

זיהום בעור במיקובקטריה אבצסוס (*Mycobacterium abscessus*) בחולת סוכרת בעקבות הזרקת אינסולין

תקציר:

התפתחות מורסות באתרי הזרקת אינסולין מיוחסת בדרך כלל לסטרפטוקוקוס פיוגני (*Streptococcus pyogenes*) או לסטפילוקוקוס זהוב (*Staphylococcus aureus*). במאמר הנוכחי מדווח על פרשת חולה שלקתה במורסות באזורים שבהם הוזרק אינסולין, ובבירור שעברה בודד מיקובקטריום אבצסוס (*Mycobacterium abscessus*) מהנגעים המזוהמים. בסקירת הספרות הרפואית באנגליה ניתן למצוא חמישה דיווחים בלבד של זיהוי זני מיקובקטריה, הגדלים בתקופת הדגרה קצרה יחסית, כגורמים לזיהום בעור או להתפתחות מורסות באתרי הזרקת אינסולין. ברוב החולים לא צלח ניסיון לזהות במדויק את מקור הזיהום. סביר להניח, כי חיטוי לקוי טרם הזרקת האינסולין או תכשיר האינסולין עצמו קשורים בהתפתחות סיבוכן כמדווח. זיהומי עור ורקמות רכות על ידי מיקובקטריה הגדלים בתקופת הדגרה קצרה יחסית אינם נדירים, בעיקר עקב דיכוי חיסוני או לאחר ניתוחים. העלאת המודעות לחיפוש זיהום מסוג זה עשויה לסייע באבחון מוקדם ובטיפול מתאים.

אלי בן שטרית¹
יונית וינר-זול²
עמוס ינון^{2,1}

האגף לרפואה פנימית¹
והיחידה למחלות זיהומיות²,
המרכז הרפואי שערי צדק, מסונף
לאוניברסיטה העברית, ירושלים

מילות מפתח:
:KEY WORDS

אינסולין; מורסה; מיק ובקטריה; זיהום בתת עור (תת עורי); סוכרת.
Insulin; Abscess; Mycobacteria; Subcutaneous infection; Diabetes mellitus

הקדמה

הזרקת אינסולין לתת עור קשורה לעיתים נדירות בסיבוכים לעור, כגון ליפואתרופיה, ליפו היפרטרופיה ותגובות אלרגיות [1]. התפתחות מורסה מקומית באתר הזרקת אינה שכיחה, אך מהווה סיבוכן משמעותי הנקשר לרוב במזהמים כסטאפילוקוקוס זהוב (*Staphylococcus aureus*) או סטרפטוקוקוס מקבוצה A (*Streptococcus pyogenes*). בעשור האחרון התפרסמו מספר דיווחים בספרות הרפואית על זיהומים בעור באזורים בגוף שהוזרק בהם אינסולין, הקשורים בזני מיקובקטריה הגדלים בתקופת הדגרה קצרה יחסית (*Rapidly growing species*).

במאמר הנוכחי מדווח על פרשת חולה שלקתה במורסות באזורים בגוף שהוזרק בהם אינסולין, והחידק מיקובקטריה אבצסוס בודד מאחד הנגעים. בנוסף מפורטת סקירת הספרות הרפואית בנושא.

מפרשת החולה

אישה בת 70 שנה הידועה כלוקה בסוכרת ומטופלת באינסולין, התקבלה לחדר מיון בשל מספר מורסות שהתפתחו באזורי הגוף שבהם הוזרק אינסולין: הירכיים והבטן התחתונה (תמונה 1). הנגעים בעור הופיעו כחודש טרם התקבלותה, והחולה השלימה לאחרונה מערך אנטיביוטי של אמוקסיצילין קלבלונאט כניסיון טיפול אמפירי. ניקוז בניתוח של שני נגעים בוצע כשבועיים טרם הגיעה לחדר מיון, אך לא נצפה שיפור. מורסות חדשות הופיעו באזורי הזרקת אינסולין נוספים, והנגעים שעברו ניקוז לא הבריאו. החולה אושפזה במחלקה הפנימית להמשך בירור.

החולה אובחנה כחולת סוכרת שאינה תלויה באינסולין מזה

14 שנה וטופלה באינסולין בארבע השנים האחרונות. מעולם לא פיתחה סיבוכים בעור, ושללה שינוי בשיטת ההזרקה או בסוג האינסולין. רטינופתיה שמסוכרת התפתחה כשלוש שנים טרם אשפוזיה, ובעת התקבלותה אובחנה מיקרואלבומינוריה. בבדיקה גופנית בעת התקבלותה לאשפוז הייתה ללא חום, וסימנים חיוניים היו תקינים. חמישה נגעים מורמים ואדמומיים זוהו, שניים בבטן התחתונה, שניים בחלק הקדמי של הירך משמאל ואחד בירך מימין. בחלק מהנגעים נצפתה הפרשה מוגלתית.

במהלך ניקוז אחד הנגעים טרם התקבלותה נשלחה תרבית שנדגמה במטוש ונתקבלה צמיחה של פסידומונאזה ארוגינזה (*Pseudomonas aeruginosa*). החולה טופלה בצפפים (Cefepime) ובציפרופלוקסאצין. לא נתקבלה צמיחה נוספת מתרביות שנלקחו משאר הנגעים. בבדיקות מעבדה נמצא ריבוי ליקוציטים קל של כ-12,000 עם סטייה שמאלה. רמת ההמוגלובין ורמת סטיות פורשו כתקינות. שקיעת הדם הייתה מוחשת 83 מ"מ/שעה. רמת הסוכר הייתה 320 מ"ג/ד"ל. תפקודי הכליות ואנזימי הכבד נמצאו תקינים.

בהיעדר שיפור במצב החולה חרף טיפול אנטיביוטי רחב טווח, בוצע ניקוז נשנה בניתוח. במקביל, נשלחו מספר ביופסיות מהנגעים הללו לצביעת גראם, ובוצעה צביעה היסטופתולוגית לחיידקים יציבי חומצה ותרבית. דגימה מתכשיר האינסולין שבו טופלה החולה נשלחה אף היא לתרבית. בביופסיה מאחד הנגעים הודגמו מורסה עם נמק מרכזי ודלקת בשכבות העור. צביעת PAS, צביעת גראם וצביעה לחיידקים יציבי חומצה היו כולן ללא ממצאים. בתרבית מהמוגלה שנוקזה נתקבלה צמיחה של מיקובקטריום אבצסוס לאחר שלושה ימי הדגרה. לא בודד חיידק מתכשיר האינסולין. אישוש האבחנה נעשה במעבדה המיקרוביולוגית המרכזית למיקובקטריות באבו כביר. בבדיקת רגישויות החיידק הודגמה עמידות לאמיקצין,

ברוב הדיווחים שנסקרו לעיל, לא צלח איתור מקור הזיהום. עם זאת, ניתן לשער כי היעדר חיטוי נאות, כמקובל במהלך הזרקה אינסולין, עשוי להיות קשור בהתפתחות הזיהום בעור. זיהום של תכשיר האינסולין עצמו אף הוא אפשרי.

בספרות הרפואית דווח בהרחבה על זיהומים בעור הקשורים במיקובקטריה באתרי הזרקה (לאו דווקא אינסולין). האירועים הללו נקשרו להזרקות חומרים שונים, כגון לידוקאין [8], מי מלח איזוטוניים [9] ותמציות אדרנל [10]. לאחרונה נתגלו מספר אירועים של פורונקולוזיס בחולים שטופלו בפדיקור במכון קוסמטי בצפון קליפורניה. בבירור שנעשה נמצא, כי המים שבו השרו המטופלים את רגליהם במסגרת הטיפול היו מזוהמים בחיידק מיקובקטריום פורטיטום [11]. סוג וחב' [12] דיווחו על התפרצות זיהומים בעור בקרב חולים במרפאה בצפון קוריאא, על רקע זיהום במיקובקטריום אבצסוס בעקבות טיפול בדיקור.

ככלל, המזהמים שלרוב גורמים למורסה באתרי הזרקה הם, כאמור, סטפילוקוקוס זהוב או סטרפטוקוקוס פיוגני. עם זאת, בכל פרשות החולים שדווחו לעיל, נגרם הזיהום בעור על ידי *Mycobacterium Non-tuberculosis*, הגדלים בתקופת הדגרה קצרה יחסית – בדרך כלל במהלך שבוע (*Rapidly growing mycobacteria*). חיידקי מיקובקטריה ממשפחה זו מהווים פתוגן הן במדוכאי חיסון והן בפרטים בריאים ונפוצים באדמה, אבק ובריכות מים. ההסתמנות של זיהום בחיידקים אלו יכולה להיות בעור (כמו במקרים המתוארים), בריאות או באופן מערכת, כגון בקטרמיה הקשורה בצנתר מרכזי (בייחוד מיקובקטריה מוקוגניזום). שכיחות

קפריאומיציין, ציפרופלוקסאצין, אופלוקסאצין, קלריטרומיציין, אתמבוטול, אתיונאמיד וריפמפיציין. המזהם שזוהה נמצא רגיש לאימיפנם ורגיש באופן חלקי לצפוקסיטיין. בשל עמידות למגוון רחב של תכשירים אנטיביוטיים, ולנוכח שיפור קל לאחר ניקוז נשנה בניחוח, הופסק הטיפול האנטיביוטי. במקביל, הודרכה החולה להחליף את עט ההזרקה ולחטא היטב את העור לפני הזרקה אינסולין. במסגרת מעקב נצפה שיפור הדרגתי במצב החולה והנגעים נרפאו כעבור כחמישה חודשים. רקמת צלקת נוצרה במקום שבו היו המורסות. במעקב שנמשך שנתיים לא התפתחו נגעים חדשים.

דיון

בסקירת הספרות הרפואית האנגלית, ניתן למצוא חמישה דיווחים בלבד של זיהוי זני מיקובקטריה, הגדלים בתקופת הדגרה קצרה יחסית, כגורמים לזיהום בעור או התפתחות מורסות באתרי הזרקה אינסולין. סיכום פרשות החולים מובא בטבלה 1. בתרבויות ממורסות אלו נתקבלה צמיחה של מיקובקטריום צ'לונה (*M. chelonae*), מיקובקטריום אבצסוס (*M. abscessus*), מיקובקטריום פרגרינום (*M. peregrinum*) ומיקובקטריה פורטיטום (*M. fortuitum*), הנמנים אף הם על משפחת המיקובקטריה וגדלים בתקופת הדגרה קצרה יחסית. בנוסף, התפרסם בספרות דיווח על מיקובקטריום קנססי (*M. kansasii*) (המשתייך למשפחה אחרת של מיקובקטריה), אשר זוהה בתרבית מנגע מכוּיב בעור ומדגימה מתכשיר האינסולין של חולת סוכרת שאושפזה בשל התפתחות כיבים בירכיים [6].

טבלה 1:

מאפיינים קליניים ומעבדתיים של חולים עם זיהום בעור במיקובקטריות הגדלות בתקופת דגירה קצרה, בעקבות הזרקה אינסולין

דיווח בספרות	גיל, מין אתר הזיהום	פתוגן	רגישות לטיפול אנטיביוטי*	טיפול	מקור חשוד לזיהום	תוצאה
Jackson & al (2) 1980	24, נקבה נגע מורם בתת עור בירך	<i>M. chelonae</i>	Erythromycin עמידות: Isoniazide, PAS, Ethambutol, Rifampicin, Cotrimoxazole	Erythromycin and Cotrimoxazole משך הטיפול אינו ידוע	חיטוי לקוי של מזרק זכוכית	ריפוי
Kelly & al 1987	18, נקבה נגעים מורמים בשתי הירכיים	<i>M. chelonae</i>	Clofazamine and Erythromycin	Rifampicin משך הטיפול לא ידוע	חיטוי לקוי של מזרק זכוכית	ריפוי
Pagnoux & al (4) 1995	30, נקבה מורסה בירך	<i>M. peregrinum</i>	Amikacin, Ciprofloxacin, Imipenem and Clarithromycin	Ciprofloxacin, imipenem and Amikacin למשך 4 שבועות ולאחר מכן מינון גבוה של Ciprofloxacin למשך חודשיים נוספים	לא ידוע	ריפוי
Toth & al (5) 1998	לא מפורט בדיווח נגעים נשנים בירכיים ובבטן	<i>M. fortuitum</i>	Ciprofloxacin, Cefoxitin, Amikacin	כריתה בניתוח ושישה שבועות טיפול ב־ Ciprofloxacin	ייתכן משאבת האינסולין	ריפוי לאחר הפסקת הטיפול במשאבת אינסולין
Finucane & al (7) 2003	43, נקבה מורסות בירכיים ובבטן	<i>M. chelonae</i>	Clarithromycin, Ciprofloxacin	מספר חודשים clarithromycin, ciprofloxacin בנוסף לכריתה בניתוח	לא ידוע	ריפוי
מפרשת החולה 2008	70, נקבה מורסות בירכיים ובבטן	<i>M. abscessus</i>	Imipenem, Cefoxitin עמידות: Amikacin, Capreomycin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Clarithromycin, Ethambutol, Ethionamide, Rifampicin	ניקוז בניתוח	יתכן חיטוי לקוי טרם הזרקה האינסולין או תכשיר האינסולין עצמו	ריפוי

* אלא אם מצוינת עמידות

תמונה 1:

נגעים בעור הירך של פרשת החולה הנוכחית, חלקם לאחר ניקוז בניתוח



הטיפול המקובל הוא מישלב של תרופות, אנטיביוטיקה וניתוח. המאפיין משפחה זו הוא עמידות רחבת טווח של אנטיביוטיקה (טבלה), ולכן חשוב לבדוד את החיידק ולזהות רגישויות. רוב החיידקים במשפחה זו רגישים לאמיקצין [13]. בחולים המדווחים, נדרש טיפול אנטיביוטי ממושך, בדרך כלל במקביל לניקוז בניתוח, על מנת להביא לריפוי הנגעים בעור. בפרשת החולה שדווחה במאמר זה, לאחר הפסקת הטיפול האנטיביוטי (בשל ריבוי עמידויות של החיידק שבוודד), חל באופן לא צפוי שיפור הדרגתי ואיטי בריפוי הנגעים. לניקוז בניתוח הייתה תרומה משמעותית לשיפור זה. העמידות הנרחבת של מיקובקטריום אבצסוס שבוודד מהחולה וריפוי הנגעים העצמוני, ייחודיים במקרה זה. ניסיון לאתר את מקור הזיהום לא צלח, אך אין לשלול אפשרות של זיהום בתכשיר האינסולין או במרכיב בערכת הזרקת של החולה.

לסיכום

דווח במאמר זה על פרשת חולה שפיתחה מספר מורסות בעור על רקע זיהום במיקובקטריום אבצסוס. חשוב בנוסף להכיר מזהמים שאינם שגרתיים באתרי הזרקת, בייחוד אם אין תגובה לטיפול אנטיביוטי מקובל.

מחבר מכותב: אלי בן שטרית
מחלקה פנימית א'
מרכז רפואי שערי צדק
ת.ד. 3235, ירושלים 91301
טלפון: 02-6555076
פקס: 02-6446637
דוא"ל: elibc1@yahoo.com

זיהומי עור הנגרמים על ידי מיקובקטריות אלו אינה ידועה. אולם ייתכן כי היא גבוהה ממה שניתן היה לצפות על-פי הדיווחים בספרות הרפואית, בשל טווח רחב של הסתמנויות קליניות והיעדר מודעות לקיומם של חיידקים אלו בזיהומי עור. על מנת לקבוע אבחנה, נדרש סף נמוך של חשד למיקובקטריות בחולים עם זיהומים בעור וברקמות הרכות. דגש מיוחד יש לשים לזיהומים בעלי מהלך כרוני או בעקבות ניתוחים, לאי תגובה לטיפול אנטיביוטי או למצב של פגיעה במערכת החיסון.

ביבליוגרפיה

- Richardson T & Kerr D, Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol*, 2003; 4:661-7.
- Jackson PG, Keen H, Noble CJ & Simmons NA, Injection abscesses in a diabetic due to *Mycobacterium chelonae* var *abscessus*. *Br Med J*, 1980; 25;281:1105-6.
- Kelly SE, Multiple injection abscesses in a diabetic caused by *Mycobacterium chelonae*. *Clin Exp Dermatol*, 1987; 12:48-9.
- Pagnoux C, Nassif X, Boitard C & Timsit J, Infection of continuous subcutaneous insulin infusion site with *Mycobacterium peregrinum*. *Diabetes Care*, 1995; 18:1284-5.
- Toth EL, Boychuk LR & Kirkland PA, Recurrent infection of continuous subcutaneous insulin infusion sites with *Mycobacterium fortuitum*. *Diabetes Care*, 1998;21:191-2.
- Domergue T, Trong E, Descamps V & al, *Mycobacterium kansasii* skin infection at insulin injection sites. *Ann Dermatol Venereol*, 2001; 128:250-2.
- Finucane K, Ambrey P, Narayan S & al, Insulin injection abscesses caused by *Mycobacterium chelonae*. *Diabetes Care*, 2003; 26:2483-4.
- Villanueva A, Calderon RV, Vargas BA & al, Report on an outbreak of postinjection abscesses due to *Mycobacterium abscessus*, including management with surgery and clarithromycin therapy and comparison of strains by random amplified polymorphic DNA polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*, 1997; 24:1147-53.
- Gremillion DH, Mursch SB & Lerner CJ, Injection site abscesses caused by *Mycobacterium Chelonae*. *Infect Control*, 1983; 4:25-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Infection with *Mycobacterium abscessus* associated with intramuscular injection of adrenal cortex extract - Colorado and Wyoming 1995-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1996; 23;45:713-51.
- Sniezek PJ, Graham BS, Busch HB & al, Rapidly growing mycobacterial infections after pedicures. *Arch Dermatol*, 2003; 139: 629-34.
- Song JY, Sohn JW, Jeong HW & al, An outbreak of post- acupuncture cutaneous infection due to *Mycobacterium abscessus*. *BMC Infect Dis*, 2006; 6:6.
- Xiang Y, Han, Indra DE & Kalen L, Rapidly Growing Mycobacteria: Clinical and Microbiologic Studies of 115 Cases. *Am J Clin Pathol*, 2007;128:612-621.