

# فهرست

- فصل ۱ مسافری به اوگاندا..... ۱
- فصل ۲ ازدست دادن بینایی درگیرنده پیوند سلول‌های بنیادی خونساز..... ۵
- فصل ۳ مثل مادر، مثل دختر..... ۹
- فصل ۴ از ریه‌ها تا مغز: یک مورد پنومونی در یک بیمار با نقص ایمنی..... ۱۳
- فصل ۵ دانشجویی با تب و راش..... ۱۷
- فصل ۶ تب، راش و... (نیش حشره)..... ۲۱
- فصل ۷ آمادگی برای مقابله پاتوژن‌ها..... ۲۷
- فصل ۸ هدیه‌ی تکرار شونده..... ۳۱
- فصل ۹ آفایی با نارسایی قلبی و تعریق شبانه..... ۳۵
- فصل ۱۰ تشنج و گیجی در خانم مسن به همراه باکتری میا..... ۳۹
- فصل ۱۱ لاکپشت خود را پرت نکنید!..... ۴۳
- فصل ۱۲ تب‌های متناوب در گیرنده پیوند کلیه..... ۴۹
- فصل ۱۳ جوانی مبتلا به سرفه و ویز از دوران شیرخوارگی..... ۵۳
- فصل ۱۴ افزایش آنزیم‌های کبدی در بارداری..... ۵۷
- فصل ۱۵ درد چشمی و اختلال بینایی در بیماران HIV/AIDS..... ۶۱
- فصل ۱۶ غیر قابل شناسایی..... ۶۵
- فصل ۱۷ خطر در بهشت..... ۷۱
- فصل ۱۸ مرد مبتلا به ایدز با شکایت سردرد..... ۷۷
- فصل ۱۹ ناقلین آزار دهنده..... ۸۱
- فصل ۲۰ کودک نوپا با پیکا..... ۸۵
- فصل ۲۱ کره مخفی..... ۸۹
- فصل ۲۲ اهمیت یک تاریخچه اجتماعی کامل..... ۹۳
- فصل ۲۳ درد عضلانی و درد مفاصل در مسافری به هند..... ۹۷
- فصل ۲۴ دونده‌ی ماراتن با تغییراتی در وضعیت ذهنی‌اش..... ۱۰۳
- فصل ۲۵ برداشتن نقاب یکی از نقاب دارهای بزرگ..... ۱۰۹
- فصل ۲۶ عفونت ریه در یک بیمار، پس از پیوند مغز استخوان..... ۱۱۳
- فصل ۲۷ یک مرد HIV دچار تهوع، استفراغ و سکسکه..... ۱۱۷
- فصل ۲۸ ناخن جویدن..... ۱۲۱
- فصل ۲۹ ضایعات ندولار پوست در بیماری مبتلا به لوکمی..... ۱۲۵
- فصل ۳۰ مرد مسن مبتلا به تب و سرفه: سل یا خیر؟..... ۱۲۹
- فصل ۳۱ بدن درد، تب و تهوع در مردی مبتلا به سندرم مارفان..... ۱۳۳
- فصل ۳۲ اسهالی که در بخش مراقبت‌های ویژه به پنومونی و هم‌چوری منجر شد..... ۱۳۷
- فصل ۳۳ درد و راش در گیرنده پیوند سلول‌های بنیادی..... ۱۴۱
- فصل ۳۴ دختر ۲ ساله همراه با لنگش..... ۱۴۵
- فصل ۳۵ یک خانم مسن با تب بعد از سفر..... ۱۴۹
- فصل ۳۶ کودک نوپای پذیرفته شده بین‌المللی مبتلا به HIV با بثورات پوستی..... ۱۵۳
- فصل ۳۷ کودک بیمار با توده پیشرونده قفسه سینه..... ۱۵۷
- فصل ۳۸ لنفادنوپاتی منتشر در مریضی پس از پیوند سلول‌های بنیادی..... ۱۶۱
- فصل ۳۹ ادم پایی در یک بیمار HIV مثبت..... ۱۶۵
- فصل ۴۰ یک کیس تب و راش ناشی از گزش کنه..... ۱۶۹
- فصل ۴۱ ضایعات صورت و نارسایی تنفسی پس از پیوند ریه..... ۱۷۳
- فصل ۴۲ درد پشت..... ۱۷۷
- فصل ۴۳ پسری ۹ ساله با چشمانی قرمز..... ۱۸۱
- فصل ۴۴ در رفت و آمد مداوم به سرویس بهداشتی..... ۱۸۵
- فصل ۴۵ خانمی جوان با علائم عصبی..... ۱۸۹
- فصل ۴۶ خانمی با سابقه اقامت ۲ ساله در گابن..... ۱۹۵
- فصل ۴۷ بدخیمی عفونی..... ۲۰۱

## فصل اول

# مسافری به اوگاندا

### مقدمه



یک خانم ۲۵ ساله سالم که ۲ هفته قبل از شروع علائم به اوگاندا سفر کرده است، شکایت از دیس پنه هنگام فعالیت و سرفه همراه با خلط شفاف دارد. او متوجه شده بود که چندین همکارش که همراه با او سفر کرده بودند علائم مشابهی را نشان می‌دهند. بیمار دانشجوی کارشناسی ارشد بود که بر روی مالاریا در پرندگان و پستانداران مطالعه می‌کرد و پروژه تحقیقاتی در جنگل‌های بارانی غرب اوگاندا در نزدیکی پورتال فورت در طی ۲ ماه گذشته انجام می‌داده است. هدف از این سفر جمع‌آوری و آزمایش خون حیوانات مختلف بود. او تماس با موش صحرایی، موش، shrew (یک نوع موش حشره‌خوار که شبیه موش کور است)، civet (یک نوع گربه در آفریقای مرکزی و آسیا)، خفاش، سایر پستانداران کوچک و پرندگان مختلف را گزارش می‌دهد.

او در گرفتن، خون کشیدن و پوست کندن حیوانات شرکت کرده است. او از اقدامات احتیاطی تماسی (contact precautions) و منتقله از هوا (airborne precautions) استفاده نکرده است. تیم او وارد یک درخت بزرگ توخالی که محل زندگی خفاش‌های حشره‌خوار بود وارد شد. در داخل حفره او خفاش‌ها و مدفوعشان را جمع‌آوری کرد. تیم او هم چنین تله برای خفاش‌های میوه‌خوار قرار دادند و او خونشان را بدون استفاده از دستکش کشید ولی او پوست هیچ کدام از خفاش‌های میوه‌خوار را جدا نکرد. جنس خفاش‌هایی که او در این سفر مواجه شده بود عبارت‌اند از: *Hipposideros*، *Epomops*، *Epomophorus*

میمون‌های مختلفی در اطراف شهری که ساکن بودند زندگی می‌کردند ولی او با هیچ کدام از آن‌ها تماس مستقیم نداشته است. بیمار و تیمش در آب‌های جاری شنا کردند ولی در تالاب‌ها و آب‌های راکد شنا نکردند. بیمار می‌گوید که به صورت پروفیلاکسی او دارو *atovaquone/proguanil* را برای مالاریا به مدت ۶ هفته در ۸ هفته سفرش مصرف کرده است. هم چنین او به یاد آورد که او از نیش پشه‌های متعدد رنج می‌برد.

او غذاهای محلی مصرف می‌کرده است که شامل گوشت مرغ و بز که توسط تیم او قصابی شده بود. او هم چنین غذاهایی که با ماهی محلی درست شده بود را مصرف کرده است. تمام این گوشت‌ها ماهی‌ها پخته شده بود. او در تمام مدت سفر از رابطه جنسی امتناع کرده است و او از تماس با فرد مریضی که سل داشته باشد اطلاعی نداشت.

چند هفته از سفر او و تیمش دچار تب بالا، لرز، میالژی و سرفه شدند. تیم به صورت تجربی برای بیماری لپتوسپیروز احتمالی به مدت ۱۲ روز با داکسی‌سیکلین خوراکی درمان شدند. هنگام مصرف داکسی‌سیکلین بیمار مصرف *atovaquone/proguanil* را به علت نگرانی از تداخل دارویی و توکسیسیتی قطع کرد. بعد از شروع داکسی‌سیکلین بیمار می‌گوید که سردرد، تب و لرزش بهتر شده است ولی سرفه هم چنان ادامه دارد. هنگامی که به شیکاگو برگشت ۲ نفر از همکارانش بیمار شدند: همکار اوگاندایی که براساس CXR اش تشخیص سل ریوی برایش گذاشتند و به صورت تجربی درمانش کردند و یک همکار از آمریکا که دچار تنگی نفس و سرفه شده بود و پزشکش مشکوک به سل برای او شده بود. بیمار، بیماری خاصی در گذشته و عمل جراحی نداشته است هم چنین فامیلی هیستوری خاصی را هم بیمار اشاره نکرد. او روزانه سیگار می‌کشید



و الکل در جمع‌ها می‌نوشد ولی از موادمخدر غیرقانونی استفاده نمی‌کند. تنها دارویی که به طور مداوم استفاده می‌کند قرص های پیشگیری از بارداری است. او تا به امروز علاوه بر واکسن های دوران بچگی اش ۵ سال پیش واکسن هاری و در طی امسال واکسن آنفولانزا گرفته است. هم چنین بیمار به پنی سیلین حساسیت به شکل آنافیلاکسی دارد.

در معاینه فیزیکی دمای بدن ۳۶ سانتی گراد، ضربان ۷۵ در دقیقه، فشار خون ۱۲۲ بر روی ۸۰ میلی متر جیوه، تعداد تنفس ۱۶ بار در دقیقه و سچوریشن اکسیژن ۹۹ درصد است. دیسترس تنفسی حاد نداشت و به طور نرمال تنفس می‌کرد. اوهیچ گونه راش در بدن، رنگ پریدگی ملتحمه، جای محل تزریق و آبریزش بینی نداشت. اوروفارنکسش هیچ ضایعه و ناهنجاری نداشت. لنفادنوپاتی در بدنش یافت نشد. قلبش ریتم نرمال بدون murmur و ریه اش در سمع به صورت ۲ طرفه نرمال بود. مشکلی در شکم و ادم در اندام نداشت. در معاینات عصبی یافته فوکالی وجود نداشت و بیمار از نظر روانی و ذهنی نیز سالم بود.

CBC و تمام آزمایشات متابولیک بیمار نرمال است. CXR بیمار نشان دهنده الگوی miliary در ریه‌ها بدون وجود پلورال افیوژن و پنوموتوراکس است.

تشخیص های افتراقی در جدول ۱.۱ و ۱.۲ نشان داده شده است. تشخیص های افتراقی برای الگوی miliary در CXR شامل: سل، پاتوزن های قارچی اندمیک، عفونت های باکتریال مثل: (تب طوطی (ناشی از کلامیدیا)، تولارمی، بارتونلوزیس، بروسوز) بیماری های انگلی مثل: توکسوپلاسموز، استرانژیلیوییدوزیس و شیستوزومیازیس و هم چنین بیماری های غیر عفونی مثل سارکوئیدوز پنومونی افزایش حساسیت و پنوموکونیوز است.



تصویر CXR همراه با الگو میلیاری ۲ طرفه

### جدول ۱-۱. تشخیص های افتراقی برای انفیتراسیون میلیاری در CXR

۱. میکروندول‌ها در تعداد زیادی بیماری های عفونی و غیر عفونی می‌توانند یافت شوند
۲. انفیتراسیون میلیاری اشاره به وجود چندین میکروندول ریوی در سایز دانه ارزن دارد (حدود ۲ میلی متر)
۳. توزیع میکروندول‌ها می‌تواند به طیف وسیعی از تشخیص‌ها اشاره کند:
الف) توزیع رندوم (توزیع به صورت منتشر و یک شکل) میکروندول‌ها اکثرا نشان دهنده سل میلیاری، عفونت های قارچی میلیاری (هیستوپلاسموز، کوکسیدیومیماکوزیس، بلاستومایکوزیس یا کریپتوکوکوزیس)، متاستازهای خونی، سارکوئیدوز وسیع یا به طور ناشایع هیستوسیتوز سلول های لانگرهانس می‌باشد.
ب) توزیع پری لنفاتیک (ساب پلورال، سپتال یا اطراف لئف برنکو وسکولار) میکروندول‌ها اکثرا نشان دهنده سارکوئیدوز، سیلیکوزیس، پنوموکونیوزیس افراد شاغل در معادن زغال سنگ، انتشار لنفاوی کارسینوم‌ها یا به طور ناشایع پنومونی بینابینی لنفاوی و آمیلوئیدوز می‌باشد.
ج) توزیع مرکز لوبولی یا centri lobular (عدم وجود ندول پلورال) اکثرا نشان دهنده پنومونی افزایش حساسیت، برونشوپیت تنفسی، کارسینوم برونکوالوئولار یا عفونت های همراه با انتشار اندورونشیل (سل، مایکوباکتریوم های غیر سل، برونکوپنومونی باکتریال ناشی از استاف اورئوس یا استرپتوکوک بتا همولیتیک یا مایکوپلازما پنومونیه) می‌باشد.
۴. هم چنین می‌توان پنومونی های وایرال (آنفولانزا، سرخک)، تب طوطی ناشی از کلامیدیا، تب (Coxiella burnetii) Q، لپتوسپیروزیس، بارتونلوزیس، بروسوز، استرانژیلیوییدوزیس (Strongyloides stercoralis) و توکسوپلاسموزیس (Toxoplasma gondii) را در نظر گرفت.

### جدول ۱-۲. عفونت های منقله از خفاش

۱. هاری: گزیدگی یا تماس مستقیم بزاق خفاش با دهان، چشم بینی و زخم تازه
۲. هیستوپلاسموزیس: در کود خفاش رشد می‌کند و هنگامی که خاک توسط کود آلوده می‌شود از طریق آئروسول های تنفسی منتقل می‌شود.
۳. فیلوویروس های همراه با تب خون ریزی دهنده در آفریقا:
الف) تب خون ریزی دهنده ماربرگ که مخزن آن خفاش میوه خوار است (Rousettus aegyptiacus یا خفاش میوه خوار مصری)
ب) تب خون ریزی دهنده ابولا که مخزنش احتمالا خفاش های میوه خوار و حشره خوار است.
۴. انسفالیت ناشی از Henipavirus :
الف) انسفالیت ناشی از Nipah virus که منتقله از نوعی از خفاش های میوه خوار (pteropus یا flying foxes) است و در قسمت هایی از آسیا (شیوع ثبت شده در سنگاپور، هند و بنگلادش) وجود دارد که از طریق قطرات تنفسی شخص به شخص عفونت زایی می‌کند.
ب) انسفالیت ناشی از Hendra virus که منتقله از نوعی خفاش های میوه خوار (flying foxes) در استرالیا است. عفونت فقط از طریق برخورد با اسب هایی که دچار عفونت Hendra virus شده اند منقل می‌شود و از طریق خفاش به انسان و یا انسان به انسان منتقل نمی‌شود.
۵. برخی از کرونا ویروس های انسانی که منشا آن‌ها از خفاش هاست :
الف) کرونا ویروس (SARS (severe acute respiratory syndrome که از نوعی از خفاش های چینی (horseshoe bats) منشا می‌گیرد راه عفونت زایی اصلی آن از طریق انتقال شخص به شخص است.
ب) کرونا ویروس (MERS (Middle East respiratory syndrome که از خفاش های عربستان سعودی منشا گرفته است ولی عفونت انسانی منتقله از تماس مستقیم با شتر می‌باشد.

در مصاحبه با بیمار ما یک سری پرونده از دانشجویان زیست شناسی ارائه کردیم که در اوگاندا وارد درخت توخالی پر از خفاش شده بودند و دچار بیماری هیستوپلاسموز شدند. بیمار درخت را از روی عکس تشخیص داد و متوجه شد این درخت مشابه همان درختی است که تیم او واردش شده است.



آزمایشات اضافی برای بیمار شامل interferon gamma release assay (IGRA)، کشت خلط برای باکتری های اسیدفست و قارچ ها، آنتی ژن ادراری و آنتی بادی سرم هیستوپلاسموز و آنتی بادی سرم بلاستوماایسس انجام شد که نتایج این آزمایشات در جدول ۱.۳ آمده است.

جدول ۱-۳. آزمایشات	
آزمایش	جواب آزمایش
IGRA	منفی
کشت خلط از نظر باسیل اسید فست ۲ مرتبه	منفی
کشت خلط از نظر قارچ	منفی
آنتی بادی سرم هیستوپلاسموز	ابتدا منفی و بعد مثبت
آنتی بادی سرم بلاستوماایسس	منفی
آنتی ژن ادراری هیستوپلاسموز	مثبت

آنتی ژن ادراری هیستوپلاسموز مثبت است که تایید کننده تشخیص هیستوپلاسموزیس است. بیمار تماس های متعددی در سفرش داشته است ولی نگران کننده ترین آن ها کالبدشکافی خفاش های میوه خوار به خصوص گونه Epomops بدون استفاده از دستکش بود. خفاش میوه خوار گونه Epomops تستش از نظر Igg و ویروس ابولا مثبت شده است. پس می توان آن را مخزن بالقوه برای ابولا در نظر گرفت. شیوع ویروس ابولا در گذشته طی سال های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۷ گزارش شده است. ابولا یک تشخیص محتمل نیست هم چنان که بیمار و تیم دستیار او علائم و تظاهرات تبیکی از سندروم تب خون ریزی دهنده نشان نمی دهند.

این کیس در ابتدا مشکوک به سل به علت دیس پنه و الگوی میلیاری در CXR بود با این حال استدلال مخالف این تشخیص عدم وجود تماس خاص و مشخصی با سل می باشد در عوض با قرار گرفتن مسافران بیمار در معرض درخت توخالی که پر از خفاش بود شیوع بیماری، بیشتر با هیستوپلاسموزیس سازگار بود. این تشخیص پیشنهادی مخصوصا به علت یافته های تبیکی ریوی و دوره کمون بیماری می باشد. تظاهرات اولیه سردرد، لرز، میالژی و تب (که تشخیص تجربی اولیه برای لپتوسپیروز گذاشته شده بود) احتمال زیاد نشان دهنده تظاهرات اولیه هیستوپلاسموزیس بعد از در معرض قرار گرفتن با درخت توخالی بوده است.

بیمار ما در ابتدا ۴ هفته قبل تظاهرات بیماری را بروز داد هنگامی که، تست های سرولوژی هیستوپلاسموزیس در محدوده پایین رنج مثبت بود در حالی که در آزمایش های سرولوژی بعدی خیلی بالا رفت که تاییدی بر تشخیص بود.

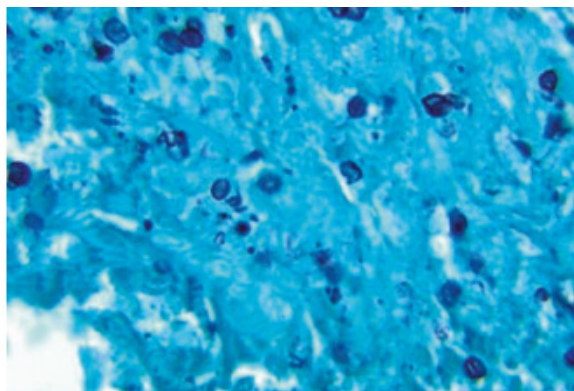
علائم بیمار با مصرف ایتراکونازول خوراکی به طور کامل برطرف شد. این کیس نشان دهنده آن است که چه طور یک شرح حال مفصل می تواند برای یک بیماری که از سفر برگشته است و در ریسک بالای معرض چندین بیماری بوده است حیاتی می باشد.

جالب توجه است که شیوع بیماری هیستوپلاسموزیس مشابهی در ۱۳ نفر از ۲۴ دانش آموزی در یک سفر علمی زیست شناسی هنگامی که گروه دیگر وارد یک درخت توخالی مشابه همان درختی که بیمار واردش شده بود اتفاق افتاده است.

در شیوع قبلی این بیماری با این که نهایتا هیستوپلاسموزیس توسط آزمایش های سرولوژی تایید شد ولی به اشتباه به عنوان سل درمان شده بود.

### هیستوپلاسموزیس

Histoplasma capsulatum قارچ ۲ شکلی است که به صورت narrow-based budding رشد می کند. هیستوپلاسموزیس به صورت mold در خاک رشد می کند و بهترین تکثیر را در خاک آلوده به مدفوع پرندگان یا خفاش دارد که به نفع اسپورزایی است. قرار گرفتن در معرض این بیماری زمانی اتفاق می افتد که خاک یا مدفوع با غلظت زیاد اسپورها مانند یک غار، در یک اتاق زیر شیروانی یا زیرزمین یا در محل ساخت و ساز باشد. توجه داشته باشد که ۲ نوع از هیستوپلاسموزیس برای انسان بیماری زا است. نوع duboisii (هیستوپلاسمای آفریقایی) و نوع capsulatum (هیستوپلاسمای کلاسیک). هیستوپلاسمای آفریقایی (deepmycosis) یک قارچ کمیاب، که معمولا در کمربند گرم سیری آفریقا اتفاق می افتد و پوست، بافت زیرجلدی، لنف نودها و استخوان ها را درگیر می کند. این قارچ به طور نادر می تواند ریه ها را درگیر کند هم چنین این قارچ به طور ناشایعی در خارج آفریقا نیز گزارش شده است. هیستوپلاسمای کلاسیک در سراسر جهان یافت می شود از جمله آفریقا و می تواند باعث عفونت ریوی یا عفونت پخش شده در بدن شود. هیستوپلاسمای ریوی طیف وسیعی از تظاهرات را دارد از بی علامتی گرفته تا پنومونی تهدید کننده حیات. عفونت پخش شده می تواند تعداد زیادی از ارگان های بدن را درگیر کند از جمله پوست، CNS، سیستم گوارشی، مفاصل، غدد آدرنال. هم چنین می تواند سبب اندوکاردیت، پروستاتیت، استئومیلیت، پانکراتیت، کوله سیستیت، پری کاردیت و کوریورتنیت شود.



تصویر ۱-۲. رنگ آمیزی متنامین سیلور که قارچ *Histoplasma capsulatum* را نشان می‌دهد.

هیستوپلاسموز ریوی معمولاً حدود ۱-۳ هفته بعد از در معرض قرار گرفتن با این قارچ روی می‌دهد و معمولاً خود محدود شونده است. برای بیماری با نقص ایمنی می‌تواند عفونت گسترده رخ دهد و می‌تواند مرگ آور باشد. تشخیص با تست آنتی ژن پلی ساکاریدی هیستوپلاسم در ادرار یا خون است. تست آنتی ژن ۴-۶ هفته بعد از عفونت پیک می‌زند ولی معمولاً در ۴ هفته اول منفی می‌باشد. برای بیمار علامت دار درمان بر اساس Infectious Diseases Society of America guidelines ضروری است. درمان ضد قارچ با ایتراکونازول برای بیماری که علائمش بالای یک ماه طول می‌کشد توصیه می‌شود. برای بیماری که دچار هیستوپلاسموز ریوی حاد متوسط رو به شدید تا شدید شده است توصیه می‌شود به درمان با آمفوتریسین B لیبوزومال وریدی که در ادامه ایتراکونازول خوراکی داده می‌شود.

#### نکات کلیدی

- هیستوپلاسموز یک قارچ اندمیک ۲ شکلی است که توزیع در تمام سطح جهان دارد و در تشخیص افتراقی برای مسافرانی که از سفر برگشته‌اند و علائم تنفسی تحتانی دارند قرار می‌گیرد.
- فعالیت‌هایی که می‌تواند سبب هیستوپلاسموز شود شامل: نظافت اتاق زیر شیروانی، انبار و مرغداری، غارنوردی، ساخت و ساز و تخریب باشد.
- شیوع بیماری همراه با مواجهه مشابه می‌تواند به تشخیص بیماری اشاره کند.
- تست آنتی ژن پلی ساکاریدی هیستوپلاسم احتمال دارد در ۴ هفته ابتدایی شروع بیماری هیستوپلاسموز ریوی منفی باشد پس تکرار تست برای تایید تشخیص الزامی است.
- برای بیماران علامت دار و بیماری متوسط تا شدید درمان ضد قارچ ضروری است.



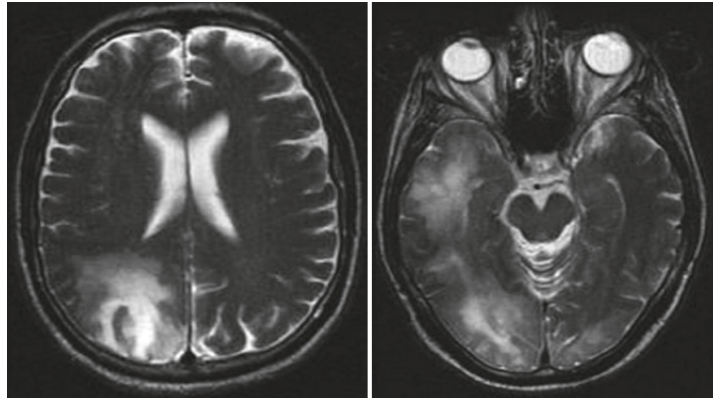
آزمایشات نشان دهنده تعداد گلبول‌های سفید خون  $23000 \text{ cells}/\mu\text{L}$  (محدوده طبیعی،  $4500-11000 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ) (۶۱٪ نوتروفیل، ۱۶٪ لنفوسیت، ۱۹٪ مونوسیت)، هموگلوبین  $9/1 \text{ g/dL}$  ( $13/5-17 \text{ g/dL}$ ) و تعداد پلاکت  $43000 \mu\text{L}$  ( $150000-450000 \mu\text{L}$ ) بود. پنل متابولیک پایه و پنل عملکرد کبدی بیمار نرمال بود. سطح سرمی تاکرولیموس  $9 \text{ mg/dL}$ ، در محدوده درمانی مورد نظر بود.

تشخیص‌های افتراقی علائم عصبی حاد در بیمار دریافت کننده HSCT گسترده است و در جدول ۲-۱ نشان داده شده است. عفونت‌های سیستم عصبی مرکزی، به‌ویژه عفونت‌های فرصت‌طلب مانند آسپرژیلوزیس مغزی و فعال شدن مجدد عفونت‌های هرپس ویروسی (CMV, HSV)، ویروس واریسلا زوستر (VZV) و ویروس هرپس انسانی ۶ (HHV-6) باید به سرعت رد شوند. این عفونت‌ها در ۳ ماه اول پس از پیوند، زمانی که فقدان یا کاهش عملکرد سیستم ایمنی ذاتی (به عنوان مثال، نوتروپنی)، ایمنی سلولی و ایمنی هومورال وجود دارد، نگران کننده هستند. احتمال عفونت هرپس ویروس تحت تأثیر سرولوژی‌های قبل از پیوند بیمار و اهداکننده است. در این مورد، بیمار و اهداکننده برای CMV منفی بودند، بنابراین احتمال این عفونت بسیار کمتر بود زیرا عفونت اولیه CMV در این شرایط غیرعادی بود. توجه زودهنگام به عوارض جانبی عصبی داروها نیز مهم است، زیرا ترک هرگونه داروی صدمه زننده احتمالاً برای کاهش علائم ضروری است.

### جدول ۲-۱. تشخیص‌های افتراقی علائم عصبی حاد در گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز

Cytomegalovirus (CMV)	انسفالیت	اتیولوژی‌های عفونی
Epstein-Barr virus (EBV)		
Other human herpesviruses (e.g., HHV-6)		
Herpes simplex virus		
Varicella-zoster virus (VZV)		
JC virus (progressive multifocal leukoencephalopathy [PML])		
West Nile virus and other arthropod-borne encephalitides		
Toxoplasmosis ( <i>Toxoplasma gondii</i> )		
Aspergillosis ( <i>Aspergillus</i> spp.)	عفونت‌های قارچی مهاجم	
Cryptococcosis ( <i>Cryptococcus</i> spp.)		
Blastomycosis ( <i>Blastomyces dermatitidis</i> )		
Coccidioidomycosis ( <i>Coccidioides immitis</i> )		
Histoplasmosis ( <i>Histoplasma capsulatum</i> )		
مننژیت‌های باکتریال		
آبسه‌های مغزی پیوژنیک		
توبرکلوزیس		
Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES)	اتیولوژی‌های غیرعفونی	
خونریزی مغزی (hemorrhagic stroke)		
حوادث مغزی-عروقی (CVA، سکته ایسکمیک)		
نوروتوکسیسیته مرتبط با شیمی درمانی		
Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)		
لنفوم سیستم عصبی مرکزی		

برای ارزیابی علائم عصبی این بیمار، MRI از مغز انجام شد که نواحی کانونی ادم را که برجسته‌ترین آنها در لوب اکسیپیتال راست بود، نشان داد (شکل ۲-۱). پونکسیون کمری برای اهداف تشخیصی انجام شد. لوله ۴، ۴۵۲ گلبول قرمز در میکرولیتر و ۲ گلبول سفید در میکرولیتر را نشان داد. گلوکز  $71 \text{ mg/dL}$  (طبیعی) و پروتئین  $41 \text{ mg/dL}$  (کم) بود. آزمایش‌های واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) مایع مغزی نخاعی (CSF) برای HSV، VZV، انتروویروس، EBV، HHV-6 و مایکوباکتریوم توبرکلوزیس منفی بود. باندهای ایگوکلونال وجود نداشتند. سه روز پس از پونکسیون کمری، PCR ویروس JCV (JC) هم در CSF (بیش از ۲۵ میلیون نسخه در میلی لیتر) و هم در سرم ( $372000$  نسخه در میلی لیتر) مثبت شد و تشخیص لوکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده (PML: progressive multifocal leukoencephalopathy) را مطرح کرد. پس از تشخیص PML، سرکوب سیستم ایمنی با قطع تاکرولیموس کاهش یافت. اینترفرون  $\alpha$  به مدت ۲ هفته بدون هیچ گونه بهبود بالینی تجویز شد. در واقع، علائم عصبی بیمار در این مدت به سمت همی پارزی چپ و گسترش confusion پیشرفت کرد. در نهایت، بیمار و خانواده اش برای مراقبت‌های پزشکی در خانه انتخاب شدند و مدت کوتاهی پس از آن بیمار فوت کرد.



تصویر ۲-۱. تصاویر MRI مغز با نمای T۲ که در هنگام مراجعه با از دست دادن بینایی یک طرفه گرفته شد که افزایش غیرطبیعی ماده سفید را در لوب‌های اکسیپیتال و پرییتال سمت راست نشان می‌دهد.

### لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیش‌رونده (PML)

PML یک اختلال نادر دمیلینه کننده حاد تا تحت حاد در سیستم عصبی مرکزی است که در اثر فعال شدن مجدد پلیوماوایروس JC ایجاد می‌شود. این اختلال اولین بار در سال ۱۹۵۸ در گروهی از بیماران مبتلا به CLL و بیماری هوجکین گزارش شد. تقریباً ۸۵٪ موارد در بیماران مبتلا به عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی / ایدز (HIV) رخ می‌دهد، اما در بیماران پس از HSCT یا پیوند عضو جامد (SOT) و در سایر اختلالات ایجاد کننده لنفوپنی نیز رخ می‌دهد. درمان‌های آنتی‌بادی مونوکلونال ریتوکسیماب و ناتالیزوماب نیز با افزایش خطر ابتلا به PML مرتبط هستند و ارتباط مشابهی با دی‌متیل فومارات و fingolimod، دو دارویی که در مدیریت مالتیپل اسکلروزیس استفاده می‌شوند، یافت شده است.

JCV یک DNA ویروس دو رشته‌ای و از خانواده Polyomaviridae است. تخمین زده می‌شود که شیوع سرمی آنتی‌بادی‌های ضد JCV بیش از ۸۰ درصد در جمعیت بالغ است. به طور کلی عفونت در میزبان‌های دارای سیستم ایمنی سالم بدون علامت است. عفونت اولیه معمولاً در دوران کودکی رخ می‌دهد و ویروس در مغز استخوان و بافت‌های لنفاوی نهفته باقی می‌ماند. در شرایط سرکوب شدید سیستم ایمنی، ویروس نوروتروپیک مجدداً فعال می‌شود و هم آستروسیت‌ها و هم الیگودندروسیت‌ها را آلوده می‌کند. الیگودندروسیت‌ها عمدتاً در ماده سفید قرار داشته و در سنتز میلین نقش دارند. JCV باعث بزرگ شدن آستروسیت‌ها، ایجاد هسته‌های متعدد و ظاهر عجیب (bizarre) می‌شود، اما در الیگودندروسیت‌ها باعث عفونت لیتیک می‌شود که منجر به دمیلیناسیون گسترده با ایجاد همزمان نقایص عصبی مربوط به بخش‌های آسیب‌دیده مغز می‌شود.

PML در گیرندگان پیوند ناشایع است اما پیش‌آگهی بسیار بدی دارد. در بررسی ۶۹ مورد PML پس از SOT و HSCT، میزان بروز پس از پیوند قلب یا ریه ۱/۲۴ مورد در هر ۱۰۰۰ فرد پس از پیوند در سال تخمین زده شد، که بالاتر از خطری است که در بیماران HIV با درمان موثر ضد رتروویروسی مشاهده می‌شود، میزان مرگ و میر نیز ۸۴ درصد بود. شایع‌ترین علائم PML پس از پیوند در این مطالعه، نقص شناختی (۴۷٪)، ضعف (۴۲٪)، تغییرات بینایی (۲۴٪)، علائم مخچه‌ای (۱۹٪) و dysarthria (۱۷٪) بود.

استاندارد طلایی برای تشخیص PML، تشخیص DNA یا پروتئین‌های ویروسی با *in situ hybridization* یا ایمونوهیستوشیمی بر روی نمونه بیوپسی مغز، و همچنین وجود سه مورد هیستوپاتولوژیک معمول دمیلینه‌سازی، آستروسیت‌های عجیب و غریب، و هسته‌های الیگودندروگلیال بزرگ شده است. با توجه به خطرات بالقوه بیوپسی مغزی، آزمایش PCR مثبت برای JCV در مایع مغزی نخاعی در صورت وجود یافته‌های بالینی و رادیوگرافی، تا حد زیادی جایگزین بیوپسی مغز برای تشخیص PML شده است. حساسیت و ویژگی JCV PCR برای تشخیص PML به ترتیب ۹۵/۸٪ و ۷۴٪ است. PCR منفی CSF برای JCV برای رد تشخیص PML کافی نیست و در صورتی که با وجود آزمایش CSF PCR منفی شک زیاد باشد، باید بیوپسی مغز را انجام داد. با توجه به شیوع بالای آنتی‌بادی‌های ضد JCV در جمعیت عادی که منجر به ارزش اخباری مثبت پایین تست‌های مثبت می‌شود، آزمایش آنتی‌بادی JCV سرم یک تست قابل اعتماد برای PML نیست.

درمان اصلی PML، بهبود عملکرد سیستم ایمنی میزبان است. در بیماران HIV، این امر با درمان ضد رتروویروسی انجام می‌شود. با این حال، در دریافت‌کنندگان HSCT، بهبود سیستم ایمنی محدود به قطع هر گونه داروهای سرکوب‌کننده ایمنی است که اغلب برای رفع عفونت کافی نیست. چندین درمان آزمایشی از جمله cytarabine، cidofovir، و mefloquine انجام شده است، اما هیچ یک بهبود قابل توجهی در نتایج بیماران نشان نداد. گزارش‌های موردی حاکی از فواید درمان اینترفرون  $\alpha$  یا اینترلوکین-۲ وجود دارد، اما هیچ مطالعه محکمی وجود ندارد که مزایای این داروها را نشان دهد.



PML با مرگ و میر ۱ ساله بیش از ۵۰٪ در تمام جمعیت های بیماران با وجود اثرات مفید درمان ضد رتروویروسی برای بیماران HIV و پلاسمافرزیس برای بیماران مبتلا به PML مرتبط با ناتالیزوماب، یک تشخیص جدی است. با این حال، پیش آگهی برای PML پس از HSCT و SOT حتی ضعیف تر بوده و میزان مرگ و میر مرتبط با آن بیش از ۸۰٪ است.

### نکات کلیدی

- لکوانسفالوپاتی چند کانونی پیشرونده (PML) یک بیماری دمیلینه کننده است که در اثر فعال شدن مجدد JCV در شرایط سرکوب شدید سیستم ایمنی، همراه با عفونت لیتیک الیگودندروسیت ها ایجاد می شود.
- بیماران ممکن است با یافته های عصبی منتشر مراجعه کنند، اما شایع ترین آنها نقص شناختی، ضعف و تغییرات بینایی است.
- تشخیص با سه مورد اختصاصی دمیلینیزاسیون، آستروسیت های عجیب و غریب و هسته های الیگودندروگلیال بزرگ شده در بیوپسی مغز همراه با PCR مثبت JCV یا با یک PCR مثبت JCV در CSF با علائم بالینی مناسب داده می شود.
- درمان PML مرتبط با پیوند نیازمند کاهش سرکوب سیستم ایمنی است، اما پیش آگهی ضعیف است.
- JCV می تواند باعث ایجاد سندرم های عصبی مختلف شود: PML کلاسیک شایع ترین است و با عفونت HIV در بیش از ۸۰٪ موارد مرتبط است. PML در بیماران غیر آلوده به HIV، با سرکوب سیستم ایمنی، پیوند سلول های بنیادی و پیوند Solid organ، آنتی بادی های مونوکلونال ریتوکسیماب (که در لنفوم غیر هوچکین، CLL و آرتریت روماتوئید استفاده می شود) و ناتالیزوماب (مورد استفاده در مولتیپل اسکلروزیس و کرون) و عوامل دی متیل فومارات و fingolimod (هر دو در مولتیپل اسکلروزیس استفاده می شوند) مرتبط است.
- در PML، MRI کلاسیک به صورت ضایعات T1 Hypointense و T2 Hyperintense در ماده سفید ساب کورتیکال بدون enhancement ظاهر می شود.
- هنگامی که بیماران آلوده به HIV مبتلا به PML با درمان ضد رتروویروسی درمان می شوند، immune reconstitution inflammatory syndrome PML ممکن است ظاهر شود که با بدتر شدن متناقض علائم و وجود peripheral or rim enhancement با اثر توده ای و ادم وازوژنیک در MRI تظاهر می کند.
- JCV همچنین می تواند باعث granular cell neuropathy (GCN) به دلیل عفونت سلول های عصبی گرانول مخچه با آتاکسی مخچه و dysarthria، منتزیت آسپتیک و انسفالوپاتی شود، زمانی که سلول های عصبی هرمی را به طور گسترده آلوده می کند همراه با عفونت کم الیگودندروسیت ها، که منجر به ناهنجاری های عملکردی بالاتر CNS بدون نقص نورولوژیک کانونی می شود.



Rapid plasma reagin (RPR), blood	غیر فعال	غیر فعال
Chlamydia and gonorrhea DNA PCR, urine	منفی	منفی
Group B Streptococcus culture, vaginal	نامعلوم	منفی
هم اکنون		
CBC		
WBC (per $\mu$ L)	۱۶۳۰۰	۱۱۳۰۰-۴۱۰۰
Neutrophils (%)	۸۳٫۷	۷۵٫۷-۴۱٫۹
Lymphocytes (%)	۱۰٫۸	۴۲٫۹-۱۳٫۷
Monocytes (%)	۵٫۲	۱۱٫۳-۳٫۷
Hemoglobin (g/dL)	۱۱	۱۴٫۴-۱۱٫۶
Platelets (per $\mu$ L)	۲۵۷۰۰۰	۲۳۶۸۰۰۰-۱۴۵۰۰۰
Complete metabolic panel	نرمال	
Urinalysis		
Specific gravity	۱٫۰۲۰	۱٫۰۳۰-۱٫۰۰۵
pH	۶	۵-۹
Nitrites	منفی	منفی
Leukocyte esterase	مثبت	منفی
Ketones	مثبت	منفی
WBC (per hpf)	۵	۰
Red blood cells (per hpf)	۰	۰
Epithelial cells (per hpf)	۲	۰

پس از زایمان شرح حال های اضافی به عمل آمد. مادر چند سال پیش از مکزیک مهاجرت کرده و با همسر و دختر ۱۴ ساله اش در شهر شیکاگو سکونت دارد. وی اظهار می کند که هیچ غذای جدید غیرمعمول، گوشت خوب پخته نشده و صدف دریایی استفاده نکرده است. اما ذکر می کند در طی بارداری نوعی پنیر نرم سفید مصرف می کرده که از پاستوریزه بودن آن مطمئن نیست. او هرگز از نظر سل غربالگری نشده است. سپسیس زودهنگام به دلیل عفونت داخل رحمی با توجه به تظاهرات نوزاد حین زایمان و سابقه تب مادر مطرح شد. تشخیص های افتراقی برای چنین عفونتی وسیع و شامل انواع باکتری ها، ویروس ها و قارچ ها می باشد که در جدول ۳-۲ مشاهده می کنید.

**جدول ۳-۲ تشخیص افتراقی های سپسیس زودرس نوزادی**

قارچ ها	ویروس ها	باکتری گرم منفی	باکتری گرم مثبت
Candida spp.	Herpes simplex virus (HSV)	Escherichia coli	Group B Streptococcus
	Enteroviruses	Haemophilus influenza	Viridans group streptococci
	Coxsackieviruses	Enterobacter spp.	Staphylococcus aureus
	Echoviruses	Citrobacter spp.	Enterococcus spp.
	Parechoviruses	Klebsiella spp.	Listeria monocytogenes
	Influenza		Other Streptococcus spp.
	Parainfluenza		
	Varicella zoster virus (VZV)		
	Chikungunya virus		
	Dengue virus		

ارگانسیم ها می توانند از طریق دستگاه ادراری-تناسلی مادر عفونت بالارونده ایجاد کنند؛ به ویژه اگر پارگی غشای آمنیوتیک طول کشیده باشد یا از دستگاه های مانیفور کننده جنین استفاده شده باشد. حالت دیگری هم وجود دارد که عفونت سیستمیک مادر با برخی پاتوژن ها از جفت عبور کرده و سبب عفونت داخل رحمی شوند. برای اطمینان از این که تمام حالات عفونت های مشکوک یا تایید شده مادر در ارزیابی و درمان نوزاد مورد توجه قرار می گیرند؛ همفکری مابین متخصصین اطفال و زنان ضروریست.

در ارتباط با کیس مورد بحث، سابقه و شرح حال مادر و علائم مشاهده شده در نوزاد می تواند پزشک را به سمت اتیولوژی مسبب سپسیس نوزاد راهنمایی کند. استرپتوکوک های گروه B و اشریشیا کلای که دو عامل شایع سپسیس زودرس نوزادی اند، به ترتیب اگر مادر کشت واژینال مثبت یا سابقه عفونت ادراری داشته باشد؛ مطرح می شوند. سابقه عفونت با HSV در زمان نزدیک به زایمان و به ویژه اگر ضایعات فعال داشته



باشد، باید حتما بررسی های بیشتری برای نوزاد انجام گیرد. عفونت های ویروسی دیگر شامل آنفولانزا، پارآنفلانزا و انتروویروس در صورتی که مادر علائم دستگاه تنفسی فوقانی، گوارشی یا شبه آنفولانزا داشته باشد، محتمل هستند. اگر مادر به آبله مرغان یا زونا مبتلا باشد، عفونت نوزادی با واریسلا برای نوزاد بیمار جزو تشخیص های افتراقی قرار می گیرد. سابقه مسافرت اخیر به مناطق اندمیک احتمال chikungunya و دانگ را افزایش می دهد. کاندیدا شایع ترین قارچیسیت که سپسیس نوزادی ایجاد می کند و در صورتی که مادر واژینال کاندیدیاز داشته باشد باید مورد توجه قرار گیرد. عوامل عفونی ایجاد کننده راش نوزاد HSV، انتروویروس و کاندیدا و همین طور chikungunya و دانگ هستند. سابقه ی منفی مادر یا عدم یافته ی آزمایشگاهی یک پاتوژن مشخص در نوزاد احتمال آن عامل را منتفی نمی کند.

۲۴ ساعت پس از تولد در کشت خون نوزاد باسیل های گرم مثبت رشد کرده بود که بعدا مشخص شد لیستریا مونوسیتوزن است. سایر کشت های خون منفی بودند و پونکسیون لومبار امکان پذیر نبود. وی تحت درمان با آمپی سیلین وریدی به مدت ۲۱ روز قرار گرفت. جنتامایسین در ابتدا به دلیل اثر مثبت سینرژیکی تجویز شد؛ اما به سبب نگرانی از آسیب به کلیه در صورت وجود سایر ناهنجاری های کلیوی، پس از این که نوزاد از لحاظ بالینی پایدار گردید متوقف شد.

کشت ادرار مادر منفی بود و کشت خونی به عمل نیامد. پس از زایمان تب وی به سرعت قطع شد و آنتی بیوتیک ها ادامه نیافتند. جفت دچار کوریوآمنیوتیت حاد و شدیدی بود و کشت از آن گرفته نشد. تب حاد مادر احتمالا به دلیل باکتریی لیستریای گذرا ایجاد شده بود که سپس از طریق جفت عفونی به جنین وی نیز منتقل و باعث زایمان زودرس و سپسیس نوزاد گردید. منشا احتمالی این عفونت منتقله از راه غذا، احتمالا پنیر نرم آلوده ای بود که در شرح حال تغذیه ای به آن اشاره شد.

### لیستریوزیس

لیستریا مونوسیتوزن یک باسیل گرم مثبت بی هوازی اختیاری است و در محیط آگار خونی به خوبی رشد می کند (شکل ۳-۱ را ببینید). دمای ایده آل تکثیر بین ۳۰ تا ۳۷ درجه است؛ با این وجود در دمای یخچال (۴ تا ۱۰ درجه) بهتر از سایر باکتری ها رشد می کند. این ارگانیزم ممکن است در کشت اشکال مختلفی از جمله دیفتروئید، کوکسوئید و دیپلوکوک بگیرد که تشخیص ابتدایی را مشکل می کند. الکتروفوروز pulse-field gel و توالی یابی کامل ژنومی برای این موارد به کار می روند.

لیستریا در محیط های گوناگون پراکنده است و به غیر از دوران نوزادی، شایع ترین نحوه ی ابتلا بلع غذا های آلوده می باشد. عفونت با لیستریا در ایالات متحده مورد توجه بوده و زیر نظر شاخه ای از مرکز کنترل و پیشگیری بیمار بها (CDC) نظارت می شود.



تصویر ۳-۱. تصویر میکروسکوپ الکترونی گذاره از باکتری لیستریا در یک نمونه بافت.

بروز لیستریوزیس به میزان ۰/۲۹ مورد در هر صد هزار نفر پایین بوده، اما این مقدار در برخی جمعیت ها مانند افراد بالای ۶۵ سال (۱/۳ در صد هزار)، و زنان باردار (۳ در صد هزار) بیشتر است. به ویژه در زنان باردار با نژاد Hispanic ۲۴ برابر شیوع بیشتری نسبت به جمعیت عادی دارد. هم موارد تک گیر و هم همه گیری قویا به اغذیه ی آلوده مانند پنیر غیر پاستوریزه، مواد خام و فرآورده های گوشتی مثل سوسیس هات داگ و ژامبون مربوط بوده اند. بزرگترین همه گیری شناخته شده در سال ۲۰۱۱ روی داد که در طی آن از ۱۴۷ مورد ابتلا، ۳۳ فوت و یک سقط در پی مصرف طالبی آلوده روی داد.

تظاهرات بالینی از عفونت بدون علامت تا باکتریی یا مننژیت و در بعضی موارد مرگ مختلف است. زنان باردار به ویژه در سه ماهه ی سوم ممکن است تب حاد به همراه اسهال و علائم شبه آنفولانزا از جمله درد های عضلانی و مفصلی، کمر درد و سر درد را تجربه کنند. باکتریی شایع



**جدول ۱-۵. تشخیص های افتراقی بثورات ماکولوپاپولار و تب**

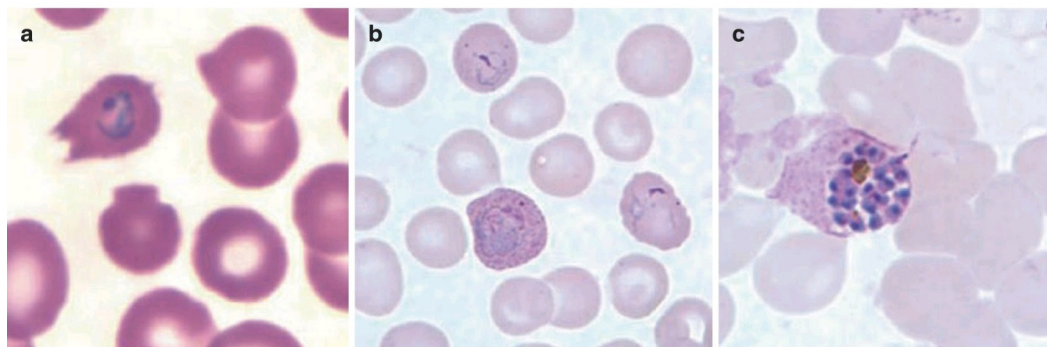
عفونی	غیر عفونی
انتروویروس ها از جمله ویروس کوکساکسی ممکن است باعث ایجاد انواع بثورات پوستی شوند. بیماری دست، پا و دهان با انتروویروس ها، به ویژه با کوکساکسی ۱۶ در ایالات متحده و به ویژه با انتروویروس ۷۱ دیده می شود، که ممکن است باعث انسفالیت شدید ساقه مغز نیز شود.	واکنش پوستی دارویی Drug eruption
آدنوویروس	بیماری کاوازاکی (علت ناشناخته)
اپشتین بار ویروس (EBV)	واکنش مرتبط با واکسن
سایتومگالوویروس (CMV)	
Erythema infectiosum با پاروویروس B۱۹	
Roseola infantum با هرپس انسانی ۶ (۱-HHV)	
سرخک	
سرخجه	
تب اسکارلت یا مخملک ناشی از استرپتوکوک گروه A، سندرم شوک سمی استرپتوکوکی	
سندرم شوک سمی استافیلوکوک (sunburn rash)	
سندرم پوست سوخته استافیلوکوک (تاول پر از مایع)	
هموفیلوس آنفولانزا (سلولیت در اثر باکتری)	
آرکانوباکتریوم همولیتیکوم (عامل فارنژیت همراه با بثورات پوستی)	
عفونت یرسینیایی (یرسینیا انتروکولیتیکا)	
عفونت حاد ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، اغلب با ضایعات دهانی، لنفادنوپاتی و تب همراه است	
سیفلیس ثانویه (تریونما پالیدوم)	
بیماری لایم (Borrelia burgdorferi) (اریتم مهاجر و اریتم مهاجر ثانویه)	
عفونت گنوکوکی منتشر (حداکثر ۲۰ پوسچول هموراژیک همراه با تنوسینوویت و آرتریت)	
تب خالدار کوه راکی (Rickettsia rickettsia) و دیگر ریکتسیوزها	
بیماری راش مرتبط با کنه جنوبی (STARI) (اریتم مهاجر در مناطقی از ایالات متحده بدون بیماری لایم)	
آنپلاسموز (Anaplasma phagocytophilum) و ارلیشیوز (Ehrlichia chaffeensis یا E.ewingii) (ممکن است باعث ایجاد بثورات پوستی شود)	
تب دنگی (بثورات پوستی معمولاً چند روز پس از شروع تب به اتفاق می افتد)	
ویروس زیکا (بثورات پوستی همراه با ورم ملتحمه)	
حصبه (سالمونلا تیفی) (گاهی رزاسپات دیده می شود)	
ویروس Chikungunya (بثورات و به خصوص آرترالژی)	

بیمار برای درمان فارنژیت استرپتوکوکی و مخملک سفالکسین برای یک دوره ۱۰ روزه دریافت کرد. یک روز پس از شروع مصرف سفالکسین، خستگی او بهبود یافت و صورتش دیگر برافروخته نبود. کشت گلوئی وی برای استرپتوکوک های بتا همولیتیک گروه A منفی بود. ۳ روز بعد در کلینیک ویزیت شد که تب و بثوراتش برطرف شده بود. دوره سفالکسین را با رفع علائمش کامل کرد.

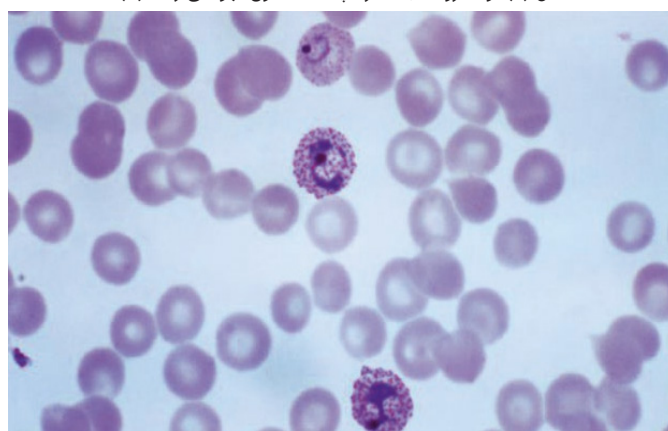
مخملک (Scarlet fever)

مخملک بثورات اریتما توز منتشر است که توسط آگزوتوکسین های اریتروژنیک تولید شده توسط سویه های استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه (Streptococcus pyogenes) A ایجاد می شود. اغلب به دنبال عفونت فارنژیال با استرپتوکوک گروه A رخ می دهد، اما می تواند پس از عفونت های پوستی و زخم استرپتوکوکی و همچنین عفونت های پس از زایمان رخ دهد. مخملک اغلب در کودکان ۵ تا ۱۵ ساله دیده می شود، اما ممکن است در هر فردی رخ دهد.

بثورات مخملک معمولاً در روز دوم بیماری ظاهر می شود، ابتدا در قسمت فوقانی قفسه سینه مشاهده می شود و سپس به تنه، گردن و اندام ها گسترش می یابد (شکل ۵/۱). کف دست ها و پاها اغلب درگیر نمی شوند. شروع آن به صورت لکه های قرمز کوچک است که به تدریج به دلیل انسداد غدد عرق حالت کاغذ سنباده پیدا می کند. گونه ها برافروخته است که در اطراف دهان محو می شود. نواحی چین های پوستی ممکن است قرمزتر به نظر برسند که به آن خطوط پاستیا (Pastia's lines) می گویند. زبان ممکن است قرمز متورم باشد (زبان توت فرنگی)، و لکه های هموراژیک کوچک ممکن است روی کام سخت و نرم ظاهر شود. بثورات پوستی معمولاً در حدود ۱ هفته ای برطرف می شود. پوسته



تصویر ۱-۴۶. پلاسمودیوم اووال در اسمیر نازک خون: اشکال بزرگ حلقه مانند به همراه گلبول قرمز با سیتوپلاسم شرابه دار (a)، تروفوزوآ های آمیبی شکل (b)، و شیزونت به همراه پیگمانتاسیون قهوه ای رنگ (c).



تصویر ۲-۴۶. پلاسمودیوم ویواکس بر روی اسمیر نازک خون: نقاط شافتر داخل سیتوپلاسمی؛ اشکال حلقه مانند جوان در حدود یک سوم طول گلبول قرمز هستند؛ تروفوزوآ های آمیبی شکل.

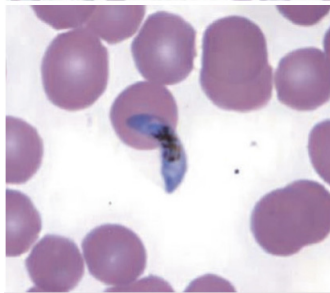
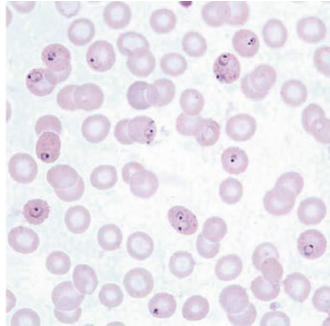
تست‌های آزمایشگاهی در مورد هموگلوبین  $11.0 \text{ g/dL}$ ، گلبول های سفید  $4000 \mu\text{L}$  ( $150000 - 450000 \mu\text{L}$ ) قابل توجه بودند. بررسی آهن، آنزیم های کبدی، تست های عملکردی کلیه و آنالیز ادراری طبیعی بودند. کشت های خون منفی بودند. رادیوگرافی قفسه سینه طبیعی بود. تشخیص های افتراقی گسترده بودند زیرا شامل عفونت های اکتسابی از جامعه در آمریکا و خارج از کشور، در کنار یک سری تشخیص های غیرعفونی می شدند (جدول ۱).

#### جدول ۱-۴۶. تشخیص های افتراقی تب دوره و اسمیر خون غیر طبیعی در خانمی با سابقه سکونت در گابن و آفریقای غربی

مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسی پاروم
عود هیپنوزوئیتی مالاریا یا پلاسمودیوم اووال یا پلاسمودیوم ویواکس
مالاریای مزمن ناشی از پلاسمودیوم مالاریه
تریپانوزومیازیس آفریقای غربی ناشی از <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
بابزیوز ناشی از <i>Babesia microti</i> اکتساب شده از آمریکا در پی گزش کنه های آهوپی مکنده <i>Ixodes pacificus</i> یا <i>Ixodes scapularis</i>
تب عود کننده منتقله از کنه که در آمریکای غربی شیوع دارد و در پی گونه های کنه های نرم <i>Ornithodoros</i> رخ می دهد
سندروم مونونوکلئوز ناشی از عفونت حاد ویروس اپشتن بار (EBV)، سائتومگالوویروس (CMV)، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، <i>Toxoplasma gondii</i> یا تریپانوما پالیدوم (سیفلیس ثانویه)
بروسلوز (گونه های بروسلا)
اندوکاردیت عفونی
عفونت اندمیک قارچی
توبرکلوز (مایکوباکتریوم توبرکلوزیس)
آبسه آمیبی کبد
علل غیر عفونی: در یک خانم جوان، بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک، سارکوئیدوز و لنفوم را بررسی کنید.



هرچند که تب دوره ای برای مالاریا پاتوگنومونیک نیست، اما به علت فرم یک روز درمیان بیماری تب دار او، مالاریا بیشتر از دیگر تشخیص‌ها مورد بررسی و توجه قرار گرفت. اسمیرهای نازک و ضخیم انجام شده و با دقت بررسی شدند. اسمیر خون نازک، پروتوزوآهای داخل اریتروسیتهی



**تصویر ۳-۴۶.** پلاسمودیوم فالسی پاروم بر روی اسمیر نازک خون: (بالا) تنها اشکال حلقه مانند جوان با سیتوپلاسم کوچک و ۲ نقطه کروماتینی؛ پارازیتمی شدید؛ گلبول‌های قرمز عفونی با چندین انگل؛ اشکال آکول؛ بدون پیگمان؛ (پایین) تنها یک هفته پس از شروع ناخوشی بیمار، گامتوسیت‌های موزی شکل پدیدار شدند، اما ممکن است در افراد بدون علامت نیز وجود داشته باشند (ذخایر انسانی)

شبه پلاسمودیایی که شامل اشکال حلقه ای، تروفوزوآیت‌های قدیمی تر و شیزونت با پاراسایتمی حدود ۲٪ می‌شوند را نشان داد. انگل‌های قدیمی تر، پیگمانتاسیون قهوه‌ای رنگ داشتند. گلبول‌های قرمز درگیر، نقطه‌های داخل سیتوپلاسمی داشتند و با حالت بیضی مانند، بزرگ شده بودند. گامتوسیتی مشاهده نشد، اما یافتن آن‌ها ممکن است سخت باشد. بازیوز به علت عدم وجود تتراد، پلی مورفیسم یا واکوئل و یا علائم پیگمان قهوه‌ای در پروتوزوآهای قدیمی تر، رد شد. مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم نیز رد شد؛ زیرا در این عفونت فقط اشکال حلقه ای کوچک و جوان با دو نقطه کروماتینی با سیتوپلاسم اندک در اسمیر خون و گاهی تعداد کمی گامتوسیت موزی شکل مشاهده شدند. پلاسمودیوم فالسیپاروم در حال بلوغ، باعث ایجاد شکل قلاب دار فراوان در پروتئین ۱ غشای اریتروسیتهی پلاسمودیوم فالسی پاروم (۱-PfEMP) بر روی سطح گلبول‌های قرمز، به همراه اتصال ۱-PfEMP به گیرنده‌های اندوتلیال روی ونول‌های پست - کاپیلر می‌شود که در نتیجه آن انگل‌های قدیمی تر در چرخه کوچک گیر می‌افتند.

در نتیجه پس از شناسایی تمام مراحل پلاسمودیوم که شامل شکل‌های حلقه ای جوان، تروفوزوآیت‌های قدیمی تر و شیزونت‌ها می‌شدند، مالاریای غیر فالسیپارومی تشخیص داده شد. ۳ نوع پلاسمودیوم غیر فالسیپارومی که قابل توجه هستند، وجود دارد. P.malariae می‌تواند باعث مالاریای مزمن با علائم خفیف شود، ولی شایع نیست. در عفونت P.malariae، پارازیتمی بسیار خفیف است، گلبول‌های قرمز عفونی اندازه طبیعی داشته و تروفوزوآیت‌های تیپیک که اشکال ربان مانند دارند، مشاهده می‌شوند. P.ovale و P.vivax در اسمیر خون تقریباً شبیه به یکدیگر هستند. در هردوی آن‌ها، گلبول‌های قرمز درگیر تقریباً به اندازه یک سوم اندازه یک گلبول قرمز طبیعی، بزرگ شده‌اند؛ و تروفوزوآیت‌های آمیبی شکل دیده می‌شوند. افتراق بین این دو گونه سخت است، اما P.ovale تمایل دارد که گلبول‌های قرمز درگیر و بزرگ شده را به صورت بیضی درآورد (جدول ۲-۴۶)

#### جدول ۲-۴۶. مقایسه مورفولوژیک پلاسمودیوم فالسیپاروم، پلاسمودیوم ویواکس، پلاسمودیوم اووال و پلاسمودیوم مالاریه

پلاسمودیوم مالاریه	پلاسمودیوم اووال	پلاسمودیوم ویواکس	پلاسمودیوم فالسیپاروم
فقط یکی	فقط یکی	فقط یکی	متعدد
بسیار پایین؛ فقط گلبول‌های قرمز پیر درگیر می‌شوند	خفیف تا متوسط؛ فقط گلبول‌های قرمز جوان درگیرند	خفیف تا متوسط؛ فقط گلبول‌های قرمز جوان درگیرند	به علت امکان درگیری همه گلبول‌های قرمز بالا است
طبیعی	بیضی بزرگ	کره بزرگ شده	طبیعی
ندارد	دارد	دارد	ندارد
تروفوزوآیت‌های جوان و پیرتر، شیزونت‌ها	تروفوزوآیت‌های جوان و پیرتر، شیزونت‌ها	تروفوزوآیت‌های جوان و پیرتر، شیزونت‌ها	فقط تروفوزوآیت‌های جوان
تروفوزوآیت با اشکال ربان	تروفوزوآیت‌های بزرگتر، برخی با فیلامان‌هایی در سیتوپلاسم که تروفوزوآیت‌های آمیبی شکل نام دارند	تروفوزوآیت‌های بزرگتر، برخی با فیلامان‌هایی در سیتوپلاسم که تروفوزوآیت‌های آمیبی شکل نام دارند	حلقه‌های کوچک با دو نقطه کروماتینی؛ سیتوپلاسم اندک؛ در ناحیه محیطی گلبول‌های قرمز
چندین هستک و پیگمان قهوه‌ای	چندین هستک و پیگمان قهوه‌ای	چندین هستک و پیگمان قهوه‌ای	دیده نشد
دارد	دارد	دارد	ندارد
کره ای شکل	کره ای شکل	کره ای شکل	موزی شکل؛ در عفونت‌های طولانی تر دیده می‌شود



هردوی پلاسمودیوم و یواکس و اووال باعث عود های دیررس مالاریا در پی فعالسازی فرم های نهفته و خاموش کبدی می شوند که در زبان آمریکایی هیپنوزوئیت نامیده می شوند. پلاسمودیوم اووال به جز در آفریقای غربی، به علت عدم وجود تیپ خونی دافی در جمعیت محلی که گیرنده اصلی برای ورود پلاسمودیوم و یواکس به داخل گلبول های قرمز است، به اندازه پلاسمودیوم و یواکس شایع نیست. بنابراین بیمار ما با وجود دریافت دارو های پروفیلاکسی برای مالاریا در آنجا، مبتلا به مالاریای ناشی از پلاسمودیوم اووال در غرب آفریقا شده بود. او تا زمانی که یک هیپنوزوئیت فعال شود و منجر به عود مالاریا شود، به مدت بیش از یک سال بدون علامت بود. بیمار برای مالاریای ناشی از پلاسمودیوم و یواکس با ۱۰۰۰mg کلروکین فسفات در ابتدا و سپس با ۵۰۰mg در ۶، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد، پیگیری شد. سطح گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) او طبیعی بود که به این علت پزشک او اجازه داشت که به شکلی ایمن، ۳۰mg پیریماکین روزانه به مدت ۱۴ روز به منظور ریشه کنی هیپنوزوئیت ها و جلوگیری از عود های بعدی مالاریا برای او تجویز کند.

### ۱-۴۶. مالاریا

پشه آنوفل ماده مالاریا را در حین تغذیه خون، با تزریق اسپوروزوآ در شب منتقل می کند. پلاسمودیا ها، پروتوزوآ های هاگ داری هستند که از یک سری اندامک هایی در نوک سر خود و میکروتوبول ها برای نفوذ به داخل سلول استفاده می کنند. پلاسمودیا در ابتدا سلول های کبدی را درگیر می کند (شیزوگونی خارج اریتروسیتی)، سپس به خون می رسد و گلبول های قرمز را درگیر می کند (شیزوگونی اریتروسیتی). ۴ گونه پلاسمودیای انسانی داریم.

پلاسمودیوم فالسیپاروم به شدت کشنده است و مسئول ۹۵٪ مرگ های مربوط به مالاریا است. به علت آن که این انگل، گلبول های قرمز را بدون توجه به سن آن ها درگیر می کند، در نتیجه می تواند باعث پارازیمی بسیار شدید شود. به علت آن که باعث رشد و ساخته شدن دستگیره های P-fEMP ۱ بر روی سطح گلبول های قرمز و در نتیجه آن گیر افتادن پروتوزوآ های بالغ در جریان خون کوچک می شود، آسیب بافتی در عفونت پلاسمودیوم فالسی پاروم بسیار شدید تر و با علائمی شامل مالاریا مغزی، عفونت جفت با شواهد تاثیر مشخص در بارداری، ادم ریه و یا سندروم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) می تواند بروز کند. علائم مالاریای پلاسمودیوم فالسی پاروم غیر پیچیده شامل تب ( در ابتدا هر روز، مخصوصا در مسافران بدون ایمنی نسبی قبلی؛ با ایمنی نسبی قبلی، معمولا تب یک روز در میان دیده می شود) و علائم همراه دیگر ( سردرد، تهوع، استفراغ، درد شکمی و تعریق شدید) می شود. در شمارش کامل سلول های خونی آنمی، ترومبوسیتوپنی و تعداد طبیعی گلبول های سفید دیده می شود. حتی مالاریای فالسی پارومی غیر پیچیده هم می تواند به سرعت باعث بیماری شدید شود. پلاسمودیوم فالسی پاروم می تواند باعث عوارض بسیار زیادی شود (جدول ۳/۴۶ را نگاه کنید) و نیازمند درمان اورژانسی است.

#### جدول ۳-۴۶. عوارض مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم

مالاریای مغزی: تشنج، تغییر سطح هوشیاری، سکل مغزی
هیپوگلیسمی: در پی خود مالاریا یا کینیدین با آزادسازی انسولین از سلول های پانکراسی
آنمی شدید: همولیز و کلیرانس طحالی؛ اریتروپویز ناموثر
ترومبوسیتوپنی شدید
ادم ریه و سندروم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)
هایپوتانسیون و شوک: افزایش مایعات، رد خون ریزی، رد کردن سپسیس با باکتری گرم منفی، پرهیز از اپی نفرین و استفاده از دوپامین
نارسایی کلیوی شدید: پره رنال، آسیب میکروواسکولار، همولیز داخل عروقی (هموگلوبینوری)، نکروز توبولار حاد (ATN)
تب آب های آلوده: هموگلوبینوری ماکروسکوپی و نارسایی کلیوی در پی همولیز داخل عروقی، می تواند مربوط به درمان با کینیدین یا بدون کمبود G6PD باشد
تب زرد متناوب: درد شکمی، استفراغ، اسهال و هپاتومگالی دردناک با زردی
اسیدوز لاکتیک: نقش اصلی را در مرگ ناشی از مالاریای شدید دارد
Superinfection باکتریایی با سپسیس
گانگرن محیطی قرینه

به علت ایجاد مقاومت پلاسمودیوم فالسیپاروم علیه بسیاری از دارو های آنتی مالاریا که شامل کلروکین، سولفادوکسین/پیریمتامین، مفلوکین، کینین و به تازگی دارو های گرفته شده از آرتمیسینین می شوند، درمان همیشه با دو داروی مختلف انجام می شود و اولویت اصلی دارویی به شدت بیماری بستگی دارد. در بیمارانی که به شکل حاد بدحال شده اند، بهتر است که درمان در بخش مراقبت های ویژه (ICU) با دارو های سریع الاثر داخل وریدی مانند کینیدین، کینین یا آرتسونات به همراه یک داروی ثانویه ( داکسی سایکلین یا کلیندامایسین) انجام گیرد.



بیمارانی که شرایط پایدار دارند و می‌توانند داروی خوراکی مصرف کنند، معمولاً یکی از این سه دست‌درمان را دریافت می‌کنند: atovaquone/ Proguanil، artemether/lumefantrine، و یا کینین به همراه داکسی‌سایکلین یا کلیندامایسین . پلاسمودیوم ویواکس شیوع بسیار بالایی از جمله در گذشته در آمریکای شمالی و اروپا دارد. این انگل فقط گلبول‌های قرمز جوان را درگیر می‌کند و در نتیجه آن پاراسایتمی خفیف تری می‌دهد (۱-۲٪). این ارگانسیم به گیرنده‌های دافی بر روی گلبول‌های قرمز نیاز دارد و بنابراین در بسیاری از مناطق پایین‌تر از صحرای بزرگ آفریقا و ماداگاسکار ناشایع‌اند. هیپنوزوئیت‌های کبدی این امکان را به انگل می‌دهند تا در فصول سرد هم زنده بمانند. مقاومت دارویی به کلروکین در گینه نو و اندونزی گزارش شده است. بیماران در ابتدا با تب روزانه تظاهر می‌کنند و سپس دچار حملات ناگهانی تب، هر ۴۸ ساعت یکبار می‌شوند (تب خفیف سه روز در میان). پارگی طحال یک عارضه ناشایع است. پلاسمودیوم اووال باعث مالاریایی می‌شود که از نظر بالینی قابل افتراق با پلاسمودیوم ویواکس نیست و همچنین دارای عود‌های دیررس در پی دوباره فعال شدن هیپنوزوئیت‌ها است. بیشتر در غرب آفریقا شایع است. پلاسمودیوم مالاریه یک گونه کوچک است که به علت آن که فقط گلبول‌های قرمز پیر را درگیر می‌کند و پاراسایتمی خفیفی می‌دهد، باعث مالاریای مزمن و خفیف می‌شود. این ارگانسیم می‌تواند در پی ایجاد کمپلکس‌های ایمنی مزمن، باعث سندروم نفروتیک شود. P.knowlesi در میمون‌های دم بلند، دم خوک و خرچنگ‌خوار که در بسیاری از نواحی جنوب شرقی آسیا از میانمار تا تیمور وجود دارند، باعث مالاریا می‌شود. می‌تواند باعث بیماری مالاریای مسری بین انسانی در مالزی (مخصوصاً در بورنئو) شود، همچنین کیس‌هایی در نواحی دیگر گزارش شده‌اند (تایلند، میانمار، سنگاپور و فیلیپین). اسمیرهای خونی اشکال حلقه‌ای کوچک (مانند پلاسمودیوم فالسیپاروم) و ربان‌شکل (مانند پلاسمودیوم مالاریه که می‌تواند با آن اشتباه شود). این ارگانسیم می‌تواند باعث مرگ بیشتری نسبت به مالاریا‌های غیر فالسیپارومی شود و کلروکین یک درمان موثر برای آن است.

### نکات کلیدی

- اسمیرهای پلاسمودیوم فالسیپاروم فقط اشکال حلقه‌ای جوان را نشان می‌دهد و تروفوزوآیت‌های بالغ و شیزونت‌ها را نشان نمی‌دهد زیرا آن‌ها در جریان خون کوچک به دام افتاده‌اند.
- گامتوسیت‌های موزی شکل برای پلاسمودیوم فالسیپاروم پاتوگنومونیک‌اند اما در مسافرانی که به تازگی مبتلا شده‌اند، دیده نمی‌شوند؛ گامتوسیت‌ها به شکل دیررس ظاهر می‌شوند و به تنهایی در افراد بدون بیماری در مناطق اندمیک دیده می‌شوند.
- مالاریای عودکننده فقط در مورد پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم اووال رخ می‌دهد؛ اصطلاح "عود" در مالاریا معنای خاصی دارد: ظاهر شدن انگل‌ها در سطح خونی که از یک مرحله عفونت مخفی و خاموش در کبد منشا گرفته باشند که هیپنوزوئیت نامیده می‌شوند.
- عود مالاریا در ۵۰٪ افراد مبتلا به عفونت‌های پلاسمودیوم ویواکس یا پلاسمودیوم اووال، تا ۱ تا ۳ سال پس از وقوع عفونت، رخ می‌دهد.
- فقط پریماکین (۳۰ میلی‌گرم پایه روزانه به مدت ۱۴ روز) هیپنوزوئیت‌ها را می‌کشد، اما در افرادی که دچار کمبود G6PD هستند، احتمال بروز همولیز داخل عروقی شدید وجود دارد.
- پروفیلاکسی مناسب مالاریا در بیشتر نواحی اتوواکون/پروگوآنیل یا داکسی‌سایکلین روزانه است؛ پروفیلاکسی برای مالاریا به مدت یک هفته پس از بازگشت به منطقه غیر اندمیک با اتوواکون / پروگوآنیل و یا ۴ هفته با داکسی‌سایکلین یا مفلوکین باید انجام گیرد.