

4.7 NETUBERKULÓZNÍ MYKOBAKTERIÓZY DOSPĚLÝCH

Václava Bártů

DEFINICE ONEMOCNĚNÍ

- Netuberkulózní mykobakterií (NTM)
- A31.0, A31.1, A31.8, A31.9

NEJČASTĚJŠÍ DRUHY NETUBERKULÓZNÍCH MYKOBAKTERIÍ VYVOLÁVAJÍCÍ ONEMOCNĚNÍ

- *Mycobacterium (M.) avium* komplex – MAC, které zahrnuje *M. avium* a *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. goodii*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoensis*, *M. ulcerans*.
- Identifikováno více než 120 mykobakteriálních druhů, které mohou vyvolat onemocnění u lidí.

EPIDEMIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ

Celosvětový výskyt. Rezervoárem netuberkulózních mykobakterií jsou sladkovodní i mořské vodní plochy, půda, biofilmy. Způsob přenosu není přesně definován, hlavním faktorem je expozice mykobakteriím v zevním prostředí. Interhumánní přenos NTM nebyl dosud popsán. Netuberkulózní mykobakteria jsou méně virulentní než *Mycobacterium tuberculosis*.

Rizikové faktory pro onemocnění NTM

- imunokompromitované osoby
- senioři
- konkomitantní plicní choroby – chronická obstrukční plicní nemoc, cystická fibróza, bronchiektázie, pneumokoniózy, primární ciliární dyskineze
- gastroezofageální reflux, deformity hrudní stěny – skolióza, pectus excavatum
- deficit CD4⁺ T lymfocytů, HIV infekce

DIAGNOSTIKA NTM

Klinický nález

- Nespecifický – obvykle odpovídá konkomitantnímu plicnímu onemocnění.
- Symptomy: dlouhodobý kašel, expektorace sputa, hemoptýza, dušnost, únava, noční pocení, horečka, hubnutí.

Zobrazovací metody

- Zadopřední a boční skiagram hrudníku, vysoce rozlišovací počítačová tomografie hrudníku – (HRCT): nejčastěji centrilobulární noduly – tzv. „tree in bud“, oboustranné cylindrické bronchiektázie, bronchioloektázie, peribronchiolární infiltráty, konsolidace tkáně, kavitace.

Bakteriologické vyšetření

- Mikroskopie, kultivace na pevných a tekutých půdách, urychlená kultivace metabolickými metodami s paralelní kultivací na pevných půdách, amplifikační metody pro průkaz netuberkulózních mykobakteriálních druhů.

Nepřímé diagnostické testy

- Kožní test: nepřínosný – specifické antigeny pro jednotlivé druhy mykobakterií obvykle nedostupné.
- IGRA: lze odlišit NTM od tuberkulózy; IGRA pozitivní při infekci *M. tuberculosis* komplex, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*.

Cytologické vyšetření

- Směs granulocytů, lymfocytů, epiteloidních histiocytů.

Histologické vyšetření

- Kaseifikační granulomatózní zánět s/bez nálezu acidorezistentních tyček.

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA NTM

Diagnostická trias

- Klinický nález, rentgenový obraz a pozitivní kultivační průkaz netuberkulózního mykobakteria a/nebo histopatologický nález granulomatózního zánětu z biopsie infikované tkáně.

Bakteriologické vyšetření – rozhodující

- dvě a více pozitivní kultivace netuberkulózních mykobakterií ze separátních vzorků sputa
nebo
- jedna a více pozitivních kultivací z bronchiálního výplachu nebo laváže
nebo
- transbronchiální nebo plicní či jiná biopsie s průkazem granulomatózního zánětu, acidorezistentních tyček a pozitivní kultivací netuberkulózních mykobakterií
nebo
- histologický průkaz granulomatózního zánětu a jedna či více pozitivních kultivací sputa netuberkulózních mykobakterií nebo bronchiálního výplachu

FORMY NTM

- 1) **NTM podobná tuberkulóze** – postihuje horní plicní laloky; obvyklé u starších mužů, kuřáků s chronickou obstrukční plicní nemocí.
- 2) **Bronchiektázie** – hlavně cylindrické nebo nodulární ve středním laloku a lingule; obvyklé u štíhlých starších žen, nekuřáček, s deformitou skeletu – tzv. syndrom lady Windermere.

- 3) **Hypersenzitivní pneumonitida** – oboustranné zánětlivé infiltráty charakteru mléčného skla, noduly, retikulace; obvyklé u osob při práci s tekutinou při obrábění kovů, návštěvníků plaveckých bazénů, saun.
- 4) **Diseminovaná forma** – život ohrožující onemocnění; u imunokompromitovaných osob s AIDS, leukemií, po transplantaci srdce a ledvin, při chronické kortikosteroidní léčbě.
- 5) **Lymfadenitida NTM** – nejčastěji vyvolaná *MAC*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. haemophilum*. V 95 % unilaterální výskyt – uzliny: submandibulární, submaxilární, krční, preaurikulární.
Plicní manifestace se vyskytuje přibližně u 94 % onemocnění, mimoplicní formy postihují kůži, kosti, lymfatické uzliny.

LÉČBA NTM

Obecná doporučení

- **Délka léčby:** obvykle 12 měsíců po dosažení negativní kultivace
- **Testy lékové citlivosti:** u relapsů; v případech, že empirická léčba je bez odpovědi; u vzácně se vyskytujících NTM.
~ *MAC* – doporučen test citlivosti na klaritromycin při léčeném neúspěchu
~ *M. kansasii* – doporučen test citlivosti na rifampin
- **Lokalizované léze** špatně medikamentózně léčitelné: chirurgická resekční léčba doplněná o antibiotické krytí.
- **Observační přístup:** pomalu progredující onemocnění u obtížně léčitelných pacientů.
- **Diseminované formy NTM:**
~ základ léčby: klaritromycin, etambutol, rifampicin
~ kompletní chirurgická excize při mimoplicní lokalizaci
- **Chirurgická léčba – indikace:**
~ recidivující hemoptýzy
~ lokalizovaná léze, solitární noduly
~ v případech nepříznivého výsledku medikamentózní léčby
~ při recidivě onemocnění
- **Lymfadenitidy:**
~ u dětí v 90 % NTM, v 10 % tuberkulózní etiologie
~ u dospělých v 10 % NTM, v 90 % tuberkulózní etiologie
~ léčba: kompletní chirurgická excize postižených lymfatických uzlin
~ doporučená léčba a její délka u jednotlivých mykobakteriálních druhů

Mycobacterium avium komplex (MAC)

- **Kombinační léčba** – klaritromycin/azitromycin, etambutol, rifampicin denně nebo 3× týdně; u pokročilého nebo recidivujícího onemocnění navíc aminoglykosidová antibiotika (streptomycin/amikacin); u rozpadové formy lze zvážit aminoglykosidy.
- **Monoterapie makrolidy** není doporučena pro riziko rezistence kmene na makrolidová antibiotika.
- **Intermitentní léčba** – 3× týdně se doporučuje u nodulární a bronchiektatické formy.
- **Denní léčba** se doporučuje u závažné a kavitární formy, recidivujícího onemocnění
- Aminoglykosidy se doporučují podávat intermitentně v úvodní fázi léčby 2–3 měsíce; u těžkých forem je lze podávat až 6 měsíců, v individuálních případech i déle.

Rezistence na klaritromycin:

- Kombinační léčba – isoniazid, etambutol, rifampicin doplněná o aminoglykosidové antibiotikum (streptomycin nebo amikacin po dobu 3–6 měsíců) + resekce ložiska.

MAC lymfadenitida:

- U dětí chirurgická excize, bez další léčby. Alternativní léčba: léková kombinace s klaritromycinem.

MAC s postižením kůže, měkkých tkání, kostí:

- Kombinační léčba – chirurgická excize doplněná o 3lékovou kombinaci s klaritromycinem; doba léčby 6–12 měsíců.

Diseminovaná forma MAC:

- Výskyt obvykle v kombinaci s AIDS – nutná antiretrovirová léčba.
- Kombinační léčba – klaritromycin 2× 500 mg/den (alternativa azitromycin 1× 500 mg/den), etambutol, rifabutin po dobu minimálně 12 měsíců, případně i déle, dokud počet CD4⁺ T lymfocytů není vyšší než 100/μl po dobu 12 měsíců.
- Při rezistenci na klaritromycin: aminoglykosidové a fluorochinolonové antibiotikum, etambutol, rifabutin.

Prevence diseminované formy MAC:

- U HIV pozitivních pacientů s počtem CD4⁺ T lymfocytů pod 50/μl.
- Azitromycin 1200 mg/1× týdně (alternativa klaritromycin 2× 500 mg/den nebo rifabutin 300 mg/den) po dobu, dokud počet CD4⁺ T lymfocytů není vyšší než 100/μl po dobu minimálně 3 měsíců.

MAC relaps/reinfekce:

- Pokud dojde k opakované kultivační pozitivitě s průkazem MAC do 10 měsíců po ukončení léčby, jedná se nejspíše o relaps onemocnění. Pokud je interval delší než 10 měsíců, jedná se obvykle i reinfekci novým kmenem MAC.

Mycobacterium kansasii

- Kombinační léčba – rifampicin, etambutol, isoniazid v denním režimu + pyridoxin 50 mg/den; doba léčby 12 měsíců po negativní kultivaci sputa.

Rezistence na rifampicin:

- Dle výsledků testů rozšířená léková citlivost – léková trojkombinace – doporučené preparáty: klaritromycin nebo azitromycin, isoniazid, rifabutin, fluorochinolonové antibiotikum, etambutol, streptomycin, amikacin, dulfamethoxazol.

Diseminovaná forma:

- Výskyt obvykle v kombinaci s AIDS – nutná antiretrovirová léčba.
- Kombinační léčba – rifampicin, etambutol, isoniazid v denním režimu + pyridoxin 50 mg/den po dobu, dokud počet CD4⁺ T lymfocytů není vyšší než 100/μl po dobu 12 měsíců.

Prevence diseminované formy M. kansasii

- Není indikována.

Mycobacterium abscessus

- Chirurgická léčba – resekce izolovaných forem + kombinační léčba – klaritromycin, amikacin, cefoxitin, imipenem (alternativní léčba: linezolid, klaritromycin, clofazimin); doba léčby 4–6 měsíců.

Mycobacterium chelonae

- Kombinační léčba dle testů lékové citlivosti – minimálně dvojkombinace.
- **Léky volby:** tobramycin, klaritromycin, linezolid, imipenem, amikacin, clofazimin, doxycylin, ciprofloxacin; doba léčby plicní formy 12 měsíců po negativní kultivaci sputa, mimoplicní formy 4–6 měsíců.
- Chirurgická léčba – resekce abscesů; resekce lézí v případě neúčinné lékové léčby.

Mycobacterium fortuitum

- Kombinační léčba dle testů lékové citlivosti – minimálně dvojkombinace.
- **Léky volby:** amikacin, ciprofloxacin/ofloxacin, sulfonamid, cefoxitin, imipenem, klaritromycin, doxycylin; doba léčby plicní formy 12 měsíců po negativní kultivaci sputa, mimoplicní formy 4–6 měsíců.
- Chirurgická léčba – resekce abscesů; resekce lézí v případě neúčinné lékové léčby.

Mycobacterium gordonae

- Kombinační léčba dle testů lékové citlivosti – minimálně dvojkombinace.
- **Léky volby:** tobramycin, klaritromycin, linezolid, imipenem, amikacin, clofazimin, doxycylin, ciprofloxacin; doba léčby plicní formy 12 měsíců po negativní kultivaci sputa, mimoplicní formy 4–6 měsíců.
- Chirurgická léčba – resekce abscesů; resekce lézí v případě neúčinné lékové léčby.

Mycobacterium malmoense

- Kombinační léčba rifampicin, etambutol nebo rifampicin, etambutol, isoniazid – lze doplnit o fluorochinolonové a makrolidové antibiotikum; doba léčby 18–24 měsíců.

Mycobacterium marinum

- Kombinační léčba klaritromycin, rifampicin nebo klaritromycin, etambutol nebo rifampicin, etambutol; doba léčby 3–4 měsíce.
- Chirurgická léčba – resekce léze bez další terapie.

Mycobacterium szulgai

- Kombinační léčba rifampicin, isoniazid, etambutol, streptomycin/amikacin, lze doplnit ještě o fluorochinolonové a makrolidové antibiotikum; doba léčby plicní formy 12 měsíců po negativní kultivaci sputa, mimoplicní formy 4–6 měsíců.

Mycobacterium xenopi

- Kombinační léčba – klaritromycin, rifampicin, etambutol nebo isoniazid, rifampicin/rifabutin, etambutol, klaritromycin, lze doplnit o streptomycin na 2 měsíce; doba léčby plicní 12 měsíců po negativní kultivaci sputa, mimoplicní formy 12 měsíců.
- Chirurgická léčba – resekce lézí v případě neúčinné lékové léčby.

Ostatní mykobakteria

- Sporadický výskyt.
- Kombinační léčba dle testů lékové citlivosti.

Dávky léků pro léčbu NTM	
isoniazid	300 mg/den
etambutol	15 mg/kg/den; 25 mg/kg/3× týdně
rifampicin	450 až 600 mg/den; 600 mg/3× týdně
rifabutin	300 mg/den, u hmotnosti pod 50 kg – 150 mg/den
klaritromycin	500 až 1000 mg/den; 1000 mg/3× týdně
azitromycin	250 až 300 mg/den; 500 až 600 mg/3× týdně
streptomycin	8 až 25 mg/kg/3× týdně i.m.
amikacin	8 až 25 mg/kg/3× týdně i.v.
ciprofloxacin	500 až 1000 mg/den
ofloxacin	400 až 800 mg/den
sulfonamidy	1600 mg/den
imipenem	1000 až 2000 mg/den
linezolid	600 až 1200 mg/den
cefoxitin	200 mg/kg/den v rozdělených dávkách
clofazimin	100 mg/den

Nežádoucí účinky léčby	
isoniazid	hypersenzitivita, hepatotoxicita, periferní neuropatie
etambutol	neuritida n. optici
rifampicin, rifabutin	hypersenzitivita, hepatotoxicita, oranžové zbarvení sekretů, gastrointestinální potíže, trombocytopenie, renální selhání, „flu-like“ syndrom, lékové interakce – zvýšený jaterní metabolismus
klaritromycin	zpomalení jaterního metabolismu
azitromycin	gastrointestinální potíže, snížení sluchu
streptomycin	ototoxicita, nefrotoxicita
amikacin	ototoxicita, nefrotoxicita
ciprofloxacin	gastrointestinální potíže, nespavost, bolesti hlavy
ofloxacin	gastrointestinální potíže, nespavost, bolesti hlavy
sulfonamidy	gastrointestinální potíže, hematotoxicita, hypersenzitivita
linezolid	neuropatie, anemie, gastrointestinální potíže, nespavost

KRITÉRIA A INDIKÁTORY KVALITY PÉČE

- Léčebný úspěch: ústup klinických symptomů a bakteriologická konverze sputa.
- Léčebný neúspěch: klinické symptomy trvají po 6 měsících léčby nebo trvá kultivační pozitivita po 12 měsících adekvátní léčby.

DISPENZÁRNÍ PÉČE

- Dispenzární péče pacientů s netuberkulózní mykobakteriózou je obdobná jako u nemocných s tuberkulózou. Zahrnuje preventivní opatření, vyhledávání, povinné a kontrolní hlášení, řádnou léčbu, sledování zdravotního stavu, obnovení pracovní schopnosti, cílenou zdravotní výchovu.
- Dispenzární označení netuberkulózní mykobakteriózy je dáno symbolem P u plicních forem a M u mimoplicních. Aktivní onemocnění je označeno P I nebo M I. V této skupině jsou pacienti sledováni po dobu léčby a dalších 6 měsíců. Chronický pacient vylučující mykobakteria po dobu léčby a dalších 12 měsíců je zařazen do skupiny PI-CH. Pak pacienti přecházejí do skupiny P II nebo M II, kde jsou vedeni další 3 roky. Po té jsou buď vyřazeni z dispenzární péče nebo přearženi do skupiny R 1, pokud jsou přítomny komplikující nebo rizikové faktory. Ve skupině R1 jsou osoby sledovány 5 let, případně i déle, pokud komplikující onemocnění progreduje nebo se zhoršuje faktor, který byl důvodem zařazení osoby do této skupiny.
- Dispenzární péče probíhá na spádové pneumologicko-ftizeologické ambulanci dle místa bydliště.
- Povinné hlášení netuberkulózní mykobakteriózy.
- Všechna nově zjištěná onemocnění plicní a mimoplicní netuberkulózní mykobakteriózy podléhají povinnému hlášení ostatních mykobakterióz. Hlášení onemocnění podává lékař, který jako první zjistil onemocnění ve spolupráci s územně příslušným ambulantním zařízením oboru pneumologie a ftizeologie. Za sběr dat odpovídá pneumolog s úvazkem u krajské hygienické stanice, určený pro daný region krajským hygienikem. Jeden rok po podání povinného hlášení se podává kontrolní hlášení ostatních mykobakterióz.

LITERATURA

1. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008;133:243–51.
2. Griffith D, Aksamit T, Brown-Elliott B et al. Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. An official ATS/IDSA statement. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:367–416.
3. Hoefsloot W, Boeree MJ, van Ingen J, et al. The rising incidence and clinical relevance of Mycobacterium malmoense: a review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:987–93.
4. Khole A, Leslie KO, Tazelaar HD, et al. Diffuse pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria in immunocompetent people (hot tub lung). Am J Clin Pathol. 2001;115:755–62.
5. Dailloux M, Abalain ML, Laurain C, et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. Eur Respir J. 2006;28:1211–5.
6. Daley ChL, Griffith DE. Pulmonary disease cause by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med. 2002;23:623–32.