

## جداسازی نوکاردیا سیریا سیجئورجیکا از بیمار مشکوک به سل

مسعود کیخا<sup>۱</sup>، مهدی خورشیدی<sup>۱</sup>، دکتر عزت شمس‌پور<sup>۲</sup>، سپهر نوید<sup>۱</sup>

نویسنده‌ی مسئول: سپهر نوید، گروه باکتری شناسی و ویروس شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان Sepehr\_2006\_70@yahoo.com

دریافت: ۹۶/۳/۹ پذیرش: ۹۶/۶/۱۵

### چکیده

نوکاردیا باکتری گرم مثبت و اسید فاست نسبی است که به صورت ساپروفیت در منابع محیطی زندگی می‌کند. این گروه از باکتری‌ها قادرند از طریق استنشاق و تلقیح تروماتیک وارد بدن انسان شده و در نتیجه عفونت‌های نوکاردیوزیس را پدید آورند. معرفی بیمار: مرد ۳۲ ساله با علائمی چون تب، کاهش وزن تدریجی و سرفه‌های پایدار به بیمارستان الزهرا مراجعه نمود. ابتدا فرض بر این بود که بیمار مورد نظر به بیماری سل مبتلاست اما در هیچ یک از نمونه‌های خلط آن مایکوباکتریوم تویرکلوزیس جداسازی نشد. در نهایت از بیمار نمونه سست‌وشوی برونش گرفته شد و با توجه به معاینات کلینیکی و ارزیابی‌های میکروب شناسی عامل بیماری به عنوان نوکاردیا سیریا سیجئورجیکا تشخیص داده شد.

نتیجه گیری: طبق گزارش حاضر، عفونت‌های نوکاردیوزیس ممکن است در بیماران نقص سیستم ایمنی و حتی افراد سالم نیز رخ دهد. با توجه به شباهت‌های تظاهرات بالینی و یافته‌های رادیولوژیک بیماری سل و عفونت‌های تنفسی نوکاردیایی، پزشکان می‌بایست به عفونت‌های تنفسی نوکاردیایی نیز توجه کنند.

واژگان کلیدی: نوکاردیا سیریا سیجئورجیکا، روش‌های جداسازی، آنتی بیوگرام

### مقدمه

میکروارگانسیم‌ها منبع اصلی کسب عفونت‌های نوکاردیایی باشند. به طوری که بیماران نقص سیستم ایمنی در هنگام استفاده از آب، استنشاق آئروسل‌ها و تجهیزات پزشکی آلوده شده و مستعد کسب عفونت‌های نوکاردیایی می‌شوند (۱-۳). امروزه گزارش‌های متعددی از عفونت‌های نوکاردیایی در بیماران نقص سیستم ایمنی و حتی افراد سالم نیز به چشم می‌خورد (۴). عفونت‌های نوکاردیایی تظاهرات بالینی و رادیولوژیک اختصاصی ندارند، لذا با عفونت‌های قارچی و مایکوباکتریومی به خصوص مایکوباکتریوم تویرکلوزیس

نوکاردیایها، باکتری‌های رشته‌ای، گرم مثبت، هوازی اجباری، کند رشد و اسید فاست نسبی‌اند که امروزه به عنوان یکی از مهم‌ترین اعضای اکتینومایست‌های هوازی و بیماری زای فرصت طلب شناخته می‌شوند. گونه‌های نوکاردیا به صورت آزاد (ساپروفیت) در منابع محیطی از قبیل: آب، خاک، گرد و غبار، گیاهان و حیوانات زندگی می‌کنند (۱). با توجه به اینکه تا به امروز گزارشی از انتقال فرد به فرد در خصوص عفونت‌های نوکاردیا وجود ندارد؛ لذا طبق شواهد موجود فرض بر این است که باد و منابع محیطی آلوده به این

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد میکروب‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، بیمارستان هاجر، شهرکرد، ایران

هدف از مطالعه‌ی حاضر گزارشی نادر از جداسازی نوکاردیاسیریا سیچئورجیکا از عفونت تنفسی بیماری بدون نقص سیستم ایمنی است.

#### معرفی بیمار

مردی ۳۲ ساله بدون بیماری زمینه‌ای خاص و سابقه‌ی نقص سیستم ایمنی با علایمی چون تب پایدار (۳۹ درجه‌ی سانتی‌گراد)، ضعف و بی‌حالی، کاهش وزن، سرفه‌های پایدار و دردهای قفسه سینه به اورژانس بیمارستان الزهرا (س) شهر اصفهان مراجعه نمود که با توجه به شرح حال و تظاهرات بالینی، بیماری سل تشخیص داده شد. از بیمار مورد نظر سه نوبت نمونه خلط صبحگاهی گرفته شد و هر یک از نمونه‌ها مطابق دستورالعمل استاندارد توسط NAOH ۴ درصد آلودگی‌زدایی شده و بر روی محیط لون اشتاین جنسن (Lowenstein-Jensen) کشت داده شدند که نتیجه‌ی کشت برای تمامی این نمونه‌ها منفی بود. در عکس‌های رادیولوژیک قفسه‌ی سینه‌ی بیمار وجود مایع در فضای جنب و ضایعات اگزوداتیو در سراسر هر دو ریه مشاهده شد (شکل A-۱)، همچنین با توجه به ادامه داشتن تظاهرات ریوی پس از یک ماه مجدداً نمونه شست‌وشوی برونش (BAL) از این بیمار گرفته شد و برای آزمایشگاه ارسال گردید؛ در آزمایشگاه میکروبی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان نمونه‌ی مورد نظر بر روی محیط‌های بلاد آگار، نوترینت آگار و همچنین لون اشتاین جنسن کشت داده شد و در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه گردید؛ پس از گذشت ۳ روز کلنی‌های کوچک سفید رنگ گچی بر روی محیط بلاد آگار ظاهر شد (شکل ۱-۱-B)؛ برای کلنی مشاهده شده رنگ آمیزی گرم، اسید فاست و کانیون (اسید فاست نسبی) انجام شد که در نتایج رنگ آمیزی باکتری مشکوک به صورت گرم مثبت، شاخه‌ای و پارشیال اسید فاست بود (شکل ۱-۱-C). همچنین کلنی با همین مشخصات نیز در کمتر از ۷ روز بر روی محیط لون اشتاین جنسن مشاهده شد (شکل ۱-۱-D)؛ با توجه به رشد باکتری

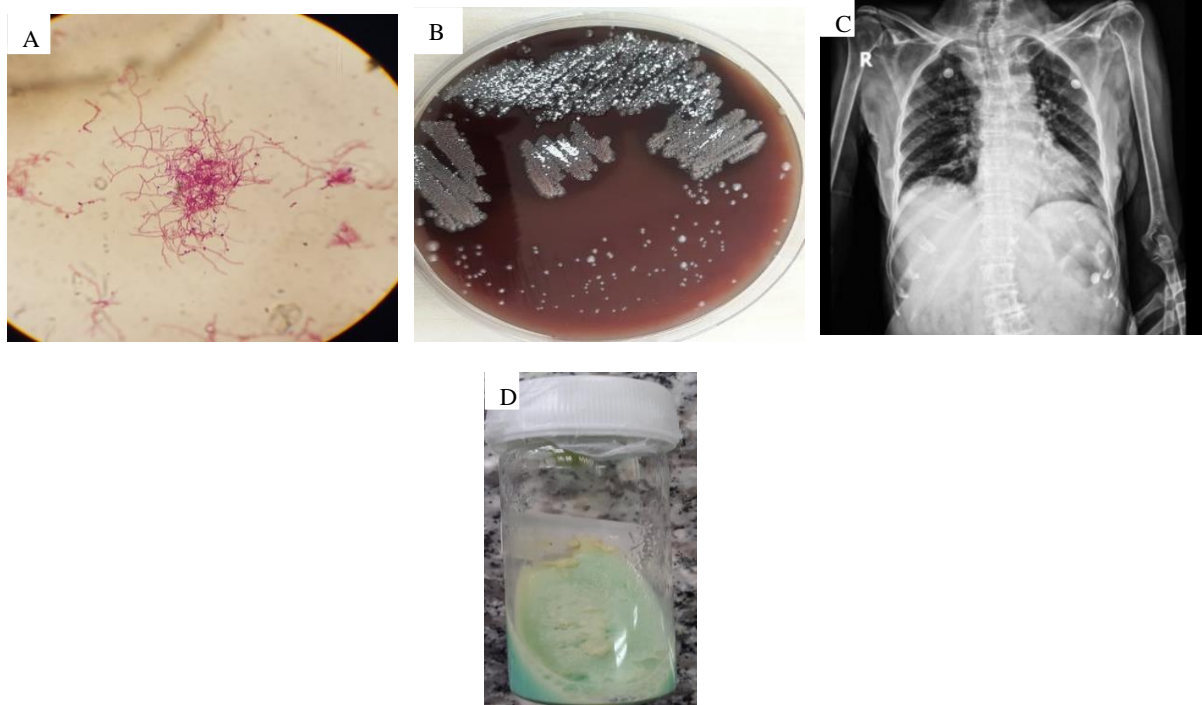
اشتباه گرفته می‌شود؛ به خصوص در کشورهایی همچون ایران که میزان شیوع سل بالاست و تظاهرات بالینی و منظره‌ی رادیولوژیک بیماری سل و عفونت‌های تنفسی نوکاردیایی مشابه هستند. با این حال تهیه اسمیر مناسب، کشت (مورفولوژی کلنی) و تست مقاومت به لیزوزیم از مهم‌ترین تست‌های تشخیص عفونت‌های نوکاردیایی است (۵ و ۱).

تا کنون بیش از سی گونه‌ی مختلف نوکاردیای از عفونت‌های انسانی جداسازی و گزارش شده است که در این میان، نوکاردیاسیریا سیچئورجیکا (*Nocardia cyriacigeorgica*) از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۶). نوکاردیاسیریا سیچئورجیکا برای اولین بار توسط یاسین و همکارانش در سال ۲۰۰۱ از بیمار مبتلا به برونشیت مزمن گزارش شد (۷). تا کنون، این میکروارگانیسم از عفونت‌های تنفسی، آبسه‌های مغزی، عفونت‌های منتشر، اندوکاردیت و کراتیت گزارش شده است (۹ و ۱۰).

با توجه به اینکه در کشور ایران بیماری سل به صورت اندمیک و شایع است، در نتیجه عفونت‌های تنفسی مایکوباکتریوم‌های غیر سلی (NTM) و نوکاردیای به طور معمول مورد توجه قرار نمی‌گیرد که این مسئله خود به عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های بهداشت عمومی به حساب می‌آید (۵)، همچنین با توجه به اینکه تعداد زیادی از گزارشات عفونت‌های نوکاردیایی از بیماران نقص سیستم ایمنی گزارش می‌شود، لذا نسبت به عفونت‌های نوکاردیایی در بیماران سالم و بدون نقص سیستم ایمنی غفلت شده و ممکن است در برخی موارد تشخیص به درستی صورت نگیرد (۱۰). عفونت‌های نوکاردیایی بسیار نادرند و شیوع عفونت‌های نوکاردیایی ۴/۳۳ درصد تخمین زده شده است (۱۱). با توجه به محدود بودن گزارشات عفونت‌های نوکاردیایی در ایران، هدف از مطالعه‌ی حاضر گزارشی نادر از جداسازی نوکاردیاسیریا سیچئورجیکا از عفونت تنفسی بیماری بدون نقص سیستم ایمنی بود.

عنوان نوکاردیا سیریا سیچنورجیکا شناسایی شد. در نهایت برای ایزوله‌ی مذکور آنتی بیوگرام به روش دیسک دیفیوژن انجام شد؛ آنتی بیوتیک‌های به کار رفته شامل: تری متوپریم سولفامتوکسازول، سفتریاکسون، ایمپی پنم، آمیکاسین، آمپی سیلین، کلاریترومایسین و سیپروفلوکساسین بودند. باکتری مورد نظر نسبت به تری متوپریم-سولفامتوکسازول، سفتریاکسون، ایمپی پنم و آمیکاسین حساس و مقاوم به آمپی سیلین، کلاریترومایسین و سیپروفلوکساسین ارزیابی شد. با توجه به نتایج آنتی بیوگرام برای بیمار مورد نظر تری متوپریم-سولفامتوکسازول و آمیکاسین تجویز شد.

مورد نظر در محیط لیزوزیم براث باکتری مورد نظر به عنوان نوکاردیا گزارش شد. در ادامه باکتری مورد نظر جهت تعیین گونه با استفاده از تست‌های تجزیه گزانتین، تیروزین، هیپوگزانتین، کازئین، ژلاتین، اوره آز، مصرف سترات، احیای نیترات، رشد در دماهای ۳۵ و ۴۵ درجه‌ی سانتی گراد مورد ارزیابی قرار گرفت (۱). برای این باکتری نظر نتایج تست‌های احیای نیترات، هیدرولیز اوره، تجزیه ژلاتین و رشد در دماهای مختلف مثبت و نتایج تست‌های مصرف سترات، تجزیه کازئین، تیروزین، گزانتین و هیپوگزانتین منفی ارزیابی شد؛ با توجه به نتایج تست‌های تشخیصی باکتری مورد نظر به



شکل ۱: نتایج رادیولوژی و میکروب شناسی بیمار مورد مطالعه. A عکس رادیولوژی قفسه سینه بیمار. B کلنی نوکاردیا در محیط ژلوز خوندار. C. رنگ آمیزی کانیون. D کلنی نوکاردیا در محیط لون اشتاین جنسن

## بحث

نتایج رنگ آمیزی اسید فاست و کشت خلط این بیمار منفی شد و با توجه به تداوم تظاهرات بالینی، مجدداً نمونه شست‌وشوی برونشی از بیمار گرفته شد که در نهایت با توجه به نتایج رنگ آمیزی، کشت و تست‌های بیوشیمیایی مشخص

مطالعه‌ی حاضر، گزارشی از بیماری بدون نقص سیستم ایمنی است که با تظاهراتی مشابه بیماری سل به اورژانس بیمارستان الزهرا (س) شهر اصفهان مراجعه کرده بود، اما

و همکارانش نیز طی مطالعات خود بر روی جداسازی نوکاردیا از بیماران مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی دریافتند که شایع ترین ایزوله نوکاردیا جدا شده از این بیماران گونه‌ی نوکاردیا سیریا سیچئورجیکا بود؛ همچنین ۵۱ درصد از بیماران مبتلا به عفونت‌های نوکاردیایی این مطالعه مصرف‌کنندگان کورتیکواستروئیدی بودند (۱۶). چاوز و همکارانش در سال ۲۰۱۱ گزارش موردی از عفونت منتشره‌ی نوکاردیا سیریا سیچئورجیکا در بیمار مبتلا به آبسه‌ی ریوی منتشر کردند (۱۷). طبق مطالعات بررسی الگوی مقاومت آنتی بیوتیکی ایزوله‌های بالینی نوکاردیا سیریا سیچئورجیکا در شرایط آزمایشگاهی (In vitro) مشخص شده است که اکثر ایزوله‌های بالینی این گونه نسبت به ایمی پنم و آمیکاسین حساس می‌باشند؛ ایزوله نوکاردیا سیریا سیچئورجیکا جدا شده از بیمار مطالعه‌ی حاضر نیز نسبت به ایمی پنم و آمیکاسین حساس بود، لذا به نظر می‌رسد تجویز هم‌زمان آمیکاسین و ایمی پنم یکی از کلیدی‌ترین رژیم‌های درمانی عفونت‌های نوکاردیا سیریا سیچئورجیکا باشد (۶).

بر اساس مطالعه‌ی حاضر می‌توان نتیجه گیری کرد که عفونت‌های نوکاردیایی نه تنها بیماران نقص سیستم ایمنی بلکه حتی توانایی درگیر کردن افراد سالم را نیز دارد (۱۰)، امروزه مطالعات متعددی از عفونت‌های نوکاردیایی در افراد سالم نیز گزارش شده است (۱۹ و ۱۸ و ۱۵)؛ همچنین با توجه به اینکه تظاهرات بالینی و عکس‌های رادیولوژیک بیماری سل و عفونت‌های تنفسی نوکاردیایی مشابه هم هستند. در نتیجه امکان بروز خطا و اشتباه در تشخیص وجود دارد که این پدیده می‌بایست مورد توجه کادر تشخیص و درمان قرار گیرد.

### نتیجه گیری

با توجه به اینکه تظاهرات بالینی عفونت‌های تنفسی نوکاردیایی و بیماری سل مشابه می‌باشد، لذا در کشورهایی که

گردید که بیمار ذکر شده به عفونت تنفسی نوکاردیا سیریا سیچئورجیکا مبتلا شده است؛ همچنین با توجه به نتایج آنتی بیوگرام این باکتری، برای بیمار مورد نظر تری متوپریم-سولفامتوکسازول و آمیکاسین تجویز شد. از آنجایی که شواهد بالینی و یافته‌های رادیولوژیک در عفونت‌های نوکاردیایی غیر اختصاصیست، لذا تشخیص عفونت‌های نوکاردیایی بر پایه‌ی تظاهرات بالینی و عکس‌های رادیولوژیک غیر ممکن است و امکان دارد، در برخی موارد منجر به اشتباه در تشخیص گردد. بیماری سل در کشور ایران به صورت اندمیک است و به همین خاطر عفونت‌های نوکاردیایی اغلب با سل اشتباه گرفته می‌شود. علاوه بر این گونه‌های نوکاردیا کند رشد هستند و ممکن است در مواردی تشخیص داده نشوند؛ لذا رنگ آمیزی اسید فاست نسبی، کشت و تست مقاوم به لیزوزیم از مهم‌ترین راهکارها برای شناسایی عفونت‌های نوکاردیایی است (۱۳ و ۱۲). تا پیش از این اعتقاد بر این بود که عفونت‌های نوکاردیایی در بیماران نقص سیستم ایمنی رخ می‌دهد اما امروزه گزارش‌های از عفونت‌های نوکاردیا در افراد سالم نیز به چشم می‌خورد (۴). کایاما و همکارانش در مطالعه‌ای بر روی جداسازی نوکاردیا از نمونه‌های بالینی بیماران ژاپن و تایلند دریافتند که نوکاردیا سیریا سیچئورجیکا شایع‌ترین پاتوژن نوکاردیایی جدا شده از بیماران است؛ همچنین اکثر عفونت‌های نوکاردیا سیریا سیچئورجیکا از نمونه‌های برونش و ریه بیماران مبتلا به نقص سیستم ایمنی جدا شده بود (۱۴). بستان آباد و همکارانش در مطالعه‌ی جداسازی نوکاردیا از بیماران مشکوک به سل در استان‌های خوزستان و تهران توانستند از ۶ بیمار مشکوک به سل نوکاردیا را جداسازی کنند (۱۳). ریوری و همکارانش گزارشی موردی از جداسازی نوکاردیا سیریا سیچئورجیکا را در سال ۲۰۱۱ منتشر کردند؛ بیمار این مطالعه خانم ۷۱ ساله مبتلا به بیماری مزمن انسداد ریوی (COPD) بود که سیستم ایمنی کارآمدی داشت (۱۵). بلمونت

عفونت‌های این باکتری تنها منحصر به بیماران نقص سیستم ایمنی نیست.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان نامه‌ی دانشجویی کارشناسی ارشد در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است، نویسندگان این مقاله لازم می‌دانند که از معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی علوم پزشکی اصفهان کمال تشکر و قدردانی به عمل آورند.

### References

- 1- Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microb Rev*. 2006; 19: 259-82.
- 2- Wang HK, Sheng WH, Hung CC, et al. Clinical characteristics, microbiology, and outcomes for patients with lung and disseminated nocardiosis in a tertiary hospital. *J Formosan Med Assoc*. 2015; 114: 742-9.
- 3- Ercibengoa M, Pérez-Trallero E, Marimón JM. Autochthonous *Nocardia cerradoensis* infection in humans, Spain, 2011 and 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22: 109.
- 4- Fleetwood IG, Embil JM, Ross IB. *Nocardia asteroides* cerebral abscess in immunocompetent hosts: report of three cases and review of surgical recommendations. *Surg Neurol*. 2000; 53: 605-10.
- 5- Salehipour M, Zaker Bostanabad S, Rezaee S, Hashemi-Shahraki A. Species spectrum of pathogenic *Nocardia* isolated from patients. *New Cell Molec Biotedn J*. 2016; 6: 75-84.

شیوع سل بالاست این امکان وجود دارد که به اشتباه سل تشخیص داده شود؛ همچنین رژیم درمانی عفونت‌های نوکاردیایی و مایکوباکتریوم توبرکلوزیس متفاوت است، بنابراین به منظور درمان اختصاصی و مناسب می‌بایست تشخیص به درستی صورت گرفته شود. همچنین باید در نظر داشت که هر چند عفونت‌های نوکاردیایی بیشتر در افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی مشاهده می‌شوند، اما امروزه گزارش‌های متعددی از عفونت‌های نوکاردیایی در افراد سالم نیز گزارش می‌شود و می‌بایست در نظر داشت که

- 6- Schlager R, Huard RC, Della-Latta P. *Nocardia cyriacigeorgica*, an emerging pathogen in the United States. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: 265-73.
- 7- Yassin A, Rainey F, Steiner U. *Nocardia cyriacigeorgici* sp. nov. *Int J System Evolut Microb*. 2001; 51: 1419-23.
- 8- Cargill JS, Boyd GJ, Weightman NC. *Nocardia cyriacigeorgica*: a case of endocarditis with disseminated soft-tissue infection. *J Med Microbiol*. 2010; 59: 224-30.
- 9- Lalitha P, Srinivasan M, Rajaraman R, et al. *Nocardia* keratitis: clinical course and effect of corticosteroids. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154: 934-9. e1.
- 10- Menkü A, Kurtsoy A, Tucer B, Yıldız O, Akdemir H. *Nocardia* brain abscess mimicking brain tumour in immunocompetent patients: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochirurgica*. 2004; 146: 411-4.
- 11- Thirouvengadame S, Muthusamy S, Balaji VK, Easow JM. Unfolding of a Clinically

- Suspected Case of Pulmonary Tuberculosis. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11: 1-3.
- 12- Eshraghi SS, Bafghi MF, Ghafouri A, et al. Isolation and identification of *Nocardia asteroides* complex isolated from thigh abscess in a patient with Behçet's syndrome: the first report from Iran. *Tehran Univ Med Sci J.* 2013; 71: 476-749.
- 13- Zaker Bostanabad S, Hashemi-Shahraki A, Heidarieh P, Sheikhi N, Sharifi A, Seyri Furon Abad M. Characterization and isolation of *Nocardia* from clinical sample Patient suspected to active tuberculosis. *New Cell Molee Biotechnol J.* 2014; 4: 19-23.
- 14- Kageyama A, Hoshino Y, Yazawa K, et al. *Nocardia cyriacigeorgica* is a significant pathogen responsible for nocardiosis in Japan and Thailand. *Mycopathologia.* 2005; 160: 15-9.
- 15- Riviere F, Billhot M, Soler C, Vaylet F, Margery J. Pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients: can COPD be the only risk factor? *Europ Respirat Rev.* 2011; 20: 210-2.
- 16- Garcia-Bellmunt L, Sibila O, Solanes I, Sanchez-Reus F, Plaza V. Pulmonary nocardiosis in patients with COPD: characteristics and prognostic factors. *Arch Bronconeumología (English Edition).* 2012; 48: 280-5.
- 17- Chavez TT, Fraser SL, Kassop D, Bowden III LP, Skidmore PJ. Disseminated *Nocardia cyriacigeorgica* presenting as right lung abscess and skin nodule. *Mili Med.* 2011; 176: 586-8.
- 18- Abu-Gazala M, Engel A, Stern A, Guralnik L. An unusual case of nocardiosis presented as a mediastinal mass in an immunocompetent patient. *Am J Respirat Crit Care Med.* 2014; 189: 492-3.
- 19- Fujita T, Ikari J, Watanabe A, Tatsumi K. Clinical characteristics of pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients. *J Infect Chemother.* 2016; 22: 738-43.

## Isolation of *Nocardia cyriacigeorgica* from Patient Suspected to Tuberculosis

Keikha M<sup>1</sup>, Khorshidi M<sup>1</sup>, Shamsipour E<sup>2</sup>, Navid S<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Dept. of Infectious Diseases, Hajar Hospital, Shahrekord, Iran

**Corresponding Author:** Navid S, Dept. of Microbiology and Virology, Faculty of Medicine, University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

***E-mail:*** Sepehr\_2006\_70@yahoo.com

**Received:** 30 May 2017    **Accepted:** 6 Sep 2017

*Nocardia* are gram-positive and partially acid-fast bacteria with saprophytic lives in the environment. These groups of bacteria are able to enter the human body through traumatic inhalation and may consequently cause Nocardiosis infections.

**Case Presentation:** A 32-year-old man was referred to Al-Zahra Hospital with symptoms such as fever, gradual weight loss, and persistent coughing. First, the patient was speculated to have Tuberculosis, but *Mycobacterium tuberculosis* was not isolated in any sputum samples. Ultimately, a broncho-alveolar lavage sample was acquired from the patient and according to the patient's clinical presentation and microbial assessments, the cause of illness was found to be *Nocardia cyriacigeorgica*.

**Conclusion:** According to this report, Nocardiosis infections may occur in immune-compromised patients and even healthy individuals. Given the similarities between the clinical manifestations and radiological findings of Tuberculosis and *Nocardia* pulmonary infections, medical laboratories should identify Nocardial infections in suspected TB patients.

**Keywords:** *Nocardia cyriacigeorgica*, Isolation methods, Antimicrobial susceptibility tests