

Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění – editorial

Stanislav Losse

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

Komentář k | Editorial on

Královcová M et al. Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění: review na podkladě kazuistiky. *Vnitř Lék* 2019; 65(5): 369–375

Aktuální číslo časopisu *Vnitřní lékařství* přináší informaci o raritním případě postižení střeva při netuberkulózní mykobakterióze způsobené infekcí *Mycobacterium avium*. Jednalo se o imunosuprimovaného pacienta po transplantaci pankreatu a ledviny pro diabetes mellitus 1. typu s mnohočetnými orgánovými komplikacemi a komorbiditami.

Výrazná imunosuprese uspokojivě vysvětluje důvod, proč se nejspíše mohl patogenně uplatnit poměrně vzácný původce onemocnění, který se u jinak zdravých osob nachází jen velmi zřídka. *Mycobacterium avium* je oportunní patogen z čeledi *Mycobacteriaceae* [1]. Tato čeleď je velice zajímavá. Zahrnuje na jedné straně obligátní patogeny (původce tuberkulózy a lepry), jejichž nálezy u člověka prakticky vždy známkou závažného onemocnění. Na druhé straně spektra jsou druhy, které dosud byly nalezeny pouze ve volné přírodě nebo jako původci zánětlivých onemocnění u zvířat. A mezi tím je velká skupina mykobakterií, které se za vhodných podmínek mohou občas uplatnit i jako lidský patogen. Tou vhodnou podmínkou je nejčastěji oslabení imunity. Čím výraznější defekt imunity, tím větší je šance, že se uplatní oportunní patogen. U těžce imunosuprimovaných pacientů byly ojediněle dokumentovány i onemocnění způsobené mykobakteriálními druhy, které dříve byly považovány za zcela neškodné.

Validně popsanych mykobakteriálních druhů každým rokem rychle přibývá a orientace v problematice je někdy problematická i pro odborníky. Aktuálně je popsáno více jak 190 druhů [1]. Jako netuberkulózní mykobakterie (NTM) označujeme mykobakteriální druhy jiné než ty, které jsou zastoupeny v *Mycobacterium tuberculosis* komplexu (aktuálně *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium suricattae* a *Mycobacterium mungi*) a než jsou původci lepry (*Mycobacterium leprae* a *Mycobacterium lepromatosis*). I přes běžnou přítomnost těchto mikroorganismů v environmentálním prostředí dochází k onemocnění jen vzácně. Pokud se onemocnění projeví, pak mluvíme

o netuberkulózní mykobakterióze. Obvykle jde o chronicky probíhající zánětlivé granulomatózní onemocnění postihující nejčastěji plíce, kůži nebo lymfatické uzliny, vzácněji urogenitální systém, kosti, zažívací trakt, mozek a jiné. NTM mohou způsobovat katérové sepse i povšechné diseminované onemocnění [2]. Klinické příznaky, radiologické a histologické nálezy jsou velmi podobné až nerozeznatelné od klasické tuberkulózy. Nelze se tedy divit, že nález acidorezistentních tyček nebo pozitivita kultivací cílených na mykobakterie vede obvykle k poplachu na pracovišti a izolaci pacienta. V České republice je takový postup legislativou povinně nařízený a má za cíl zabránit šíření tuberkulózy v populaci. Netuberkulózní mykobakterie se naštěstí nepřenášejí mezi lidmi. Zdrojem onemocnění je vždy zevní prostředí. Jakmile se tedy klinik dočká výsledku typizace kmene, může v případě netuberkulózních mykobakterií izolaci bez obav ukončit [3].

V posledních letech je pouze na základě zkušeností doporučována opatrnost při zachytu *Mycobacterium abscessus* v centrech pečujících o pacienty s cystickou fibrózou (CF). Vědělo se, že nemocní s CF jsou vnímavější k mykobakteriázám než běžná populace. Nově byl ale popsán hromadný výskyt identického kmene *Mycobacterium abscessus*, konkrétně podtyp *Mycobacterium abscessus massiliense*, ve 2 specializovaných centrech. V Cambridge (Papwort Hospital, UK) to bylo potvrzeno celogenomovou sekvencí, testováním citlivosti a detailním epidemiologickým rozбором 168 izolací kmene od 31 pacientů s CF a v Seatlu (University of Washington, USA) u 5 pacientů s CF. Zevní zdroj infekce nebyl nalezen, pacienti se obvykle vzájemně nepotkávali. Nepřímý vzájemný přenos u těchto nemocných tedy nelze vyloučit [3,4].

Netuberkulózní mykobakteriály získaly statut samostatné nozologické jednotky až ve 2. polovině 20. století, poté co byly také zařazeny pod kódy A31.0–A31.9 do mezinárodního seznamu nemocí. Pro zajímavost v Praze byly identifikovány první sporadické nálezy NTM také až v této době: *Mycobacterium kansasii* (1956), *Mycobacterium fortuitum* (1964 a 1969), *Mycobacterium avium* (1966 a 1972) a *Mycobacterium xenopi* (1970) [5]. Počet původně

ojedinělých případů onemocnění postupně narůstal nejen v naší republice, ale i celosvětově [6]. V mnoha zemích nejde o povinně hlášené onemocnění a ke sledování se užívá jen zjišťování kultivačních záchytů v laboratořích. Tento záchyt NTM je pak obvykle mnohem vyšší než počet reálných onemocnění v populaci. Díky všudypřítomnosti mykobakterií v našem okolí, především ve vodě, dochází často ke kultivačnímu záchytu z kontaminovaného vzorku. K jednorázově pozitivním nálezům je tedy potřeba přistupovat s rozvahou. Pro stanovení diagnózy netuberkulózní mykobakterií je potřeba přítomnosti odpovídajících klinických potíží, tomu odpovídajícího objektivního nálezu (obvykle na zobrazovacích metodách) a opakovaného kultivačního nálezu NTM v odebraném materiálu z postižené oblasti. V případě postižení plic je dle aktuálních mezinárodních doporučení vyžadována pozitivita nejméně ze dvou separátních odběrů sputa z různých dnů, nebo 1krát v bronchoalveolární laváži či jiném sterilně odebraném endobronchiálním sekretu. Nebo je vyžadován histologický průkaz granulomatózního zánětu a pozitivitu NTM v odebraném materiálu postižené tkáně. Je potřeba vyloučit všechna onemocnění imitující netuberkulózní mykobakterií (především jiné záněty a malignity) [2,3]. To všechno bylo v publikované kazuistice autory splněno. O správnosti diagnózy mykobakterií stěva není pochyb. Vzhledem k prováděné bronchoskopii a popisované pozitivitě *Mycobacterium avium* i v bronchoalveolární lavážní tekutině je pravděpodobné, že byla provedena konzultace pneumologem a uvažováno o současné mykobakterií plic, nejspíše na základě PET/CT obrazu, který někdy bývá jen velmi diskrétní. V článku však autoři plicní nález a roli pneumologa podrobněji nezmiňují.

V ČR máme přesné údaje o výskytu onemocnění díky povinnému hlášení tuberkulózy a ostatních mykobakterií a Národnímu registru. Z pravidelně publikovaných zpráv Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) je dohledatelné, že mezi lety 2006–2017 v České republice poklesl výskyt tuberkulózy z 973 na 505 případů (tedy z incidence 9,5 na 4,8/100 000 obyvatel). Ve stejném období incidence „mykobakterií jiných než TBC etiologie“ nepravidelně kolísá kolem hodnoty 1/100 000 obyvatel (rozptyl 0,80–1,3). V roce 2016 bylo hlášeno celkem 106 případů (83 plicních a 23 s jinou lokalizací), incidence 1/100 000 obyvatel (47 *Mycobacterium avium*, 18 *Mycobacterium kansasii*, 15 *Mycobacterium xenopi*, 9 *Mycobacterium intracellulare*, 17 jiné) [6]. V roce 2017 bylo hlášeno 89 případů (71 plicních a 18 s jinou lokalizací), incidence 0,84/100 000 obyvatel (47 *Mycobacterium avium*, 12 *Mycobacterium kansasii*, 8 *Mycobacterium xenopi*, 9 *Mycobacterium intracellulare*) [7]. *Mycobacterium avium* je dlouhodobě nejčastějším původcem netuberkulózních mykobakterií v ČR i ve světě [8].

O tom, proč netuberkulózních mykobakterií celosvětově přibývá, se stále vedou diskuse. Kromě zpřesnění laboratorní diagnostiky se uvažuje o vlivu poklesu tuberkulózy v rozvinutých zemích a chybějící stimulaci

imunity. Výraznou roli hraje pokrok medicíny. Kromě delšího přežívání osob s odchylkami v imunitním systému se dožívají vyššího věku i pacienti s mnoha jinými, dříve jasně smrtícími nemocemi. Pacienti se častěji dožívají komplikací svých základních onemocnění nebo léčby. Narostl výskyt kouření i malignit v populaci. Léčba chorob mnohdy vyžaduje razantní ovlivnění imunitního systému. Nejde jen o dlouhodobě známá imunosupresiva, cytostatika, radioterapii, kortikosteroidy, ale třeba i o rychle narůstající skupinu biologické léčby na principu blokády TNF (Tumor Necrosis Factor/tumor nekrotizující faktor), interleukinů a podobných imunitních mediátorů. Také medikamentózní snižování kyselosti žaludečního prostředí může napomáhat patogenům snadněji překonat jinak fungující obranné mechanismy.

Dalším možným vysvětlením nárůstu je masivní urbanizace ve městech i na venkově v průběhu posledního století. Budování rozsáhlých vodovodních řádů na teplou i studenou vodu a běžně přítomné sprchy v koupelnách výrazně zvýšily expozici celé lidské populace. NTM jsou běžně nalézány v přirozených i uměle vytvořených vodních nádržích, vodovodním potrubí, průmyslových i domácích zásobnících na vodu. Také ve spotřebičích vyžadujících opakované dopouštění vody, kde je voda zahřívána nebo chlazená. Tam všude mají NTM i *Mycobacterium avium* ideální možnosti se množit a tvořit těžko odstranitelný biofilm [9]. Jsou dokumentovány mikroepidemie v nemocničním prostředí z těchto zdrojů, zvláště u operačních oborů. Centrum pro kontrolu nemocí v USA (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) aktualizovalo v roce 2015 praktické doporučení k zamezení šíření infekcí NTM způsobené ohřívajícími nebo chladicími zařízeními ve zdravotnictví, zvláště u kardiochirurgických zákroků [10,11]. *Mycobacterium avium* se ale také běžně nalézá v půdě a půdních substrátech běžně užívaných zahrádkáři a milovníky pokojových květin.

Mycobacterium avium způsobuje nejčastěji postižení plic, méně časté je postižení krčních lymfatických uzlin a kůže. Ostatní orgánové lokalizace jsou velmi vzácné. Lidé se nejčastěji nakazí vdechováním aerosolu s patogeny, polknutím nebo vetřením do kůže. Plicní postižení je v mnohém velmi podobné tuberkulóze. Často probíhá pod obrazem velkých klinických potíží s radiologickým nálezem rozsáhlých kondenzací a kavitací v plicním parenchymu. Jindy se ale může naopak projevat nenápadně, chronickým kašlem, minimálním radiologickým nálezem, bronchiektáziemi a jen pomalou progresí. Predisponování k onemocnění jsou pacienti s chronickou obstrukční plicní chorobou, intersticiálními plicními procesy, bronchiektáziemi, primární ciliární dyskinezi, pneumokoniózami, gastroezofageální refluxní chorobou a těžkou skoliózou [2,12].

Postižení gastrointestinálního traktu netuberkulózní mykobakterií je velmi vzácné. Častější zkušenosti jsou pouze u nemocných s onemocněním HIV, u kterých je vysoká náchylnost k aviární mykobakterií ve všech orgánových lokalizacích, včetně diseminované formy. V případech rozvinutého onemocnění HIV s poklesem imu-

noregulačního indexu a CD4⁺ T-lymfocytů < 50/μl je preventivní podávání makrolidů nutností [2,12].

Obdobně jako u tuberkulózy může být postižena kterákoliv část zažívacího traktu. Pro aviární mykobakteriázu je ale charakterističtější postižení proximální části trávicí trubice, především oblasti jejunu. Tuberkulóza má naopak nejraději ileum a ileocekální oblast, kde bývá nalézána v 80–90 % případů gastrointestinálního postižení. Klinické projevy jsou obdobné jako u tuberkulózy. Bolesti břicha, váhový úbytek, anémie a teploty s nočním pocením, malabsorpce. Pacient může mít symptomy střevní obstrukce, hmatné břišní rezistence, hemoragie až perforace střeva, podobně jako u Crohnovy nemoci. Na CT skenech se zobrazuje difuzní ztlustění stěny jejunu, zvětšení měkkých tkání s hůře diferencovatelnými lymfatickými uzlinami a hepatosplenomegalie. Shodou okolností jsme si mohli před rokem přečíst na stránkách tohoto časopisu kazuistiku popisující problémy s diagnostikou tuberkulózy střeva [13]. Onemocnění střeva způsobené infekcí *Mycobacterium avium* komplex (MAC) bývá také nazýváno pseudo-Whippleova nemoc, s ohledem na difuzní ztlustění slizniční stěny a řas v jejunu i nálezy histiocytových agregátů infikovaných MAC, které se barví PAS pozitivně (periodic acid Schiff) [14].

Mycobacterium avium a *Mycobacterium intracellulare* si jsou fenotypově i geneticky velice podobné a mykobakteriologické laboratoře je vždy měly problém vzájemně rozlišit (*Mycobacterium intracellulare* ale má horší prognózu). Proto užíváme termín *Mycobacterium avium-intracellulare complex*, nebo *Mycobacterium avium complex* (MAC). Dnes se již laboratoře posunuly od základních biochemických metod k moderním molekulárně genetickým, hmotnostně spektrometrickým a jiným technikám, takže rozlišení těchto dvou druhů již nečiní takové potíže. Díky možnosti lépe rozlišovat se ale rodina *Mycobacterium avium* komplexu rozrostla o *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium bouchedurhonnense*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium marseillense*, *Mycobacterium timonense*, *Mycobacterium vulneris* a *Mycobacterium yongonense* [1].

Mycobacterium avium navíc není jen jeden samostatný druh NTM, ale lze rozlišit 4 poddruhy (subspecies). *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*, *Mycobacterium avium* subsp. *avium*, *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* [1]. Zdálo by se, že podrobnější zařazení kmene je jen akademickou otázkou. Opak je pravdou. Jednotlivé NTM mohou být i přes svou zdánlivou podobnost různě patogenní pro člověka a ostatní živočichy. Mohou se lišit rezervoárem v životním prostředí, citlivostí k antibiotikům a tendencí k tvorbě lékové rezistence, s čímž souvisí i prognóza. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* je původcem chronického, progresivního a nevyléčitelného infekčního onemocnění zažívacího traktu skotu, ovcí a dalších přežvýkavců známého jako paratuberkulóza. Je nalézáno ve výkalech a tkáních infikovaných zvířat i ve vzorcích mléka. Podobnost paratuberkulózy s Crohnovou chorobou u lidí vedla ke spekulacím o možných souvis-

lostech [15,16]. *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* je oportunní patogen imunokompromitovaných osob. Vyskytuje se i u prasat a příležitostně je dokumentován u skotu a jelenů. *Mycobacterium avium* subsp. *avium* [15,17] způsobuje především infekce ptactva, méně často prasat a skotu, u lidí jen vzácně. *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* bylo dokumentováno u holubů a není klasickými metodami odlišitelné od *Mycobacterium avium* subsp. *avium* [15].

Léčba aviární mykobakteriázy je založena na dlouhodobém a kombinovaném podávání antituberkulotik a antibiotik s antimykobakteriálním účinkem. Při příznivém klinickém průběhu je doporučována léčba obvykle až 12 měsíců od posledního kultivačního záchytu mykobakterií. Onemocnění bývá úporné a často recidivuje. Proto u dobře lokalizovaných procesů a zvláště v mimoplicních lokalizacích vždy zvažujeme i možnost kompletní chirurgické resekce, která u dobře ohraničených kožních lézí nebo krčních lymfadenopatií může být kurativní metodou. Základem medikamentózních režimů je v současnosti trojkombinace rifampicinu, etambutolu a klaritromycinu (méně často azitromycinu). U těžkých forem iniciálně také v kombinaci s aminoglykosidy, nejčastěji amikacinem. Vždy je potřeba respektovat kontraindikace jednotlivých léčiv, zhoršené jaterní a renální funkce i toleranci medikace pacientem a tomu přiměřeně přizpůsobovat léčbu. Medikamentózní léčba je náročná odborně i psychologicky a vždy by ji měl řídit nebo alespoň dohlížet pneumolog. Je potřeba znát velmi dobře nejen projevy onemocnění, ale i vedlejší účinky léčby a s pacienty trpělivě a opakovaně jejich potíže diskutovat a vysvětlovat potřebnost a smysluplnost dokončení celé terapie. Zvláště pokud jejich hlavní zdravotní problémy již odezněly. Na rozdíl od tuberkulózy je velmi nepříjemnou vlastností *Mycobacterium avium* a většiny NTM jejich častá multirezistence na základní i rezervní antituberkulotika. Laboratorní výsledky se při volné léčebné kombinace snažíme respektovat, zvláště v případech rezistence na rifampicin a makrolidy nebo selhávající léčby. Výsledky citlivostí jsou však v případě netuberkulózních mykobakterií jen doporučující a ne striktně závazné. Rezistence zjišťované v laboratorních podmínkách mnohdy neodpovídají reálné účinnosti. I tak je ale často potřeba využívat rezervní antituberkulotika, rifabutin, antileprotikum klofazimin nebo fluorochinolony jako ciprofloxacín, ofloxacin či novější respirační fluorochinolony. Možnost ovlivnění růstu NTM často používanými makrolidy, aminoglykosidy a fluorochinolony je potřeba si uvědomovat a vyhybat se jim ve fázi diagnostiky a odběrů vzorků na kultivace [2–4,12].

Zatím co pacient se po vyřčení diagnózy mykobakteriázy obvykle raduje, že nemá tuberkulózu a nikoho nenakazí, obeznámený lékař obvykle zvažní. Je si totiž vědom všech potíží, které nemoc a léčba přináší včetně nejisté dlouhodobé prognózy stran trvalého vyléčení. Současně také pátrá, proč vlastně vůbec k onemocnění došlo.

Literatura

1. Mycobacterium [online]. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature – Genus Mycobacterium. Dostupné z WWW: <www.bacterio.net/mycobacteriaceae.html>.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4): 367–416. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>>. Erratum in *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Apr 1;175(7):744–5. Dosage error in article text.
3. Haworth CS, Banks J, Capstick T et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir Res* 2017; 72(Suppl 2): ii1-ii64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210927>>.
4. Floto RA, Olivier KN, Saiman L et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016; 71(Suppl 1): i1-i22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>>.
5. Kubín M, Kalina P, Jágrová Z et al. Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění v Praze. Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL 2011; 8(1): 4–9.
6. Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2016. ÚZIS ČR, 2016. Dostupné z WWW: <www.uzis.cz>.
7. Základní přehled epidemiologické situace ve výskytu tuberkulózy v České republice v roce 2017. ÚZIS ČR, 2017. Dostupné z WWW: <www.uzis.cz>.
8. Shah NM, Davidson JA, Anderson LF et al. Pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 195. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1521-3>>.
9. Faria S, Joao I, Jordao L. General Overview on Nontuberculous Mycobacteria, Biofilms, and Human Infection. *Journal of Pathogens* 2015; 2015: 809014. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2015/809014>>.
10. Allen KB, Yuh AA, Schwartz SB et al. Nontuberculous Mycobacterium Infections Associated with Heater-Cooler Devices. *Ann Thorac Surg* 2017; 104(4): 1237–1242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.04.067>>.
11. Centers for disease Control and Prevention (CDC). Non-tuberculous Mycobacterium (NTM) Infections Heater-Cooler Devices Interim Practical Guidance: Update October 27, 2015. Dostupné z WWW: <<https://stacks.cdc.gov/view/cdc/41693>>.
12. Bártů V. Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění dospělých. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu netuberkulózních mykobakteriálních onemocnění dospělých. Dostupné z WWW: <www.pneumologie.cz/upload/1480167022.pdf>.
13. Brat K, Merta Z, Čundrle I. Is it intestinal tuberculosis again? Case report. *Vnitř Lék* 2017; 63(5): 354–360.
14. Anand MKN. Gastrointestinal Tuberculosis Imaging. *Medscape*. 2015. Dostupné z WWW: <<https://emedicine.medscape.com/article/376015-overview>>.
15. Moravkova M, Hložek P, Beran V et al. Strategy for the detection and differentiation of Mycobacterium avium species in isolates and heavily infected tissues. *Res Vet Sci* 2008; 85(2): 257–264. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.10.006>>.
16. Hermon-Taylor J, Bill TJ, Sherdian JM et al. Causation of Crohn's disease by Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14(6): 521–539.
17. Pavlik I, Svastova P, Bartl J et al. Relationship between IS901 in the Mycobacterium avium complex strains isolated from birds, animals, humans, and the environment and virulence for poultry. *Clin Diag Lab Immunol* 2000; 7(2): 212–217.

prim. MUDr. Stanislav Losse

✉ stanislav.losse@fnol.cz

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

www.fnol.cz

Doručeno do redakce 3. 10. 2018