

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

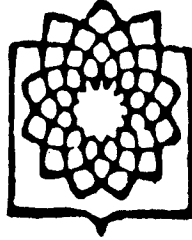
In the Name of God the Compassionate, the Merciful

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۹۲۵.۲

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دانشکده پزشکی



پایان نامه:

جهت دریافت درجه دکترا ی تخصصی داخلی

موضوع:

گزارش یک مورد نادر جالب موکورما یکوزیسی در بیمار مبتلا به کتواسیدوز دوزیدیا بتی

پراهنمایی:

استادارجمندجناب آقای دکتر آزادگان

نگارش:

دکترنا مرکرا

۱۳۸۵ / ۱۰ / ۱۷

دکترنا مرکرا
فصل دوم

شماره پایان نامه: ۳۹۶۱

سال تحصیلی: ۷۱ - ۱۳۷۰

۹۶۵۰۳

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر آزادگان که در
تهیه و نگارش این پایان نامه از کمکها و راهنماییهای
ارزنده ایشان بهره‌مند گشته‌ام . .

تقدیم به :

پدر بزرگوارم که برایم زحمات فراوان متحمل
شده و به من درس زندگی آموخت . و مادر عزیزم
که همواره مشوقم در تحصیل و کسب مدارج عالی
بود و در سختیها و شدا ندبه من درس استقامت
آموخت . .

تقدیم به :

همسرگرامی ام که سختیها و کمبودهای دوران
دانشجویی ام را تحمل نمود و در فرازونشیب
زندگی همواره همدم و مونس جا نم بود.

تقدیم به :

فرزندان دلبندم مهدی و هدیه که نور دیده
و میوه دل و ثمره جانم هستند.

چکیده:

موکوسوما یکوزیس، یک عفونت قارچی حا دو فرصت طلب است که توسط قارچهای رده موکورال در افراد دارای زمینه های مساعدکننده بروز نموده، و بدون درمان اغلب در عرض چند روز پیشرفت نموده و منجر به مرگ بیمار میشود. بر حسب بیماری زمینه ای و ارگان مبتلا ای بیمار به اشکال مختلفی میتواند بروز کند. شایعترین شکل تظاهرات بیماری بصورت رینوسربرال (بینی مغزی) میباشد که نیمی از تمام موارد تشخیص داده شده این بیماری را دربر گرفته، و در بیش از ۷۵ درصد موارد در افراد مبتلا به کتواسیدوز دیابتی روی میدهد.

علائم اولیه بیماری عبارتند از: گرفتگی بینی، ترشح خون آلوده بینی، تورم صورت و در صورتی که کاسه چشم، در صورت عدم تشخیص و درمان بموقع، بیماری در عرض چند روز بسرعت پیشرفت نموده و باعث تخریب نسوج نرم و استخوان، فلج اعصاب جمجمه ای، گرفتاری مغز و در نهایت مرگ بیمار میشود.

بعنوان یک قاعده، در هر بیمار مبتلا به کتواسیدوز دیابتی در صورتیکه پس از گذشت ۲۴ تا ۴۸ ساعت از شروع درمان مناسب و برطرف شدن ناهنجاریهای متابولیک، اختلال سطح هوشیاری باقی بماند و یا علائم ذکر شده در فوق بروز نماید، باید قویاً " به بروز موکور - ما یکوزیس رینوسربرال در بیمار مشکوک شده، اقدامات تشخیصی مناسب در اسرع وقت برای بیمار بعمل آید، و در صورت دلالت علائم کلینیکال و و خیم بودن حال بیمار، درمان با آمفوتریسین B برای بیمار شروع شود.

ب

درمان ماکورما یکوزیس رینوسربرال یک درمان طبی - جراحی است، و اغلب دبریدمان جراحی مکرر به همراه درمان طبی مورد نیاز خواهد بود. پیش‌آگهی این بیماران به پیش‌آگهی بیماری زمینهای بستگی داشته و در بیمارانیکه در زمینه کتواسیدوز دیابتی دچار ماکورما یکوزیس رینوسربرال میشوند شانس زنده ماندن ۶۰٪ میباشد. مرگ و میر کلی ناشی از این بیماری در حدود ۵۰٪ میباشد.

در بیمار معرفی شده، نامبرده برای اولین بار با یکی از عوارض حاد دیابت (کتواسیدوز دیابتی) به بیمارستان مراجعه نمود و دیابتش تشخیص داده میشود، و در ضمن درمان دچار یکی از عوارض نادر کتواسیدوز دیابتی (ماکورما یکوزیس رینوسربرال) گردیده که با تشخیص بموقع و جایگزینی درمان مناسب با A مفو ترپسین B و فلو سیتوزین و دبریدمان جراحی از این بیماری مهلک نجات می یابد.

ABSTRACT

Mucormycosis is an acute opportunistic fungal infection , which occurs in individuals with predisposing conditions, due to fungi of mucorale order. Without treatment, it often rapidly progresses in few days, and results in the death of the patient.

According to predisposing disease and the involved organ , mucormycosis can be presented in different forms. The most common form of presentation is rhinocerebral mucormycosis , which includes more than half of the total diagnosed cases, and in more than 75% of cases occurs in patients with diabetic ketoacidosis.

The early presenting symptoms include: Nasal stuffiness , Nasal bloody discharge, facial swelling, and facial or orbital pain. If not diagnosed in time, and an appropriate treatment not instituted accordingly, the disease will rapidly progresses in few days, causing bone and soft tissue destruction, cranial nerve palsy, brain involvement ,and ultimately death.

As a rule, in any patient with diabetic ketoacidosis, if mental status changes are persisted beyond the usual 24-48 hr, or in case the above mentioned symptoms appear, despite the institution of appropriate treatment and resolution of metabolic derangements, the rhinocerebral mucormycosis must be strongly suspected, and appropriate diagnostic procedures must be applied

as soon as possible. More over in the face of suggestive clinical picture, and critical patient condition, treatment with amphotericin B must be began as soon as possible.

Therapy of rhinocerebral mucormycosis is a medicosurgical treatment, and frequent surgical debridement, in association with medical therapy is often needed.

Prognosis of these patients depends on the prognosis of predisposing disease, and in patients with diabetic ketoacidosis complicated by rhinocerebral mucormycosis, the survival rate is about 60%. The overall mortality rate is about 50%.

In the reported case, the patient concerned referred to the hospital for the first time, due to the occurrence of an acute complication of diabetes mellitus (diabetic ketoacidosis) and it was at this stage when his diabetes was actually diagnosed, meantime, during treatment, the patient was faced with the occurrence of one of the rare complication of diabetic ketoacidosis (rhinocerebral mucormycosis), which with in time diagnosis and institution of appropriate treatment with amphotericin B plus flucytosine and surgical debridement the infection was cured and the patient relieved from a fatal disease.

سپاسگزارى :

اکنون که دوران دستیاری ام را به پایان رسانیده و در رشته تخصصی داخلی مشغول خدمت خواهم شد، جا دارد که از زحمات و مساعی تمامی اساتید ارجمند و گرانمایه‌ای که در طول دوران دستیاری، و نیز کارورزی و دانشجویی در محضر آنان تلمذ نموده و حظ علمی و معنوی برده‌ام، تشکر و قدردانی نمایم، و بویژه از استاد ارجمند جناب آقای دکتر آزادگان که با راهنمایی‌های خردمندانه ایشان این پایان نامه را به پایان برده‌ام کمال تشکر و امتنان را داشته و موفقیت روزافزون ایشان را از درگاه ایزدمنان خواستارم .

" فهرست مطالب "

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۳	دیا بت قندی
۵	کتوا سیدو زدیا بتی
۱۹	موکورما یکوزیس
۲۰	ا تیولوژی
۲۲	ا پیدمیولوژی
۲۳	پا توژنز
۲۷	پا تولوژی
۲۸	تظا هرات با لینی
۲۹	موکورما یکوزیس رینوسربرال (بینی - مغزی)
۳۳	موکورما یکوزیس ریوی
۳۴	موکورما یکوزیس پوستی
۳۶	موکورما یکوزیس گوارشی
۳۶	موکورما یکوزیس دستگا ه عصبی مرکزی
۳۷	اشکال متفرقه
۳۸	تشخیص
۴۰	تشخیص افتراقی
۴۱	درمان
۴۴	پیش آکھی
۴۷	معرفی بیمار
۵۶	منابع و مآخذ

دیا بت یک بیماری مولتی سیستمیک است که در نتیجه اختلال در تولید انسولین و یا عملکرد آن در بافتها ایجاد میشود. یافته مشخص پاراکلینیک آن، هیپرگلیسمی ناشناخته و پس از صرف غذا میباشد. اما دامنه اختلالات مربوط به دیا بت به همین جا ختم نمیشود بلکه بواسطه گرفتاری عروق بزرگ و کوچک در این بیماری، اکثر ارگانهای بدن در دراز مدت دچار آسیب غیرقابل برگشت ناشی از آن و نارسایی عضوی خواهند شد. مرگ و میر ناشی از عوارض حاد دیا بت همه ساله عده زیادی از مبتلایان را به کام خود میبرد و معلولیت و ناتوانی ناشی از عوارض دراز مدت دیا بت موجب زکار افتادگی، وابستگی به اطرافیان و جامعه، واکنشهای نامطلوب روانی، و بالاخره زیانهای اقتصادی فراوان به جامعه میشود. شیوع دیا بت در جوامع مختلف بین ۱ تا ۲٪ تخمین زده میشود، و تصور میشود که شیوع آن در کشور ما نیز در همین حدود باشد. اگر جمعیت کشور ما را در حدود ۵۰ میلیون نفر فرض کنیم، چیزی در حدود ۵۰۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰۰ در کشور ما از ابتلای دیا بت رنج میبرند و در صورتیکه امکانات تشخیصی - درمانی و آموزشی بخوبی برای این عده بکار گرفته شوند، زهروز بسیاری از عوارض ناخواسته و معلولیتهای زودرس میتوان جلوگیری نمود.

تشخیص دیا بت هنگامی که بیماری باتریا دپرنوشی، پرادراری و پرخوری مراجعه نماید کارچندان مشکلی نیست، بلکه مشکل هنگامی بروز میکند که بیماری با دیا بت تشخیص داده نشده، برای اولین بار با عوارض حاد و یا مزمن بیماری به نزد ما مراجعه نماید. در موارد حاد

در صورتیکه بیمار بموقع تشخیص داده شده و درمان مناسب انجام شود، بیمار میتواند با مصرف روزانه انسولین و پاداروهای آنتی بیوتیک، خوراکی به زندگی عادی خود ادامه دهد. در موارد بروز عوارض مزمن، متاسفانه کارچندانی در جهت بازگرداندن عملکرد اعضاء مبتلانیستوان کرد و تنها میتوان روند عارضه را با درمان های مناسب کند نمود.

در این پایان نامه، بیماری که مورد بحث قرار میگیرد آقای هجده ساله ای است که با حالت اغما به اورژانس بیمارستان آورده میشود، و پس از بررسیهای لازم با تشخیص کتواسیدوز دیابتی در بخش بستری و تحت درمان قرار میگیرد. در سوابق که با بستگان بیمار بعمل می آید، معلوم میشود که بیمار را زده هفته قبل علائمی دال بر بروز دیابتت از قبیل پرنوشی، پرادراری و پرخوری داشته و متاسفانه نادیده انگاشته شده.

مورد دیگری که انگیزه انتخاب این بیماری برای موضوع پایان نامه بود، بروز یکی از عوارض نادر کتواسیدوز دیابتی در بیمار مذکور، و تشخیص بموقع و درمان سریع و مناسب آن در این بیمار میباشد. با توجه به مرگ و میر بالای این بیماری در این افراد حتی در بهترین مراکز دنیا، جایی خوشوقتی است که این بیمار با بهره گیری از درمانهای طبی و جراحی مناسب از این بیماری مهلک جان سالم بدر برده است.

این پایان نامه تلاشی است در جهت شناخت هر چه بیشتر ما هیئت این بیماری خطرناک و چگونگی تشخیص بموقع و درمان مناسب آن در بیمارانی با زمینه مساعد، که امیاد است مورد استفاد همکاران گرامی و ارجمند قرار گیرد.

مروری برکتب و نشریات : Review of Literature

دیا بت قنندی :

دیا بت قنندی، شایعترین بیماری آندوکراین می باشد. تعیین میزان واقعی شیوع آن در توده مردم کاریست مشکل، زیرا معیارهای تشخیصی فرق میکند، ولی احتمالاً " بین ۱ تا ۲٪ می باشد. تقریباً " ^۱سبیماران مبتلا به دیا بت قنندی و وابسته به انسولین (تیپ ۱)، و سه چهارم آنها ^۴ مبتلا به نوع غیر وابسته به انسولین (تیپ ۲) می باشند. تشخیص دیا بت با یکی از دو معیار زیر داده میشود :

- ۱- غلظت گلوکز پلاسمای خون وریدی در حالت ناشنا، حداقل در دو نوبت جداگانه، مساوی یا بیشتر از ۱۴۰ میلیگرم در دسی لیتر باشد.
 - ۲- پس از خوردن ۷۵ گرم گلوکز، غلظت گلوکز پلاسمای خون وریدی در ساعت دوم، و حداقل در یک نمونه دیگر در عرض آن ۲ ساعت، معادل یا بیشتر از ۲۰۰ میلیگرم در دسی لیتر باشد.
- هرگاه مقدار گلوکز در ساعت دوم بین ۱۴۰ و ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر باشد و در یک نمونه دیگر در عرض آن ۲ ساعت مساوی یا بیشتر از ۲۰۰ میلیگرم در دسی لیتر باشد، تشخیص " اختلال در تحمل به گلوکز " مطرح میشود. ۷۵٪ این افراد هرگز دچار دیا بت قنندی آشکار نخواهند شد.

دیا بت بطور کلی به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم میشود و اغلب مراداً ز بیماری دیا بت قنندی، نوع اولیه آن می باشد، که خود به دو نوع وابسته به انسولین (تیپ ۱) و غیر وابسته به انسولین (تیپ ۲)

تقسیم میشود، و نوع اخیر خود شامل چند زیرگروه میباشد. بطور کلی، بیماران مبتلابه نوع وابسته به انسولین (تیپ ۱)، جوان و لاغر بوده و شروع دیاابت در آنها معمولاً ناگهانی و پرسروصدا میباشد. این بیماران بیشتر مستعد کتواسیدوز دیاابتی میشوند، و به انسولین خوبی پاسخ میدهند. برعکس، مبتلایان به نوع غیر وابسته به انسولین (تیپ ۲) افرادی چاق و مسن بوده، زمینه خانوادگی دیاابت را دارند، و شروع علائم در آنها تدریجی و بی سروصداست. این بیماران، معمولاً دچار کتواسیدوز نمیشوند و بیشتر مستعد ابتلا به اعصاب هیپراسمولار میباشد. این بیماران به انسولین نسبتاً غیرحساس بوده و داروهای سولفونیل اوره در آنها موثر میباشد.

تظاهرات بالینی دیاابت قندی آشکار در بیماران مختلف فشرق میکند. اکثر بیماران بخاطر علائم مربوط به هیپرگلیسمی (پرادراری پرنوشی، پرخوری) مراجعه میکنند، ولی اولین حادثه ممکن است اختلال متابولیک حاد باشد که به اغماء دیاابتی منتهی میشود. گاهی بیماران ممکن است با عوارض دیررس دیاابت (نوروپاتی، رتینوپاتی، نفروپاتی) مراجعه نمایند؛ آنکه از قبیل دیاابت آنان تشخیص داده شده باشد.

از بحث در مورد پاتوژنز درمان دیاابت و عوارض حاد و مزمن آن، که بسیار مفصل بوده و در این مختصر نمیگنجد خودداری ورزیده، و فقط در اینجا به بحث پیرامون یکی از عوارض حاد آن که در ارتباط با موضوع این پایان نامه میباشد میپردازیم:

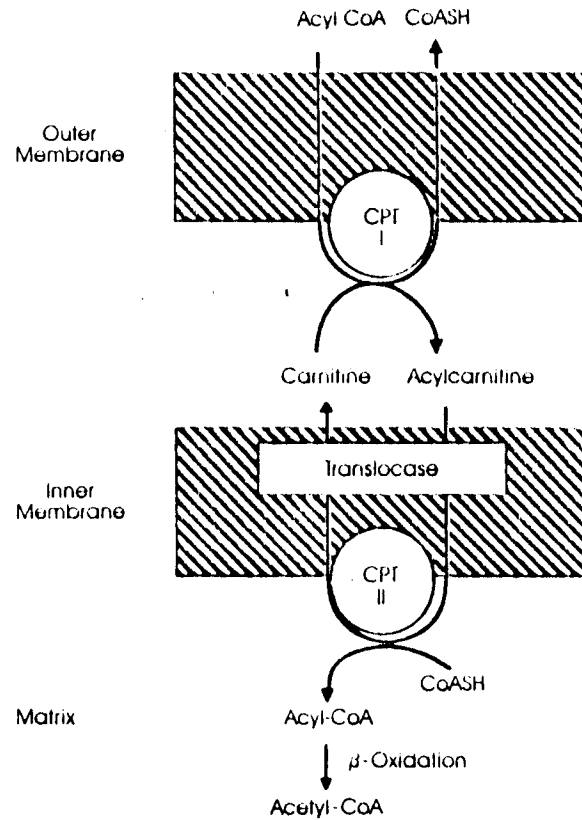
کتواسیدوز دیا بتی :

کتواسیدوز دیا بتی عارضه متابولیک حاد است که در بیماران دیا بتی وابسته به انسولین (نوع ۱) روی میدهد، و بیماران مبتلا به دیا بت نوع ۲ تقریباً " به آن مقاوم میباشند. برای آغاز آن ظاهراً " کمبود انسولین، توأم با افزایش نسبی یا مطلق غلظت گلوکاگن ضروری است. غالباً " علت آن قطع مصرف انسولین است، ولی ممکن است علیرغم ادامه مصرف انسولین، استرس های جسمانی (نظیر عفونت، جراحی) با روانی نیز باعث آن شود. در حالت اول، در اثر قطع انسولین، غلظت گلوکاگن افزایش می یابد. در حالیکه در استرس، محرکی که دخالت دارد، احتمالاً " آزاد شدن اپی نفرین و یا نوراپی نفرین است. اپی نفرین، علاوه بر تحریک ترشح گلوکاگن، به احتمال قوی آزاد شدن همان مقادیر اندک انسولین موجود در بعضی از افراد مبتلا به دیا بت وابسته به انسولین را نیز متوقف میکند و مانع انتقال گلوکز (ناشی از انسولین) به درون بافت های محیطی میگردد. این تغییرات هورمونی دارای اثرات متعددی است، که دو تای آن دارای نقش بحرانی است :

۱- باعث گلوکونئوژنز حداکثر میشوند، مصرف گلوکز در محیط مختل میکنند، از این راه هیپرگلیسمی شدیدی ایجاد میکنند. گلوکاگن، از طریق پائین آوردن سطح فروکتوز - ۲، ۶ - بی فسفات، گلوکو - نئوژن را تسهیل میکند، فروکتوز - ۲، ۶ - بی فسفات واسطه شیمیایی است که از طریق فعال کردن فسوفروکتوکیناز، گلیکولیز را تحریک میکند، و از طریق مهار کردن بی فسفاتاز فروکتوز، گلوکونئوژن را متوقف می نماید. با کاهش غلظت فروکتوز - ۲، ۶ - بی فسفات،

گلیکولیزرها روگلوکونئوژنزتحریمیشود . . هیپرگلیسمی حاصله، دیورزی اسمزی ایجاد میکند که به از دست رفتن آب از بدن و پیدایش دهیدراتاسیون منتهی میشود که از خصوصیات کتواسیدوز است.

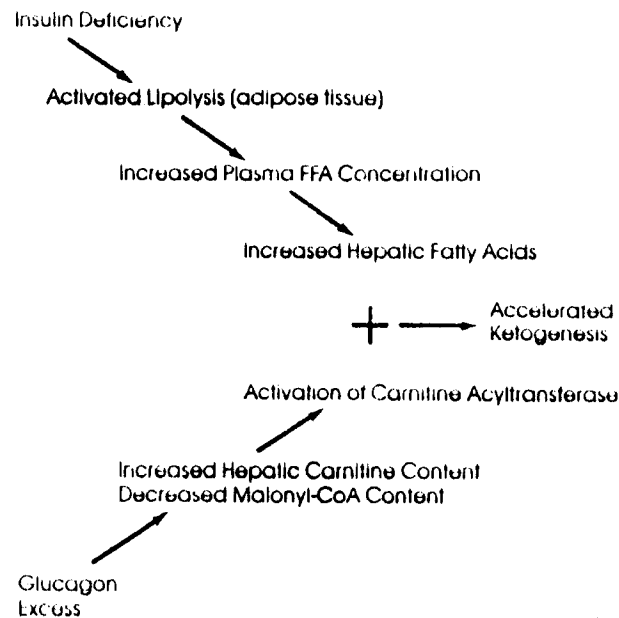
۲ - تغییرات هورمونی مذکور فرآیند تولید کتون را فعال میکنند، و از این طریق اسیدوز متابولیک پیدا میشود. برای آنکه کتوز روی دهد، باید هم در یافت چربی و هم در کبد تغییراتی پیدا شود. اسیدهای چرب آزاد ذخایر چربی بدن، ماده اولیه ایجاد اجسام کتونی را تشکیل میدهد. و برای آنکه تولید کتون، با سرعتی زیاد انجام بگیرد، سطح اسیدهای چرب آزاد در پلاسما باید افزایش یابد. اسیدهای چربی که به کبد میرسند دوباره استریفیه شده و به صورت تری گلیسرید کبدی ذخیره میشوند، یا به لیپوپروتئین های با تراکم خیلی کم تبدیل میگرددند، و به گردش خون بازگردانده میشوند، مگر آنکه دستگاه اکسیداتیو کبدی مربوط به اسیدهای چرب فعال شود. در حالیکه آزاد شدن اسیدچرب آزاد، مستقیماً " در اثر کمبود انسولین افزایش می یابد، افزایش اکسیداسیون اسیدچرب در کبد، عمدتاً " توسط گلوکاکون ایجاد میشود. این کار از طریق اثر دستگاه آنزیمی کARNITINE پالمیتوئیل ترانسفراز انجام میشود که مسئول انتقال اسیدهای چرب به داخل میتوکندری، در پی استری شدن آنها با کوآنزیم - A است. همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده، آنزیم کARNITINE پالمیتوئیل ترانسفراز ۱، fatty acyl Co-A- را به fatty acylcarni- تبدیل میکند. این ماده نیز توسط ترانس لوکاز، از غشاء داخل میتوکندری عبور میکند. برگشت این واکنش تحت تاثیر آنزیم کARNITINE پالمیتوئیل ترانسفراز ۲ در داخل میتوکندری انجام میگیرد. در مرحله پس از غذا



شکل شماره ۱

کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز -۱ بدون فعالیت است و در نتیجه، امکان رسیدن اسیدهای چرب دارای زنجیره دراز به آنزیمهای بتا-اکسیداسیون وجود ندارد تا اجسام کتون تولید شود. در خلال بی غذایی یا دردیابت کنترل نشده، این دستگاه فعال میشود. در چنین شرایطی، میزان تولید اجسام کتون در درجه اول تا بعضی زغلظت اسیدهای

چربی است که در دسترس ترانسفراز ۱ قرار می‌گیرد. گلوکاکن (یا تغییری در نسبت گلوکاکن به انسولین) این دستگاه انتقالی را از طریق فعال می‌کند: اول آنکه، گلوکاکن باعث سقوط سریع مقدار مالونیل کوآنزیم A کبد می‌شود. بدین ترتیب که از طریق کاهش فروکتوز-۲، ۶-بی فسفات، که در بالا ذکر شد، زنجیره واکنشهای زیر را مختل می‌کند: گلوکز - ۶ - فسفات - پیرووات - سیترا - استیل کوآنزیم A - مالونیل کوآنزیم A. مالونیل کوآنزیم A، که اولین ماده واسطه‌ای دخیل در سنتز اسیدهای چرب از گلوکز است، مها رکننده رقابتی کARNITIN پالمیتوئیل ترانسفراز ۱ می‌باشد، و - کاهش غلظت آن، این آنزیم را فعال می‌کند. دوم آنکه، گلوکاکن باعث افزایش غلظت کARNITIN کبد می‌شود که در اثر نباشته شدن آن، واکنش به سوی تولید fatty acylcarnitine منحرف می‌گردد. نمودار این رویدادها در شکل ۲ دیده می‌شود:



شکل شماره ۲

اگر غلظت اسیدهای چرب در پلازما زیاده باشد، جذب آنها توسط کبد آنقدر هست که هم راههای اکسیداتیو و هم راههای استری کردن را اشباع کند، نتیجه آن پیدایش کبد چرب، هیپرتری گلیسریدمی و همچنین کتواسیدوز است. افزایش تولید کتون ها توسط کبد، رویدادی اصلی در حالات کتوز می باشد. ولی در مواردیکه غلظت استو استات و بتا - هیدروکسی بوتیرات زیاد است، محدود شدن مصرف آنها در محیط نیز نقشی ایفا میکنند.

کتواسیدوز زنجیرهای لینی با بی اشتها بی، تهوع، استفراغ و - افزایش حجم ادرار را آغاز میگردد. ممکن است بیمار را زردشکم شکایت کند. اگر در این مرحله اقدام درمانی به عمل نیاید، اختلال هوشیاری یا اغماء فرا میرسد. معاینه در آغاز، معمولاً "تنفس کوسمول و نشانه های اتلاف حجم را نشان میدهد. بندرت اتلاف حجم ممکن است آنقدر شدید باشد که باعث کلاپس عروقی و توقف کار کلیه شود. در کتواسیدوز بدون عارضه، درجه حرارت طبیعی یا اندکی پایینتر از طبیعی است. تیب حاکی از وجود عفونت است. لوکوسیتوز که در بسیاری از موارد بسیار شدید است، یکی از نماهای خود کتواسیدوز است و ممکن است نشانه وجود عفونت نباشد. در چند مورد با دیدنکاتی را متذکر شد؛

اسیدوز متابولیک و شکاف آنیونی (آنیون گپ)، تقریباً بطور کامل مربوط به بالا رفتن سطح پلازما بی استو استات و بتا هیدروکسی بوتیرات است، گرچه سایر اسیدها هم (نظیر لاکتات، اسیدهای چرب آزاد، فسفات ها) در ایجاد آن دخالت دارند. علیرغم طبیعی یا بالاتر از طبیعی بودن غلظت پتاسیم سرم در ابتدای کار، پتاسیم کلی بدن به مقدار چند میلی مول کاهش یافته است. همچنین، علیرغم زدیست رفتن