

Bilateral Nocardia Keratitis following Photorefractive Keratectomy

Feizi S, MD; Faramarzi A, MD; Javadi MA, MD*; Rezaie Kanavi M, MD; Yazdizadeh F, MD

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: ma_javadi@yahoo.com

Purpose: To report the clinical, confocal scan, and histopathologic features of bilateral Nocardia keratitis following photorefractive keratectomy (PRK).

Case report: A 23-year-old girl underwent simultaneous bilateral PRK for myopia. On the third postoperative day, dense central infiltrates mainly involving the anterior stroma were noticed in both eyes. Clinical and confocal scan features were consistent with a diagnosis of Nocardia keratitis and topical amikacin eye drops 2% were started. Empirical antibiotic therapy was converted into specific therapy after confirming the definite diagnosis by clinical features and confocal scan. Due to poor response to medical therapy, lamellar keratectomy was performed in both eyes which shortened the treatment course. Histopathologic examination confirmed the initial diagnosis.

Conclusion: Familiarity with the clinical and confocal scan features of Nocardia keratitis facilitates early diagnosis, proper management and hence a rapid clinical response.

Key Words: Confocal Scan, Photorefractive Keratectomy, Nocardia Keratitis

• Bina J Ophthalmol 2011; 16 (3): 274-278.

Received: 26 April 2010

Accepted: 6 December 2010

کراتیت نوکاردیایی دوطرفه متعاقب جراحی فتورفرکتیو کراتکتومی: گزارش یک مورد بیمار

دکتر سپهر فیضی^۱، دکتر امیر فرامرزی^۱، دکتر محمدعلی جوادی^۱، دکتر مژگان رضایی کنوی^۱، دکتر فروزان یزدی‌زاده^۲

هدف: گزارش تظاهرات بالینی، اسکن کانفوکال و آسیب‌شناسی کراتیت نوکاردیایی پس از جراحی فتورفرکتیو کراتکتومی (PRK).

معرفی بیمار: دختر ۲۳ ساله سه روز بعد از عمل جراحی PRK دوطرفه جهت اصلاح نزدیک‌بینی، با ارتشاح مرکزی متراکم در بخش عمده استرومای قدامی هر دو چشم مراجعه نمود. تظاهرات بالینی و کانفوکال بیمار با تشخیص کراتیت نوکاردیایی مطابقت داشت. جهت درمان قطره چشمی آمیکاسین ۲ درصد تجویز شد. به علت پاسخ ضعیف، بیمار مورد کراتکتومی لاملار در هر دو چشم قرار گرفت که سبب کوتاه شدن دوره درمان گردید. در بررسی‌های بافت‌شناسی بر روی نمونه قرنیه ارسالی تشخیص اولیه (نوکاردیا) تایید شد.

نتیجه‌گیری: آشنا بودن با تظاهرات بالینی و کانفوکال کراتیت نوکاردیایی موجب تشخیص به موقع و تجویز درمان اختصاصی و در نتیجه پاسخ بالینی قابل قبول می‌گردد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۰؛ دوره ۱۶، شماره ۳: ۲۷۴-۲۷۸.

• پاسخ‌گو: دکتر محمدعلی جوادی (e-mail: ma_javadi@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۶ اردیبهشت ۱۳۸۹

تایید مقاله: ۱۵ آذر ۱۳۸۹

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی

۲- استاد- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی

۳- فلوشیپ قرنیه- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

کراتیت عفونی بر اثر عوامل باکتریایی، ویروسی، قارچی و آکانتوموایی، یک عارضه خطرناک جراحی انکساری قرنیه می‌باشد. بیش‌تر عفونت‌ها به فلور طبیعی پلک، مزه و ملتحمه شامل گونه‌های استرپتوکوکی و استافیلوکوکی مربوط است^۱، با این وجود علل ناشایع دیگر مانند باکتری‌های غیرمعمول و گونه‌های نوکاردیا نیز موجب این عارضه می‌گردند^{۲-۴}. عوامل خطر کراتیت عفونی پس از جراحی انکساری قرنیه شامل در معرض هوا قرار گرفتن استرومای قرنیه، عدم ضدعفونی کامل محیط جراحی و یا وسایل عمل، استفاده طولانی مدت از عدسی‌های تماسی نرم پانسمانی و مصرف استروئید موضعی می‌باشد.

این گزارش به توصیف یک بیمار مبتلا به کراتیت نوکاردیایی دوطرفه پس از عمل PRK می‌پردازد. تشخیص صحیح براساس تظاهرات بالینی و اسکن کانفوکال، منجر به شروع درمان مناسب و کسب پاسخ بالینی قابل قبول گردید.

معرفی بیمار

بیمار دختر ۲۳ ساله سالم با تشخیص زخم قرنیه هر دو چشم که طی ۳ روز بعد از عمل PRK هم‌زمان دو چشم رخ داده بود، به درمانگاه قرنیه بیمارستان لبافی‌نژاد ارجاع گردید. براساس گزارش جراح، عیب انکساری قبل از عمل در چشم راست ۱/۷۵×۶۵-۱/۵- و در چشم چپ ۰/۵×۸۵-۲/۲۵- و دید اصلاح‌شده در دو چشم معادل ۲۰/۲۰ بود.

هیچ‌گونه عامل مستعدکننده چشمی یا عمومی و یا ضعف سیستم ایمنی در بیمار وجود نداشت و عمل جراحی بدون عارضه انجام و حین جراحی اپی‌تلیوم قرنیه به صورت مکانیکی با استفاده از اسپاچولای hockey برداشته شده بود. در این بیمار بعد از لیزر ابلیشن (ablation)، میتومايسين C استفاده نشده بود. پس از تعبیه

عدسی تماسی پانسمانی نرم (Omniflex, Hydron, UK)، قطره کلرامفنیکل و بتامتازون ۰/۱ درصد، اشک مصنوعی و دیکلوفناک هر ۶ ساعت برای بیمار تجویز شده بود.

در سومین روز بعد از عمل، بیمار با شکایت کاهش دید، قرمزی و فتوفوبیای هر دو چشم به جراح مراجعه نمود و با تشخیص کراتیت باکتریایی، عدسی‌های تماسی به سرعت برداشته و قطره سیپروفلوکساسین ۰/۵ درصد و نیز وانکومايسين mg/dl ۵۰ هر ۳۰ دقیقه شروع شده بود. به علت عدم پاسخ کافی به درمان‌های فوق، بیمار در روز هشتم بعد از عمل به این مرکز ارجاع گردید.

در زمان مراجعه، دید بیمار در هر دو چشم در حد درک حرکات دست (HM) و در معاینه ظاهری، ادم شدید پلک و پرخونی ملتحمه در هر دو چشم مشخص بود. در معاینه با اسلیت‌لمپ، زخم قرنیه به طول ۳×۴/۵ میلی‌متر در چشم راست و ۳×۵/۰ میلی‌متر در چشم چپ با ارتشاح متراکم استرومای قدامی و نواحی نکروز (melting) در هر دو چشم مشاهده شد (تصویر ۱). ارتشاح سطحی متعدد سفید-زرد با اشکال گرد سرسوزنی و طرح دسته گل (wreath pattern) در حاشیه ضایعه اصلی در هر دو چشم دیده شد (تصویر ۱). هم‌چنین، ادم استرومای، چین‌های غشای دسمه، رسوبات قرنی‌های (KP: keratic preceptate) منتشر و واکنش اتاق قدامی در حد متوسط وجود داشت. براساس طرح درگیری قرنیه و براساس تجربه قبلی ما، تشخیص کراتیت نوکاردیایی مطرح و قطره چشمی آمیکاسین ۲ درصد هر ۳۰ دقیقه تجویز و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها متوقف شد. نمونه اسمیر و کشت از هر دو چشم با استفاده از تیغ بیستوری ۱۵ جهت تهیه کشت و اسمیر ارسال گردید. در نمونه تهیه شده پس از ۲۰ روز هیچ‌گونه عامل میکروبی رشد نکرد.



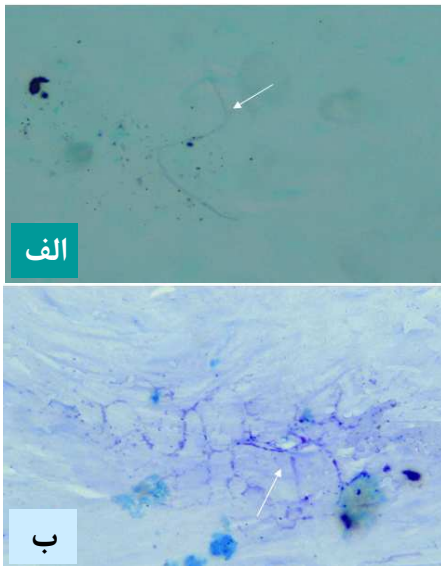
ب



الف

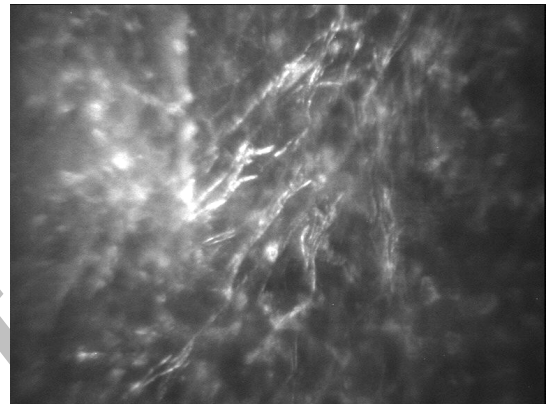
تصویر ۱- زخم قرنیه با نمای حلقه گل (wreath like) با حاشیه پر مانند که در استرومای قدامی و در مرکز قرنیه هر دو چشم مشاهده می‌گردد؛ (الف) چشم راست، (ب) چشم چپ

را مشخص نمود. در رنگ آمیزی Gram-Twort، تجمعات کوچکی از فیلامنت‌های گرم مثبت در نواحی نکروتیک مشاهده شد (تصویر ۳ الف). این تجمعات در رنگ‌آمیزی زیل- نلسون تغییر یافته به صورت اسیدفاست مشاهده شد (تصویر ۳ ب).



تصویر ۳- (الف) فیلامنت‌های گرم مثبت در استروما (رنگ آمیزی Gram-Twort با بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰)، (ب) فیلامنت‌های اسیدفاست نوکاردیسا (رنگ‌آمیزی زیل نلسون تغییر یافته با بزرگ‌نمایی ۱۰۰۰×)

در بررسی میکروسکوپی توسط اسکن کانفوکال^۳ (ایتالیا، Nidek technologies Vigonza) که در روز دهم بعد از عمل انجام شد در هر دو چشم یک ناحیه با بازتاب شدید (هیپررفرکتیو) شامل سلول‌های التهابی در استرومای قدامی و میانی و در مجاورت آن، شاخه‌های منحنی ظریف و نازک به طول ۹/۰۲۲ m و طول پهنای ۱/۵۲۲ m دیده شد که تشخیص بالینی نوکاردیسا را تایید نمود (تصویر ۲).



تصویر ۲- نمای اسکن کانفوکال: ناحیه هیپررفرکتیو شدید شامل سلول‌های التهابی در استرومای قدامی و میانی و در مجاورت آن شاخه‌های منحنی ظریف و نازک به طول ۹/۰۲۲ m و پهنای ۱/۵۲۲ m مشاهده می‌شود.

شش روز پس از تشخیص عامل عفونی، به علت عدم پاسخ مناسب به درمان، کراتکتومی لاملار در هر دو چشم صورت پذیرفت. استرومای درگیر تا حد ممکن برداشته شد (debulking) و نمونه‌های حاصله جهت بررسی آسیب‌شناسی ارسال گردید. روز بعد از debulking، بهبودی قابل ملاحظه و کاهش قابل توجه ارتشاح استروما و بهبود کامل نقص اپی‌تلیالی هر دو چشم مشاهده شد. دفعات تجویز موضعی آمیکاسین به هر ۳ ساعت تقلیل یافت و بیمار مرخص شد. در آخرین معاینات پی‌گیری بیمار که ۲ ماه بعد از لاملار کراتکتومی انجام شد، دید بیمار به ۱/۱۰ در چشم راست و شمارش انگشتان ۲ m در چشم چپ رسیده بود و در معاینه با اسلیت‌لمپ، اسکار فاقد عروق در مرکز قرنیه بدون هیچ‌گونه نقص اپی‌تلیالی یا ارتشاح فعال در هر دو چشم دیده شد.

نتایج آسیب‌شناسی

بررسی میکروسکوپی بافت نکروتیک استروما، نواحی نکروز داخل استرومایی با ارتشاح سلول‌های التهابی حاد و مزمن منتشر

بحث

گونه‌های مختلف نوکاردیسا، باسیل‌های رشته‌ای هوازی شاخه‌ای و دانه‌ای (beaded) با رنگ‌آمیزی گرم متغیر و اغلب اسیدفاست مثبت می‌باشند. این گونه‌ها سبب طیف وسیعی از بیماری‌ها می‌شوند و حساسیت دارویی متفاوتی دارند. آسیب چشم، عامل خطرزای معمول برای کراتیت نوکاردیایی به ویژه حین فعالیت‌هایی نظیر باغبانی و کشاورزی^۷، جراحی انکساری قرنیه^{۳-۴} و استفاده از استروییدها و عدسی تماسی محسوب می‌گردد. در بیمار معرفی شده، عدم رعایت کامل اصول ضدعفونی در حین عمل مانند استفاده از دستکش استریل یک بار مصرف به احتمال زیاد عامل انتقال عفونت بوده است. عفونت معمولاً سیر بالینی طولانی دارد و تظاهر آن اغلب به صورت درد، فوتوفوبیا و بلغارواسپاسم می‌باشد. ممکن است شدت عوارض با یافته‌های بالینی تناسب نداشته باشد.

در معاینات بیومیکروسکوپی توسط اسلیت‌لمپ، کراتیت ممکن

آنتی‌بیوتیکی تا مداخلات جراحی از قبیل debulking، لاملار کراتکتومی درمانی، پیوند قرنیه و فلپ کونژ متفاوت است. در مطالعه Lalitha و همکاران^۹، بیماران مبتلا به کراتیت نوکاردیایی که طی ۱۵ روز از شروع عفونت تحت درمان قرار گرفتند بیش‌ترین میزان بهبودی را نشان داده و بیش‌تر به آنتی‌بیوتیک موضعی پاسخ دادند. هرگونه تاخیر در شروع درمان مناسب، می‌تواند منجر به عوارض شدید شامل نازکی پیش‌رونده و در نهایت سوراخی قرنیه، اندوفتالمیت و گسترش عفونت به اسکلرای مجاور شود. گونه‌های مختلف نوکاردیا، حساسیت آنتی‌بیوتیکی متفاوتی دارند. اغلب آن‌ها به سولفونامیدها مانند سولفامتوکسازول به تنهایی یا در ترکیب با تریمتروپین، داکسی‌سیکلین و آمیکاسین حساس هستند. به علت حداقل غلظت مهاری پایین، آمیکاسین به عنوان درمان انتخابی کراتیت نوکاردیایی مطرح می‌باشد، گرچه یک مورد کراتیت نوکاردیایی مقاوم به این آنتی‌بیوتیک نیز گزارش شده است.^{۱۳}

در بیمار معرفی شده آنتی‌بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین و ونکومایسین، جهت درمان تجربی (empiric) پیش از دریافت نتیجه اسمیر و کشت، گزینه مناسبی نبودند. متأسفانه بیمار به مدت ۸ روز تحت درمان با داروی اشتباه قرار گرفته بود که علت آن عدم تشخیص صحیح عفونت نوکاردیایی توسط جراح می‌باشد. در صورتی که بیمار از همان ابتدا تحت درمان تجربی مناسب مانند یک آمینوگلیکوزید به همراه سفازولین تقویت شده قرار می‌گرفت، احتمالاً نتیجه درمانی بهتری حاصل می‌شد. پس از ارجاع بیمار، تشخیص بر اساس تظاهر بالینی صورت گرفت و سپس توسط یافته‌های کانفوکال تایید گردید. لاملار کراتکتومی، به منظور برداشتن نواحی عفونی و تسهیل نفوذ دارو به استرومای قرنیه که در زمان تظاهر بیماری به شدت درگیر بود، صورت گرفت. این مداخله جراحی سیر بیماری را بهبود بخشید و نیاز به پیوند قرنیه تکنیک را که در این بیماران از پیش‌آگهی مطلوبی برخوردار نیست، برطرف نمود.

نتیجه‌گیری

معاینه بالینی دقیق و استفاده هم‌زمان از اسکن کانفوکال می‌تواند به تشخیص به موقع کراتیت نوکاردیایی که یک عفونت نادر و پرعارضه می‌باشد، منجر گردد.

است با ارتشاح تکه‌ای (patchy) تظاهر نماید که اغلب استرومای قدامی و اپی‌تلیوم پوشاننده آن و بافت‌های ساب‌اپی‌تلیال را درگیر می‌کند و مشابه کراتیت‌های ناشی از قارچ یا مایکوباکتری‌های غیر معمول است. هم‌چنین این ارتشاح ممکن است در قسمت حواشی با تراوش سطحی سرسوزنی گرد به رنگ زرد-سفید و یا به صورت حلقه نمای گل تظاهر نمایند که مورد آخر علامت مشخصه (پاتوگنومونیک) کراتیت نوکاردیایی می‌باشد.^۸ این نما معمولاً طی ۱۵ روز پس از شروع علائم ایجاد می‌شود و پس از این دوره، ضایعات به هم پیوسته و تابلویی مشابه کراتیت مایکوتیک یا کراتیت ناشی از مایکو باکتری‌های غیرمعمول را ایجاد نماید.^۹

میکروسکوپ کانفوکال (in vivo confocal microscopy) به منظور بررسی ساختمان سلولی قرنیه طبیعی و غیرطبیعی، تصاویر واقعی با رزولوشن $10\mu\text{m}$ را فراهم می‌نماید. در میان کراتیت‌های عفونی، کراتیت قارچی (رشته‌ای، مخمر) و کراتیت آکانتاموبایی با این فن‌آوری قابل تشخیص می‌باشند. در حال حاضر، تشخیص کراتیت باکتریال به وسیله میکروسکوپ کانفوکال مشکل است. تنها استثنا، گونه‌های مختلف نورکادیا بوده که باکتری‌های رشته‌ای با اندازه و ساختمان مشخص می‌باشند و نمای منحصر به فردی را در کانفواسکن ایجاد می‌نمایند. Vaddavalli و همکاران^{۱۱}، با انجام کانفوکال میکروسکوپی در موارد ثابت شده کراتیت ناشی از نوکاردیای آسترویدی، ساختمان‌های رشته‌ای کوتاه و نازک (کم‌تر از $1\mu\text{m}$) حاوی دانه و شاخه‌هایی با گوشه راست را گزارش نمودند. به نظر می‌رسد این ساختمان‌ها، که در لبه ارتشاح و در مقابل یک زمینه تاریک بهتر دیده می‌شوند به یکدیگر چسبیده باشند.

در گزارش قبلی^۲ و فعلی از مرکز ما، تظاهر کانفوکال کراتیت نوکاردیایی اندکی متفاوت از نتایج Vaddavalli و همکارانش^{۱۱} می‌باشد. ما در میکروسکوپ کانفوکال ساختمان‌های رشته‌ای و استوانه‌ای با بازتاب بالا (هیپرفلکتیو) با طول حدود $9\mu\text{m}$ و پهنای $1/5\mu\text{m}$ را مشاهده کردیم و رشته‌های حاوی دانه و شاخه نداشتیم. ممکن است گونه‌های متفاوت این ارگانیسیم، تظاهرات کانفوکال متفاوت داشته باشند. با این وجود امکان بررسی الگوهای کانفوکال در گونه‌های مختلف در این مطالعه وجود نداشت، زیرا به علت استفاده قبلی از آنتی‌بیوتیک، در کشت‌های به دست آمده از بیمار هیچ‌گونه ارگانیسیمی رشد نکرد.

درمان عفونت نوکاردیایی، با توجه به مرحله بیماری از درمان

منابع

1. Donnenfeld ED, O'Brien TP, Solomon R, Perry HD, Speaker MG, Wittppenn J. Infectious keratitis after photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 2003;110:743-747.
2. Chandra NS, Torres MF, Winthrop KL, Bruckner DA, Heidemann DG, Calvet HM, et al. Cluster of Mycobacterium chelonae keratitis cases following laser in_situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001;132:819-830.
3. Javadi MA, Kanavi MR, Zarei S, Mirbabaei F, Jamali H, Shoja M, et al. Outbreak of Nocardia keratitis after photorefractive keratectomy: clinical, microbiological, histopathological, and confocal scan study. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:393-398.
4. Garg P, Sharma S, Vemuganti GK, Ramamurthy B. A cluster of Nocardia keratitis after LASIK. *J Refract Surg* 2007;23:309-312.
5. Feizi S, Jadidi K, Naderi M, Shahverdi S. Corneal interface contamination during laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1734-1737.
6. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:259-282.
7. Sridhar MS, Sharma S, Reddy MK, Mruthyunjay P, Rao GN. Clinicomicrobiological review of Nocardia keratitis. *Cornea* 1998;17:17-22.
8. Lalitha P. Nocardia keratitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:318-323.
9. Lalitha P, Tiwari M, Prajna NV, Gilpin C, Prakash K, Srinivasan M. Nocardia keratitis: species, drug sensitivities, and clinical correlation. *Cornea* 2007;26:255-259.
10. Kanavi MR, Javadi M, Yazdani S, Mirdehghanm S. Sensitivity and specificity of confocal scan in the diagnosis of infectious keratitis. *Cornea* 2007;26:782-786.
11. Vaddayalli PK, Garg P, Sharma S, Thomas R, Rao GN. Confocal microscopy for Nocardia keratitis. *Ophthalmology* 2006; 113:1645-1650.
12. Sridhar MS, Gopinathan U, Garg P, Sharma S, Rao GN. Ocular nocardia infections with special emphasis on the cornea. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:361-378.
13. Pandya VB, Petsoglou C. Nocardia transvalensis resistant to amikacin: an unusual cause of microbial keratitis. *Cornea* 2008; 27:1082-1085.

Archive of SID