نوکاردیوز و معرفی یك مورد

مجله نظام پزشکی
سال پنجم ، شماره ۵ ، صفحه ۳۹۴ ، ۲۵۳۶

دکتر گیتی ثمر ـ دکتر هوشنگ باستی * دکتر ولی‌الله آصفی ** دکتر محمود معین*

«مرد شصت ساله‌ای به‌علت تنگی‌نفس وسرفه دربیمارستان بستری شد. درجدار سینهٔ بیمار دوآبسه وجود داشت که ازجرك آن و همچنین از خلط سینه بیمار میکرب نوکاردیا استروئیدس مجزا گردید. با وجودی‌که بیمار تحت درمان قرارگرفت بهبود حاصل نشد و درگذشت.»

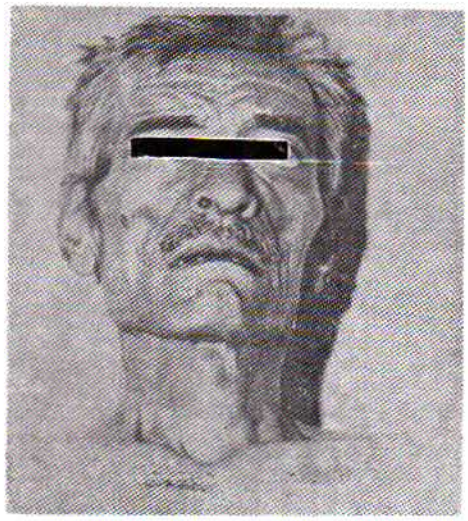
نوکاردیوز بیماری میکربی نادری است که براثر انواع مختلف نوکاردیا در انسان ایجاد می‌شود. عامل بیماریزای آن که شیوع بیشتر دارد، نوکاردیا استروئیدس می‌باشد. این میکرب در اکثر مواقع ریه را گرفتارمیسازد ونیز امکان داردکه بافتهای زیرجلد و مغز را نیز مبتلا کند . گزارش‌هائی از ابتلاء به انواع دیگر نوکاردیا ،که شیوع آن‌ها در انسان نادرتر است، منتشر گردیده، که از جمله دو مورد بیماری براثر نوکاردیا Pelletieri در ایالات متحده امریکا است. یکی‌ازآنها باعث‌گرفتاری ماندیبول راست شده که با درمان بهبود یافته است (۱) . علاوه برآن دومورد عفونت‌کشنده براثرنوکاردیا Caviae نیزدرانسان انتشار یافته است (۴).

ابتلاء به نوکاردیا استروئیدس غالباً نزد افرادی است که یا دچار بیماری بدخیم هستند و یا نقصان عوامل مصونیتی دارند. عامل بیماری در اکثر مواقع از راه استنشاق ایجاد گرفتاری مزمن و شدید در ریه می‌کند. گاهی نیزازطریق زخم واردجلد شده منجر به‌تشکیل ضایعات مزمن چرکی پوست می‌گردد. بیماری‌که شرح حال وی موضوع بحث ماست، یکی ازموارد شدید وکشنده ابتلاء به نوکاردیا استروئیدس میباشد.

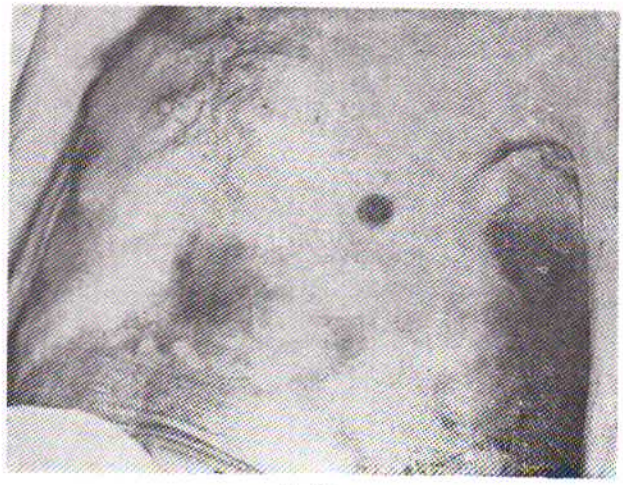
معرفی بیمار:

مرد زراعتکار ۶۰ ساله‌ای اهل تویسرکان ، به‌علت سرفه وتنگی‌نفس در بیمارستان بستری می‌گردد. شروع بیماری خود را از چهار ماه قبل‌بصورت سرفه همراه باخلط وتنگی‌نفس ذکرمی‌کندکه پس ازگذشت دوماه شدیدتر می‌گردد؛ بطوریکه هنگام استراحت نیز تنگی نفس با دردجدار سینه اورا رنج می‌داده است. در سابقه وی ابتلاء به‌هیچگونه‌بیماری‌وجود ندارد وهمسروفرزندان‌اوسالم‌اند. بیمار بسیار رنجور ولاغراست(شکل۱) و در سرفه او خلط فراوان وجود دارد. اشتهایش کاهش قابل ملاحظه‌ای پیدا کرده‌است. درد شکم ، اسهال ، یبوست یا استفراغ وجود ندارد . دستگاه ادرار طبیعی است . در معاینه عمومی دندانها نامرتب وکثیف بود . آدنوپاتی در حوالی گردن لمس نمی‌شد و درآزمایش، ته چشم طبیعی‌بود. فواصل بین دنده‌ها مشخص‌وحرکات جدارسینه به‌هنگام تنفس در طرف چپ‌کاهش یافته بود. در قسمت جلو و سمت چپ جدار سینه وزیر بغل دوآبسه دیده می‌شدکه پوست روی آنهاقرمز و نرم و دردناك بود (شکل ۲). درسرتاسر ریه‌ها رالهای کرپیتان شنیده می‌شد که شدت آن در ریه چپ بیشتر بود. قلب دچار تاکیکاردی بود ولی سوفل درآن شنیده نمیشد. درمعاینه شکم نفاخ همراه مقداری آسیت بود. کبد قابل لمس بود ولی طحال لمس نمی‌شد. درپاها خیز گودی‌گذار وجود داشت. تعداد ضربان نبض ۱۶۰ در دقیقه، دفعات تنفس ۴۰در دقیقه، فشار خون ۱۰۵/۶۰ و درجه‌حرارت موقع بستری شدن ۳۸ درجه سانتیگراد بود.

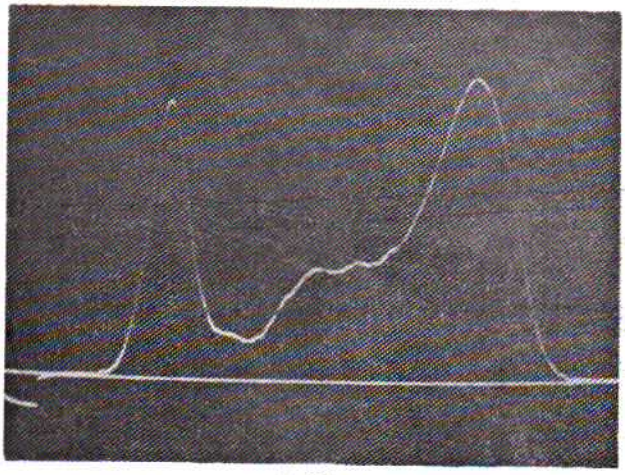
* دانشکده پزشکی پهلوی ـ دانشگاه تهران.
** انستیتو پاستور ایران.



شکل ۱



شکل ۲



شکل ۳

نتیجه آزمایش‌هائی که از بیمار انجام شد بدینقرار است:

آزمایش ادرار طبیعی بود. ۸۸۰۰ = گلبول‌های سفید شامل ۷۵٪ سگمانته، مقدار کلسیم ۴/۲ میلی‌اکی‌والان در لیتر، فسفر ۵/۲ میلی گرم درصد، آلکالن فسفاتاز ۸ واحد کینگ، SGOT = ۳۶ واحد و SGPT = ۳۴، مقدار پروترمبین ۳۹٪ و زمان پروترمبین ۱۸ ثانیه، مقدار بیلیروبین توتال ۰/۸ میلی گرم درصد (مستقیم ۰/۶ وغیرمستقیم ۰/۲)، فسفاتازاسید ۴ واحد کینگ، گلوکز خون ۷۶ میلیگرم درصد، اوره خون ۷۳ میلی گرم درصد، کره آتی‌نین ۰/۲۵ میلی گرم درصد، سدیم خون ۱۴۴ میلی اکی‌والان درلیتر و پطاسیم ۳/۸ میلی‌اکی والان درلیتر، سرعت رسوب گلبولی ساعت اول ۹۰ میلی‌متر وساعت دوم ۱۲۰ میلیمتر، تست مانتو منفی، مقدار پروتئین توتال ۱۱ گرم در لیتر (آلبومین ۲۵/۵٪ و α_1 گلوبولین ۱/۵٪، α_2 گلوبولین ۹٪، β گلوبولین ۱۲/۵٪ و γ گلوبولین ۵۱/۵٪) بود (شکل ۳). درایمونوالکترو فورز مقادیر IgG و IgA و IgM افزایش قابل توجه داشت. از آسیت بزل به‌عمل آمدکه جواب شیمیائی آن شامل پروتئین ۲۲ گرم در لیتر، کلرور ۶ گرم در لیتر، گلوکز ۰/۶ گرم در لیتر و مقدار گویچه‌های سرخ ۱۰ عدد در هر میلیمتر مکعب بود. پرتونگاری استخوانهای لگن و جمجمه طبیعی بود.

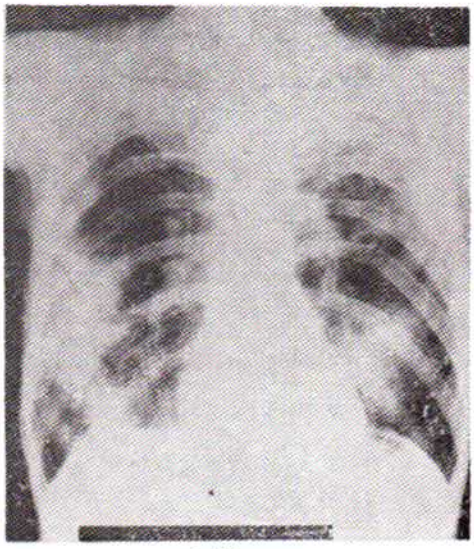
پرتونگاری سینه در سراسر ریه چپ و درقسمت میانی ریه راست کانونهای تیره پراکنده را نشان می‌داد. بعلاوه در دنده‌ششم سمت راست آثارخوردگی وجود داشت (شکل ۴). آبسه جدارسینه بیمار شکافته شد و درآزمایش بافت‌شناسی که ازجدارآبسه بعمل آمد در زیر میکروسکوب نمای قطعاتی از سکستر استخوانی در لخته چرك مشاهده شد و درآن مقدار زیادی مقاطع قارچی وجود داشت (شکل ۵) که با رنگ آمیزی PAS مثبت بود و بصورت توده‌هائی به اندازه‌های مختلف و با منظره گرانولی دیده می‌شد. خلط بیمار از نظر سلول بدخیم چند نوبت مورد آزمایش قرار گرفت که نتیجه آن منفی بود. با توجه به کیفیت فوق بررسی بیشتر در مورد خلط بیمار وهمچنین چرك آبسه از نظر تحقیقات باکتریولوژیائی به‌روش زیرانجام شد:

نمونه اول چرك آبسه:

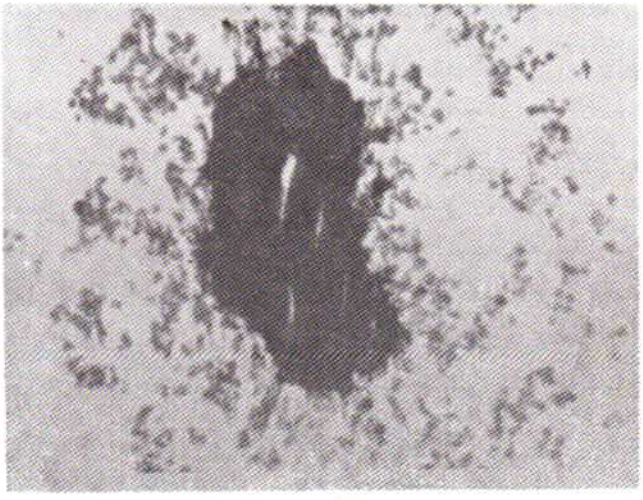
محتوی آبسه بیمار درشرایط سترون بزل و در لوله‌های مخصوص جمع‌آوری گردید. قسمتی ازآن بطریق «هوموژنه‌ایزاسیون» از نظرتجسس B.K برای تهیه فروتی ورنگ آمیزی زیل‌نیلسن‌متداول وهمچنین تلقیح به‌خوکچه‌هندی وکشت درمحیط لونشتاین‌اختصاص داده شد. از قسمتی دیگر برای تجسس آکتینومیستاسه بی دخالت قبلی فروتی تهیه و درمحیط‌های معمولی وژلوزسابورو ولونشتاین کشت داده شد.

در فروتی که با روش گرم وزیل‌تغییر یافته رنگ شده بود دربرخی

از میدان‌های میکرسکپی ژرمهای باسیل مانند گرم مثبت وظریف و شاخه شاخه مشاهده گردید ولی بعلت وجود ژرمهـای مختلف، تعداد ژرمهای مذکور فوق‌العاده نادر و کمیاب بود.



شکل ۴



شکل ۵



شکل ۶

لام تهیه شده ومحیط کشت و همچنین خوکچه هندی، از نظر B.K منفی بود.

نمونه دوم خلط بیمار:

از خلط بیمار نیز برای تجسس B.K فـروتی تهیه شد و همچنین کشت در محیط لونشتاین انجام و به خوکچه هندی تلقیح شدکه نتیجه منفی بود.

برای تجسس نوکاردیا از خلط بیمار فروتی تهیه و با گرم وزیل تغییر یافته ، رنگ آمیزی گردید . در لامهای تهیه شده ژرمهای باسیلی شکل شاخه شاخه، ظریف، گرم مثبت وهمچنین در رنگ - آمیزی زیل (فقط ۱۵ ثانیه در الکل اسید ۳ درصد) با مختصری خاصیت رنگ‌پذیری اسید ورزیستان، مشاهده گردید (شکل ۶). ازخلط بیمار درمحیطهای سابور و ژلوز ومحیطهای معمولی کشت بعمل آمد. پس از سه روز پرگنه‌های سفید مایل به صورتی‌دیده شد. درلامهای تهیه شده از پرگنه‌ها تعداد زیادی ژرمهای رامیفیه با خصوصیات رنگ‌پذیری گـرم مثبت واسید ورزیستان مختصر مشاهده گردید.

از ژرمهـای کشت شده سوسپانسیونی با سرم نمکی تهیه و از راه داخل صفاق و داخل ماهیچه بخوکچه هندی و چهار موش سفید تزریق گردید. در موش‌ها هیچگونه اختلالی بوجود نیامد.

دو خوکچه هندی از هفته دوم به بعد مبتلا به تب و لاغری شدند. پس ازکشتن آن‌ها ضایعات کبد وطحال و مخصوصاً مغز مشاهده گردیدکه حاوی تعداد زیادی ژرم بود. تزریق از راه زیرجلد به خوکچه هندی سوم تولید آبسه کـردکه در آزمایش میکرسکپی شکل ژرم اندکی فرق‌کرده و درازتر و طویل‌تر از معمول بود. ژرم مجـزا شده بروتئولیتیك نبود، ژلاتین را آب نکرد و شیر را منعقد نساخت.

بنابرموازین مسلم فوق بیمـار با تشخیص قطعی نوکاردیـوز مدت پنجاه‌روز تحت درمان بامقدار روزانه ۴ گرم Sulfisoxasol قرار گرفت و این درمان تاحدودی باعث بهبود ضایعات ریه بیمار شد. ولی بعکس انتظار آسیت و خیز پـاها و تنگی نفس و ضعف بیمار تدریجاً افزایش‌یافت، بیمارکه نزار شده بود سرانجام درگذشت. این امـر شاید بدلیل تأخیر در تشخیص و درمـان دیـررس و یا هیپوپروتئینمی و بیماری زمینه‌ای‌ناشناخته (از جمله نئوپلاسم...) بوده باشد. و یااینکه‌بیماردراصل دچار Pulmonary Alveolar Proteinosis بوده که اضافه شدن ضایعه نوکاردیوز برکسالت اخیرشناخته شده می‌باشد. متأسفانه چون امکان کالبدگشائی‌وجود نداشت لذا از بافتهای کبد و طحال و ریه وصفاق نکروپسی بعمل

آمد و در آنها ضایعه مرضی مشخصی که مؤید علت حقیقی مرگ بیمار باشد، وجود نداشت.

تفسیر و بحث:

انواع مختلف نوکاردیا عبارت از باکتریهای گرم مثبت، غیرمتحرك وبی کپسول میباشند که بصورت رشته‌هائی رشد کرده سپس به‌قطعاتی تقسیم شده و بصورت باسیل (بطول ۳ تا ۴ مو و بقطر ۰/۵ تا ۱ مو) ویاکوکسی (بقطر ۰/۵ تا ۱ مو) درمی‌آیند.

بسیاری از زنجیرهای نوکاردیا اسیدورزیستان هستند. گونه‌های مختلف آن که برای مدتها اشتباهاً قارچ معرفی شده بود در واقع باکتری حقیقی می‌باشند، زیرا دیواره سلولی نوکاردیا مانند سایر باکتریها از Peptidoglycan ساخته شده است و دارای Chitin و سلولز نمیباشد (برخلاف دیواره سلولی قارچ). همچنین با روش رنگ‌آمیزی Acid_Schiff رنگ نمی گیرد و چون آمفوتریسین B روی نوکاردیا تأثیر ندارد، این امر مؤید این مسأله است که دیواره سلول مانند هر باکتری دیگر فاقد استرول میباشد. میکروب نوکاردیا هوازی است و روی محیط سابورو و آگار خوندار رشد می کند ولی درمحیط حاوی ۵ تا ۱۰ درصد Co_2 وحرارت ۳۷ درجه رشد آن سریعتر می‌شود. کلنی‌های آن سفید ویا مایل به زرد نارنجی و یا صورتی وقرمز میباشد. سطح کلنی‌ها پودری شکل، چروکیده و خشك است. با تزریق باکتری در صفاق موش سفید یاخوکچه هندی مرگ حیوان در کمتر ازهفت روز فرا میرسد. در ندولهای ارزنی پراکنده درصفاق حیوان می‌توان نوکاردیا را مشاهده کرد. از سال ۱۸۸۸ که دانشمندی بنام نوکاردیا جدا ساختن باکتری را از گله‌های جزیره Guade loupe گزارش کرده‌است، تاکنون بسیاری از محققین دیگر نیز وجود آن را تأیید کرده‌اند.

برای نخستین بار نوکاردیا استروئیدس از بیماری که دارای آبسهٔ متاستاتیك مغز از عفونت مزمن ریه بود، جدا شد؛ و لذا انسان بعنوان میزبان نوع بیماری زای نوکاردیا شناخته و بتدریج ثابت گشت که سایر حیوانات از قبیل گربه، سگ، خوکچه هندی و Marsupials (جانوران کیسه‌دار) نیز میزبان نوکاردیا هستند. این باکتری بصورت ساپروفیت در خاك ومواد آلی پوسیده وجود دارد و انسان وسایر حیوانات از راه استنشاق آلوده میشوند لذا لذا ضایعه نخستین بیماری در اکثر موارد در ریه قرار دارد. در مناطق استوائی و گرمسیری نوکاردیا Brasiliensis و نوکاردیا Madurae از طریق زخم جلد ایجاد عفونت پوست می کند.

در بیماری نوکاردیوز ضایعات ارزنی و چرکی و آبسه وجوددارد. آبسه وچرك شایعتر از گرانولوم میباشد. دراین ضایعات گرانولومی سلولهای غول آسا وکازئیفیکاسیون وفیبروز مشخص سل کمتر وجود دارد (۹). شایعترین و زودرس‌ترین باز نمود بالینی نوکاردیوز، در ریه بوجود می‌آید. بطوریکه در ۷۵ درصد موارد ضایعه وسیع و مشخصی دریافت ریه وجود دارد. ضایعات چرکی ریه بصورت کانونهای چرکی حادی هستند که محتوی ارگانیسم نوکاردیا میباشد. اینگونه بیماران از سرفه و دفع اخلاط چرکی متعفن که ممکن است همراه خون باشد و درد جدار سینه و تنگی نفس شکایت دارند. در ۲۵٪ بیماران پلورزی پیدا میشود که گاهی بوسیله ناسور جدار سینه به‌خارج راه پیدامی کند. تب وضعف و بدی‌حال‌عمومی ولاغری در اکثر بیماران دیده میشود. در پرتونگاری سینه آسیبهای گوناگون، از ندولهای موضعی وارتشاح گرفته تا ضایعاتی که یك لوب را کاملا اشغال میکند و آبسه به وجود می‌آورد، ملاحظه میشود (۷). بندرت ضایعات حفره‌ای ویا ارزنی (مشابه سل) دیده میشود. ممکنست بیمار فقط مبتلا به نوکاردیوز ریه باشد (۴) ولی در $\frac{1}{5}$ بیماران این باکتری از راه خون منتشر و سبب گرفتاری سایر قسمتهای بدن میشود. مغز و پوست سپس کبد و طحال بیشتر درمعرض ابتلاء قراردارند. قسمتهای دیگربدن نظیر پریکارد (۵٪)، استخوان (۳٪)، کلیه‌ها (۳٪) و چشم (۲٪) گرفتار میشوند (۶).

درمان انتخابی در تمام اشکال نوکاردیوز سولفونامید است که به مقدار ۷۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن، روزانه در ۴ نوبت و بمدت چند هفته الی چندماه تجویز میگردد (۲-۳). هرقدر درمان زودتر شروع شود نتیجه بهتر خواهد بود.

تهیه آنتی بیوگرام از انواع جدا شده میکرب «Isole» ممکنست مفید باشد (۱) ونیز برخی برآنند که اگر Cycloserine بمقدار ۱۵ میلی گرم در روز همراه با سولفونامید بمدت یکماه تجویز شود، تأثیر مطلوبی دارد (۶). البته ضمن تجویز دارو اقدامات درمانی دیگر شامل شکافتن آبسه وخارج کردن بافتهای تباه‌شده نیز باید انجام بگیرد.

REFERENCES :

1. Causey W. A. Systemic Nocardia Caviae Infection, CHEST, 65: 3, March, 360, 1974.
2. Cecil & Loeb, Textbook of Medicine 1975, P. 388.
3. Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1975, P. 1118.
4. Hamal P B. Primary Pulmonary Nocardiosis, Thorax. Vol 29, P. 382, 1974.
5. Harrison, Principles of Internal Medicine, 1974, P. 918, 1307.
6. Hoeprich Paul D. Infectious Diseases, 1972, P. 389-390.
7. Moss and McQuown Atlas of Medical Mycology, 1969.
8. Seabury John Mycetoma Mandibularis Due to Nocardia Pelletieri, American Journal of Medicine, Vol 55, P. 846, 1973.

۹- دکترعلیرضا یلدا ــ دکترسعید رهبان ، بیماریهای قارچی درونی و درمان آنها، صفحه ۱۳۵۱،۱۴۲.