

کاندیدیازیس مزمن مخاطی - پوستی در نقص های اولیه ایمنی: مروری بر پاتوژنز، رویکرد تشخیصی و راهکارهای درمانی نوین

آذین آیت‌اللهی^۱
مهسا فتاحی^{۲*}

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

نویسنده مسئول:
مهسا فتاحی

تهران، بلوار کشاورز، خیابان دکتر قریب
پست الکترونیک:
dr.mahsafattahi@gmail.com

تعارض منافع: اعلام نشده است.

کاندیدیازیس مزمن مخاطی - پوستی (CMC) یکی از مهم‌ترین تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا به نقص‌های اولیه ایمنی (IEIs) محسوب می‌شود و اغلب به صورت عفونت‌های مکرر یا پایدار پوست، ناخن و مخاط ظاهر می‌یابد. پیشرفت‌های اخیر در ژنتیک مولکولی و تکنیک‌های توالی‌یابی نسل جدید (NGS) موجب شناسایی طیف گسترده‌ای از نقص‌های ژنی مرتبط با CMC شده و درک بهتری از مکانیسم‌های ایمنی ضدقارچی فراهم کرده است. پاسخ ایمنی علیه گونه‌های کاندیدا حاصل تعامل هماهنگ ایمنی ذاتی و اکتسابی است و اختلال در شناسایی قارچ، مسیرهای پیام‌رسانی وابسته به IL-17، یا تکامل و عملکرد سلول‌های Th17 می‌تواند زمینه‌ساز بروز کاندیدیاژیس مزمن مخاطی - پوستی گردد. مهم‌ترین اختلالات ژنتیکی مرتبط شامل جهش‌های STAT1 GOF، STAT3 LOF، DOCK8 deficiency، APS-1/APECED، نقص‌های IL-17RA/RC، ACT1 و CARD9 هستند. این بیماری‌ها علاوه بر عفونت‌های قارچی، می‌توانند با تظاهرات خودایمنی، آلرژیک، بدخیمی‌ها و اختلالات چندسیستمی همراه باشند. تشخیص کاندیدیاژیس مزمن مخاطی - پوستی نیازمند ارزیابی بالینی دقیق، بررسی‌های ایمونولوژیک شامل شمارش لنفوسیت‌ها، ایمونوفنوتایپینگ و ارزیابی عملکرد Th17 و در نهایت مطالعات ژنتیکی است که همچنان استاندارد طلایی تشخیص محسوب می‌شوند. درمان بیماران علاوه بر داروهای ضدقارچی، شامل رویکردهای هدفمند تنظیم سیستم ایمنی مانند مهارکننده‌های JAK، درمان‌های بیولوژیک و در برخی بیماران پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز است. این مقاله مروری به بررسی مکانیسم‌های پاتوژنتیک، ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی، رویکرد تشخیصی و درمان‌های نوین مرتبط با کاندیدیاژیس مزمن مخاطی - پوستی در زمینه نقص‌های اولیه ایمنی می‌پردازد.

کلیدواژه‌ها: کاندیدیاژیس مزمن، نقص ایمنی مادرزادی، کاندیدیاژیس مزمن مخاطی - پوستی

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۱۰/۱۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۱۲/۲۵

پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۴۰۴، دوره ۱۶ (۴): ۲۳۵-۲۴۶

مقدمه

بیماری که با عفونت‌های مکرر یا پایدار ناخن‌ها، پوست، دهان و اندام‌های تناسلی مشخص می‌شود.^۲ عفونت‌های کاندیدایی در کودکان و بزرگسالان بسیار شایع هستند و ممکن است در شرایط مختلفی بروز کنند؛ از جمله تغییرات موقت در فلور طبیعی بدن یا اختلال در تنظیم سیستم ایمنی در افراد ظاهراً سالم، نوزادان نارس با وزن تولد بسیار پایین و

گونه‌های مختلف کاندیدا از شایع‌ترین عوامل ایجادکننده عفونت‌های قارچی محسوب می‌شوند و می‌توانند طیفی از بیماری‌ها را از عفونت‌های سطحی محدود به پوست و مخاط تا درگیری‌های سیستمیک و منتشره ایجاد کنند.^۱ در میان آن‌ها، کاندیدا آلبیکنس عمدتاً مسئول کاندیدیاژیس مزمن مخاطی و پوستی (CMC) است،

لنفوسیت‌های T، به‌ویژه سلول‌های Th17 است^{۱۰-۱۲}.

اختلال در تعداد یا عملکرد نوتروفیل‌ها؛ مانند آنچه در نوروپاتی ایزول_____ و Chronic Granulomatous Disease دیده می‌شود نیز می‌تواند موجب بروز عفونت‌های موضعی یا سیستمیک کاندیدایی شود؛ زیرا توانایی حذف و پاکسازی قارچ کاندیدا در این بیماران کاهش یافته یا از بین رفته است.^{۱۳}

این مقاله مروری، شایع‌ترین نقص‌های اولیه ایمنی همراه با کاندیدایزیس مزمن مخاطی - پوستی را توصیف می‌کند و مکانیسم‌های پاتوژنتیک، مستعدکننده عفونت کاندیدا در هر بیماری ژنتیکی، مهم‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی و راهبردهای تشخیصی و همچنین رویکردهای درمانی نوین برای عفونت‌های کاندیدیایی را بررسی می‌نماید.

پاسخ ایمنی علیه گونه‌های کاندیدا شامل هر دو بخش ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی است. نقص در هر یک از این مسیرها می‌تواند موجب بروز بیماری‌های نقص ایمنی شود که در آن‌ها کاندیدایازیس مزمن مخاطی و پوستی به‌عنوان تنها یا مهم‌ترین تظاهر بالینی دیده می‌شود.^۸

پاسخ ایمنی ذاتی شامل شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) توسط گیرنده‌های شناسایی (PRRs) است که روی سلول‌های مختلف سیستم ایمنی ذاتی بیان می‌شوند و در پاسخ به اتصال به کاندیدا آلبیکنس باعث تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی می‌گردند. این گیرنده‌ها شامل گیرنده‌های (TLRs1-4) و همچنین سایر گیرنده‌ها مانند گیرنده لکین وابسته به کلسیم القا شده در ماکروفاژ (Mincle) و dectin 1-3 هستند. به‌طور مشخص، TLR2 و TLR4 و dectin-2 بخش خارجی دیواره سلولی ک. آلبیکنس را شناسایی می‌کنند، درحالی که dectin-1 که روی فاگوسیت‌ها بیان می‌شود و β - muncle - گلوکان‌های بخش داخلی دیواره سلولی را شناسایی می‌کنند.^{۱۴}

سیگنال‌های ناشی از اتصال این گیرنده‌ها منجر به فعال شدن NF-kB از طریق پروتئین آداپتور MyD88 و فعال شدن کمپلکس CARD9/BCL10/MALT1 می‌شوند.^{۱۵} اثر Downstream فعال شدن NF-kB در

سیگنال و فعال‌کننده رونویسی؛ Th، کمک‌کننده T، TRAF، فاکتور مرتبط با گیرنده فاکتور نکروز تومور.

نقص در تولید یا مسیر سیگنال‌دهی IL-17

سیستم ایمنی اکتسابی نیز نقش مهمی در پاسخ ضدقارچی دارد^{۱۷}. پس از فعال‌شدن NF- κ B، سیتوکین‌های پیش‌التهابی تولیدشده به سلول‌های CD4⁺ T نابالغ متصل می‌شوند و از طریق گیرنده‌های خانواده Janus Kinase، فعال‌شدن STAT3 و DOCK8 رخ می‌دهد. این مسیر منجر به فعال‌شدن ROR γ T و رونویسی ژن‌های کدکننده سیتوکین‌های اضافی مانند IL-17A، IL-17F و IL-21 توسط لنفوسیت‌ها می‌شود. این سیتوکین‌ها باعث تمایز سلول‌های CD4⁺ T helper نوع ۱۷ (Th17) می‌شوند که خود IL-17 و IL-22 تولید می‌کنند و نقش حیاتی در دفاع در برابر پاتوژن‌های قارچی دارند^{۱۸}.

سلول‌های Th17 با تولید IL-17A و IL-17F

فاگوسیت‌ها، تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی شامل IL-1 β ، IL-6 و IL-23 است^{۱۶}.

برای هر بیماری، نقص ژنی، نوع وراثت، تظاهرات بالینی و تغییرات آزمایشگاهی مرتبط گزارش شده است (جدول ۱).

ACT نشان‌دهنده فعال‌کننده است؛ AD، اتوزومال غالب؛ AIRE، تنظیم‌کننده خودایمنی؛ APS-1/APECED، پلی‌اندوکرینوپاتی خودایمنی نوع ۱/پلی‌اندوکرینوپاتی خودایمنی – کاندیدیزیس – دیستروفی اکتودرمال AR، اتوزومال مغلوب؛ CANDF، کاندیدیزیس فامیلی؛ CGD، بیماری گرانولوماتوز مزمن؛ CID، نقص ایمنی مرکب؛ CMC، کاندیدیزیس پوستی – مخاطی مزمن؛ CNS، سیستم عصبی مرکزی؛ DGS، سندرم دی جرج؛ GOF، افزایش عملکرد؛ IL، اینترلوکین؛ LOF، از دست‌دادن عملکرد؛ LAD-1، کمبود لکوسیت چسبندگی نوع ۱؛ SCID، نقص ایمنی مرکب شدید؛ STAT، مبدل

جدول ۱: نقص‌های ژنی مرتبط با کاندیدیزیس مزمن مخاطی و پوستی.

نقص در تکامل و عملکرد Th17	ژن / وراثت	تغییرات آزمایشگاهی	تظاهرات بالینی
CANDF7	STAT1 GOF / AD	لنفوپنی، CD4 ⁺ و B خاطره، Th17 ↓، اختلال در عملکرد B، T و NK	CMC، کاندیدیزیس ته‌اجمی، هیستوپلاسموز، کوکیدیومیکوز، مایکورمیسیتیس منتشر، درماتوفیتوز سر و ناخن، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی مکرر، خودایمنی، بدخیمی، آنوریسم.
APS-1 / APECED	AIRE / AR & AD	آنتی‌بادی‌های خودی و ضد IL-17	CMC، کم‌کاری پاراتیروئید، نارسایی آدرنال، دیگر اندوکرینوپاتی خودایمنی، عفونت‌های تنفسی، اختلالات پوست و اپیدرم.
STAT3 LOF / AD-HIES	STAT3 / AD	↑ اتوزینوفیل و IgE، Th17 ↓، یا عملکرد مختل B و T	CMC، عفونت‌های مکرر باکتریایی و قارچی، دیسمورفیس، نگه‌داری دندان‌های شیری، ناهنجاری‌های بافت همبند و اسکلتی، آنوریسم.
DOCK8 / AR- HIES	DOCK8 / AR	↑ اتوزینوفیل و IgE، لنفوپنی، اختلال عملکرد T و B، کاهش IgM	اگزما، عفونت‌های پوستی و تنفسی، افزایش حساسیت به ویروس‌ها، اختلال آلرژیک شدید، بدخیمی در سنین کم.
ZNF341 LOF	ZNF341	نقص تولید Th17	مشابه STAT3 LOF اما التهاب بیشتر و تظاهرات غیرایمنی خفیف‌تر.
TYK2 LOF	TYK2	نقص تولید Th17	↑ خطر عفونت‌های ویروسی، قارچ ک. آلیکنس و مایکوباکتریایی.
PGM3	PGM3	لکوسیتوپنی، CD8 ⁺ و B خاطره، ↑ IgE/IgG/IgA، CD27 ⁺	آتوپی شدید، عفونت‌های مکرر، خودایمنی، واسکولیت، نارسایی کلیوی، لنفوم، اختلالات حرکتی و عصبی.
CARD11 LOF	CARD11	عدم وجود سلول‌های Treg، B، خاطره، پان‌هیپوگاماگلوبولینمی، اختلال تکثیر T و پاسخ آنتی‌بادی	نقص ایمنی ترکیبی با عفونت‌های شدید ویروسی و قارچی، آتوپی شدید، اختلال تنظیم ایمنی.
RORC	RORC / AR	لنفوپنی T، ↓ تولید IL-17، IL-17F، IFN γ و IL-22	شروع زودرس CMC، هیپوپلازی تیموس و گره لنفاوی، مایکوباکتریوز

مشخص می‌شوند. سیگنال این سیتوکین‌ها از طریق هترو دایمر IL-17RA/RC باعث شکل‌گیری مسیر پایین‌دستی ACT1-TRAF6 و در نتیجه فعال‌شدن NF-kB و بیان ژن‌های وابسته می‌شود که ایمنی ضدقارچی مخاطی - پوستی را تقویت می‌کند.^{۱۹}

جهش‌های اتوزومال مغلوب در ژن‌های IL-17RA (CANDF5)، IL-17RC (CANDF9) و IL-17F (CANDF6) نادر بوده و باعث اختلال عملکرد Th17 می‌شوند.

کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی در همه این نقص‌ها مشاهده می‌شود؛ با این حال، افراد دارای جهش در IL-17RA و ACT1 همچنین استعداد بیشتری برای عفونت‌های استافیلوکوکی مانند درماتیت و بلیفریت دارند.^{۲۰}

نقص در تکامل یا عملکرد Th17

برخی اختلالات مونوجنیک که تکامل و عملکرد سلول‌های Th17 را مختل می‌کنند، می‌توانند باعث بروز عفونت‌های قارچی، از جمله کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی شوند و همچنین طیفی از علائم عفونی و غیرعفونی را در اندام‌های مختلف ایجاد کنند. شایع‌ترین این اختلالات شامل جهش‌های Gain-of-Function (GOF) در STAT1، سندرم APS-1/APECED و سندرم‌های Hyper IgE هستند.

بیماری STAT1 GOF (CANDF7)^{۲۱و۲۲}

این بیماری که به نام CANDF7 نیز شناخته می‌شود، برای اولین بار در سال ۲۰۱۱ به‌عنوان یک علت غالب اتوزومال برای کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی شناسایی شد. درواقع، پس از تحریک با اینترفرون (IFN)، STAT1 به‌هسته سلول منتقل شده و رونویسی ژن‌هایی مانند RORγT را فعال می‌کند که نقش مهمی در دفاع در برابر پاتوژن‌ها از جمله قارچ‌ها دارد و برای تشکیل اندام‌های لنفوئیدی و تیموپوئزیس ضروری است.

جهش‌های GOF باعث فوسفریلاسیون بیش از حد STAT1 و تجمع پروتئین فسفریله شده در هسته می‌شوند، که پاسخ به IFN و IL-27 را افزایش می‌دهد. این سیتوکین‌ها تکامل Th17 را مهار می‌کنند؛ همزمان، اثر آن‌ها بر IL-6 و IL-21 باعث کاهش تمایز سلول‌های T نابالغ به Th17 از طریق STAT3 می‌شود.

APS-1 / APECED^{۲۳-۲۵}

سندرم APS-1 یا APECED یک اختلال نادر است که ناشی از جهش‌های Loss-of-Function (LOF) دو آلی در ژن AIRE می‌باشد؛ بیش از ۱۰۰ نوع جهش شناخته شده است؛ اما اشکال غالب اتوزومال نیز گزارش شده‌اند.

ژن AIRE یک فاکتور رونویسی تولید می‌کند که نقش حیاتی در حفظ تحمل مرکزی و محیطی از طریق تنظیم بیان ژن‌های بافت - خاص دارد و برای انتخاب منفی سلول‌های T خودواکنش‌گر ضروری است. AIRE در سلول‌های اپیتلیال مدولای تیموس بیان می‌شود و در ارائه آنتی‌ژن‌های محدود به بافت‌ها در طول توسعه سلول‌های T نقش دارد و تولید سلول‌های تنظیم‌کننده T (Treg) را تحریک می‌کند. همچنین، AIRE در اندام‌های لنفوئیدی محیطی مانند سلول‌های استرومای طحال و گره‌های لنفاوی نیز بیان می‌شود.

جهش در AIRE باعث ادامه حیات سلول‌های T خودواکنش‌گر و از بین رفتن تحمل به خود می‌شود، که منجر به تولید آنتی‌بادی‌های خودی علیه آنتی‌ژن‌های بافتی مختلف و ایجاد علائم بالینی کلاسیک بیماری می‌گردد. به‌ویژه، تولید آنتی‌بادی‌های ضدسیتوکین‌ها از جمله IFNα، IL-17A و IL-22 در بیماران APS-1 ممکن است مسئول ایجاد کاندیدیازیس مخاطی - پوستی باشد.

سندرم‌های Hyper IgE (HIES)^{۲۶-۳۵}

HIES نوعی نقص ایمنی ذاتی است که با سطوح بالای IgE سرمی، اگرما، عفونت‌های باکتریایی و قارچی مکرر (عمدتاً پوست و دستگاه تنفسی) و کاهش یا

چسبندگی، فاگوسیتوز و بازسازی اسکلت سلولی نقش دارد. جهش مغلوب DOCK8 باعث اختلال در تمایز و عملکرد Th17 می‌شود و مسئول ایجاد کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی در حدود نیمی از بیماران است. این بیماری به‌عنوان یک نقص ایمنی ترکیبی در نظر گرفته می‌شود، زیرا عملکرد سلول‌های T، B و NK را تحت تأثیر قرار می‌دهد. علاوه‌براین، این نقص باعث اختلال در سیگنال‌دهی گیرنده T سلولی، تمایل پاسخ به Th2 و کاهش فسفریلاسیون STAT5 با اختلال عملکرد Treg می‌شود.

کمبود RORC^{۳۶و۳۷}

کمبود RORC باعث تغییر در تولید IL-17A، IL-17F و IL-22 می‌شود که مسئول بروز کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی است، درحالی که اختلال سلول‌های T در این بیماران باعث تغییر در تولید IFN γ می‌شود و آن‌ها را مستعد ابتلا به مایکوباکتری‌ها می‌کند.

اختلالات تعداد و عملکرد فاگوسیت‌ها و سایر IEIهایی که مستعد کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی هستند^{۳۸-۴۲}.

فعال‌سازی و جذب نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها/ماکروفاژها برای از بین بردن میکروارگانیسم‌های مهاجم، از جمله قارچ‌ها، حیاتی است. این فرآیند از طریق فاگوسیتوز انجام می‌شود که باعث فعال شدن کمپلکس آنزیمی NADPH اکسیداز می‌گردد و منجر به تولید رادیکال‌های سوپراکسید و پراکسید هیدروژن و همچنین فعال شدن کتسین G، الاستاز، مایلوپراکسیداز و تشکیل تله‌های خارج سلولی نوتروفیل (NET) می‌شود. CGD شناخته‌شده‌ترین بیماری در این گروه است.

نقص‌های چسبندگی لکوسیت به دلیل اختلال در گلیکوپروتئین‌هایی مانند اینتگرین‌ها و سلکتین‌ها ایجاد می‌شوند که در ترافیک لکوسیت، فاگوسیتوز نوتروفیل، تولید گونه‌های فعال اکسیژن و فعال‌سازی

فقدان سلول‌های Th17 مشخص می‌شود، که منجر به افزایش حساسیت به عفونت‌های کاندیدا می‌گردد. AD- Autosomal Dominant Hyper IgEsyndrome ناشی از جهش‌های LOF در ژن STAT3 است که یک فاکتور رونویسی مسیر Dectin را کد می‌کند. STAT3 مسیرهای سیگنال‌دهی بسیاری از سیتوکین‌ها از جمله IL-6، IL-10، IL-17، IL-21، IL-22، IL-23 و IL-27 را واسطه‌گری می‌کند و در تمایز Th17 و فرآیندهای التهابی، رشد و تکثیر سلولی نقش دارد.

گسترده‌گی بیان STAT3 در سلول‌های خون‌ساز و غیرخون‌ساز توضیح می‌دهد که این ژن چگونه فعالیت‌های بیولوژیک متعددی دارد، نه تنها بر سلول‌های T و B، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های دندریتیک، بلکه بر آنژیوژنز، ترمیم زخم و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی نیز تأثیر می‌گذارد.

کمبود این سیتوکین‌ها باعث کاهش القای ROR γ T و در نتیجه کاهش تمایز Th17 می‌شود، که از مشخصه‌های AD-HIES است. مسیر سیگنال‌دهی IL-17A در شیمی‌کشدگی و تکثیر نوتروفیل‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی اپیتلیال مهم است بنابراین، کاهش تولید IL-17A منجر به افزایش عفونت‌های مکرر استافیلوکوکی می‌شود.

علاوه‌بر عفونت‌ها، بیماران AD-HIES دارای ویژگی‌های غیرایمنی متمایز مانند دیسمورفسم صورت، نگهداری دندان‌های شیری، امکان بروز آنوریسم و تغییرات عضلانی - اسکلتی و بافت همبند هستند.

AR-HIES اتوزومال مغلوب ناشی از جهش در DOCK8، ZNF341 و TYK2 است.

DOCK8 عضوی از خانواده فاکتورهای تبادل نوکلئوتید گوانین Atypical مرتبط با DOCK180 است که عمدتاً توسط مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌های B و T بیان می‌شود و در مهاجرت سلولی، مورفولوژی،

سلول T نقش دارند و منجر به ماندن نوتروفیل‌ها در محیط محیطی و نوتروفیلی بعدی می‌شود.

سندرم‌های نوتروپنی مادرزادی شدید نیز باعث افزایش حساسیت به عفونت‌های قارچی می‌شوند.

این بیماری‌ها اهمیت تعداد کافی سلول‌های فاگوسیتیک و توانایی گرانولوسیت‌ها برای رسیدن به محل عفونت در پیشگیری از کاندیدیازیس تهاجمی را نشان می‌دهند.

رویکرد تشخیصی کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی

کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی باید در بیمارانی که بیش از ۶ ماه دچار عفونت‌های کاندیدا در ناخن‌ها، پوست و مخاط‌ها به‌طور مزمن یا مکرر هستند و این عفونت‌ها علائم اصلی یا انحصاری بیماری هستند، مورد شک قرار گیرد. با این حال، کشت قارچی از محل عفونت باید همیشه انجام شود تا مثبت بودن عفونت توسط کاندیدا تأیید گردد.

علل ثانویه باید رد شوند، مانند:

- ♦ مصرف طولانی مدت آنتی‌بیوتیک‌ها؛
 - ♦ داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی و
 - ♦ بیماری‌های همراه مانند دیابت و عفونت HIV.
- علاوه‌براین، سایر عوارض عفونی یا غیرعفونی باید در طیف بالینی این بیماران در نظر گرفته شوند که ممکن است منجر به کشف علت ژنتیکی خاصی برای کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی شود.
- پس از تشخیص بالینی و آزمایشگاهی کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی، در موارد مشکوک به IEI، بررسی‌های ایمنی‌شناسی و ژنتیکی لازم است تا کمبود زمینه‌ای شناسایی گردد.

ابتدا باید ارزیابی سلول‌های سفید خون انجام شود؛ زیرا سطح نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها و ائوزینوفیل‌ها می‌تواند به نوع خاصی از نقص ایمنی اولیه اشاره کند. برای مثال، لنفوپنی ممکن است نشانه‌ای از نقص‌های ترکیبی سلول‌های B و T باشد، درحالی‌که کاهش

سطح نوتروفیل‌ها می‌تواند مطرح‌کننده نوتروپنی مادرزادی باشد. افزایش سطح ائوزینوفیل‌ها نیز ممکن است در اشکال مختلف سندرم هایپر IgE (HIES) مشاهده شود.

در ادامه، می‌توان مطالعات ایمونولوژیک سطح I و II را انجام داد که به‌طور سنتی شامل موارد زیر هستند:

- ♦ اندازه‌گیری سرمی کلی ایمونوگلوبولین‌ها IgA، IgM، IgG و IgE؛
- ♦ ارزیابی زیرمجموعه‌های لنفوسیتی T، B و NK؛
- ♦ ایمونوفنوتایپینگ سلول‌های B و
- ♦ ایمونوفنوتایپینگ سلول‌های T شامل Th1، Th2 و Th17.

مطالعات عملکردی بیشتر روی سلول‌های T و B نیز مفید هستند؛ ازجمله تست تکثیر سلول‌های T در برابر میتوزن‌ها و آنتی‌ژن‌ها ازجمله Candida و همچنین ارزیابی تولید آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های واکسنی، به‌ویژه در بیمارانی که دچار عفونت‌های باکتریایی همراه مانند HIES و جهش افزایش عملکردی (STAT1 GOF) STAT1 هستند.

بررسی سطح و عملکرد سلول‌های Th17 با استفاده از فلوسایتومتری، ابزار تشخیصی ارزشمندی برای شناسایی برخی علل CMC محسوب می‌شود؛ ازجمله نقص‌های STAT3، DOCK8، CARD9 و STAT1GOF. علاوه‌براین، در بیمارانی که سطح Th17 کاهش یافته است، ممکن است تکثیر لنفوسیتی در شرایط آزمایشگاهی و ترشح سایتوکاین‌ها در پاسخ به تحریک با Candida نیز مختل باشد.

با این حال، بیماران با جهش CARD9 معمولاً سایر نقص‌های ایمنی هومورال یا سلولی را نشان نمی‌دهند؛ برخلاف بیماران دارای STAT3 LOF، DOCK8 و STAT1 GOF. هم‌چنین در جهش‌های IL17RA/RC، IL17F و ACT1 سطح Th17 طبیعی باقی می‌ماند.

اندازه‌گیری سطح سرمی IL-17A، IL-17F و

راهکارهای درمانی

درمان کاندیدیازیس مزمن مخاطی - پوستی شامل درمان‌های ضدقارچی، اقدامات پیشگیرانه و در برخی بیماران درمان‌های کمکی تنظیم‌کننده سیستم ایمنی است. در خط اول درمان، از داروهای آزول مانند فلوکونازول، ایتراکونازول، پوساکونازول و وریکونازول استفاده می‌شود. توصیه می‌شود مصرف آزول‌ها به حداکثر سه اپیزود در سال محدود شود تا خطر ایجاد مقاومت دارویی کاهش یابد. همچنین انجام کشت قارچی و تست حساسیت دارویی پیش از درمان اهمیت دارد و طی مصرف این داروها باید آنزیم‌های کبدی پایش شوند. مصرف طولانی‌مدت وریکونازول به‌علت خطر عوارض پوستی، نورولوژیک، قلبی و دندان‌توصیه نمی‌شود. پس از تکمیل درمان یک عفونت جدید، می‌توان پروفیلاکسی را با مصرف یک هفته داروی ضدقارچی پلی‌ین در هر سه هفته ادامه داد.

در موارد مقاوم به آزول، درمان خط دوم شامل آمفوتریسین B، اکینوکانیدین‌ها و رزافانجین است. رزافانجین تنها در افراد بالای ۱۸ سال قابل استفاده است. در برخی تظاهرات موضعی کاندیدا، درمان‌های اختصاصی توصیه می‌شود. کاندیدیازیس ناخن معمولاً به درمان سیستمیک حدود شش هفته نیاز دارد. در شقاق گوشه دهان می‌توان از ناتامایسین، کرم آمورولفین هیدروکلراید یا ژل کلرهگزیدین چند بار در روز استفاده کرد و درمان را تا ۴-۵ روز پس از بهبود ضایعات ادامه داد. در کاندیدیازیس واژینال نیز یک دوره کوتاه درمان با فلوکونازول کافی است.

اقدامات حمایتی و پیشگیرانه نیز اهمیت دارند. رعایت بهداشت دهان با خمیردندان و محلول کلرهگزیدین، به‌ویژه هنگام خواب یا دو بار در روز، می‌تواند به‌عنوان پروفیلاکسی مفید باشد. همچنین استحمام روزانه با شوینده‌ها یا دستمال‌های آغشته به کلرهگزیدین برای پیشگیری از عفونت‌های بیمارستانی توصیه می‌شود.

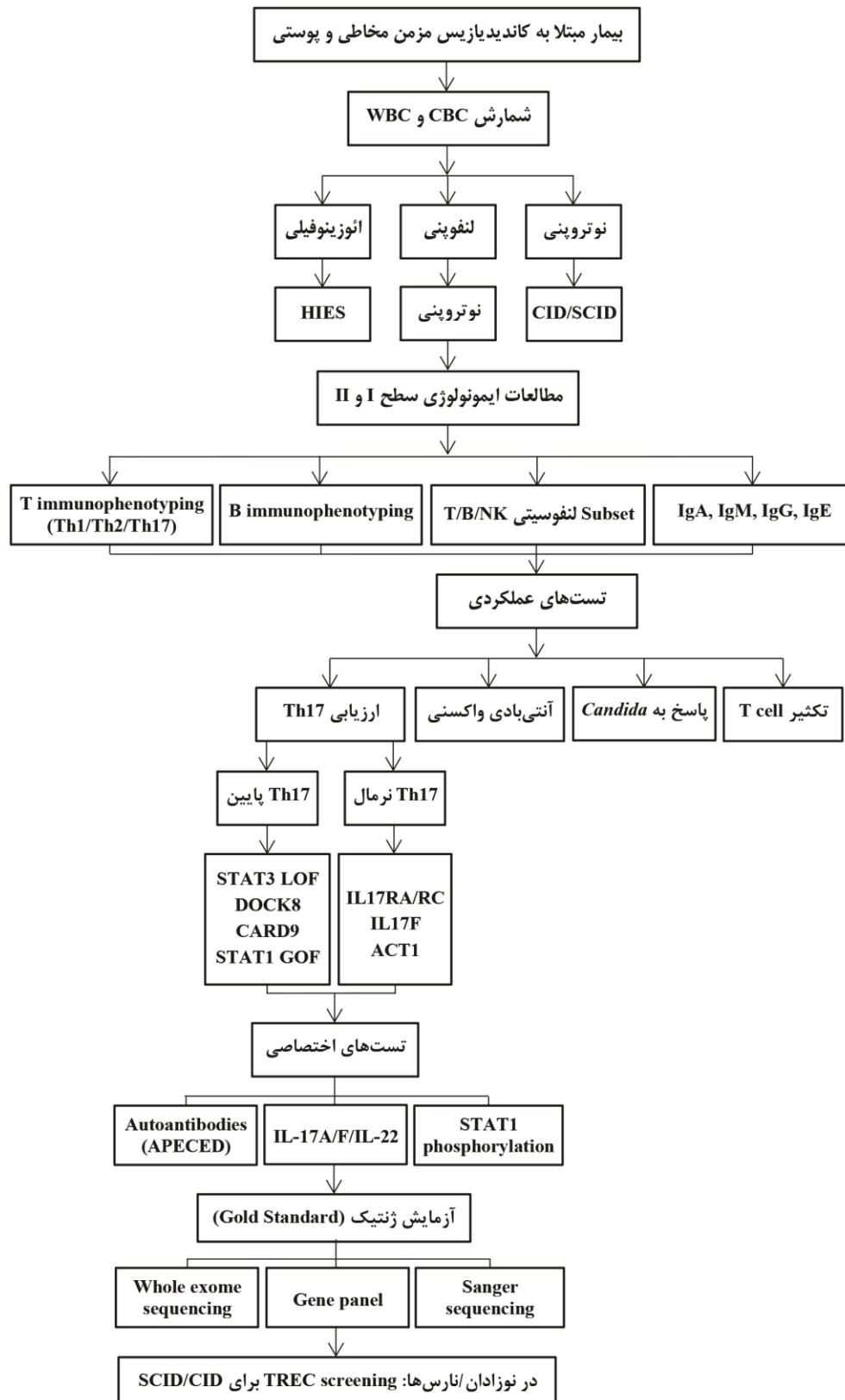
IL-22 همراه با بررسی وجود اتوآنتی‌بادی علیه IL-17A، IL-17F، IL-22 و همچنین IFN می‌تواند در تشخیص APECED مفید باشد.

تست‌های عملکردی مانند بررسی فسفریلاسیون STAT1 می‌توانند در تشخیص زودهنگام جهش افزایش عملکردی STAT1 کمک‌کننده باشند؛ حتی پیش از آماده‌شدن نتایج بررسی ژنتیکی یا برای ارزیابی اثر عملکردی جهش شناسایی‌شده STAT1 استفاده شوند. در هر صورت، آزمایش‌های ژنتیکی همچنان استاندارد طلایی در تشخیص بیماری‌های مرتبط با کاندیدیازیس مزمن مخاطی و پوستی محسوب می‌شوند؛ به‌ویژه از طریق توالی‌یابی تک‌ژن به روش سَنگَر، استفاده از پنل‌های ژنی یا تعیین توالی کل اگزوم. بررسی ژنتیکی نباید به تعویق بیفتد، خصوصاً در دوره نوزادی و در بیمارانی با علائم مشکوک. این موضوع به‌ویژه در نوزادان و نوزادان نارس اهمیت دارد؛ زیرا تفسیر مطالعات فلوسایتومتری و تست‌های عملکردی در این گروه دشوار است.

درواقع، نوزادی که دچار عفونت کاندیدایی شده و در بخش مراقبت ویژه بستری است، اغلب وضعیت بالینی شدیدی دارد و معمولاً تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها و گلوکوکورتیکوئیدهای سیستمیک قرار می‌گیرد؛ بنابراین مشاهده اختلالات ایمونولوژیک ممکن است ناشی از همین شرایط بالینی باشد.

اگر نتایج غربالگری اولیه غیرطبیعی یا مبهم باشد و شواهد بالینی قوی به نفع یک نقص ایمنی ذاتی وجود داشته باشد - مانند عفونت شدید، عفونت‌های مکرر با ارگان‌سیم‌های غیرمعمول یا نیاز به درمان طولانی‌مدت - انجام تست ژنتیک ضروری است.

غربالگری با اندازه‌گیری TREC (T-cell Receptor Excision Circles) در این بیماران ارزش زیادی دارد؛ زیرا در نوزادان یا نوزادان نارس مبتلا به عفونت قارچی، ابتدا باید به نقص ایمنی ترکیبی شدید یا SCID شک کرد.



شکل ۱: بررسی‌های ایمنولوژیکی و ژنتیکی برای شناسایی نقص اساسی CMC.

علاوه بر درمان‌های ضدقارچی، برخی درمان‌های کمکی غیرضدمیکروبی نیز در بیماران خاص کاربرد

با این حال، در STAT1 GOF میزان شکست HSCT نسبتاً بالا است که احتمالاً به افزایش IFN- γ و اثر مهاری آن بر سلول‌های بنیادی خون‌ساز مربوط می‌شود؛ بنابراین هنوز مشخص نیست کدام بیماران و در چه زمانی بهترین کاندید برای HSCT هستند.

در نهایت، Emapalumab، یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه IFN- γ ، در برخی بیماران مبتلا به STAT1 GOF با تظاهرات شدید عفونی با موفقیت استفاده شده است. در حال حاضر نیز کارآزمایی‌های بالینی برای بررسی نقش این دارو در کاهش التهاب پیش از HSCT و بهبود فرایند Engraftment در حال انجام است.

کاندیدیازیس مزمن مخاطی - پوستی یکی از تظاهرات شاخص نقص‌های اولیه ایمنی است که می‌تواند سرنخی مهم برای تشخیص اختلالات ژنتیکی زمینه‌ای باشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که محور IL-17/Th17 نقش کلیدی در ایمنی ضدقارچی ایفا می‌کند و اختلال در این مسیر، مهم‌ترین مکانیسم مستعدکننده کاندیدیازیس مزمن مخاطی - پوستی محسوب می‌شود. تنوع بالینی و ژنتیکی این بیماری‌ها، ضرورت توجه به تظاهرات عفونی و غیرعفونی همراه را برجسته می‌سازد. تشخیص زودهنگام با استفاده از ارزیابی‌های ایمونولوژیک و تست‌های ژنتیکی، به‌ویژه در کودکان و بیماران با عفونت‌های شدید یا مقاوم، اهمیت زیادی در پیشگیری از عوارض طولانی‌مدت دارد. علاوه بر درمان‌های ضدقارچی متداول، توسعه درمان‌های هدفمند مانند مهارکننده‌های JAK و سایر روش‌های تنظیم‌کننده سیستم ایمنی، چشم‌انداز جدیدی در مدیریت بیماران مبتلا به کاندیدیازیس مزمن مخاطی - پوستی ایجاد کرده است. با این حال، برای تعیین بهترین رویکرد درمانی، مدت درمان و انتخاب بیماران مناسب برای مداخلات پیشرفته‌ای مانند HSCT، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

دارند. استفاده از G-CSF و GM-CSF به‌ویژه در بیماران دارای نقص CARD9 همراه با درگیری نورولوژیک مطرح شده است. این فاکتورها با تحریک جذب و فعال‌سازی گرانولوسیت‌ها، ایمنی ضدقارچی را تقویت می‌کنند، اگرچه نتایج مطالعات درباره اثربخشی آن‌ها یکسان نبوده است.

در بیماران دارای جهش افزایش عملکردی STAT1 (STAT1 GOF)، مهارکننده‌های هیستون داسیتلاز مانند Entinostat و RGFP966 می‌توانند با مهار فعالیت STAT1 و تقویت پاسخ Th17، ایمنی ضدقارچی را بهبود دهند. با این حال، این داروها ممکن است خطر عفونت‌های ثانویه را افزایش دهند. مهارکننده‌های JAK1/2 مانند روکسولیتینیب و باریسیتینیب نیز در STAT1 GOF استفاده شده‌اند. روکسولیتینیب با کاهش هایپرفسفریلاسیون STAT1 موجب بهبود تمایز Th17 و عملکرد سلول‌های NK می‌شود و می‌تواند تظاهرات کاندیدیازیس مزمن مخاطی - پوستی و اختلالات تنظیم ایمنی را بهبود بخشد. باریسیتینیب نیز از طریق مهار مسیر JAK-STAT1 Induced IFN، تولید IL-17A، IL-17F و IL-22 را افزایش می‌دهد. با این وجود، مدت زمان بهینه درمان با این داروها هنوز مشخص نشده است.

پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز (HSCT) یکی دیگر از گزینه‌های درمانی در بیماران مبتلا به نقص CARD9، STAT1 GOF، و DOCK8 است. این روش در برخی بیماران باعث بهبود کامل عفونت‌های قارچی و بازسازی عملکرد طبیعی سیستم ایمنی شده است. در بیماران مبتلا به DOCK8 Deficiency، HSCT توانسته اکثر تظاهرات بالینی و آزمایشگاهی را برطرف کند و بقای بیش از ۸۰ درصد پس از دو سال پیگیری گزارش شده است. همچنین در STAT3 LOF می‌تواند موجب کاهش عفونت‌های پوستی و تثبیت درگیری شدید ریوی شود.

References

1. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021;35:389-413.
2. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18026.
3. d'Enfert C, Kaune A-K, Alaban L-R, et al. The impact of the fungus-host-microbiota interplay and new perspectives upon *Candida albicans* infections: Current knowledge. *FEMS Microbiol Rev* 2021;45: 060.
4. Kilpatrick R, Scarrow E, Hornik C, et al. Neonatal invasive candidiasis: Updates on clinical management and prevention. *Lancet Child Adolesc Health* 2022;6:60-70.
5. Rodrigues C, Rodrigues M, Henriques M. *Candida sp.* infections in patients with diabetes mellitus. *J Clin Med* 2019;8:76.
6. Martins N, Ferreira ICFR, Barros L, et al. Candidiasis: Predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. *Mycopathologia* 2014;223:177-240.
7. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J Clin Immunol* 2022;42:1473-1507.
8. Netea MG, Joosten LAB, van der Meer JWM, et al. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2015;15:630-42.
9. Green L, Dolen WK. Chronic candidiasis in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:31.
10. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:736-47.
11. Giardino G, Radwan N, Koletsi P, et al. Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. *Blood* 2019;133:2586-96.
12. Nain E, Kiykim A, Ogulur I, et al. Immune system defects in DiGeorge syndrome and association with clinical course. *Scand J Immunol* 2019; 90:e12809.
13. Akar-Ghibril N. Defects of the innate immune system and related immune deficiencies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;63:36-54.
14. Zhou Y, Cheng L, Lei YL, et al. The interactions between *Candida albicans* and mucosal immunity. *Front Microbiol* 2021;12:1-25.
15. Drummond RA, Saijo S, Iwakura Y, et al. The role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in antifungal immunity. *Eur J Immunol* 2011;41:276-81.
16. Drummond RA, Brown GD. The role of Dectin-1 in the host defence against fungal infections. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:392-99.
17. Swidergall M, LeibundGut-Landmann S. Immunosurveillance of *Candida albicans* commensalism by the adaptive immune system. *Mucosal Immunol* 2022;15:829-36.
18. Wang X, van de Veerdonk FL, Netea MG. Basic genetics and immunology of *Candida* infections. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:85-102.
19. Swaidani S, Liu C, Zhao J, et al. TRAF regulation of IL-17 cytokine signaling. *Front Immunol* 2019;10:1293.

20. Borowczyk J, Shutova M, Brembilla NC, et al. IL-25 (IL-17E) in epithelial immunology and pathophysiology. *J Allerg Clin Immunol* 2021;148:40-52.
21. Liu L, Okada S, Kong X-F, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2011;208:1635-48.
22. 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.
23. Anderson MS, Su MA. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol* 2016;16:247-58.
24. Akirav EM, Ruddle NH, Herold KC. The role of AIRE in human autoimmune disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:25-33.
25. Zhao B, Chang L, Fu H, et al. The role of autoimmune regulator (aire) in peripheral tolerance. *J Immunol Res* 2018;2018:1-6.
26. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper- IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:1608-19.
27. Minegishi Y, Saito M. Molecular mechanisms of the immunological abnormalities in hyper-IgE syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1246:34-40.
28. Freeman AF, Holland SM. Clinical manifestations, etiology, and pathogenesis of the hyper-IgE syndromes. *Pediatr Res* 2009;65:32-7.
29. Giacomelli M, Tamassia N, Moratto D, et al. SH2-domain mutations in STAT3 in hyper-IgE syndrome patients result in impairment of IL-10 function. *Eur J Immunol* 2011;41:3075-84.
30. Stepkowski SM, Chen W, Ross JA, et al. STAT3: An important regulator of multiple cytokine functions. *Transplantation* 2008;85:1372-77.
31. Hill H, Quie P, Pabst H, et al. Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses. *Lancet* 1974;304:617-19.
32. Paulson ML, Freeman AF, Holland SM. Hyper IgE syndrome: An update on clinical aspects and the role of signal transducer and activator of transcription 3. *Curr Opin Allerg Clin Immunol* 2008;8:527-33.
33. Kearney CJ, Randall KL, Oliaro J. DOCK8 regulates signal transduction events to control immunity. *Cell Mol Immunol* 2017;14:406-11.
34. Keles S, Charbonnier LM, Kabaleeswaran V, et al. Dedicator of cytokinesis 8 regulates signal transducer and activator of transcription 3 activation and promotes TH17 cell differentiation. *J Allerg Clin Immunol* 2016;138:1384-94.
35. Engelhardt KR, Grimbacher B. Mendelian traits causing susceptibility to mucocutaneous fungal infections in human subjects. *J Allerg Clin Immunol* 2012;129:294-305.
36. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006;126:1121-33.
37. Okada S, Markle JG, Deenick EK, et al. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science* 2015;349:606-13.

Chronic mucocutaneous candidiasis in inborn errors of immunity: a review of pathogenesis, diagnostic approaches, and emerging therapeutic strategies

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

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

Received: Dec 31, 2025
Accepted: Mar 16, 2026
Pages: 235-246

Corresponding Author:
Mahsa Fattahi, PhD

Dr. Gharib St., Keshavarz Blvd, Tehran, Iran
Email: dr.mahsafattahi@gmail.com
Conflict of interest: None to declare

Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) is one of the major clinical manifestations observed in patients with inborn errors of immunity (IEIs), typically presenting as recurrent or persistent infections of the skin, nails, and mucosal surfaces. Recent advances in molecular genetics and next-generation sequencing (NGS) technologies have led to the identification of a broad spectrum of genetic defects associated with CMC and have significantly improved the understanding of antifungal immune mechanisms. Host defense against *Candida* species depends on the coordinated interaction between innate and adaptive immunity, and defects in fungal recognition, IL-17 signaling pathways, or Th17 cell development and function may predispose individuals to CMC. The most important genetic disorders associated with CMC include STAT1 gain-of-function mutations, STAT3 loss-of-function mutations, DOCK8 deficiency, APS-1/APECED, IL-17RA/RC and ACT1 deficiencies, and CARD9 deficiency. In addition to fungal infections, these disorders may also be associated with autoimmunity, allergic manifestations, malignancies, and multisystem involvement. Diagnosis of CMC requires comprehensive clinical evaluation, immunologic investigations including lymphocyte profiling, immunophenotyping, and assessment of Th17 function, followed by genetic testing, which remains the gold standard diagnostic approach. Management strategies include antifungal therapy as well as targeted immunomodulatory approaches such as JAK inhibitors, biologic therapies, and hematopoietic stem cell transplantation in selected patients. This review summarizes the pathogenic mechanisms, clinical and laboratory characteristics, diagnostic approaches, and emerging therapeutic strategies for CMC associated with inborn errors of immunity.

Keywords: chronic candidiasis, inborn errors of immunity, chronic mucocutaneous candidiasis

