



مایکو باکتریوم لیره (عامل جذام)

از راه های تشخیص آن دیدن باکتری های acid-fast در بافت های جذامی است. تفاوت ژنتیکی زیادی بین عامل جذام و سل وجود دارد. تفاوت های ژنومی، آنتی ژنی و پاسخ ایمنی آن ها در افراد متفاوت است و داروهایی که برای جذام مصرف می شود تقریباً متفاوت است. تفاوت دیگر از نظر شیوع است. شیوع جذام در دنیا بسیار کمتر از سل است. (یک سوم جمعیت دنیا به سل مبتلا هستند و سالانه 10 میلیون case جدید معرفی می شود و نیز 1 میلیون نفر تلف می شوند. در حالی که کل جذامی های دنیا 20 میلیون نفر هستند. جذام از دیرباز شناخته شده بود.)

- The disease affects peripheral nerves, skin, and mucous membranes.
- Skin lesions, areas of anesthesia, and enlarged nerves are the principal signs of leprosy.
- The disease manifestations fall on a continuum from lepromatous leprosy to tuberculoid leprosy.
- The polar lepromatous leprosy patient presents with diffuse or nodular lesions (lepromas) containing many acid-fast *M leprae* bacilli cells (multibacillary lesions).
- These lesions are found predominantly on the cooler surfaces of the body, such as the nasal mucosa and the peripheral nerve trunks at the elbow, wrist, knee, and ankle.
- On the other hand, polar tuberculoid leprosy consists of a few well-defined anesthetized lesions containing only a few acid-fast bacilli (paucibacillary lesions).

ویژگی ها :

- 1) این باکتری قابل کشت نیست و نمی توان در محیط *in vitro* یا حتی *tissue culture* کشت دهیم یعنی فقط می توان آن را به بدن موجود زنده وارد کرد (مانند آرمادیلو یا پای موش)
- آرمادیلو: دمای بدنش پایین است و در بعضی از ایالت های امریکا وجود دارد. در اطراف بدن خود 9 نوار دارد (9 bundle Armadillo). فیزیولوژی جالبی دارد که اگر احساس خطر کند می تواند جمع شود و به صورت یک توپ در بیاید.
- 2) فرضیه برای آرمادیلو وجود دارد: بعضی آنرا مخزن یا *reservoir* برای این میکروب می دانند و عده ای معتقدند آرمادیلو به طور طبیعی آلوده به جذام نبوده و انسان برای مطالعات آن را به آزمایشگاه آورده و آلوده می کند و یکی از آنها به طبیعت برگشته و دیگران را آلوده می کند.
- علاوه بر آرمادیلو و پای موش دانشمندان به نوعی میمون هم مشکوک هستند که به صورت طبیعی دچار بیماری جذام می شود. در پای موش باکتری می تواند رشد کند و تقسیم شود ولی زمان طولانی برای این کار لازم است (چندین ماه لازم است تا یک نتول گلوله مانند به خاطر تکثیر جذام در پای موش ایجاد شود).
- 3) بیماری طولانی مدت و مزمن است. دوره تقسیم سلولی 10-12 روز است.
- 4) باسیل معمولاً در نواحی از بدن که دما پایین تر است رشد می کند، مثل سطح پوست، مخاط، درون مفاصل آرنج، زانو و مچ و نیز پاشنه پا.
- 5) عفونت باعث تورم اعصاب یا *neuritis* می شود. اعصاب محیطی دچار تورم می شود که علت آن بیشتر واکنش ایمنی بدن علیه آنتی ژن های جذامی است.
- 6) در جایی که جذام رشد می کند به خاطر اثر تخریبی روی اعصاب باعث بی حسی موضعی یا *local anesthesia* می شود.
- 7) روند پیشرفت بیماری تابع وضعیت ایمنی میزبان است.

- *M leprae* has never been cultured *in vitro*,
- it appears to be an obligate intracellular pathogen
- It requires the environment of the host macrophage for survival and propagation.
- Estimates of the replication rate *in vivo* are on the order of 10 to 12 days.



- The bacilli resist intracellular degradation by macrophages, perhaps by escaping from the phagosome into the cytoplasm,
-
- It accumulate to high levels (10^{10} bacilli/g of tissue) in lepromatous leprosy.
- The peripheral nerve damage appears to be mediated principally by the host immune response to bacillary antigens.
- Tuberculoid leprosy is characterized by self-healing granulomas containing only a few, if any, acid-fast bacilli.

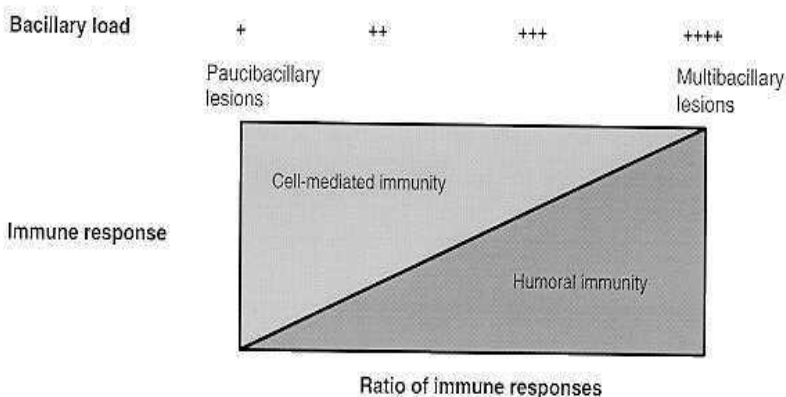
نکته: اگر CMI (cell mediated immunity) قوی باشد فرم tuberculoid leprosy شکل گرفته و اگر CMI ضعیف باشد و ایمنی هومورال قوی باشد با فرم دیگری از بیماری مواجه هستیم که به آن lepromatous leprosy گفته می شود.

در lepromatous leprosy بدن میزبان مقادیر انبوهی آنتی بادی تولید کرده ولی این آنتی بادی ها توانایی حذف اطت در برابر باسیل جذ ام را ندارند در نتیجه علی رغم وجود آنتی بادی در بدن ، باسیل جزام در بافت ها به مقدار زیاد دیده می شود.

عبارت دیگری که برای فرم lepromatous به کار می رود multi bacillary leprosy است و در این فرم باسیل هم در ناحیه زخم تبییک جزام وجود دارد و هم در نواحی دورتر که پوست سالم به نظر می رسد در زیر پوست به مقدار زیاد وجود دارد چون روند کند است باسیل در حال تقسیم است تا به تدریج آثار خودش را ظاهر کند.

Tuberculoid leprosy که به آن pauci bacillary هم گفته می شود ح التی است که مقدار باسیل خیلی اندک است و بیشتر واکنش ها به صورت ازدیاد حساسیت تاخیری است.

- The successful host response in tuberculoid leprosy involves macrophage activation and recruitment by T lymphocytes.
- T lymphocytes recognize *M leprae* antigens.
- Very little circulating antibody against the bacillus is present in tuberculoid leprosy.
- In contrast, lepromatous leprosy is associated with profound specific anergy (lack of T cell-mediated immunity against *M leprae* antigens) and high levels of circulating antibodies.
- These antibodies play no protective role and may actually interfere with effective cell-mediated immunity.
- There is experimental evidence that components of the leprosy bacillus may induce suppressor T cells or interfere with macrophage function in the lesions.



گروهی از افراد جامعه ی انسانی بین دو قطب قرار می گیرند. یک قطب افرادی که کاملاً lepromatous leprosy دارند و یک قطب افرادی که کاملاً tuberculoid leprosy دارند. بین این ها جمعیتی وجود دارد که حالت midborder یا border line دارند و هر دو را تاحدی نشان می دهند.



در مطالعاتی که انجام شد سعی کردند افراد carrier جذام را در مناطقی که اندمیک بودند پیدا کنند، بنابراین با استفاده از روش های نمونه برداری مثل PCR توانستند افراد حامل میکروب را پیدا کنند.

باکتری هایی مثل TB ، جذام ، بروسلاز ، کلامیدیا، لیستریا، تعدادی از مایکوباکتریوم ها و ... به فرم intracellular در می آیند که در پاتوژنیک بخش مهمی است که این باکتری ها در داخل سلول چگونه به حیات خود ادامه داده و از گزند آنزیم های تخریبی لیزوزوم ی در امان می مانند. (در بیماری جذام امکان رؤیت باکتری acid fast در داخل سلول وجود دارد).

عامل جذام و TB گاهی مانع از الحاق فاگوزوم با لیزوزوم (ایجاد فاگولیزوزوم) شده و نیز گاهی مانع از acidification شده و اجازه نمی دهد آنزیم اثری روی آنها بگذارد.

با اینکه این باسیل دوره ی تقسیم طولانی دارد (10-12 روز) ولی در افراد جذامی تعداد این باکتری به طور غیر قابل تصویری بالا رفته و ممکن است در هر گرم بافت جذامی 10^{10} باسیل دیده شود و این فرم باکتری واگیر دارد. اما فرم tuberculoid leprosy اینگونه نیست. ضایعات گرانولی تشکیل شده ممکن است خود به خود خوب شود و خیلی هم واگیر ندارد.

اینکه در یک فرد ایمنی همورال قوی باشد یا ایمنی سلولی وابسته به این است که در لنفوسیت ها، T helper1 غالب باشد یا T helper2 که این هم به نژاد ، ژنتیک ایمونوژنیک و جنس بستگی دارد.

اگر T helper1 فعال باشد فرم tuberculoid شکل گرفته و IL-2 و IFN γ تولید می کند. از سال 1989 این دو سیتوتوکسین را به عنوان عوامل درمانی هم به کار می برند که برای تقویت ایمنی سلولی است. IL-2 حتی به صورت مستقیم به ناحیه ی زخم جذام تزریق می شود.

- marked propensity for a Th2-like pattern in lepromatous leprosy and a Th1-like pattern in the tuberculoid form.
- These results imply that the production of IL-2 and IFN γ in response to mycobacterial antigens is associated with successful bacillary control.
- The conclusion has been strengthened by clinical observations of upgrading lesion status in patients receiving IL-2 therapy by direct intralesional injection.

اپیدمیولوژی: 10 میلیون case در جهان وجود دارد که اکثرا در آسیا ($\frac{2}{3}$) و آفریقا ($\frac{1}{3}$) است.

راه های انتقال:

1. تماس طولانی مدت و نزدیک انسان ها
 2. نیش حشرات
 3. راه تنفسی
- Human-to-human transmission requires prolonged contact and is thought to occur via intact skin, penetrating wounds or insect bites, or by inhalation of *M leprae* and deposition on respiratory mucosa
 - The source of the organism in nature is unknown.
 - The diagnosis of leprosy is based on the clinical signs previously discussed, and histologic examination of biopsy specimens taken from lepromas or other skin lesions.
 - A consistent pattern of inflammation plus the presence of acid-fast bacilli is presumptive evidence of infection with *M leprae*.



- Although *M leprae* cannot be grown *in vitro*, bacteriologic cultures of clinical material should be done to rule out the presence of other mycobacteria.
-
- The lepromin skin test, provide information of prognostic importance about the immune status of the individual.
- The PCR may prove to be a useful diagnostic tool.

برای تشخیص بیماری جذام راه های مختلفی وجود دارد:

1. مشاهدات بالینی و زخم ها
 2. تهیه ی لام
 3. Biopsy از زخم و رنگ آمیزی acid-fast
 4. مشاهده ی آنتی بادی های ضد جذام در بدن فرد (مشاهدات سرولوژیک)
 5. مشاهده ی ازدیاد حساسیت تاخیری پس از استفاده از lepromin در tuberculoid leprosy (از لپرومین ها هم مثل PPD که برای سل به کار می رود، استفاده می شود تا مشخص شود واکنش ازدیاد تاخیری نسبت به PPD یا عصاره ی پروتئینی جذام نشان می دهد یا نه. قطر ناحیه ی التهابی را بعد از 72 ساعت محاسبه می کنیم).
 6. گرچه مایکو باکتریوم لپره *in vitro* کشت داده نمی شود، اما کشت برای role out حضور سایر مایکو باکتریوم ها مفید است.
 7. روش PCR هم خوب است چون روند بیماری طولانی است. در مواردی توانسته اند با روش PCR غربالگری جمعیت ها را انجام دهند. برای این منظور از نمونه های مخاط بینی استفاده کرده اند که بعد از استخراج DNA و روش PCR توانستند carrier بودن افراد را مشخص کنند که اگر carrier باشند 10 تا 15 سال بعد ممکن است به جذام مبتلا شوند.
- درمان جذام با دارو هایی مثل Dapsone که داروی اصلی جذام است، انجام می شود. دارو هایی که برای سل هم به کار رفته مثل Rifampine، Ethionamide، Prothionamide هم در درمان جذام به کار می رود.

اگر pauci bacillary باشد درمان ساده تر و کوتاه تر است در حالی که در فرم lepromatous leprosy ممکن است لازم باشد فرد داروی داپسون را مادام العمر استفاده کند. اگر فرد lepromatous leprosy یا borderline leprosy داشته باشد درمان آن 3 سال با داپسون به تنهایی است.

اخیرا موارد جذام که به دارو های ضد جذام مقاوم هستند را گزارش کرده اند.

ضایعات جذام مثل Deform شدن اندام ها برگشت ناپذیر است و ممکن است نیاز به جراحی زیبایی داشته باشد.

- dapsone, rifampin, clofazimine, and either ethionamide or prothionamide.
- Paucibacillary cases (tuberculoid and borderline tuberculoid) can be treated in 6 months, although dapsone alone is usually given for up to 3 years after disease inactivity.
- Therapy for patients with lepromatous or borderline lepromatous leprosy may require primary treatment for 3 years, with dapsone alone continued for the rest of the patient's life.

اکتینومیست



مهمترین گروهی هستند که در صنعت داروسازی به کار رفته و آنتی بیوتیک های متنوعی از آنها ایجاد شده است. در خاک وجود دارند. پیشینه ی آنها طولانی است. بسیار ی از اکتسابات در باکتری های پزشکی از Actinomycetes به آنها داده شده. مثل مقاومت به داروها (باکتری که آنتی بیوتیک می سازد خودش زن مقاومت به آن آنتی بیوتیک را دارد) این باکتری ها ذخیره ی زنی بسیار زیادی دارند.

Order Actinomycetales

Comprises 3 families: Actinomycetaceae

Mycobacteriaceae

Streptomycetaceae

از نظر زندگی در اتمسفر بعضی از آن ها هوازی هستند که در پزشکی اهمیت بیشتری دارند و بعضی بی هوازی هستند.

- Aerobic actinomycetes belong to the order *Actinomycetales*.
- Originally were classified with the fungi because they posed true aerial hyphae
- Taxonomic statue (true aerobic bacteria) is based on cell wall envelop, cell lipid, peptidoglycan composition

اکتینومیست ها در محیط هایی که رشد میکنند ایجاد میسلیوم می کنند و مثل قارچ یا کپک رشد کرده و پتیدوگلیکان دارند و outer membrane ندارند که نشانه باکتری های گرم + است.

اکتینومیست ها مثل مایکوباکتریوم ها mycolic acid دارند با این تفاوت که طول زنجیره ی آن کمتر و سبکتر است. Acid fast واقعی نیستند ولی می توانند قدرت رنگ بری اسید-الکل ضعیف را تحمل کنند. می توان آن ها را یک رنگ آمیزی اصلاح شده acid fast انجام داد (modified zilnelson). اگر این رنگ آمیزی را انجام دهند Nocardia که یک اکتینومیست است مثل باسیل سل دیده می شود اما اگر اسید-الکلی را که برای رنگ آمیزی باسیل سل به کار می بریم استفاده کنیم دیگر نوکاردیا! به شکل acid-fast دیده نمی شود و رنگ فوشین را از دست می دهد.

چون mycolic acid دارند می توان ساخت این اسید را در آن ها تقویت کرد مثلا در nocardia اگر به محیط کشت آن اولتیک اسید بزنیم تولید mycolic acid افزایش می یابد.

این باکتری ها مثل قارچ ها میسلیوم دارند. این میسلیوم ها می توانند از سطح کشت بالا بیایند یا به داخل آگار فرو روند. بنابراین آن ها را 2 گروه کرده اند:

- گروهی که میسلیوم هوایی دارند. (aerial hyphae)
- گروهی که میسلیوم به داخل محیط کشت فرو رفته است. (substrate hyphae)

تفاوت اکتینومیست ها و قارچ ها: قارچ ها یوکاریوت هستند و هسته دارند. دیپلوئید هستند و پتیدوگلیکان (PPG) ندارند.

این باکتری به صورت فیلامنت یا رشته های بلند کشیده شده و این رشته ها می توانند دچار فرآیند قطعه قطعه شدن (fragmentation) شود و هر قطعه خودش به عروان موجود جدید شروع به رشد کند.



- Typically gram-positive
- Filamentous
- Partially acid fast
- Branched bacteria
- Share microbiologic characteristic with member of genera *Mycobacterium* and *Corynebacterium*

- Substrate hyphae: In some genera, the sinus actinomycetal filaments (hyphae) grow both into the agar and along its surface
- Aerial hyphae: Some of the filaments protrude away from the surface and extend into the air *Nocardia*, *Actinomadura*, *Streptomyces*, *Dermatophilus*, *Nocardiosis*, *Saccharomonospora*, *Saccharopolyspora* and *Thermoactinomyces*
- The acid fastness increases significantly when the mycolic acids in the cell envelop become larger and more complex and when larger amounts of them occur.
- *Mycobacterium* spp have the largest and most complex mycolic acids (C60-C90).
- Carbol fuchsin can not be removed by 3% HCl in 95% ethanol
- *Corynebacterium* spp posses the smallest and simplest mycolic acids (C22-C38)
- *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordona* and *Tsukamurella* posses mycolic acids that are intermediate in size and complexity between those of the mycobacteria and the corynebacteria

در این گروه بعضی ها ایجاد اسپور می کنند ولی اسپور آن ها اندوسپور نیست و بعضی به صورت orthrospor یا زئوسپور است.

بچه ها نکته! زئوسپور اسپور متحرکی است که تاژک دارد. در بعضی استریتوما ایسز و درماتوفیلوس خود باکتری می تواند متحرک نباشد ولی اسپور حرکت دارد.

Nocardia ، *Actinomadura* ، *Nocardiosis* بیماری های اغلب مشابه با ethiollogy مختلف

Nocardia بیماری های مختلفی را می تواند ایجاد کند (تنفسی، چشمی، آپسه ی مغزی و پوستی).

Streptomyces ضایعات جلدی و تنفسی می دهد.

Dermatophilus زئوسپور دارد. وارد پوست گاو و گوسفند شده و باعث گندیدگی پشم و سو آن ها می شود . در انسان هم عفونت های ریوی ایجاد می کند. در خاک وجود دارد.

شیوع آن در انسان کم است ولی اهمیت آن بالاست چون درمان طولانی مدت دارد. شیوع آن از سل کمتر است ولی درمان آن از سل سخت تر است. درمان سل 6 ماهه است اما درمان درماتوفیلوس حداقل 2 سال طول می کشد.

حاشیه! درمان gonorrhea و gonococcus (یک کوکوباسیل گرم + ، اکتینومیست) 2 سال طول می کشد و دارو های آن هم با سل متفاوت است.



باکتری هایی که میسلیوم هوایی دارند:

- *Nocardia*
- *Streptomyces*
- *Actinomadura*
- *Dermatophilus*
- *Nocardiopsis*
- *Thermoactinomyces*
- *Saccharomonospora*

- *Saccharopolyspora*

3 تای آخر گرمادوست هستند.

این 3 باکتری در دمای 40 درجه رشد می کنند (در بدن انسان رشد نمی کنند). می تواند از طریق ذرات آلوده و گرد و غبار مربوط به کود های حیوانی وارد ریه انسان می شوند. لین باکتری ها در آن جا رشد نمی کنند چون دما مناسب رشد آن ها نیست ولی باعث تحریک سیستم ایمنی انسان می شوند و باعث آب آوردن و تورم ریه می شوند که درمان را دشوار میکند.

کورینه باکتریوم مایکولیک اسید دارد که به آن کورینه مایکولیک اسید گفته می شود که کوتاهتر است.

Oerskovia: بی هوازی است و می تواند آبسه ی مغزی ایجاد کند.

- Members of the genus are facultatively anaerobic
- Catalase positive
- Gram positive
- Branching filamentous bacteria fragment into motile pleomorphic rods (some strains are not motile)
- No aerial filaments are formed
- G+C= 70-75%
- Two motile species, *Oerskovia turbata* and *O. xanthinolytica* and two types of less well defined nonmotile *Oerskovia*-like strains (type A and type B)
- Primarily in soil water rich in organic material, brewery sewage and aluminium hydroxide gels
- Cause infection by contamination of wounds or implant sites from a natural environmental reservoir
- The number of cases may be undiagnosed because of poor recognition of etiologic agent
- The most common sources of isolation have included blood, heart tissue and CSF



- Primary etiologies of bacteremia, peritonitis, endophthalmitis, endocarditis, meningitis and pyelonephritis
- Infection is frequently associated with the presence of indwelling foreign bodies (e.g catheters, prosthetic heart valves) or penetrating injuries.
- Blood, CSF, or other normally sterile body fluids readily yield the oerskoviae if they are present.
- Same methods described for the rhodococci can be used for the oerskoviae
- Gram positive rods in specimens stained by routine methods.
- Concentration of normally sterile body fluids such as CSF or peritoneal fluid by cyto centrifugation can increase the sensitivity or direct smears
- Penicillin, ampicillin, rifampin, vancomycin and aminoglycosides are all effective in vitro
- No standards for susceptibility is available

اخطاریه! Oerskovia بطور کامل در کلاس تدریس نشده و تنها اشاره ای به آن شده است.

Nocardiae (A)

نوکاردیا اولین بار توسط یک دام پزشک فرانسوی به نام نوکار از یک بیماری در گاوها در سال 1888 جدا شد. اسم بیماری را Fracy گذاشتند. زیرا فکر می کردند در حیوانات فقط می تواند بیماری ایجاد کند. تا این که بعدها فهمیدند Nocardia می تواند در انسان نیز بیماری ایجاد کند. زمانی که تعداد افراد مبتلا به 180 نفر رسید، به این نتیجه رسیدند که باید توجه ویژه ای به آن در کتب پزشکی شود.

در انسان می تواند بیماری های مختلفی بدهد، از جمله آبسه مغزی، عفونت های دستگاه تنفسی، عفونت چشمی و عفونت های پوستی.

نوکاردیا چندین گونه دارد، که 2 گونه مهم آن برای انسان:

N.Asteriodes - 1

N.Brasilenesis - 2

است. (در کل بدانید که تعداد گونه های نوکاردیا حتی از 25 نوع هم فراتر رفته ولی 2 گونه نام برده بیش تر از انسان جدا شده است). امروز با پیشرفت روش های مولکولی به اهمیت Nocardiosis در ایران پی برده شده است. 2 گونه مطرح دیگر در ایران

N.Otitidiscaviarum - 1

N.Transvalensis - 2

است.

این میکروب ها در خاک هستند، مثلا خود Streptomyces ها حتی در خاک صحراها نیز فراوان هستند . (این باکتری ها به دلیل داشتن اسپور می توانند خشکی را تحمل کنند). این باکتری ها اساسا مسئول تجزیه بقایای گیاهی و برگرداندن آن به خاک است . (ولی می تواند وارد بدن انسان شوند). این باکتری از شن سواحل دریا، خاک باغچه، گرد و خاک خانه، استخر شنا و آب درون شیر آب جدا شده است.

- Ubiquitous in the environment
- Nocardia spp and related bacteria are saprophytic soil microorganisms



- Responsible for decomposition of organic plant material
- Pathogenic species have been isolated from House dust, Beach sand, Garden soil, Swimming pools, Tap water
- Nocardiosis is sporadic, community acquired infection
- Few report of nosocomial infection
- Slight predilection for males
- Usually affects adults in the third and fourth decades
- Can cause disease in the absence of any predisposing factor or may be opportunistic

یک سری از عوامل باعث شد که تشخیص Nocardiosis بیش تر شود:

1- پیشرفت روش‌های تشخیصی.

2- بیماران را در بیمارستان‌ها تحت پایش بیش تری قرار می‌دهند تا بیماری آن تشخیص داده شود.

3- به دلیل افزایش آمار بیماری AIDS که منحصر به بیماری‌های نقص ایمنی می‌شود.

- Recent technological advances
- Developed to prolong the life of severely ill hospitalized patients
- Epidemy of AIDS

بعضی از بیماری‌های میکروبی ممکن است شکل عفونت بیمارستانی را نیز به خود بگیرند؛ نوکاردیا خیلی کم ممکن است به شکل عفونت بیمارستانی در بیاید و بیش تر به شکل Sporadic است. (تک گیر است؛ و نه همه گیر)

اغلب فرد باید یک بیماری ضمیمه‌ای هم داشته باشد (مثلاً: فرد در معرض آلودگی هوا باشد، دیابتیک باشد، تحت درمان با کورتون باشد، سالمند باشد، شغل وی در معرض آلوده کننده‌ها باشد، دود سیگار استنشام کند . به این عوامل، Predisposing F. گفته می‌شود.) اگر فرد تحت درمان بیماری سل باشد، پس از آن بدن وی مستعد بیماری‌های مربوط به NTM و واکتیئوما ایستی می‌شود.

این بیماری بیش تر در دهه 3 و 4 زندگی فرد بروز پیدا می‌کند و گاهی در آقایان بیش تر دیده می‌شود. (می‌تواند به دلایل عوامل شغلی باشد.)

ما دارای مواردی هستیم که بیماری تشخیص داده نمی‌شود (Undetected Cases). علل مختلفی می‌تواند منجر به عدم تشخیص شود:

1 - استفاده از آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف.

2 - مشکلات تشخیصی در آزمایشگاه (با وجود تشخیص نپشک، آزمایشگاه جواب منفی می‌دهد).

- Delay in performing necessary diagnostic tests (invasive biopsies) for seriously ill patients
- Infection partially or success fully responds when prophylactic broad-spectrum antimicrobial therapy is prescribed



- Failure by clinical microbiology laboratory

نوکاردیا می‌تواند به صورت ساپروفیت (*Saprophyte*) بر روی پوست باشد، و حتی می‌توان آن را از نمونه‌های ریه جدا کنیم. (در مطالعات ذکر شده است " در مواردی از ارجاعات به آزمایشگاه برای تشخیص سل؛ نوکاردیا از نمونه خلط آن‌ها جدا شده است.")

نوکاردیا می‌تواند باعث فارنژیت و *Bronchitis* نیز بشود. (*Nocardiosis* پوستی و یا چشمی می‌تواند هم از بیرون آن عضو را درگیر کند و هم از درون توسط خون به آن قسمت برسد.)

- Rarely occur in both immunocompetent and immunocompromised patients
- May be secondary to a traumatic corneal injury with exogenous inoculation
- Results in keratitis and endophthalmitis
- Improper sterilization of soft contact lenses
- Inappropriate prescription of steroid may cause ocular infection with *Nocardia* spp
- Endogenous ocular nocardial infection may also occur in immunocompromised patients following bloodstream dissemination from a distant pulmonary or other infective focus
- Inhalation of infectious airborne spores or mycelia of *Nocardia* spp is the major route
- Respiratory colonization with these organisms may occur too.
- Underlying chronic lung disease may cause respiratory colonization in immunocompetent host
- 44 to 51% of immunocompromised cardiac transplant patients were colonized by *Nocardia* species.
- *N. asteroides* is the most common cause of infection,
- Rarely other species in particular *N. brasiliensis* have also been implicated in pulmonary disease in both immunocompromised and immunocompetent patients
- Samples should be collected aseptically
- Samples should not be refrigerated or placed on ice prior to being plated on appropriate culture media
- Some strains of *N. asteroides* and *N. brasiliensis* from clinical samples rapidly lose viability when exposed to near-freezing temperatures
- Bronchial brushings are more reliable samples
- Blood culture (from disseminated infection) should be incubated for at least 2 weeks
- Invasive techniques such as needle aspirations and tissue biopsies are necessary in order to obtain a culture positive for nocardiae
- CSF should be cultured for *Nocardia* in all cases of CNS infection
- May provide presumptive identification of nocardiae by demonstration of gram-positive, beaded, branching filaments that are acid fast
- They may show coryneform morphology



- The organism may be observed inside the phagocytic cells
- Nocardiae, rhodococci and some mycobacteria can grow on paraffin, whereas most other bacteria cannot

ملاک‌ها و معیارها برای تایید قطعی Nocardiasis (البته ممکن است فقط این علائم خاص نوکاردیا نباشد):

- 1 - علائم Sepsis در فرد باشد. (مثل تب)
 - 2 - در صورت رنگ آمیزی لام مستقیم تهیه شده از بیمار، باسیل Acid Fast را ببینید.
 - 3 - در صورت کشت دادن، کشت خالص و یا تقریباً خالص از نوکاردیا باشد.
 - 4 - در صورت تکرار کشت، جواب یکسانی به دست بیاید.
- Underlying pulmonary disorders
 - bronchial obstruction,
 - decreased bronchocilliary clearance
 - (malignancy, tuberculosis, cystic fibrosis, asthma, bronchitis, and allergic aspergillosis)
 - Steroid therapy may cause nosocomial infection
 - Signs of sepsis in the patients
 - Direct visualization of the microorganism on a gram stained smear
 - Pure or predominant growth in culture
 - Repeated isolation from serial clinical samples
 - Mycetoma (localized non-contagious infection involving tissue, fascia, and bones)
 - Lymphocutaneous infection
 - Superficial skin infection abscess or cellulitis (a superficial, spreading, warm, erythematous inflammation of the skin,)
 - Secondary cutaneous involvement with disseminated disease.
 - Chronic granulomatous infection caused
 - by various aerobic actinomycetes
 - It affects the skin, subcutaneous tissue, fascia and bones
 - The main causative agent is Nocardia brasiliensis, accounting for up to 85% of cases

Cutaneous Infection (بسیار مهم)

- 1 - Mycetoma: عفونت موضعی، غیر مسری که بافت‌های نرم، فاسیا و استخوان را درگیر می‌کند. (البته مایستوما ممکن است با قارچ نیز باشد که در این صورت به آن Eu-mycetoma گفته می‌شود و اگر به دلیل اکتینومیست باشد به آن Actinomycetoma گفته می‌شود.)



2 - عفونت‌های غدد لنفاوی.

3 - عفونت‌های سطحی یا Cellulitis. (که سطحی، منتشر، گرم و قرمز می‌باشد).

4 - گاهی اوقات عفونت‌های اکتینوماستی می‌توانند از طریق خون به پوست برسند (عفونت منتشر) و یا حتی گاهی به چشم برسد.

Actinomycetoma

جراحی مزمن، Granulomatous است که می‌تواند پوست، استخوان، فاشیا را درگیر کند و عامل اصلی آن Nibrasiliensis است.

فرد به دلیل تماس با گیاه، ساقه برنج و گندم می‌تواند دچار Nocardiosis شود. افراد مبتلا در خیلی از مواقع تحت درمان های طولانی قرار می‌گیرند و باز هم بهبودی کامل پیدا نمی‌کنند و حتی گاهی عضو درگیر را قطع می‌کنند.

Invasive Pulmonary Infection: اسپورها در این جا وارد مجاری تنفسی می‌شوند و ریه‌ها گرفتار می‌شوند. گاهی اوقات برای شکل‌گیری عفونت، بیماری زمینه‌ای ریوی لازم است.

افرادی که دچار بیماری‌های تنفسی با نوکاردیا یا NTM، 2 گروه هستند:

1- افرادی که دچار نقص ایمنی هستند.

2- افرادی که نقص ایمنی ندارند ولی بدنشان استعداد ابتلا به عفونت‌ها را دارد.

44-51٪ افراد با نقص ایمنی که پیوند قلب شده‌اند، دچار Nocardiasis شده‌اند.

اکتینوماست‌ها قارچ نیستند؛ ولی قارچ شناسان روی آن‌ها تحقیقات بسیاری انجام می‌دهند و برای کشت دادن این باکتری‌ها معمولا از محیط کشت‌های قارچ‌شناسی (مانند Saboreaud) استفاده می‌شود.

درمان :

این روط‌ها از amikacin , ceftriaxon , cefotaxime , impipenem برای درمان استفاده می‌شود اما در گذشته از sulfonamide برای درمان استفاده می‌شد.

ترکیب TMP-SMX به مدت 6-12 ماه به همراه amilcacin و ceftriaxon می‌تواند تجویز شود.

داروی linezolid که در درمان سل و گرم مثبت‌ها مطرح است می‌تواند برای اکتینوماست نوکاردیا نیز استفاده شود.

- Sufonamides has been drug of choice
- Currently sufisoxazole and sulfamethoxazol(SMX), with the latter given alone or in combination with trimethprim (TMP) are being used
- For disseminated infection, supplement therapy should be included
- Amikacin, ceftriaxon, cefotaxime, and impipenem have emerged



■ Patients receive both amikacin and ceftriaxone with either a sulfonamide or combination TMP-SMX until the patients is clinically improved and then the sulfonamide alone for 6-12 months.

■ New drug: Linezolid

: Actinomyces (B)

باکتری بی هوازی که در دندان پزشکی و پزشکی حائز اهمیت است . بعضی از گونه های آن توانایی ایجاد اسپور را دارد ولی بسیاری از گونه های آن توانایی این توانایی را ندارد.

گونه های اکتینومایسز:

1. *A. georgiae*
2. *A. odontolyticus*: باعث هضم مینای دندان می شود(به دلیل داشتن آنزیم های تخریبی و پروتئازها)
3. *A. israeli*: باعث عفونت های ریشه ی دندان می شود.
4. *A. naeslundii*: باعث ایجاد تورم در لثه می شود.

:Rhodococcus (C)

جنس دیگری که می تواند در انسان عفونت های تنفسی مزمن و طولانی بدهد که حداقل 6 ماه وقت برای درمان آن نیاز است . این باکتری به شکل کوکوباسیل اسید فست ظاهر می شود و ظاهر شبیه به عامل سل دارد . Rhodococcus در اصل عامل عفونت های تنفسی اسب ها بوده که امروزه گریبانگیر انسان نیز شده است.

- A member of the family Actinomycetaceae,
-
- Grows as a fragile branching filament that tends to fragment into bacillary and coccoid forms
- Producing chains of either conidia or arthrospores
- Form a major portion of **microflora of dental plaque**
- Have been associated with root surface caries and are known to increase in numbers during gingivitis
- gram-positive, cast-forming, non-acid-fast, non-spore-forming anaerobic bacillus that is difficult to isolate and identify.
- A commensal microbe found in normal oral cavities, in tonsillar crypts, in dental plaques, and in carious teeth
- *A. georgiae*: Occasionally found in the healthy individual crevice
- *A. odontolyticus*: has been correlated with the very earliest stages of enamel demineralization, and with progression of small caries lesion
- *A. naeslundii*: has been implicated in root surface caries and gingivitis
- Do not produce aerial hyphae
- Gram positive
- Non-sporulating
- Partially acid fast
- Most strains are sensitive to lysozyme, but some are not
- The cell wall contains major amount of tuberculostearic acid



- Some species have been reassigned to the new genera: Gordona and Tsukamurella
- *R. equi* appears to have the most clinical significance as a potential cause of infections in animals and humans
 - posttraumatic cutaneous infections
 - endophthalmitis
 - peritonitis, in a patients on continous ambulatory dialysis
 - Invasive pulmonary and fatal disseminated infections in patients with malignancy, receiving chemotherapy, renal transplant, chronic alcoholism and HIV
- Rhodococci seen as a gram positive short rods or coccobacilli
- May be easily confused with diptheroids
- They may be located extracellularly or intracellularly
- They almost never form elongated filamentous or branching forms except very early in their growth cycles
 - Some strains are partially acid fast
 - In exudates, the rhodococci may at times form white to yellow, small, soft granules made up of loose aggregates of bacteria
 - In vitro, human rhodococcal isolates are susceptible to erythromycin, rifampin, vancomycin, TMP-SMX, tetracycline, ampicillin-sulbactam, amoxicillin-clavulenic acid, the aminoglycosides, and imipenem
 - The broad sepcterum cephalosporins and fluoroquinolones also have good activities
 - Combination of **erythromycin and rifampin** may be synergistic **against intracellular rhodococci** and is the therapy of choice in foals, but it may be disappointing in patients with AIDS.
 - Vancomycin with imipenem is a good combination
 - Duration of therapy...up to 6 months

Streptomyces (D)

باکتری گرم مثبتی که به صورت رشته ای در خاک زندگی می کند و منبع مهمی برای تولید آنتی بیوتیک هاست اما می تواند تمام عفونت های جلدی که مربوط به نوکاردیا است رل ایجاد کند.

این باکتری هوازی، گرم +، کاتالاز + و بی حرکت است اما اسپور متحرک دارد (علاوه بر این ها درماتوفیلوس نیز اسپور متحرک دارد). اسپور ها در اینجا آرایش مخصوص به خود را می گیرند و بر اساس این آرایش آن ها را تقسیم بندی می کنند. گاهی اسپور ها به شکل یک خط صاف قرار می گیرند (Rectiflexible) و گاهی اسپور ها به دنبال هم هستند ولی خم می شوند (Rectinauliaperi) و یا گاهی به فرم مارپیچ (Spiral) در می آیند.

ایجاد گرانول های رنگی می کنند، حتی اگر از نمونه ی بیمار لام تهیه شود و سپس با KOH تیمار شود، رنگدانه ی قهوه ای، سیاه و زرد می تواند دیده شود.

میسلیوم هوایی دارند.

به لیزوزیم حساس هستند.

مانند مایکوباکتریوم ها (به جز لپره) مقدار C و G در آنها بالا است (69 – 78 %) که عامل مهمی در taxonomy است. (C & G reach)

زیستگاه اصلی این باکتری خاک است، مثلا *S.somaliensis* در خاک های شنی زندگی می کند (در آفریقا، عربستان، مکزیک و قسمت های از آمریکای جنوبی) البته در ایران هم وجود دارد.

برای کشت این باکتری ها نیز معمولا از محیط *saboreaud dextrose agar* استفاده می شود.



می توان از طریق بیوپسی نمونه تهیه کرد و آزمایش های بیوشیمیایی خاص را روی آن انجام داد . برای رشد باکتری می تو ان به محیط کشت chloramphencid (0.05 mg/ml) اضافه کرد.

- Numerous poorly defined species of sporoactinomycetes
- Aerobic
- Catalasae +
- Gram+
- Non-motile
- Extensively branched filamentous bacteria
- Aerial hyphae
- Short to long chains of motile spores
- No mycolic acid
- Sensitive to lysozyme
- Does not have tuberculostearic acid
- pigmentation G+C = 69-78%
- Over 3000 species of Streptomyces have been described
- Identification primarily based on features of morphology and
- Most commonly limited to causing actinomycotic mycetoma
- The organisms probably gain access to subcutaneous tissues through abrasions in the skin
-
- Initial formation of nodules is followed by fluctuate and progression to formation of draining sinuses
- Sinuses begin to drain, with the exudates often containing hard, compacted, filamentous microcolonies or granules
- The process remains characteristically pyogenic rather than granulomatous and may reach deeper connective tissue, muscle and bone.
- The disease rarely spreads hematogenously, although it may occasionally involve lymph nodes via the lymphatics
- *S. somaliensis* remains the most common species causing mycetomas worldwide
- Biopsy or drainage material collected from mycetomas should be examined for granules (average 1mm in diameter) which may be hard
- Granules of *S. somaliensis* tend to be white to yellow to brown and round to oval
- Those of *S. paraguayensis* are commonly black



- The granules should be washed in sterile saline several times and examined microscopically for filaments after emulsification in a drop of 10% potassium hydroxide or crushing between two slides.
- Spore chains that are straight to flexous (**Rectiflexible**)
- Those that are spirals (**Spirales**)
- And those that are looped (**Retinuliaperi**)
- Substrate mycelia are non-acid fast
- Aerial spores may at times stain acid fast
- The production of substrate and aerial hyphae as well as the production of spores may be best evaluated on tap water agar incubated for up to 7 days

اکتینومیست ها قابلیت کشت در محیط کشت را دارند به جز 1 استثنا که اکتینومیست های ترموفیل است که ممکن است بتواند در محیط کشت رشد کند ولی در بدن انسان رشد نمی کنند زیرا سیستم ایمنی بدن را تحریک می کنند. به طور کل می توان گفت اکتینومیست ها آلرژی ایجاد می کنند و در ایمنی شناسی سعی به ایجاد تست های تشخیصی شده است اما حساسیت و ویژگی این تست ها پایین بوده است (مانند ELISA).

برای درمان *Streptomyces* از آنتی بیوتیک هایی مانند :

1. Amikacin (100% موفق)
2. Minocycline
3. Erythromycin
4. Daxcycline
5. Imipenem
6. Ceftraixom

استفاده می شود.

- Gel diffusion methods using antigens prepared from *S. somaliensis* have been used to distinguish actinomycetomas from eumycetomas caused by fungi.

- It has been suggested that antigens prepared from actinomycetes and fungi known to cause mycetomas be used to screen patient sera to distinguish mycetomas caused by fungi from those caused by bacteria.

- Therapeutic regimens may differ for an actinomycotic mycetoma and infection at other sites
- Streptomycin in combination with another agent such as **dapsone** or **TMP-SMX** has more commonly been suggested
- *S. somaliensis* however has shown the most in vitro resistance to these agents and the most clinical failure



- Amikacin had excellent activity (100% of strains susceptible); minocycline (90%), erythromycin (86%) doxycycline and imipenem (81%) and ceftraixon (80%)

"کسی که چرایی زندگی را یافته است ، با هر چگونگی آن خواهد ساخت"

فردریش نیچه