

Solovič I.^{1,2}¹ 1. oddelenie pneumológie a ftizeológie, NÚTPCHaHCH Vyšné Hágy² Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity Ružomberok

Mykobakteriózy vyvolané netuberkulóznymi mykobaktériami – poznatky pre laboratórnu a klinickú prax

Abstrakt

Autor v práci analyzuje aktuálne poznatky o mykobakteriózach. Ide o ochorenia, ktoré sú vyvolané netuberkulóznymi mykobaktériami. Klinické prejavy infekcií vyvolaných podmienene patogénnymi mykobaktériami môžu mať charakter pľúcneho disseminujúceho ochorenia alebo lokalizovanej formy. Priebeh býva väčšinou chronický, často sú kolísavé teploty, s nočným potením a chudnutím, kašeľ, celková slabosť. Rádiologický nález pri pľúcnom prejave nejaví výraznejšie rozdiely v charaktere lézií oproti tým, ktoré sú vyvolané *Mycobacterium tuberculosis*.

Kľúčové slová: atypické mykobaktérie, mykobakterióza, rezistencia, virulencia

Summary

The author analyzes the current knowledge about mycobacteriosis. These are diseases that are caused by non-tuberculous mycobacteria. Clinical manifestations of infections caused by conditionally pathogenic mycobacteria may have the character of a pulmonary disseminating disease or localized form. The process is usually chronic, often fluctuating temperatures, with night sweats and weakness, coughing, general weakness. Radiological findings in lung expression do not reveal any significant differences in the nature of the lesions compared to those caused by *Mycobacterium tuberculosis*.

Key words: atypical mycobacteria, mycobacteriosis, resistance, virulence

Mykobakteriózy sú infekčné ochorenia, ktoré sú vyvolané mykobakteriálnym kmeňom iným ako *Mycobacterium tuberculosis* – netuberkulóznymi mykobaktériami. Na rozdiel od klasických mykobakteriálnych infekcií tuberkulózy a lepry, ktoré boli identifikované už v 19. storočí, bol podmieneným patogénnym mykobaktériam – mykobakteriózam priznaný štatút samostatnej nozologickej jednotky iba v druhej polovici 20. storočia, kedy bola uznaná patogénna aktivita ich pôvodcov pre človeka. Táto nehomogénna skupina acidorezistených

mikróbov bola v priebehu rokov označovaná rôznymi názvami. Klasifikácia netuberkulózných mykobaktérií sa opiera o rýchlosť rastu, morfológiu a pigmentáciu kolónií na pevných médiách a na základe biochemickej reakcie. Často je potrebné k definitívnej identifikácii až 12 týždňová kultivácia. Táto skupina mykobaktérií je potenciálne patogénna pre človeka /8/.

Klasifikácia, vlastnosti, rozdelenie

Základné charakteristické črty, ktorými sa podmienené patogénne mykobaktérie (PPM) zásadne odlišujú od *Mycobacterium tuberculosis* komplexu sú: – *Mycobacterium tuberculosis* reprezentuje len jeden druh s úzko limitovaným prírodným rozšírením a so špecificky selektívnym parazitizmom u cicavcov, najmä u človeka. Mimo hostiteľa nemôže prežívať, ani sa ďalej reprodukovať. Rezervoárom a zdrojom PPM je vonkajšie prostredie, voda a pôda, najmä kultivované ornice a pastviny. Ich parazitizmus nie je presne limitovaný. Živočíchy môžu byť pre ne buď pasívnymi prenášačmi, alebo môžu prechodne ale aj trvale prechovávať mykobaktérie vo svojich orgánoch. V tomto smere sa uplatňujú sladkovodné ryby, morské mäkkýše, článkonožce, akvárijnne rybky. U vyšších živočíchov sa mykobaktérie vyskytujú v prostredí domácich zvierat: ošipáných, hovädzom dobytku a hydiny.

Podmienené patogénne mykobaktérie (PPM) sa na rozdiel od klasických mykobaktérií vyznačujú heterogénnymi biologickými vlastnosťami, dokonca aj v rámci jedného druhu.

Delenie:

A. pomaly rastúce klinicky významné druhy

Mycobacterium avium – väčšinou krátke tyčinky jednotlivu aj v zhlukoch rastúce. Rastie 2 – 4 týždne. Rezistencia je na väčšinu antituberkulotík s výnimkou cykloserínu. Vyvoláva tuberkulózu u hydiny a ostatných vtákov, ďalej u ošipáných a môže byť prenesený aj na človeka. Môžeme ho dokázať aj vo voľnom prostredí.

Mycobacterium intracellulare – morfológiou a bežnými testami je neodlíšiteľné od *Mycobacterium avium*. Patogenita je podobná ako u *M. avium*.

Komplex *Mycobacterium avium* –intracellulare – niekedy sa rozdeľoval do 20 sérotypov. Často sú pozorované nálezy v podkožných krčných uzlinách vyvolané komplexom MAI. Zvlášť v súvislosti s AIDS sú známe prípady disseminovaných ochorení. Kmene sú prirodzene rezistentné na väčšinu antituberkulotík.

Mycobacterium scrofulaceum – v mikroskopickom obraze je veľmi polymorfný obraz. Obvykle je rezistencia na isoniazid a streptomycin. Citlivosť býva zachovaná na etambutol, na ostatné antituberkulotiká sú výsledky veľmi variabilné. Je príbuzné s komplexom MAI a preto býva často spojované do komplexu MAIS. Pre pokusné zvieratá je nepatogénne. Bolo izolované z krčných lymfatických uzlín detí, aj zo spúta, hnisu a v niektorých prípadoch sa uvádza aj ako etiologické agens pľúcneho ochorenia.

Mycobacterium xenopi – stredne dlhé, tenké acidorezistentné tyčinky v prepletených zhlukoch. Citlivosť je väčšinou zachovaná na streptomycin, etambutol, PAS, protionamid, a cykloserín, rezistencia na isoniazid a rifampicin. Občas sa uvádza v súvislosti s pľúcnym ochorením u človeka. Experimentálne je patogénne pre hydinu.

Mycobacterium malmoense – krátke koloidné tyčinky. Býva zachovaná citlivosť na etionamid, etambutol, cykloserín, rezistencia na izoniazid, streptomycin, rifampicin a PAS. Až v roku 1977 bolo vo Švédsku popísané ako pôvodca pľúcneho ochorenia u ľudí.

Mycobacterium kansasii – stredne dlhé až dlhé tyčinky, často výrazne granulované, jednotlivo aj v povrazcoch. Citlivosť je zachovaná väčšinou na etionamid, cykloserín, etambutol, menej často na rifampicin. Rezistencia na isoniazid, streptomycin a PAS. Vyvoláva pľúčne aj mimopľúčne ochorenia človeka, endemicky rozložené v oblastiach s baníckym a hutníckym priemyslom. Býva vykulťované vo vodovodných systémoch.

Mycobacterium marinum – mikroskopicky pripomína *M. kansasii*, ktorému sa podobá aj niektorými charakteristickými znakmi, ako morfológiou kolónii, citlivosťou na antituberkulotiká. U človeka vyvoláva kožné ochorenie na končatinách, infekcia vniká do kože drobnými odreninami po poraneniach.

Mycobacterium szulgai – stredne dlhé tyčinky. Citlivosť je variabilná. U človeka môže vyvolať pľúčne aj mimopľúčne ochorenia/8/.

B. pomaly rastúce klinicky nevýznamné druhy:

Mycobacterium terrae – stredne dlhé až dlhé tyčinky. Rezistencia na väčšinu antituberkulotík. Izolované z pôd. Zatiaľ iba náhodne uvádzané ako pôvodca mimopľúčneho ochorenia u ľudí.

Mycobacterium nonchromogenicum – podobá sa na *My-*

cobacterium terrae, od ktorého sa líši len laboratórnymi vlastnosťami – častejšie rastie pri teplote 42 °C.

Mycobacterium triviale – má vlastnosti podobné obidvom predchádzajúcim druhom. Líši sa od nich predovšetkým negatívnou beta – galaktosidázou a schopnosťou rastu na vaječných pôdach s 5 % NaCl. Uvedené tri druhy sa vyskytujú ako saprofyty vo vonkajšom prostredí, odkiaľ môžu byť ľahko prenesené do ľudského organizmu a tam potom určitú dobu môžu prežívať.

Mycobacterium gordonae – polymorfné tyčinky vyskytujúce sa jednotlivo alebo v zhlukoch. Citlivosť na antituberkulotiká je variabilná. Nachádza sa v rôznych vodách (rybníky, rieky, bazény, ale aj vo vodovodných systémoch) a spôsobuje častú kontamináciu kultúr a priamych náterov zo spút, alebo iného kultivačného materiálu. Ide o oportúnny patogén hlavne u imunokompromitovaných pacientov.

Mycobacterium flavescens – veľmi krátke až kokovité tyčinky v pevných zhlukoch. Citlivosť na antituberkulotiká je necharakteristická. Jedná sa o saprofytický druh prítomný vo vode.

C. rýchle rastúce klinicky významné druhy:

Mycobacterium fortuitum – polymorfné tyčinky. Dlhé s tendenciou tvoriť rôzne zhluky. Je prítomná rezistencia na väčšinu antituberkulotík. Môže vyvolať podkožné abscesy, až ochorenia kĺbov, najčastejšie po zanesení baktérií pri nesterilných podmienkach.

Mycobacterium chelonae – mikroskopickou štruktúrou a aj niektorými vlastnosťami pripomína *fortuitum*. Nachádza sa vo vode, prachu a môže spôsobiť kontamináciu vyšetřovaného materiálu.

D. Rýchle rastúce saprofytické druhy:

Mycobacterium smegmatis, *Mycobacterium phlei* – podobne sa vyskytujú vo veľkom množstve v okolitom prostredí a v laboratóriách, môžu byť izolované v kontaminovaných vzorkách. Ich morfológia je pestrá. Ich druhová identifikácia vyžaduje často množstvo doplnkových testov.

Ostrá hranica medzi patogenitou a saprofytizmom neexistuje. Často sa druhy, ešte nedávno uvádzané ako celkom nepatogénne (*Mycobacterium aurum*, *Mycobacterium flavescens*) teraz radia medzi oportúnne patogény, pretože môžu vyvolať u imunodeficientných jedincov ochorenie.

Začiatok každého infekčného ochorenia je vždy determinovaný virulenciou vyvolávajúceho mikroorganizmu a odolnosťou makroorganizmu. Ľudskí jedinci sú vo všeobecnosti na infekcie spôsobené s PPM rezistentní. Mnoho osôb je len kolonizovaných, málo z nich je skutočne chorých. Pretože príčina vysokej virulencie *Mycobacterium tuberculosis* nie je celkom známa, je veľmi ťažké porovnať tento fenomén s PPM, pretože sú známe relatívne nízkou virulenciou. Kým jedným z možných faktorov virulencie

je u *Mycobacterium tuberculosis* považovaná lipidná substancia Cord faktor, PPM ju neobsahujú. Diferencie vo virulencii sú nevysvetliteľné. Na príčinách podmieňujúcich vznik mykobakteriôz sa podieľa vysoká infekčná dávka, predchádzajúca kolonizácia nosohltanu, resp. respiračného traktu, vedúca k invázii do tkanív a nasledovne až k orgánovej manifestácii a je alterovaná imunita hostiteľa.

Patogenita PPM nie je paralelná pre človeka a pre pokusné zvieratá. Zásadne bolo potvrdené, že patogenita PPM nie je len funkciou etiologického agens, ale môže byť určovaná vnímavosťou hostiteľa. Patogenita PPM je obvykle nízka, podmienená, viazaná na imunodeficientné stavy človeka. Existuje rad predispozičných faktorov pre infekcie vyvolané PPM, ako je diabetes, poruchy krvotvorby, pľúcne koniôzy, chronické bronchitídy, malignita, imunosupresíva, používané k blokovaní imunitných mechanizmov pri transplantáciách orgánov. Infekcie zapríčinené PPM sa od epidemiológie klasickej tbc líši v niekoľkých bodoch. Klasická tuberkulóza je prakticky rozšírená na celom svete, manifestné infekcie PPM sa vyznačujú nápadnou endemičnosťou výskytu. Prameňom infekcie pre človeka u klasickej tuberkulózy je chorý človek, resp. zvieratá, rezervoáre PPM sú vo vonkajšom prostredí. Cesta prenosu nákazy u klasickej tbc je priama – od prameňa nákazy, prípadne v oveľa menšej miere nepriama kontaminovanou potravou, pričom mechanizmy prenosu sú známe. Cesta prenosu je u väčšiny ochorení PPM problematická a otázka mechanizmu nie je dostatočne ozrejmnená /7, 8,9/.

Prameň a spôsob nákazy

PPM sa trvale udržujú v prírode a vo vode, predovšetkým v ornici a pôde pastvín, v rybníčkovej a úžitkovej vode. Významné sú nálezy PPM u živočíchov, ktorí môžu byť pasívnymi prenášačmi alebo môžu mykobaktérie trvale alebo prechodne vo svojich orgánoch prechovávať. V tomto smere sa uplatňujú sladkovodné mäkkýše, akvarijné ryby, ošípané a hydina.

Zdroj infekcie je v zvieracom hostiteľovi bezpečne zistený len u ochorení spôsobených *Mycobacterium avium*. Do ľudskej populácie sa agens dostáva buď priamym prenosom, napr. v hydinárskych závodoch alebo pri veterinárnych prehliadkach, alebo nepriamym spôsobom pri používaní kontaminovaných potravín, zvlášť vajec. Základným epidemiologickým znakom, ktorý spája aviárne mykobaktérie s atypickými je to, že sa vtáčia mykobakteriôza v ľudskej populácii ďalej nešíri interhumánym prenosom /1,9/.

Klinický obraz

Klinické prejavy infekcií vyvolaných podmienenými patogénnymi mykobakteriázami môžu mať charakter pľúcneho disseminujúceho ochorenia alebo lokalizovanej formy. Disseminované formy sa vyskytujú u chorých so zníženou

imunitou po orgánových transplantáciách, pri liečbe kortikosteroidmi a cytostatikami, pri leukémiách a pod. Ako pôvodcovia sa uplatňujú rôzne druhy atypických mykobaktérií, predovšetkým *M. kansasii* a *M. chelonae*. Prejavujú sa ako febrilie neznámeho pôvodu a ich priebeh je určený stavom základného ochorenia. Niektoré druhy PPM vyvolávajú mnohopočetné abscesy a podkožné ložiská. Diagnóza sa opiera o dôkaz agensu v ložiskách alebo hemokultúre. U chorých s AIDS sú časté oportúnne disseminované infekcie vyvolané najčastejšie MAC v pokročilých štádiách zníženej imunity pri poklese CD₄ pod 50. Sú doprevádzané trvalými vysokými teplotami, zníženej telesnej hmotnosti, hnačkami, anémiou, hepatosplenomegáliou. Diagnóza sa opiera o dôkaz v hemokultúre alebo v stolici. Lokalizovaná forma častejšie postihuje lymfatické uzliny v orofaciálnej oblasti, hlavne u detí a je jediným typom mykobakteriôzy v detskom veku. Ochorenie je charakterizované jednostranným na pohmat mäkkým nebolestivým zdurením submandibulárnym, submaxilárnym, cervikálnym alebo preaurikulárnym uzlín, ktoré môžu vzniknúť náhle, môžu kolikvovať a fistulovať. *M. marinum* vyvoláva charakteristický klinický obraz papulomatóznym granulómom podobných sporotrichóze na predilečných miestach končatín, na lakťoch, kolenách alebo rukách u rybárov a akvaristov. Hlavným predisponujúcim faktorom pre pľúcne ochorenie vyvolané atypickými mykobaktériami je pľúcne ochorenie ako je chronická obštrukčná choroba pľúc, pľúcne nádory, bronchiektázie, cystická fibróza a silikóza s dutinami. Často sú to starší pacienti, ženy s deformáciou hrudníka. Klinická symptomatológia pre disseminovanú a lokalizovanú formu nie je špecifická. Priebeh býva väčšinou chronický, často sú kolísavé teploty, s nočným potením a chudnutím, kašeľ, celková slabosť. Röntgenologický nález pri pľúcnom prejave nejaví výraznejšie rozdiely v charaktere lézií oproti tým, ktoré sú vyvolané *Mycobacterium tuberculosis*. Pri ultrasonografickom vyšetrení brucha môžeme zistiť hepatosplenomegáliu a lymfadenopatiu. Častá je anémia a leukopénia. Na CT hrudníka môžeme zistiť nodulárne infiltráty a bronchiektázie v tom istom laloku.

Formy NTM

- 1) *NTM podobná tuberkulóze* – postihuje horné pľúcne laloky; obvyklé u starších mužov, fajčiarov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc
- 2) *bronchiektázie* – hlavne cylindrické alebo nodulárne v strednom laloku a lingule; obvyklé u štíhlych starších žien, nefajčiarok, s deformitou skeletu – tzv. Syndróm lady Windermere
- 3) *pneumonitída* – obojstranné zápalové infiltráty charakteru mliečného skla, noduly, retikulácie; obvyklé u osôb pri práci s tekutinou pri obrábaní kovov, návsťovníkov plaveckých bazénov, saún
- 4) *diseminovaná forma* – život ohrozujúce ochorenia; u imunokompromitovaných osôb s AIDS, leukémiou,

po transplantácii srdca a obličiek, pri chronickej kortikosteroidovej liečbe

- 5) *NTM lymfadenitída* – najčastejšie vyvolaná MAC, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium haemophilum*. V 95 % unilaterálnou výskyt – uzliny: submandibulárne, submaxilárne, krčné, preaurikulárne /8,9/.

Diagnostika

Pretože neexistuje žiaden objektívny laboratórny test na dôkaz patogenity PPM pre človeka, potvrdenie diagnózy vyžaduje úzku spoluprácu klinických pracovníkov s laboratórnymi. Všeobecne sa uznávajú prísne kritéria pre určenie patogenity izolovaných PPM, ktoré boli zhrnuté požiadavkami Jenkinsa a doplnené Yamamotom do troch hlavných bodov:

1. Kmeň sa má izolovať opakovane.
2. Má byť izolovaný v bohatých kultúrach.
3. Laboratórny nález musí korešpondovať s klinickým stavom a s rtg nálezom pacienta.

Nesprávne posúdenie patogenity PPM môže mať veľmi vážne následky pre chorého. Je vážnou chybou indikovať dlhodobú hospitalizáciu a liečbu napr. aj pri opakovanom kultivačnom náleze tých druhov PPM, ktoré majú skôr charakter saprofytický, alebo komenzálny.

Primárna rezistencia – na antituberkulotiká a naopak citlivosť na niektoré antibiotiká je ďalšou výraznou vlastnosťou, ktorou sa PPM líšia od *Mycobacterium tuberculosis a Mycobacterium bovis*. Kým u čerstvo izolovaných kmeňov *Mycobacterium tuberculosis a Mycobacterium bovis* sa iniciálna citlivosť prakticky nemení, u PPM sa iniciálna aj sekundárna citlivosť pohybuje relatívne v širokom rozmedzí nielen medzi jednotlivými skupinami, ale aj v rámci jedného druhu.

Mikrobiologická diagnostika PPM je založená na kultivačnej izolácii kmeňa s následnou druhovou identifikáciou.

V endemickej oblasti sa môžu niektoré druhy mykobaktérií vyskytovať hojne vo vonkajšom prostredí (úžitková voda) a často kontaminovať vyšetrovaný materiál počas odberu, alebo môžu prežívať ako komenzálna mikroflóra u zdravých osôb, alebo u chorých s netuberkulóznymi infekciami. Kultivačný aj opakovaný nález PPM v biologickom materiáli môže preto znamenať:

1. kontamináciu z vonkajšieho prostredia
2. dočasné, dlhodobé, alebo trvalé osídlenie nosohltanového, respiračného, resp. urogenitálneho traktu s PPM bez infikovania a bez klinickej manifestácie. Osoby s takýmto nálezom je potrebné evidovať a opakovane vyšetrovať, ale nie liečiť.
3. mykobakteriózu – pľúcnu aj mimopľúcnu.

V snahe zjednotiť sa na diagnostických kritériách vydala American Thoracic Society v roku 1990 odporúčania, kedy možno urobiť záver primárnej mykobakteriôzy:

Diagnózu podporujú:

A. silné faktory

1. pacient má klinický syndróm a rtg abnormality kompatibilné s chorobou zapríčinenou PPM.
2. mykobaktérie musia byť dokázané opakovane kultivačne vo veľkom množstve z nesterilného zdroja a nenájde sa iný patogén. Potrebný je opakovaný dôkaz pozitívnych kultivácií.

B. stredne silné faktory

1. Prítomnosť aj jednotlivých mykobaktérií v kultivácii zo spúta.
2. Druh mykobaktérie je izolovaný zo spúta pacienta so známou predisponujúcou chorobou.
3. Ten istý druh mykobaktérie je kultivačne dokázaný zo spúta u pacienta aj keď len v malom počte.
4. Pacient má dutinový syndróm pľúc, ale nejedná sa o patogénne *M. tbc*. Tuberkulínový kožný test je negatívny alebo len slaboz pozitívny a pacient nebol vystavený expozícii *M. tuberculosis*.

C. slaboz podporné faktory

1. Pacient má známu predisponujúcu chorobu pľúc.
2. Z kultivácie spúta je získaný aj jednotlivý izolát mykobaktérie, inej než *M. tuberculosis* /2,3,4/.

Postavenie sérologického vyšetrenia v diagnostike netuberkulózných mykobaktérií

V súčasnosti sa využíva QuantiFERON – TB Gold Plus test, ako náhrada kožného tuberkulínového testu. Ide o *in vitro* diagnostický laboratórny test, ktorý napomáha detekovať infekciu *M. tuberculosis*.

Využíva plne heparinizovanú ľudskú krv v patentovanej technológii založenej na detekcii špecifického IFN- γ produkovaného stimulovanými T-lymfocyty, ktoré boli vystavené *M. tuberculosis*. Test zahŕňa 16-24 hod. inkubáciu ľudskej plnej krvi so špecifickými antigénmi (najčastejšie sú to ESAT-6, CFP-10) a s kontrolným mitogénom. Po inkubácii nasleduje detekcia IFN- γ v plazme pomocou jedno-krokového sendvičového ELISA testu. Antigény ESAT-6 a CFP-10 sú základné mykobakteriálne proteíny kódované RD1 lokusom TB genómu a sú súčasťou toho istého operónu. Preto sú exprimované spoločne. Kombináciou týchto antigénov s dlhými a krátkymi úsekmi špecifických bielkovín je možné odlišiť aktivitu CD4+ a CD8+ lymfocytov. Obidva proteíny majú k sebe vysokú afinitu a tiež chýbajú v genóme všetkých kmeňov BCG. Rozsiahlymi štúdiami bolo preukázané, že nie sú prítomné u väčšiny ostatných druhov rodu *Mycobacterium* s výnimkou *M. kansasii*, *M. marinum* a *M. szulgai*. Test je výnimčný najmä pre svoju jednoduchú interpretáciu – pozitivita znamená prítomnosť ESAT-6 a CFP-10-špecifických klonov T-lymfocytov v cirkulácii, a teda prítomnosť replikujúcej sa *M. tuberculosis*. resp. *M. kansasii*, *M. marinum*

a *M. szulgai*. Chýbanie ESAT-6 či CFP-10 antigénu v BCG vakcíne možno využiť práve v diagnostike aktívnej ako aj latentnej tuberkulózy v populácii očkovanej BCG. Test dosahuje 98 % špecificitu a 89 % senzitivitu pre aktivujúce sa ochorenie, pričom vie odlíšiť latentnú od prekonanej infekcie/1,8,9/.

Liečba mykobakteriáz

Liečba podmienená patogénnymi mykobaktériami má veľa spoločných rysov s liečbou tuberkulózy, ale aj veľa odlišností, napriek tomu, že v klinickom a röntgenologickom obraze sa prakticky neodlišujú. Častejšie okrem antituberkulotík sa používajú antibiotiká.

Prvotnou príčinou zlyhávania chemoterapie pri mykobakteriázach je nesporne primárna rezistencia PPM na väčšinu doposiaľ známych antituberkulotík. Doba medzi záchytnom a aplikáciou adekvátnej liečby je vo väčšine prípadov veľmi dlhá. S výnimkou pľúcnych foriem ochorenia vyvolaných *Mycobacterium kansasii* je dlhodobý režim s antituberkulotikami pri pľúcnych léziách nedostatočný.

Na rozdiel od tuberkulózy neexistuje pri mykobakteriázach štandardná terapia a liečebný režim je potrebné voliť pre každého chorého individuálne. Je to dané pestrou paletou rôznych vlastností mykobakteriálnych kmeňov, ale aj absenciou skúseností zo súbornejších klinických kontrolovaných štúdií. Všeobecne prijatý postup spočíva v zahájení liečby kombináciou základných antituberkulotík (Rifampicin, Isoniazid, Etambutol, Streptomycin) v dennom režime, odôvodnený doterajšími skúsenosťami, že laboratórna rezistencia in vitro nekorešponduje úplne s rezistenciou in vivo. Pri neúspechu liečby, ktorej efekt by mal byť zhodnotený najskôr po trojmesačnom intervale (pokiaľ počas liečby nedôjde ku klinickým, či rtg známkam progresie), je nutné prejsť s prihliadnutím k výsledkom rezistencie, na takzvané náhradné lieky, prípadne na kombináciu liekov základných s liekmi náhradnými – prídavnými.

V konzervatívnej terapii mykobakteriáz boli vyskúšané mnohé lieky, z nich v súčasnej dobe k najpoužívanejším patria deriváty rifampicínu : rifabutin, rifapentin, ale aj fluorochinolóny: ofloxacin, ciprofloxacín, niektoré antituberkulotiká II. radu: ethionamid, cykloserin, kanamycin, antibiotiká : erytromycin, amikacin, cefalosporin a antileprózne preparáty : clofazimin, sulfonamidy.

Dĺžka liečby je obvykle 12 mesiacov po dosiahnutí negatívnej kultivácie. Testy liekovej citlivosti sa na Slovensku vyšetrujú u každého pacienta. V prípade lokalizovaných lézií zle medikamentózne liečiteľných je indikovaná chirurgická resekčná liečba doplnená o antibiotické krytie. Odporúčaná liečba a jej dĺžka u jednotlivých mykobakteriálnych druhov:

Prognosticky najzávažnejšie sú infekcie spôsobené *Mycobacterium avium*. Spôľahlivá medikamentózna účinná liečba dosiaľ u nich neexistuje. Agens je obvykle rezistentný na všetky antituberkulotiká a pri terapii aj s náhradnými

liekmi dochádza k recidívam až v 50 % prípadoch. Dĺžka terapie má byť minimálne 24 mesiacov. U lokalizovaných jednostranných foriem sa ako najefektívnejšia osvedčila resekčná liečba tj. chirurgické odstránenie postihnutého tkaniva. Totálna extirpácia postihnutých uzlín pri lymfadenitídach, excízia ulcerácií pri niektorých kožných léziách a najmä resekcia pri pľúcnych formách sú vo vhodných prípadoch najúspešnejšou liečbou. Chorí s pľúcnyimi formami mykobakteriáz majú byť počas liečby hospitalizovaní, pri iných formách treba individuálne posúdiť stav choreho. Pacientov s mykobakteriázami je vhodné izolovať od tuberkulózných chorých, aby sa neinfikovali *Mycobacterium tuberculosis*.

Ako častá oportúnna infekcia u chorých HIV pozitívnych je aviárna mykobakteriáza s letálnym priebehom. V týchto prípadoch zlyhávajú akékoľvek liečebné snahy.

Mycobacterium kansasii je obvykle citlivé na väčšinu antituberkulotík mimo pyrazinamidu. Doporučuje sa 18-20 mesačný režim izoniazidu spolu s rifampicínom, etambutolom event. rifabutínom alebo makrolidmi. *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium intracellulárne* je podstatne menej citlivé na bežné antituberkulotiká. Pre HIV negatívnych pacientov sa odporúča režim claritromycínu, rifampicínu a etambutolu po dobu 12 mesiacov. U disseminovaných foriem pri AIDS sa používa klaritromycín alebo azitromycín, etambutol a rifabutin. Ďalšími alternatívnymi liekmi je ciprofloxacín, streptomycin a amikacín. *Mycobacterium xenopi* je častý patogén nozokomiálnych infekcií, najčastejšie v prostredí nemocničného systému teplej a studenej vody. Tento patogén je citlivý na makrolidy, chinolóny, streptomycin a etionamid. *Mycobacterium genavense* infikuje výhradne pacientov s AIDS a vyvoláva disseminovanú formu ochorenia, ktorá sa dá izolovať z krvi, kostnej drene, lymfatických uzlín ale aj z pečene, sleziny a črevnej steny. Niektoré kmene sú citlivé na amikacín, klaritromycín, ofloxacin a rifabutin. Rýchle rastúce mykobaktéria ako sú *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* sú rezistentné na antituberkulotiká, okrem amikacínu. Klaritromycín inhibuje takmer všetky rýchlo rastúce mykobaktérie. Z ďalších liekov je to amikacín, doxycyklín, fluorochinolóny a sulfonamidy. Infekcie spôsobené mykobakteriázami pri nedostatočnej alebo žiadnej odpovede na antituberkulotickú liečbu sú indikáciou k chirurgickej resekčnej liečbe.

M. marinum môže spôsobovať aj pomerne vážne kožné ochorenie u ľudí. Ako pôvodca ochorenia človeka je známy od roku 1954. Ochorenie sa niekedy nazýva aj „kúpalisková choroba“, respektíve „choroba chovateľov rýb“. Najrizikovejšou skupinou sú ľudia v častom kontakte s vodou, najmä profesionálni alebo amatérski chovatelia rýb, obchodníci s exotickými rybami, zamestnanci veľkých morských akvárií. Vstupnou bránou pre baktérie sú väčšinou končatiny na ktorých sa nachádzajú otvorené drobné alebo väčšie rany. Mykobaktérie rastú pri teplote 30 – 32°C a to vysvetľuje, prečo je ochorenie pozorované takmer výhradne na končatinách a na povrchových štruktúrach.

Diagnostika ochorenia vychádza predovšetkým z predpokladu, že postihnutý bol v priamom kontakte s vodnými zvieratami. Prvým príznakom je opuch a sčervenanie rany a neskôr suchá koža v okolí rany. Prvé príznaky po infekcii sa dostavia často až po niekoľkých týždňoch. Neskôr sa rany zväčšia, sú bolestivé, v koži sa vytvárajú nehojace sa uzlíky, ktoré sa môžu lymfatickými cestami šíriť ďalej. V posledných rokoch sú pozorované hlbšie a invazívnejšie infekcie zasahujúce až do šľachových puzdier, kĺbov a dokonca kostí. Neliečené prípady môžu končiť obmedzením pohyblivosti kĺbu, niekedy až amputáciou prsta.

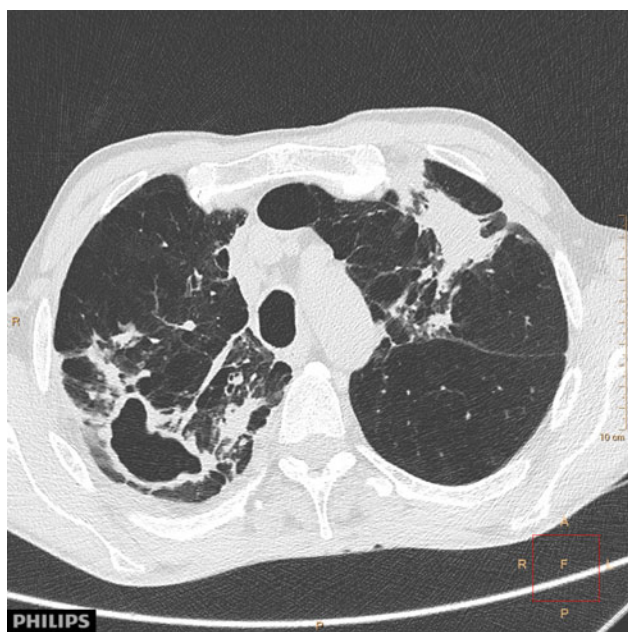
Infekcie vyvolané *M. marinum* sú najčastejšie citlivé na kombináciu rifampicin, etambutol, klaritromycin, sulfonamidy vrátane trimethoprim-sulfamethozalu. V súčasnej dobe, keď sa silne rozvíja chov a zvyšuje sa dovoz exotických druhov zo zahraničia, stúpa počet drobných chovateľov akváriových rýb a rýb chovaných v záhradných bazénoch, bude potrebné venovať viac pozornosti aj tomuto ochoreniu.

Liečba podmienená patogénnymi mykobakteriázami zostáva zatiaľ otvoreným problémom, vzhľadom k tomu, že nie sú k dispozícii výsledky klinických kontrolovaných štúdií ani u najčastejších typov mykobakteriáz [2,4,5,6,8].

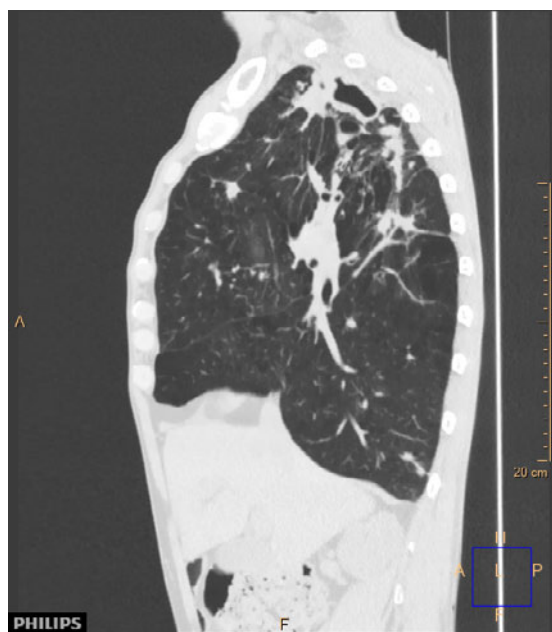
Literatúra

1. Badalík, L. Solovič, I.: Tuberkulóza a atypické mykobakteriázy. In: Špeciálna epidemiológia. Bratislava UK, 2017. s. 365
2. Bártů, V: Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu netuberkulózních mykobakteriáz dospělých. Dostupné na : <http://www.pneumologie.cz/odborne/doporucene-postupy.php>
3. Glassroth, J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest 2008;133:243-251.
4. 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.
5. Hoefsloot, W., Boeree, MJ., van Ingen, J. et al. The rising incidence and clinical relevance of *Mycobacterium mageritense*: a review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12:987-993.
6. Vítězslav Kolek, Viktor Kašák, Martina Vašáková a kol: Pneumologie 3.vydání, Maxdorf 2017 str.233
7. Rozborilová, E., Solovič, I. a kol.: Tuberkulóza a mykobakteriázy. UK, Bratislava, 2009, ISBN 978-80-223-2577-6, 84s.
8. Schlossberg, D. et al. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 6th ed. ASM Press, 2011, ISBN 13.978-1-55581-513-4 str. 226
9. Solovič, I., Vašáková, M. a kol. Tuberkulóza ve faktech a obzorech. Maxdorf Jessenius: Praha, 2019, 405s. ISBN 978-80-7345-613-9

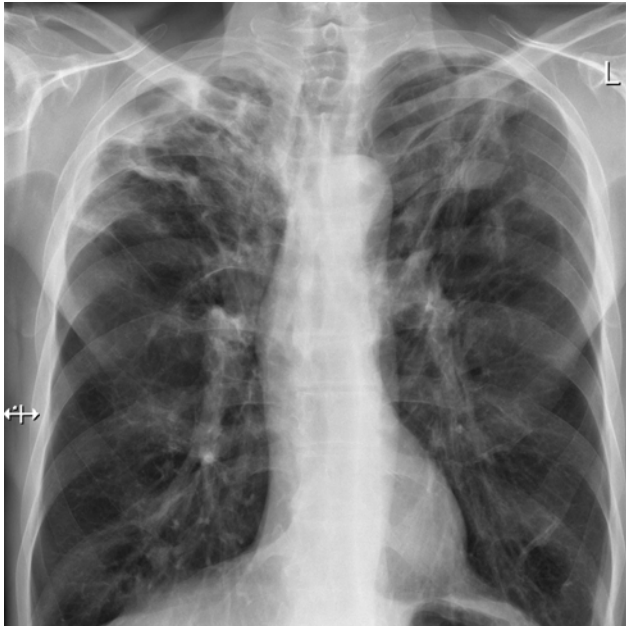
Obrazová príloha



Obr. 1. CT hrudníka (axiálny rez, pľúcne okno) 61-ročného muža, prijatého s podozrením na tuberkulózu. CT obraz podobný TBC pľúcny zmenám, s kavitou vpravo, nepravidelnými pľúcny konsolidáciami, noduláciami, fibro-adhezívnymi zmenami s volume loss. Mikrobiologicky potvrdené *Mykobakterium intracellulare*.



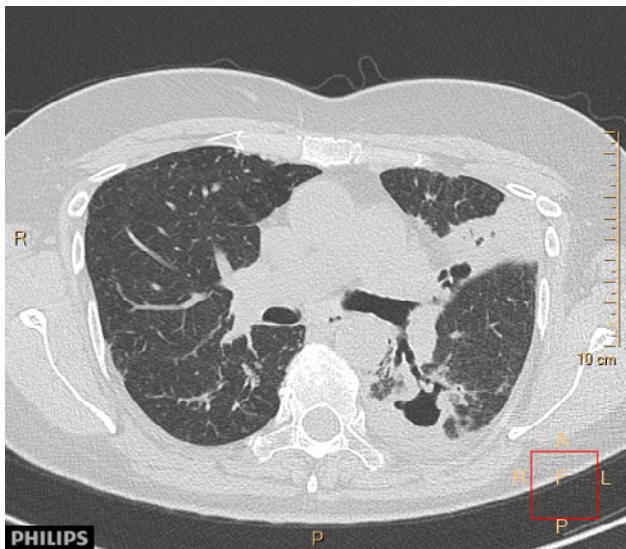
Obr. 2. CT hrudníka (sagitálny rez, pľúcne okno) 61-ročného muža, prijatého s podozrením na tuberkulózu. CT obraz s prítomnou kavitou vpravo, s nepravidelnými pľúcny konsolidáciami, noduláciami, fibro-adhezívnymi zmenami s volume loss horného pľúcneho laloka vpravo. Mikrobiologicky potvrdená *Mykobakterium intracellulare*.



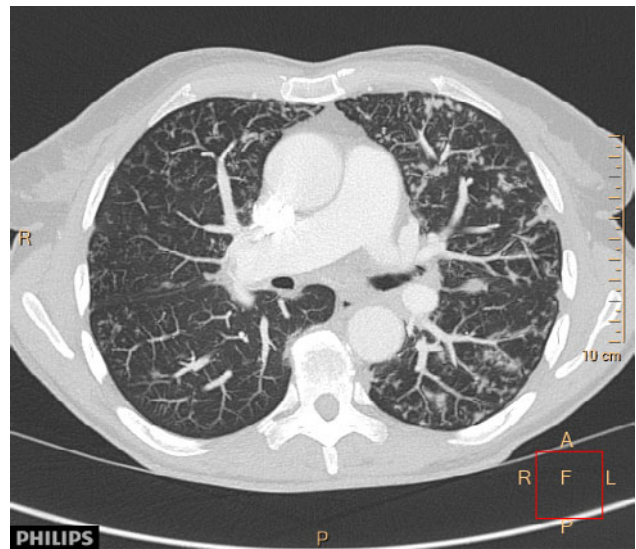
Obr. 3. RTG hrudníka (PA projekcia) 61-ročného muža, prijatého pre podozrenie na tuberkulózu. RTG obraz podobný TBC pľúcny zmenám. Mikrobiologicky potvrdené Mykobakterium intracellulare.



Obr. 4. RTG hrudníka (PA projekcia) 55-ročnej ženy, s kašľom a dušnosťou pri záťaži. RTG obraz s prejasneniami v hornom a strednom pľúcnom poli vľavo. Obojstranne nepravidelné konsolidácie, pruhovité opacity pľúcneho parenchýmu, zhrubnutie pleury apikálne bilat. Mikrobiologicky potvrdené Mykobakterium avium.



Obr. 5. CT hrudníka (axiálny rez, pľúcne okno) 55-ročnej ženy, s kašľom a dušnosťou pri záťaži. Mikrobiologicky potvrdené Mykobakterium avium. V CT obraze kavitáciami s bronchiálnymi fistuláciami v teréne konsolidácií pľúcneho parenchýmu. Obojstranne s nepočtetné pľúcne nodulácie. Fluidothorax vľavo.



Obr. 6. CT hrudníka (axiálny rez, pľúcne okno) 64-ročnej ženy s CT obrazom početných centrilobulárnych pľúcnych nodulácií a tree in bud. Mikrobiologicky potvrdené Mykobakterium avium.