

## بررسی نوکاردیوزیس در بیماران ریوی بستری و ارجاعی

### به مراکز درمانی

دکتر سعید اشراقی\* - کامیار زمردیان\*\* - دکتر پریش کردبچه\*\*\* - محسن گرامی شعار\*\*\*\* - دکتر ساسان صابر\*\*\*\*\*

\*استادیار گروه میکروب شناسی پزشکی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*دانشجوی دکترای قارچ شناسی پزشکی

\*\*\*دانشیار گروه قارچ شناسی پزشکی دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*\*مربی گروه قارچ شناسی پزشکی دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*\*\*متخصص بیماری های ریوی بیمارستان دکتر شریعتی

#### چکیده

مقدمه: نوکاردیوزیس ریوی عفونت مزمن و خطرناکی است که در اثر جایگزینی باکتری هایی از راسته اکتینوماست هوازی به نام نوکاردیا در دستگاه تنفس انسان به وجود می آید. این بیماری معمولاً در افرادی که دچار ضعف سیستم ایمنی هستند و یا مبتلایان به عفونت های مزمن تحت درمان های طولانی مدت آنتی بیوتیکی و کورتیکواستروئیدی و نیز دریافت کنندگان پیوند عضو دیده می شود.

هدف: این مطالعه به منظور بررسی عفونت های نوکاردیالی در بیماران ریوی بستری و مراجعه کننده به بیمارستان های امام خمینی (ره)، دکتر شریعتی و نیز واحد قارچ شناسی پزشکی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفت.

مواد و روش ها: نمونه گیری به مدت ۱۲ ماه و با جمع آوری ۱۵۰ نمونه قابل قبول از مایع شستشوی برونش (BAL) از بیماران بستری یا مراجعه کننده به مراکز ذکر شده انجام گردید.

نتایج: در این مطالعه ۵۹٪ بیماران را مردان و ۴۱٪ را زنان تشکیل می دادند. براساس آزمایشات میکروسکوپی، کشت و تست های تشخیصی - افتراقی، ۲ مورد نوکاردیا استروئیدس (۱/۳٪) جدا گردید.

بحث: با توجه به نتایج بدست آمده از این بررسی، شایسته است تا نسبت به حضور نوکاردیا های بیماری زا در بیماران ریوی توجه بیشتری معطوف گردد.

کلید واژه ها: مایع آلوئولی برونشی / نوکاردیا استروئیدس / نوکاردیوزیس ریوی

#### مقدمه

نوکاردیوزیس که عفونتی حاد و چرکی است، می تواند از طریق استنشاق، آلوده شدن زخمها یا تلقیح تروماتیک ایجاد گردد. نوکاردیوزیس به عنوان یک عفونت فرصت طلب با بیماری های ناتوان کننده اولیه همانند بیماری های نئوپلاستیک (لوسمی، لنفوم و سایر سرطانها) و درمانهای سرکوب کننده سیستم ایمنی همراه می باشد. یافته های بالینی و رادیولوژیک برای تشخیص کافی نبوده و تشخیص قطعی براساس

علیرغم تحقیقات گسترده و مطالعات وسیع و تلاشهای فراوان جهت کنترل عوامل عفونی که به همراه تکنیک های نوین ودقیق آزمایشگاهی بوده است، بشر هنوز موفق به حذف ونابودی این عوامل نشده است. دردهه های اخیر با افزایش موارد بیماری های عفونی وتضعیف کننده سیستم ایمنی مانند ایدز و روشهای جدید درمانی از جمله پیوند اعضا، شرایط مطلوب جهت فعالیت باکتری های فرصت طلب فراهم شده است (۱، ۱۵ و ۱۹).

های نوکاردیایی در این بیماران از اهمیت خاصی برخوردار است. همچنین با توجه به پیشرفت علم پزشکی و ابداع روشهای نوین جهت شناسایی بیماری ها، در این بررسی از نمونه شستشوی برونش (BAL) بدست آمده از برونکوسکوپ نسوری منعطف (Fiberoptic Flexible bronchoscopy) که کارایی آن در شناسایی بیماری های ریه در مطالعات قبلی به اثبات رسیده است استفاده گردید (۹، ۱۱، ۱۶، ۱۷، ۱۸ و ۲۰).

### مواد و روشها

جهت بررسی عفونت های نوکاردیایی در بیماران ریوی بستری و مراجعه کننده به بیمارستان های امام خمینی (ره)، دکتر شریعتی و واحد قارچ شناسی پزشکی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران و تعیین هویت آنها، در طول یک سال نمونه لاواژ برونکو آلوئولار ۱۵۰ بیمار ریوی که تحت برونکوسکوپی قرار گرفته بودند بررسی شد. نمونه های لاواژ بدست آمده بلافاصله به آزمایشگاه منتقل و مورد بررسی قرار گرفت. در مورد تمامی نمونه ها عمل تغلیظ صورت گرفت و بدین منظور نمونه ها به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۱۵۰۰ (RPM) سانتریفیوژ شدند و مایع رویی (Supernatant) آن با احتیاط و با کج نمودن لوله یا با پپت پاستور استریل برداشته و دور ریخته شد و از ته نشین حاصل برای آزمایش استفاده گردید. از رسوب بدست آمده از هر نمونه دو گسترش تهیه و بروش اسیدفاست سرد (Kynion acid fast) رنگ آمیزی شد. مشاهده رشته های شاخه شاخه، نازک به صورت اسیدفاست نسبی به عنوان مثبت در نظر گرفته شده و با نتایج کشت مقایسه گردید. همچنین قسمت دیگری از رسوب نمونه لاواژ بیماران در پلیت های حاوی

جداسازی و شناسایی ارگانیسیم عامل بیماری از نمونه های بالینی صورت می گیرد (۱).

نوکاردیوزیس ریوی اولیه که ۷۵ درصد موارد نوکاردیوزیس را تشکیل می دهد ممکن است به صورت تحت بالینی و بدون علائم بالینی بوده و یا به صورت مزمن یا حاد (با احتمال درگیری ثانویه سایر اعضا خصوصاً مغز) ظاهر نماید. در مناطق حاره ای بیشتر موارد توسط نوکاردیا آستروئید (*N. asteroides*)، نوکاردیا فارسینیکا (*N. farcinica*) و نوکاردیا نووا (*N. nova*) رخ می دهد (۱). در عفونت نوکاردیایی ریوی، ابتدا میکروارگانیسیم با عمل بازدم در اوروفارنکس کلنیزه شده و در اثر آسپیراسیون ترشحات دهانی به مجاری تحتانی و برونش ها منتقل می گردد و ایجاد عفونت های ریوی مزمن بدون علامت و در برخی موارد ایجاد عفونت حاد می نماید. عفونت ریه ممکن است، به صورت پنومونی شبه توبرکلوز یا هیستوپلاسموز باشد یا به شکل پنومونی حاد نکروز دهنده، همراه با آبسه های نسبتاً بزرگ و ضایعات حفره دار ظاهر نماید. نوکاردیوزیس مزمن مشابه سل می باشد اما فاقد ضایعات گرانولوماتوز بوده و فقط کانون چرکی و نکروز شونده مشاهده می شود.

با توجه به این که در بیماری های مزمن ریوی، گاهی علائم بالینی و رادیولوژیکی بسیار مشابه هستند، تشخیص قطعی و درمان را با مشکل مواجه می سازد و تست های سرولوژی نیز به علت واکنش های متقاطع فراوان و پایین بودن سطح آنتی بادی در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی چندان روشنگر و کمک کننده نمی باشد. به علاوه به سبب تنوع شرایط اقلیمی و وضعیت اقتصادی - اجتماعی - بهداشتی خاص ایران و شیوع فراوان بیماری های ریوی، بررسی عفونت

است که اغلب توسط گونه نوکاردیا آستروئیدس در بیماران در معرض خطر و ضعف سیستم ایمنی مشاهده می شود. نقص عملکرد ایمنی سلولی باعث فراهم ساختن زمینه برای حمله نوکاردیا به ریه می باشد.

نوکاردیوز ریوی در افراد بدون زمینه قبلی نیز دیده شده است و شیوع این گونه موارد در مقالات بین ۱۰ تا ۲۵ درصد آمده است. به طوری که در تحقیقی که کوری (Curry) و همکارانش بر روی ۴۵۵ نفر انجام دادند، ۳۸ درصد افراد مبتلا به نوکاردیوزیس ریوی فاقد هر گونه زمینه قبلی بودند (۱۳). این آمار در تحقیقی که در ۱۲ سال بعد توسط بیمان Beaman در آلمان صورت گرفت مجدداً بدست آمد (۱۲). بنابراین برخلاف مطالعات قبلی در ایران که جمعیت مورد مطالعه، فقط به بیماران مبتلا به سل یا ایمنونوساپرس محدود بود، گروه مورد مطالعه بیماران دارای اندیکاسیون برونکوسکوپي انتخاب شدند که عبارتند از بیمارانی که توسط پزشک متخصص به علت نامشخص بودن وضعیت ریوی، پیشرفت بیماری ریوی یا انفیلتراسیون های جدید ریوی، دارا بودن علائم بالینی سل با دو نوبت خلط منفی و نیز رادیوگرافی نامشخص ریه تحت برونکوسکوپي قرار می گرفتند. چنانچه در این مطالعه در یکی از دو مورد مثبت از نظر نوکاردیا، هیچ زمینه قبلی نقص ایمنی مشاهده نشد.

در نوکاردیوزیس ریوی بررسی لام مستقیم از نمونه و دیدن رشته های نازک و شاخه شاخه که در رنگ آمیزی کاینیون به صورت اسید فاست نسبی مشاهده می شوند دارای اهمیت زیادی می باشد، گرچه که روش مطمئن تشخیص جدا کردن نوکاردیا از محیط کشت می باشد. در این بررسی نیز در هر دو مورد نوکاردیوزیس،

محیط های سابورود (SDA)، آگار خون دار (BA) و عصاره قلب - مغز آگار (BHIA) کشت داده شد و در ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه گردید. تمامی محیط های فوق به مدت یکماه نگهداری شده و روزانه مورد بررسی قرار گرفت. همچنین جهت شناسایی گونه نوکاردیا جدا شده، توانایی هیدرولیز اسیدهای آمینه (تیروزین، زانتین، هیپوزانتین و کازئین) توسط گونه های نوکاردیا با استفاده از محیط های تیروزین آگار (Tyrosin Agar)، زانتین آگار (Xanthine Agar)، هیپوزانتین آگار (Hypoxanthine Agar) و کازئین آگار (Casein Agar) و نیز ذوب ژلاتین و هیدرولیز اوره مورد بررسی قرار گرفت.

### نتایج

از مجموع ۱۵۰ نمونه بررسی شده، ۴۵ مورد (۳۰٪) مربوط به نمونه های ارسالی از مراکز تشخیصی و بیمارستان های مختلف به واحد قارچ شناسی دانشکده بهداشت و ۱۹ مورد (۱۲/۷٪) مربوط به بیمارستان دکتر شریعتی می باشد و مابقی ۸۶ نمونه (۵۷/۳٪) از بیمارستان امام خمینی (ره) گرفته شد. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۵۰ سال با انحراف معیار ۱۸/۶ بود، که ۵۹٪ آنها مذکر و ۴۱٪ مؤنث بودند. در این بررسی از تمامی نمونه ها آزمایش مستقیم و کشت به عمل آمد و تنها در ۲ مورد (۱/۳٪) نوکاردیا به عنوان عامل بیماری جدا شد. که در یک مورد با تعداد بسیار زیاد کلنی های کاندیدا کروزئی همراه بود. در نهایت گونه های بدست آمده با استفاده از تست های افتراقی (هیدرولیز اوره، نشاسته و اسیدهای آمینه) آستروئیدس تشخیص داده شد.

### بحث و نتیجه گیری

نوکاردیوزیس ریوی یک عفونت مزمن و چرکزا

آزمایش مستقیم و کشت نمونه ها مثبت شد. موارد متعددی از نوکاردیوزیس های در بررسی انجام شده در ایران طی سالهای گذشته گزارش شده است. اولین مورد این بیماری توسط عسگری و همکارانش بصورت یک عفونت منتشره با ضایعات ریوی، آبسه جدار قفسه صدری و متاستاز مغزی گزارش گردید (۷). بدنبال آن مطالعات فراوانی بر روی بیماران ریوی مبتلا به بدخیمی های سیستم خونی - لنفاوی (۳)، سرطان (۶)، مشکوک به سل (۸، ۱، ۴)، و ایمونوساپرس (۲ و ۶) صورت گرفت که در تمامی آنها فراوانی نوکاردیوزیس ریوی بین ۰/۵ تا ۳ درصد گزارش شده است. مروری بر این بررسی های صورت گرفته و نتایج حاصله از آنها نشانگر این می باشد که نمونه بال و شستشوی برونش می تواند کمک مناسبی در تشخیص عفونت های نوکاردیایی باشد چون در برخی موارد خلط گویای بیماری ریوی

نمی باشد. به طوری که در تنها مورد نوکاردیای جدا شده توسط امین (۱) خلط بیمار از نظر نوکاردیا منفی بود اما آزمایش مستقیم و کشت مایع لاواژ برونکو آلوئولار وی مثبت گردید. در این بررسی نیز به علت تأیید کارایی بسیار بالای لاواژ برونکو آلوئولار در تشخیص بیماریهای ریوی طی مطالعات گذشته (۹، ۱۱، ۱۶، ۱۷، ۱۸ و ۲۰). فقط از نمونه بال استفاده شد که طی آن ۲ مورد نوکاردیا آستروئیدس از ۱۵۰ نمونه آزمایش شده، جدا گشت که فراوانی آن با موارد مشابه طی مطالعات قبلی مطابقت می نماید (۱، ۲ و ۶).

نظربه اینکه تشخیص اولیه نوکاردیوزیس بر اساس مشاهده عفونت و آبسه میباشد، تاخیر در تشخیص این بیماری ممکنست به پیشرفت بطئی آن منجر شود. بنابراین در افراد در معرض خطر و بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی، همواره توجه به عفونت های نوکاردیایی جهت تشخیص به هنگام توصیه میگردد.

## منابع

- ۱- امین، محسن: بررسی عفونت نوکاردیایی در بیماران ارجاعی و بستری در بیمارستان مسیح دانشوری تهران. پایان نامه کارشناسی ارشد چاپ نشده دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۱.
- ۲- خزائی، مجتبی: بررسی اپیدمیولوژیک نوکاردیوزیس در بیماران نقص ایمنی بیمارستان دکتر علی شریعتی تهران. پایان نامه کارشناسی ارشد چاپ نشده دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۷.
- ۳- رضائی، ساسان: بررسی عفونت های قارچی فرصت طلب در بیماران مبتلا به بدخیمی های سیستم خونی - لنفاوی و گیرندگان پیوند مغز
- ۴- زارعی محمدآبادی، علی: بررسی بیماری های قارچی دستگاه تنفس مسلولین استان خوزستان (اهواز). پایان نامه کارشناسی ارشد چاپ نشده دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۷۰.
- ۵- زینی، فریده: فارچ شناسی پزشکی جامع. تهران: دانشگاه تهران، ۱۳۷۷، صص: ۵۰-۴۶.
- ۶- شادزی، شهلا: بررسی و تشخیص پنوموسیستیس کارینی وقارچهای فرصت طلب از ریه افراد مبتلا به نقص ایمنی. پایان نامه دکتری

- Sussman M. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. V.2, 9 th ed. London: Arnold, 1998.
14. Curry WS. Human Nocardiosis: A Clinical Review with Selected Case Reports. Arch Intern Med 1980;140: 816.
15. Kahn FW, Jones J M. Analysis of Broncho Alveolar Lavage Specimens from Immunocompromised Patients with Protocol Applicable in Microbiology Laboratory. J Clin Microbiol 1988 : 26 (6): 1150.
16. Walsh TJ, Krap J. Fungal Infection of Respiratory Tract .In: Kibbler CC, Mackezie DWR, Odds FC. Principles and Practice of CLINICAL MYCOLOGY. New York: Jhon Wiely & Sons, 1996: 220- 255.
17. Linder J, Vaughan WP, Armitage O. Cytopathology of Opportunistic Infection in Bronchoalveolar Lavage. Am J Clin Pathol 1987: 88(4): 421.
18. Ng VL, Gartner J, Weymouth LA. The Use of Mucolysed Induced Sputum for Identification of Pulmonary Pathogens Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. Arch Pathol Lab Med 1989: 113 (5): 488.
19. Von- Eiff M, Zuhlsdorf M, Roos N. Pulmonary Infiltrates in Patient with Hematological Malignancies, Clinical Usefulness of None- Invasive Bronchoscopic Procedures. Eur J Haematol 1995: 54(3): 157.
20. Weldon Linne CM, Rhone DP, Bourassa R. Bronchoscopy Specimens in Adults with AIDS, Comparative Yields of Cytology, Histology and Culture for Diagnosis of Infectious Agents. Chest 1990;98(1): 24.
- چاپ نشده دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۳.
- ۷- عسگری، منوچهر: نوکاردیوزیس: گزارش اولین مورد شکل عمومی شونده آن در ایران. مجله دانشکده پزشکی تهران، ۱۳۵۰، شماره ششم، صص: ۲۳۵-۲۳۰.
- ۸- کردبچه، پیروش: جداسازی نوکاردیا از بیماران ریوی با استفاده از محیط اختصاصی پرافین. مجله بهداشت ایران، ۱۳۷۴، شماره ۴-۱، صص: ۶۲-۵۳.
9. Abadco DI, Amaro – Galrez R, Rao M. Experience with Fexible Fiber Optic Bronchoscopy with Bronchoalveolar Lavage as a Diagnostic Tool in Children with AIDS. AM J Dis Child 1992: 46 (9): 1056.
10. Baughman RP, Dohn MN, London RG. Bronchoscopy with Bonchoalveolar Lavage in Tuberculosis And Fungal Infections. Chest 1991: 99(1): 92.
11. Beaman L, Boiron D, Brownell GH. Nocardia and Ncardiosis. J Med Vet Mycol 1992:30(1): 317.
12. Libero A, Hay R. Medical Mycology. In: Lier L, Balows A, Sussman M. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. V.4, 9th ed. London: Arnold, 1998.
13. Balows A, Duerden BI. Systemic Bacteriology. In: Cohier L, Balows A,

## Nocardiosis in Pulmonary Patients

Eshraghi S, Zomorodian K, Kord bacheh P, Grami Shoar M, Saber S.

### Abstract

**Introduction:** Pulmonary Nocardiosis is a dangerous chronic infection, which is caused by implantation of aerobic Actinomycetes called Nocardia in respiratory system. The disease is more commonly found in patients with chronic infectious disorders, which may be treated with prolonged antibiotics or Corticosteroides, and also in immunosuppressed patients.

**Objective:** Our aim was study of Nocardiosis in pulmonary patients being confined or referred to Emam Khomeini and Dr. Shariati hospitals as well as Medical Mycology Department in public Health School of Tehran University of Medical Sciences.

**Materials and Methods:** 150 reliable samples of BAL (Bronchoalveolar lavage) specimens were collected during a period of 12 month from patients, being confined or referred to above centers.

**Results:** Fifty nine percent of patients were male and the rest were female. The results obtained by using direct smears (KOH, BM, Kynion), culture and diagnostical – identical methods were revealed two positive cases of Nocardia asteroides.

**Conclusion:** Therefore, Paying attention to Nocardiosis in the patient suffering from pulmonary diseases is highly recommended.

**Keywords:** Bronchoalveolar Lavage/ Nocardia asteroides/ Plumonarry Nocardiosis