosis and inherited card9 deficiency. *N Engl J Med* 2014;369:1704-013.
12. Wagner DK, Sohnle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:317-35.
13. Nakamura T, Nishibu A, Yasoshima M, et al. Analysis of trichophyton antigen-induced contact hypersensitivity in mouse. *J Dermatol Sci* 2012;66:144-53.
14. Sato K, Yang XL, Yudate T, et al. Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the fc receptor gamma chain to induce innate immune responses. *J Biol Chem* 2006;281:38854-66.
15. Calderon RA, Hay RJ. Cell-mediated immunity in experimental murine dermatophytosis. II. Adoptive transfer of immunity to dermatophyte infection by lymphoid cells from donors with acute or chronic infections. *Immunology* 1984;53:465-72.
16. Campos MR, Russo M, Gomes E, et al. Stimulation, inhibition and death of macrophages infected with trichophyton rubrum. *Microbes Infect* 2006;8:372-9.
17. Marconi VC, Kradin R, Marty FM, et al. Disseminated dermatophytosis in a patient with hereditary hemochromatosis and hepatic cirrhosis: Case report and review of the literature. *Med Mycol* 2010;48:518-27.
18. Inaoki M, Nishijima C, Miyake M, et al. Case of dermatophyte abscess caused by trichophyton rubrum: A case report and review of the literature. *Mycoses* 2015;58:318-23.
19. Seddon ME, Thomas MG. Invasive disease due to epidermophyton floccosum in an immunocompromised patient with behçet's syndrome. *Clin Infect Dis* 1997;25:153-4.
20. Tani N, Yamada N, Anzawa K, et al. Majocchi's granuloma with epidermal cysts due to trichophyton rubrum: Ultrastructural observations. *Acta Derm Venereol* 2024;104:adv40148.
21. Das S, Saha R, Bhattacharya SN. Disseminated nodular granulomatous perifolliculitis. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:288-90.
22. Chastain MA, Reed RJ, Pankey GA. Deep dermatophytosis: Report of 2 cases and review of the literature. *Cutis* 2001;67:457-62.
23. Boudghene Stambouli O, Amrani N, Boudghène Stambouli K, et al. Dermatophytic disease with deficit in card9: A new case with a brain impairment. *Journal de Mycologie Médicale* 2017;2:7: 250-53.
24. Cheikhrouhou F, Makni F, Masmoudi A, et al. [a fatal case of dermatomycoses with retropharyngeal abscess]. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:208-11.
25. Nir-Paz R, Elinav H, Pierard GE, et al. Deep infection by trichophyton rubrum in an immunocompromised patient. *J Clin Microbiol* 2003;41:5298-301.
26. Budihardja D, Freund V, Mayser P. Widespread erosive tinea corporis by arthroderma benhamiae in a renal transplant recipient: Case report. *Mycoses* 2010;53:530-2.
27. Lim SP, Smith AG. "Tinea pseudoimbricata": Tinea corporis in a renal transplant recipient mimicking the concentric rings of tinea imbricata. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:332-3.
28. Arnaud P, Passeron T, Gari-Toussaint M. Épidermophytie rapidement extensive à trichophyton mentagrophytes chez un sujet immunocompétent. *Journal de Mycologie Médicale* 2011;21:277-80.
29. Mansouri P, Farshi S, Khosravi AR, et al. Trichophyton schoenleinii-induced widespread tinea corporis mimicking parapsoriasis. *J Mycol Med* 2012;22:201-5.
30. Khosravi AR, Mansouri P, Nikaein D, et al. Severe tinea corporis due to trichophyton verrucosum mimicking discoid lupus erythematosus. *J Mycol Med* 2012;22:92-5.

31. Smith KJ, Neafie RC, Skelton HG, 3rd, et al. Majocchi's granuloma. *J Cutan Pathol* 1991;18:28-35.
32. Grossman ME, Pappert AS, Garzon MC, et al. Invasive *trichophyton rubrum* infection in the immunocompromised host: Report of three cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995;33:315-18.
33. Lillis JV, Dawson ES, Chang R, et al. Disseminated dermal trichophyton rubrum infection-an expression of dermatophyte dimorphism? *J Cutan Pathol* 2010;37:1168-9.
34. Azib S, Ingen-Housz-Oro S, Foulet F, et al. Nodules on the legs in a renal transplant recipient. Deep dermal dermatophytosis caused by trichophyton rubrum. *JAMA Dermatol* 2013;149:475-80.
35. Voisard JJ, Weill FX, Beylot-Barry M, et al. Dermatophytic granuloma caused by *microsporum canis* in a heart-lung recipient. *Dermatology* 1999;198:317-19.
36. Novick NL, Tapia L, Bottone EJ. Invasive trichophyton rubrum infection in an immunocompromised host: Case report and review of the literature. *The American Journal of Medicine* 1987;82:321-25.
37. Rouzaud C, Hay R, Chosidow O, et al. Severe dermatophytosis and acquired or innate immunodeficiency: A review. *Journal of Fungi (JoF)* 2015;2:4.
38. King D, Cheever LW, Hood A, et al. Primary invasive cutaneous *microsporum canis* infections in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1996;34:460-2.
39. Squeo RF, Beer R, Silvers D, et al. Invasive *trichophyton rubrum* resembling blastomycosis infection in the immunocompromised host. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998;39:379-80.
40. Franco RC. Deep dermatophytosis in a post transplant recipient. *Int J Dermatol* 2001;40:363-4.
41. Liao YH, Chu SH, Hsiao GH, et al. Majocchi's granuloma caused by trichophyton tonsurans in a cardiac transplant recipient. *Br J Dermatol* 1999;140:1194-6.
42. Tse K-C, Yeung C-K, Tang S, et al. Majocchi's granuloma and posttransplant lymphoproliferative disease in a renal transplant recipient. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38:E38.
43. Rajpara V, Frankel S, Rogers C, et al. Trichophyton tonsurans associated tinea corporis infection with the development of majocchi's granuloma in a renal transplant patient. *J Drugs Dermatol* 2005;4:767-9.
44. Seçkin D, Arıkan S, Haberal M. Deep dermatophytosis caused by trichophyton rubrum with concomitant disseminated nocardiosis in a renal transplant recipient. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:S173-6.
45. Berg JC, Hamacher KL, Roberts GD. Pseudomycetoma caused by *microsporum canis* in an immunosuppressed patient: A case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2007;34:431-4.
46. Brod C, Benedix F, Röcken M, et al. Trichophytic majocchi granuloma mimicking kaposi sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:591-3.
47. Burg M, Jaekel D, Kiss E, et al. Majocchi's granuloma after kidney transplantation. *Exp Clin Transplant* 2006;4:518-20.
48. Gega A, Ketsela G, Glavin FL, et al. Majocchi's granuloma after antithymocyte globulin therapy in a liver transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2010;12:143-5.

49. Ma L, Li R, Yu J, et al. Majocchi's granuloma in a liver transplant recipient caused by a trichophyton spp., phenotypically consistent with trichophyton rubrum var. Raubitschekii. *Med Mycol* 2009;47:312-6.
50. Romero FA, Deziel PJ, Razonable RR. Majocchi's granuloma in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2011;13:424-32.
51. Gönül M, Saraçlı MA, Demiriz M, et al. Deep trichophyton rubrum infection presenting with umbilicated papulonodules in a cardiac transplant recipient. *Mycoses* 2013;56:361-4.
52. Kim JE, Won CH, Chang S, et al. Majocchi's granuloma mimicking kaposi sarcoma in a heart transplant patient. *J Dermatol* 2011;38:927-9.
53. Steiner UC, Trüeb RM, Schad K, et al. Trichophyton rubrum-induced majocchi's granuloma in a heart transplant recipient. A therapeutic challenge. *J Dermatol Case Rep* 2012;6:70-2.
54. Hadacek BM, Nassif A, Roux A, et al. Trichophyton tonsurans dermatophyte granuloma in an hiv-1 infected patient. *Br J Dermatol* 1999;140:762-3.
55. Kwon KS, Jang HS, Son HS, et al. Widespread and invasive trichophyton rubrum infection mimicking kaposi's sarcoma in a patient with aids. *J Dermatol* 2004;31:839-43.
56. Lowinger-Seoane M, Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, et al. Extensive dermatophytoses caused by trichophyton mentagrophytes and microsporum canis in a patient with aids. *Mycopathologia* 1992;120:143-6.
57. Muñoz-Pérez MA, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F, et al. Extensive and deep dermatophytosis caused by trichophyton mentagrophytes var. Interdigitalis in an hiv-1 positive patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:61-3.
58. Porro AM, Yoshioka MC, Kaminski SK, et al. Disseminated dermatophytosis caused by microsporum gypseum in two patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Mycopathologia* 1997;137:9-12.
59. Tsang P, Hopkins T, Jimenez-Lucho V. Deep dermatophytosis caused by *trichophyton rubrum* in a patient with aids. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1996;34:1090-91.
60. del Palacio A, Pereiro-Miguens M, Gimeno C, et al. Widespread dermatophytosis due to microsporum (trichophyton) gallinae in a patient with aids--a case report from spain. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:449-53.
61. Akiba H, Motoki Y, Satoh M, et al. Recalcitrant trichophytic granuloma associated with nk-cell deficiency in a sle patient treated with corticosteroid. *Eur J Dermatol* 2001;11:58-62.
62. Barson WJ. Granuloma and pseudogranuloma of the skin due to microsporum canis. Successful management with local injections of miconazole. *Arch Dermatol* 1985;121:895-7.
63. Demidovich CW, Kornfeld BW, Gentry RH, et al. Deep dermatophyte infection with chronic draining nodules in an immunocompromised patient. *Cutis* 1995;55:237-40.
64. Erbağcı Z. Deep dermatophytoses in association with atopy and diabetes mellitus: Majocchi's granuloma trichophyticum or dermatophytic pseudomycetoma? *Mycopathologia* 2002;154:163-9.
65. Tirado-González M, Ball E, Ruiz A, et al. Disseminated dermatophytic pseudomycetoma caused by microsporum species. *Int J Dermatol* 2012;51:1478-82.
66. Lowther AL, Somani AK, Camouse M, et al. Invasive trichophyton rubrum infection occurring with infliximab and long-term prednisone treatment. *J Cutan Med Surg* 2007;11: 84-8.

67. Matsuzaki Y, Ota K, Sato K, et al. Deep pseudocystic dermatophytosis caused by trichophyton rubrum in a patient with myasthenia gravis. *Acta Derm Venereol* 2013;93:358-9.
68. Kobayashi M, Ishida E, Yasuda H, et al. Tinea profunda cysticum caused by trichophyton rubrum. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S11-3.
69. Petrov I, Kempf W, Stoilova D, et al. Disseminated dermatophytic pseudomycetomas arising in an immunocompromised patient. *Br J Dermatol* 2006;155:628-30.
70. Faergemann J, Gisslén H, Dahlberg E, et al. Trichophyton rubrum abscesses in immunocompromised patients. A case report. *Acta Derm Venereol* 1989;69:244-7.
71. Baker RL, Para MF. Successful use of ketoconazole for invasive cutaneous trichophyton rubrum infection. *Arch Intern Med* 1984;144:615-7.
72. Smith KJ, Welsh M, Skelton H. Trichophyton rubrum showing deep dermal invasion directly from the epidermis in immunosuppressed patients. *Br J Dermatol* 2001;145:344-8.
73. Elewski BE, Sullivan J. Dermatophytes as opportunistic pathogens. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1994;30:1021-22.
74. Lestringant GG, Lindley SK, Hillsdon-Smith J, et al. Deep dermatophytosis to trichophyton rubrum and t. Verrucosum in an immunosuppressed patient. *Int J Dermatol* 1988;27:707-9.
75. Wu LC, Sun PL, Chang YT. Extensive deep dermatophytosis cause by trichophyton rubrum in a patient with liver cirrhosis and chronic renal failure. *Mycopathologia* 2013;176:457-62.
76. Gupta S, Kumar B, Radotra BD, et al. Majocchi's granuloma trichophyticum in an immunocompromised patient. *Int J Dermatol* 2000;39:140-1.
77. Swart E, Smit FJ. Trichophyton violaceum abscesses. *Br J Dermatol* 1979;101:177-84.
78. Vezon G, Desbois N, Boisseau-Garsaud AM, et al. [microsporium canis mycetoma of the scalp]. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:729-31.
79. Tateishi Y, Sato H, Akiyama M, et al. Severe generalized deep dermatophytosis due to trichophyton rubrum (trichophytic granuloma) in a patient with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2004;140:624-5.
80. Peixoto I, Maquine G, Francesconi VA, et al. Dermatophytosis caused by trichophyton rubrum as an opportunistic infection in patients with cushing disease. *An Bras Dermatol* 2010;85:888-90.
81. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:736-47.
82. Jachiet M, Lanternier F, Rybojad M, et al. Posaconazole treatment of extensive skin and nail dermatophytosis due to autosomal recessive deficiency of card9. *JAMA Dermatol* 2015;151:192-4.
83. Boudghene-Stambouli O, Merad-Boudia A. [dermographic disease in algeria. A new case and review of the literature]. *Ann Dermatol Venereol* 1991;118:17-21.
84. Boudghène-Stambouli O, Mérad-Boudia A. [antifungal agents in dermatophytic disease: Failure of griseofulvin, ketoconazole and itraconazole]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990;83:170-6.
85. Boudghène-Stambouli O, Merad-Boudia A. [trichophyton rubrum dermatophytic disease. A new case]. *Ann Dermatol Venereol* 1989;116:725-7.
86. Boudghène-Stambouli O, Mérad-Boudia A. [dermatophytic disease: Exuberant hyperkeratosis with cutaneous horns]. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125:705-7.
87. Grumach AS, de Queiroz-Telles F, Migaud M, et al. A homozygous card9 mutation in a brazilian patient with deep dermatophytosis. *J Clin Immunol* 2015;35:486-90.

88. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. Stat1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011;365:54-61.
89. Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human stat1 mutations impair il-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011;208:1635-48.
90. Machan M, Kestenbaum T, Fraga GR. Diffuse hyperkeratosis in a deaf and blind 48-year-old woman-quiz case. Diagnosis: Keratitis-ichthyosis-deafness (kid) syndrome with secondary dermatophytosis. *Arch Dermatol* 2012;148:1199-200.
91. Lourdes LS, Mitchell CL, Glavin FL, et al. Recurrent dermatophytosis (majocchi granuloma) associated with chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol* 2014;32:e92-4.
92. Yamamoto T, Nishioka K. Deep dermatophytosis during topical tacrolimus therapy for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2003;83:291-2.
93. Araviysky AN, Araviysky RA, Eschkov GA. Deep generalized trichophytosis. (endothrix in tissues of different origin). *Mycopathologia* 1975;56:47-65.
94. Gong JQ, Liu XQ, Xu HB, et al. Deep dermatophytosis caused by trichophyton rubrum: Report of two cases. *Mycoses* 2007;50:102-8.
95. Smith EB, Head ES. Subcutaneous abscess due to trichophyton mentagrophytes. *Int J Dermatol* 1982;21:338-9.
96. Sentamilselvi G, Janaki C, Kamalam A, et al. Deep dermatophytosis caused by trichophyton rubrum--a case report. *Mycopathologia* 1998;142:9-11.
97. Akman A, Savas B, Uguz A, et al. Invasive trichophyton rubrum infection resembling blastomycosis in a patient with altered immune status during the course of chronic superficial trichophyton rubrum infection. *Eur J Dermatol* 2007;17:452-3.
98. Ravaghi M. Superficial and deep granulomatous lesions caused by trichophyton violaceum. *Cutis* 1976;17:976-7.
99. Mayou SC, Calderon RA, Goodfellow A, et al. Deep (subcutaneous) dermatophyte infection presenting with unilateral lymphoedema. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:385-8.
100. Gill M, Sachdeva B, Gill PS, et al. Majocchi's granuloma of the face in an immunocompetent patient. *J Dermatol* 2007;34:702-4.
101. Barboza-Quintana O, Garza-Guajardo R, Assad-Morel C, et al. Pseudomycetoma for microsporum canis: Report of a case diagnosed by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 2007;51:424-8.
102. Allen DE, Snyderman R, Meadows L, et al. Generalized microsporum audouinii infection and depressed cellular immunity associated with a missing plasma factor required for lymphocyte blastogenesis. *The American Journal of Medicine* 1977;63:991-1000.
103. Hironaga M, Okazaki N, Saito K, et al. Trichophyton mentagrophytes granulomas. Unique systemic dissemination to lymph nodes, testes, vertebrae, and brain. *Arch Dermatol* 1983;119:482-90.
104. Fernández-Torres B, Mayayo E, Boronat J, et al. Subcutaneous infection by microsporum gypseum. *Br J Dermatol* 2002;146:311-3.
105. Botterel F, Romand S, Cornet M, et al. Dermatophyte pseudomycetoma of the scalp: Case report and review. *Br J Dermatol* 2001;145:151-3.
106. Rinaldi MG, Lamazor EA, Roeser EH, et al. Mycetoma or pseudomycetoma? A distinctive mycosis caused by dermatophytes. *Mycopathologia* 1983;81:41-8.
107. Kong QT, Du X, Yang R, et al. Chronically recurrent and widespread tinea corporis due to trichophyton rubrum in an immunocompetent patient. *Mycopathologia* 2015;179:293-7.

108. Gupta AK, Kohli Y, Batra R. In vitro activities of posaconazole, ravuconazole, terbinafine, itraconazole and fluconazole against dermatophyte, yeast and non-dermatophyte species. *Med Mycol* 2005;43:179-85.
109. Badali H, Mohammadi R, Mashedi O, et al. In vitro susceptibility patterns of clinically important trichophyton and epidermophyton species against nine antifungal drugs. *Mycoses* 2015;58:303-7.

A review for acute dermatophytosis and acquired or inherited immunodeficiency

Azin Ayatollahi, MD¹
Mahsa Fattahi, PhD^{2,3*}

1. Center for Research and Training in Skin Disease and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Immunology, Asthma and Allergy Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: May 10, 2025
Accepted: May 21, 2025
Pages: 22-34

Dermatophytes are keratinophilic fungi responsible for common and benign infections worldwide. However, in immunocompromised patients, they may lead to rare and severe diseases. Severe forms include widespread and/or invasive dermatophytosis, such as deep dermatophytosis and Majocchi's granuloma. These cases have been reported in individuals with primary immunodeficiencies (such as autosomal recessive CARD9 deficiency) or acquired immunodeficiencies (such as solid organ transplantation, autoimmune diseases treated with immunosuppressive therapies, or HIV infection). The clinical manifestations of these infections are non-specific. Lymph node and organ involvement may also occur. Diagnosis requires mycological and histopathological evidence. There is no consensus on treatment. Systemic antifungal agents, such as terbinafine and azoles (e.g., itraconazole or posaconazole), are effective. However, the long-term outcome and management depend on the site and extent of the infection and the type of underlying immunodeficiency.

Keywords: dermatophytosis, trichophyton rubrum, immunodeficiency, organ transplantation, inherited immunodeficiency, acquired immunodeficiency

Corresponding Author:
Mahsa Fattahi, PhD

No. 62, Qarib St., Keshavarz Blvd.,
Tehran, Iran
Email: dr.mahsafattahi@gmail.com

Conflict of interest: None to declare

Copyright © 2025 Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

2025, Volume 16, Number 1