

Ewa Rowińska-Zakrzewska

Profesor emerytowany, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa

Mikobakterioza płuc. Rzadka choroba czy narastający problem epidemiologiczny?

Non-tuberculous mycobacterial lung disease. Rare entity or emerging epidemiological problem?

Praca nie była finansowana

Pneumonol. Alergol. Pol. 2014; 82: 486–488

Prątki niegruźlicze (NTM, *non-tuberculous mycobacteria*) stanowią dużą grupę drobnoustrojów, obejmującą około 140 gatunków. Są bardzo rozpowszechnione w środowisku, w glebie i w wodzie, a w szczególności na jej powierzchni. Mogą bytować w amebach i pierwotniakach [1]. Tylko część NTM, według różnych danych 20–40 gatunków, została opisana w związku z wywołaniem choroby u ludzi [2–4].

Do zakażenia dochodzi w wyniku kontaktu z bakteriami w środowisku. Dotychczas uważano, że nie występuje zakażenie odzwierzęce ani między ludźmi, jednak opisane w ostatnich latach epizody wskazują na taką możliwość. Transmisję *Mycobacterium abscessus subspecies massiliense* między ludźmi stwierdzono w dwóch różnych ośrodkach dla chorych na mukowiscydozę [3, 5–7].

Prątki niegruźlicze są stosunkowo mało patogenne. Mogą więc wywoływać chorobę, kolonizować drogi oddechowe bądź tylko stanowić zanieczyszczenie. Dlatego dla rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie kryteriów klinicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych opracowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ATS, *American Thoracic Society*) i Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (IDSA, *Infectious Diseases Society of America*) [2]. Dodatkowym argumentem przema-

wiającym za rozpoznaniem choroby jest gatunek wyhodowanych prątków — najsilniej wskazuje na chorobę wyhodowanie najbardziej patogennych: *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmense* i *Mycobacterium szulgai*. Rzadko występują choroby wywołane *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium chelonae* i *Mycobacterium simiae*. *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium xenopii* i *Mycobacterium abscessus* stanowią grupę pośrednią [8, 9].

Choroba wywołana przez NTM najczęściej dotyczy płuc, rzadziej węzłów chłonnych, a najrzadziej innych narządów [10, 11]. Postać rozsiana występuje wyłącznie w przypadkach ciężkich niedoborów immunologicznych bądź to o charakterze wrodzonym dotyczącym osi IFN- γ /IL-12 [10], bądź też nabytym (zakażenie HIV, leczenie preparatami anty-TNF, stan po przeszczepieniu narządów) [9, 12].

Mikobakterioza płuc przebiega pod 3 różnymi postaciami klinicznymi [3, 9, 10]. Pierwsza z nich ma charakter bardzo zbliżony do gruźlicy i charakteryzuje się występowaniem jam, zwykle w górnych partiach płuc. Ta postać jest często mylnie rozpoznawana jako gruźlica przed dokonaniem identyfikacji prątków. Druga postać mikobakteriozy (najbardziej charakterystyczna dla szczupłych kobiet w okresie menopauzy) charakteryzuje się występowaniem rozstrzeni

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Ewa Rowińska-Zakrzewska, e-mail: monika.szturmowicz@gmail.com

DOI: 10.5603/PiAP.2014.0064

Praca wpłynęła do Redakcji: 9.09.2014 r.

Copyright © 2014 PTChP

ISSN 0867–7077

i guzków, zwykle zlokalizowanych w obrębie płata środkowego i języzka. Trzecia postać, o objawach zbliżonych do alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, polega na występowaniu zmian rozsianych i duszności po narażeniu na ekspozycję prątkami znajdującymi się w aerozolach wodnych w saunie, podczas kąpieli pod prysznicem lub w pomieszczeniu klimatyzowanym. Jest to postać najłagodniejsza, która zwykle ustępuje po ustaniu ekspozycji i na ogół nie wymaga leczenia, a jeżeli jest ono konieczne, to może trwać znacznie krócej niż leczenie innych postaci mikobakterioz [3, 8, 9].

Występowanie mikobakterioz płuc jest częściowo uwarunkowane genetycznie, w innych przypadkach wikła różne choroby układu oddechowego. Najlepiej poznaną genetyczną przyczyną występowania mikobakteriozy płuc jest mukowiscydoza. Autosomalne recesywne mutacje genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), które odpowiadają za rozwój tej choroby, powodują zaburzenia w transporcie sodu i chloru przez powierzchnię nabłonków. Przyczynia się to między innymi do zmiany charakteru wydzieliny oskrzelowej, trudności w oczyszczaniu dróg oddechowych i powstawania rozstrzeni [13]. U części chorych z mikobakteriozą płuc o pozornie samoistnym rozwoju wykrywa się inne typy mutacji CFTR [14, 15].

Innymi wrodzonymi przyczynami powstawania mikobakteriozy płuc mogą być wrodzone defekty w strukturze i funkcji rzęsek oraz nieprawidłowa odpowiedź na bodźce związana ze zmianami w tak zwanych „receptorach typu *toll*”, czyli rozpoznających określone wzory (w tym określonych bakterii). Stwierdzono również zwiększoną wrażliwość na zachorowanie na mikobakteriozę płuc w pewnych polimorfizmach genu NRAMP1 (*natural-resistance-associated macrophage protein 1*) [16–18].

Pozornie samoistna postać choroby u kobiet w okresie menopauzy (nazywana dawniej zespołem lady Windermere) często wiąże się z występowaniem rodzinnym. W rozwoju tej choroby mogą odgrywać rolę: obniżone stężenie estrogenów w czasie menopauzy oraz zmieniona ekspresja leptyny i adiponektyny u kobiet o szczupłej budowie ciała. Wydaje się ponadto, że obserwowane w tych przypadkach zmiany struktury kostnej klatki piersiowej mogą również mieć tło genetyczne [11, 15].

Najczęstszą przyczyną zakażenia NTM są przebyte lub przewlekłe choroby płuc [11, 19]. Według badań Andrejak i wsp. przewlekłe choroby płuc wiążą się z 16,5-krotnym wzrostem

ryzyka zachorowania na mikobakteriozę. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Danii autorzy ci stwierdzili, że dla POChP ryzyko to było 15,7 raza wyższe, dla astmy 5,2–11,6 raza, dla pylicy 9,8 raza, dla rozstrzeni oskrzeli 187,5 raza i dla przebytej gruźlicy 178,3 raza [20]. We wszystkich tych grupach ryzyko znacząco się zwiększało, gdy chorzy byli leczeni kortykosteroidami i zależało od dawki leku [21].

Częstość zachorowań na mikobakteriozę płuc rośnie. W Stanach Zjednoczonych jest ona obecnie wyższa niż zachorowalność na gruźlicę [22–25]. Ponadto z uwagi na trudności związane z leczeniem tej choroby rokowanie jest złe — 40% chorych umiera w ciągu 5 lat [26].

W aktualnym numerze „Pneumonologii i Alergologii Polskiej” znajdują się 2 prace na temat mikobakteriozy płuc. Jedna dotyczy chorych z mukowiscydozą i dobrze obrazuje trudności rozpoznawcze i ryzyko, które wiąże się z zakażeniem NTM w tej chorobie [27]. Druga praca ma niezwykle nowatorski charakter. Wykazuje bowiem po raz pierwszy w literaturze światowej, że czynnikiem ryzyka zachorowania na mukowiscydozę mogą być zaburzenia przepływu krwi w płucach obserwowane w nadciśnieniu płucnym [28]. Biorąc pod uwagę, że przypadki nadciśnienia płucnego, zarówno samoistnego, jak i zakrzepowo-zatorowego, mogą mieć także tło genetyczne, należy rozważyć jego ewentualną rolę również w przypadkach mikobakteriozy występującej w przebiegu nadciśnienia płucnego.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza konfliktów interesów.

Piśmiennictwo:

1. Falkinham J.O. 3rd. Ecology of nontuberculous mycobacteria — where do human infections come from? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34: 95–102.
2. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. i wsp. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous Mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 376–416.
3. van Ingen J. Nontuberculous mycobacteria. W: Davies P.D.O., Gordon S.B., Davies G. (red.). *Clinical tuberculosis*. CRC Press, Boca Raton 2014; 419–430.
4. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary nontuberculosis mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2010; 14: 665–671.
5. Leung J.M., Olivier K.N. Nontuberculous mycobacteria: the changing epidemiology and treatment challenges in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 662–669.
6. Aitken M.L., Limaye A., Pottinger P. i wsp. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a lung transplant and cystic fibrosis center. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 231–232.
7. Bryant J.M., Grogono D.M., Greaves D. i wsp. Whole genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2013; 381: 1551–1560.

8. van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34: 103–109.
9. van Ingen J., Griffith D.E., Aksamit T.R., Wagner D. Pulmonary diseases caused by nontuberculous mycobacteria. *Eur. Respir. Monogr., Tuberculosis, ERS*, 2012; 58: 25–37.
10. Arena S.M., van Soolingen D., Ottenhoff T.H.M. Diagnosis and treatment of lung infection with non-tuberculous mycobacteria. *Curr. Op. Pulm. Med.* 2009; 15: 201–208.
11. Chan E.D., Iseman M.D. Underlying host risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34: 110–123.
12. Winthrop K.L., Yamashita S., Beekmann S.E. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the emerging infection network. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1738–1740.
13. Leung J.M., Olivier K.N. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34: 124–134.
14. Mai H.N., Hijikata M., Inoue Y. i wsp. Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8–T5 allele of the CFTR gene. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11: 808–813.
15. Colombo R.E., Hill S.C., Claypool R.J. i wsp. Familial clustering of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Chest* 2010; 137: 629–634.
16. Koh W.J., Kwon O.J., Kim E.J. i wsp. NRAMP1 gene polymorphism and susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Chest* 2005; 128: 94–101.
17. Ryu Y.J., Kim E.J., Lee S.H. i wsp. Impaired expression of Toll-like receptor 2 in nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 736–742.
18. Fowler C.J., Olivier K.N., Leung J.M. i wsp. Abnormal nasal nitric oxide production, ciliary beat frequency and toll-like receptor response in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187: 1374–1381.
19. Fritscher L.G., Marras T.K., Bradi A.C. i wsp. Nontuberculous mycobacterial infection as a cause of difficult-to-control asthma. *Chest* 2011; 139: 23–27.
20. Andrejak C., Nielsen R., Thomsen V.O. i wsp. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68: 256–262.
21. Hojo M., Iikura M., Hirano S. i wsp. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. *Respirology* 2012; 17: 185–190.
22. Griffith D.E. Nontuberculous mycobacterial lung disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010; 23: 185–190.
23. van Ingen J., Hoefsloot W., Dekhuijzen P.N.R. i wsp. The changing pattern of clinical Mycobacterium avium isolation in the Netherlands. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14: 1176–1180.
24. Prevots D.R., Shaw P.A., Strickland D. i wsp. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four Integrated Health Care Delivery Systems. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 970–976.
25. Kendall B.A., Winthrop K.L. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34: 87–94.
26. Andrejak C., Thomsen V.O., Johansen I.S. i wsp. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 514–521.
27. Wyrostkiewicz D., Skorupa W., Jakubowska L. i wsp. Mikobakterioza u chorych na mukowiscydozę — opis trzech przypadków. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 561–567.
28. Wilińska E., Oniszh K., Augustynowicz-Kopeć E. i wsp. Mikobakterioza płuc u chorych na nadciśnienie płucne zakrzepowo-zatorowe i idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2014; 82: 495–502.