

Piotr Nalepa<sup>1</sup>, Magdalena Strach<sup>2</sup>, Marta Rybak-Bąk<sup>1</sup>, Maciej Siedlar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddział Chorób Płuc Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II

Ordynator: dr n. med. P. Nalepa

<sup>2</sup> Oddział Kliniczny Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Grodzicki

<sup>3</sup> Katedra Immunologii Klinicznej i Transplantologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Siedlar

## Mykobakterioza płuc wywołana przez *M. kansasii* u dwojga rodzeństwa z zaburzeniami produkcji IL-12 i IFN- $\gamma$ . Zespół wrażliwości typu Mendla na zakażenie prątkami. Przegląd piśmiennictwa

Two siblings with an IL-12 and IFN- $\gamma$  production disorder diagnosed with pulmonary mycobacteriosis caused by *M. kansasii*. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. An overview of literature

### Abstract

Two previously healthy siblings were diagnosed with pulmonary mycobacteriosis caused by *M. kansasii*. During examination both patients were diagnosed with an interleukin 12 (IL-12) and interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) production disorder of the stimulated lymphocytes. The given genetic defect conditions the occurrence of the Mendelian susceptibility to mycobacterial infection (MSMD).

The patients fulfilled clinical, radiological, and bacteriological criteria for diagnosis of mycobacteriosis laid out by *American Thoracic Society* in 2007. After 13 months of standard treatment the ailments receded, and radiological remission, as well as a 12-month-lasting sputum negativity was achieved. The prognosis for the patients remains uncertain. The genetic conditioning to mycobacterial infections may cause disease recurrences or other mycobacterial illnesses. The patients will need to be checked systematically by pulmonologist. It is not known whether the offspring of the patients are exposed to general *Bacillus Calmette-Guérin* infection due to the compulsory vaccinations against tuberculosis, and whether the risk of complications is higher than the potential risk of coming down with hematogenous TB in childhood.

**Key words:** mycobacterial infection, Mendelian susceptibility to mycobacterial infection, diagnosis, treatment

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 6: 428–436**

### Streszczenie

W pracy przedstawiono dwa przypadki wystąpienia mykobakteriozy płuc w przebiegu zakażenia *M. kansasii* u dotychczas zdrowego rodzeństwa. W wyniku przeprowadzonych badań u obojga chorych stwierdzono brak wydzielania interleukiny 12 (IL-12) i interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) przez stymulowane limfocyty. Opisywany wcześniej defekt genetyczny warunkuje występowanie wrażliwości typu Mendla na zakażenie prątkami (MSMD).

Pacjenci spełniali kryteria kliniczno-radiologiczne i bakteriologiczne rozpoznania mykobakteriozy opracowane przez *American Thoracic Society* w 2007 roku. Po 13 miesiącach typowego leczenia uzyskano ustąpienie dolegliwości, remisję radiologiczną oraz utrzymujące się przez 12 miesięcy odprątkowanie. Rokowanie pacjentów pozostaje niepewne. Genetycznie uwarunkowana skłonność do zakażeń prątkami może spowodować wznówę choroby lub być przyczyną nowego zachorowania na choroby wywołane przez prątki. Pacjenci będą wymagali systematycznych kontroli pulmonologicznych. Nie jest jasne, czy

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Piotr Nalepa, I Oddział Chorób Płuc, Krakowski Szpital Specjalistyczny, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków

Praca wpłynęła do Redakcji: 11.05.2011 r.

Copyright © 2011 Via Medica

ISSN 0867–7077

u potomstwa opisanych chorych istnieje możliwość uogólnionego zakażenia prątkami BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) w wyniku obowiązkowego szczepienia noworodków i czy ryzyko powikłań poszczepiennych jest większe niż ewentualne ryzyko zachorowania na gruźlicę, zwłaszcza krwiopochodną, w dzieciństwie.

**Słowa kluczowe:** mykobakteriozy, *Mycobacterium kansasii*, wrażliwość typu Mendla na zakażenie prątkami, rozpoznanie, leczenie

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2011; 79, 6: 428–436**

Mykobakteriozy to grupa chorób wywołanych przez tak zwane prątki niegruźlicze (NTM, *non tuberculosis mycobacteria*), określane także jako MOTT (*mycobacteria other than tuberculosis*) lub atypowe. Drobnoustroje te są szeroko rozpowszechnione w środowisku, występują licznie w otwartych zbiornikach wodnych, wodzie wodociągowej (np. w osadach kranowych), a także w glebie. Wobec opisywanego wzrostu zachorowań wywołanych zakażeniem NTM *American Thoracic Society* (ATS) wspólnie z *Infectious Disease Society of America* (IDSA) opublikowały w 2007 roku dokument dotyczący rozpoznawania, leczenia i zapobiegania chorobom wywołanym przez prątki niegruźlicze [1]. Dotychczas opisano około 125 gatunków NTM, z których kilkanaście ma znaczenie w chorobowości człowieka. Dynamiczny wzrost liczby wykrywanych nowych gatunków jest związany z rozwojem nowoczesnych metod diagnostyki laboratoryjnej [2]. Pomimo szybkiego wzrostu liczby odkrywanych nowych gatunków NTM, nadal aktualny jest podział na 4 główne grupy dokonany w 1959 roku przez Runyona [3]. Podział ten opiera się na zdolności do wytwarzania barwnika i szybkości wzrostu przez poszczególne gatunki. Zachorowania u ludzi występują w następstwie środowiskowego narażenia na NTM, brak dowodów na bezpośrednie zakażenie od innego człowieka lub zwierzęcia [4]. Mykobakterioza najczęściej objawia się jako choroba płuc, rzadziej występują objawy ze strony innych narządów, zwłaszcza skóry lub węzłów chłonnych. Przewlekłe choroby układu oddechowego, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP; zaawansowane przypadki), mukowiscydoza, przebyta gruźlica, rozstrzenie oskrzeli, deformacje klatki piersiowej, pylica krzemowa i alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, sprzyjają rozwojowi zakażenia NTM i są przyczyną występowania nowych objawów klinicznych i radiologicznych. Istotnym czynnikiem ryzyka są także stany sprzyjające aspiracji treści żołądkowej do przełyku (choroba refluksowa, achalazja przełyku) [5, 6]. Odrębną grupę podwyższonego ryzyka rozwoju zakażenia stanowią chorzy z pierwotnymi lub wtórnymi zespoła-

mi zaburzeń odporności. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów z wtórnymi niedoborami odporności, na przykład zakażonych HIV, leczonych immunosupresyjnie (nowotwory, przeszczepienie narządów, przewlekłe choroby zapalne z autoagresją), a także leczonych lekami biologicznymi (antagonistami czynnika martwicy nowotworu [TNF, *tumor necrosis factor*]). Inną grupę narażoną na rozwój zakażenia stanowią alkoholicy [6].

U chorych zakażonych wirusem HIV (zazwyczaj z objawowym AIDS), w zależności od liczby limfocytów T CD4<sup>+</sup>, zakażenie może mieć charakter choroby rozsianej lub choroby ograniczonej do zajęcia płuc. U chorych z liczbą limfocytów T CD4<sup>+</sup> poniżej 50 komórek/ $\mu$ l czynnikiem etiologicznym jest zazwyczaj *Mycobacterium avium complex* (MAC) i zakażenie ma charakter uogólniony [7]. W grupie chorych z liczbą limfocytów T CD4<sup>+</sup> powyżej 200/ $\mu$ l oraz objawami klinicznymi i radiologicznymi choroby płuc czynnikiem etiologicznym jest zazwyczaj *M. kansasii*. Izolacja patogenu z materiału pobranego od pacjenta jest wskazaniem do wdrożenia odpowiedniego leczenia [8].

W ostatnim dziesięcioleciu, wobec coraz powszechniejszego stosowania w praktyce klinicznej przeciwciał skierowanych przeciwko TNF i związanego z tym istotnego epidemiologicznie wzrostu liczby zachorowań na gruźlicę i mykobakteriozy, pojawiło się wiele doniesień na temat roli różnych cytokin w rozwoju zakażenia prątkami, zarówno gruźlicy, jak i NTM. Wskazaniem do wdrożenia „leczenia biologicznego” są choroby reumatologiczne oraz zapalne choroby jelit. Według szacunków *Food and Drug Administration* (FDA) zapadalność na mykobakteriozy w tej grupie chorych wynosi 10/100 tys. chorych, a więc prawie 10 razy więcej w porównaniu z populacją ogólną. Czynnikiem martwicy nowotworu jest główną cytokiną odpowiedzialną za formowanie się ziarniniaków zapalnych charakterystycznych dla przebiegu zarówno gruźlicy, jak i mykobakterioz [6].

Pierwszym etapem odpowiedzi immunologicznej na zakażenie prątkami jest ich fagocytoza przez makrofagi związane z drogami oddechowymi. Pobudzone makrofagi produkują cytokiny, między innymi interleukinę 12 (IL-12) i TNF. In-

terleukina 12 odgrywa główną rolę w różnicowaniu limfocytów T CD4<sub>+</sub> z Th0 do Th1. Dodatkową funkcję w tym procesie pełni IL-18 [9]. Limfocyty T CD4<sup>+</sup> aktywnie wydzielają interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Pod wpływem tej cytokiny dochodzi do zwiększenia ekspresji antygenów zgodności tkankowej na powierzchni makrofagów tkankowych oraz do indukcji syntezy enzymów lizosomalnych, a tym samym zwiększenia zdolności wewnątrzkomórkowego zabijania prątków. Równocześnie dochodzi do wzrostu wydzielania TNF przez makrofagi, co sprzyja rozwojowi ziarniny zapalnej i ograniczeniu zakażenia. Zaburzenia osi IL-12/IFN- $\gamma$  na różnych etapach sprzyjają występowaniu podatności na zakażenia prątkami, w tym NTM. Wyjaśnia to częste współistnienie tych zakażeń u chorych na AIDS oraz leczonych przeciwciałami anti-TNF. Przeglądając piśmiennictwo na temat zakażeń NTM, można znaleźć wiele doniesień na temat występujących u pacjentów zakażeń bez współistnienia HIV i bez innych czynników predysponujących do zakażenia. Opisywano zakażenia o charakterze rodzinnym, pomimo braku dowodów na szerzenie się zakażenia drogą kropelkową człowiek od człowieka [10–12]. Wy tłumaczeniem przynajmniej niektórych tych obserwacji może być fakt odkrycia swoistego typu dziedzicznych niedoborów odporności zaburzających opisywaną wcześniej oś IL-12/IFN- $\gamma$ . W piśmiennictwie nazwano ten rodzaj zaburzeń wrażliwością typu Mendla na zakażenia prątkami (MSMD, *Mendelian susceptibility to mycobacterial infection*) [13, 14]. Pacjenci z tym typem zaburzeń odporności charakteryzują się występowaniem szczególnej wrażliwości na zakażenia prątkami gruźlicy, BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) oraz NTM. Odporność na inne zakażenia jest zazwyczaj prawidłowa. Podkreślano także podatność tych pacjentów na zakażenia bakteriami Salmonella [15, 16].

Opisano kilka mutacji prowadzących do zaburzeń IL-12/IFN- $\gamma$ . W przebiegu niektórych z nich (np. IFNGR1, IFNGR2, STAT1) wydzielanie IFN- $\gamma$  nie ulega zmniejszeniu, ale nieprawidłowa jest odpowiedź komórek na tę cytokinę. W innych mutacjach (np. IL-12B, IL-12RBI) zaburzeniu ulega wydzielanie IFN- $\gamma$ . Mutacje mogą mieć charakter recesywny lub dominujący, całkowity lub częściowy [9, 17, 18].

W 2007 roku Bustamante i wsp. [19] opisali mutacje genu kodującego białko NEMO (NF $\kappa$ B essential modulator) związane z chromosomem X, zaburzające wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału związane z IL-12/IL-32.

Objawy kliniczne mykobakteriozy płuc nie są charakterystyczne. Najczęściej występują: kaszel,

stany podgorączkowe, spadek masy ciała. Według wytycznych ATS z 2007 roku rozpoznanie mykobakteriozy płuc powinno opierać się na współistnieniu objawów podmiotowych, radiologicznych i bakteriologicznych [1]. Chorobę można rozpoznać, jeżeli pacjent spełnia oba niżej wymienione kryteria kliniczno-radiologiczne i co najmniej jedno kryterium mikrobiologiczne.

Kryteria kliniczno-radiologiczne:

1) objawy ze strony układu oddechowego, nacieki z rozpadem, guzki i masy guzowate w badaniu RTG klatki piersiowej (postać gruźliczopodobna) lub wielogniskowe rozstrzenie oskrzeli z wieloma drobnymi guzkami w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*);

2) wykluczenie innych chorób.

Kryteria mikrobiologiczne:

1) dodatnie wyniki posiewów płwociny przynajmniej z 2 oddzielnie pobranych jej próbek;

2) dodatni wynik co najmniej jednego posiewu popłuczyn oskrzelowych lub płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego;

3) dodatni wynik badania histologicznego biopiatu (ziarniniaki i nacieki typowe dla zakażeń wywołanych przez prątki lub stwierdzenie obecności prątków kwasoopornych) i jednocześnie dodatni wynik hodowli materiału z przezoskrzelowej lub innej biopsji płuca lub dodatni wynik posiewu z co najmniej jednej próbki płwociny lub popłuczyn oskrzelowych.

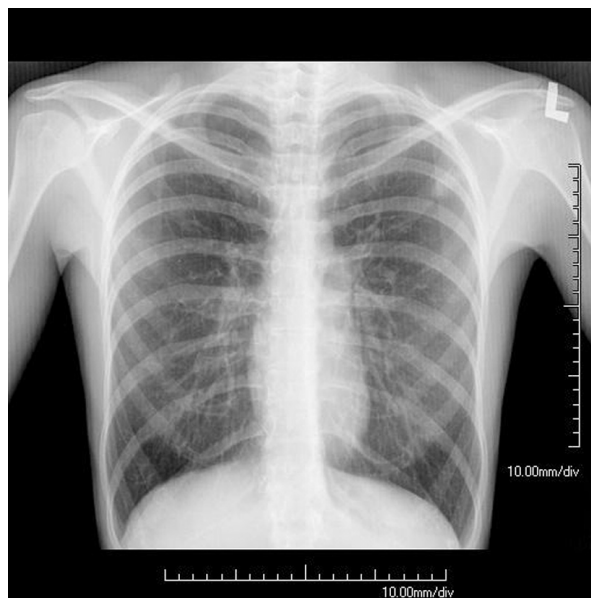
Z biofilmu tworzącego się na wylewkach wody wodociągowej w Polsce najczęściej izoluje się *M. kansasii*. Zakażenie tym drobnoustrojem jest w naszym kraju najczęstszą przyczyną mykobakteriozy [5]. Do zakażenia dochodzi najpewniej na skutek inhalacji drobnoustroju wraz z wodą wodociągową (prysznic, sauna) [20]. Przebieg kliniczny jest bardzo podobny do gruźlicy [21].

Leczenie mykobakteriozy wywołanej przez *M. kansasii* zgodnie z zaleceniami ATS opiera się na stosowaniu 3 leków: ryfampicyny, izoniazidu oraz etambutolu. Podkreśla się konieczność wykonania badania wrażliwości szczepu na ryfampicynę. Stwierdzana często w warunkach *in vitro* oporność na izoniazyd nie potwierdza się w obserwacji klinicznej. Zjawisko to tłumaczy się faktem osiągnięcia większego stężenia leku w surowicy niż w testach oceniających lekowrażliwość [1, 5]. W przypadku oporności na ryfampicynę zaleca się najczęściej makrolidy — klarytromycynę lub azytromycynę. We wszystkich mykobakteriozach leczenie trwa dłużej niż w przypadku gruźlicy. Należy je prowadzić przez 12 miesięcy od czasu uzyskania

pierwszego negatywnego wyniku posiewu. Ważne jest częste wykonywanie badań bakteriologicznych w celu potwierdzenia momentu odprątkowania, a także stwierdzenia ewentualnej wznowy procesu chorobowego. Zazwyczaj łączny czas leczenia chorych wynosi 18–24 miesięcy.

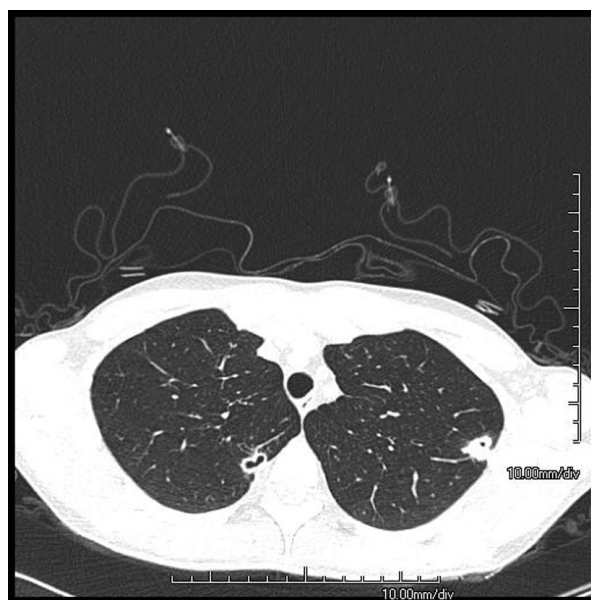
### Przypadek 1.

Kobieta w wieku 26 lat, niepaląca studentka, została skierowana na Oddział Chorób Płuc Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w listopadzie 2010 roku przez lekarza poradni chorób płuc z powodu zmian radiologicznych widocznych na zdjęciu RTG przeglądowym oraz w tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej, z podejrzeniem gruźlicy płuc. Pacjentka w chwili przyjęcia na oddział była w stanie ogólnym dobrym. Skarżyła się na trwający od około roku kaszel z okresowym odpluwaniem śluzowo-ropnej wydzieliny. Okresowo występowały poty nocne oraz odczuwanie gorąca (nie mierzyła temperatury ciała), masa ciała była stabilna, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) wynosił 16. Nasilenie dolegliwości było niewielkie, dlatego pacjentka nie czuła potrzeby zgłoszenia się do lekarza. Przy okazji wstępnych badań przed przyjęciem do pracy wykonała zdjęcie RTG klatki piersiowej, w którym uwidoczniono w polu górnym lewego płuca na wysokości II przedniego żebra dość dobrze wysycony obszar zagęszczeń miąższowych o średnicy około 20 × 20 mm (ryc. 1). Z tego powodu została skierowana do poradni chorób płuc, gdzie wykonano CT, a następnie — na oddział szpitalny. W badaniu CT uwidoczniono w szczytach obu płuc podopłucnowe linijne i pasmowate zacienienia. W części przykręgosłupowej segmentu 2 płuca prawego i w segmencie 1 + 2 płuca lewego przy bocznej ścianie klatki piersiowej dwie miękkotkankowe zmiany ogniskowe wielkości odpowiednio 17 × 13 mm i 22 × 24 mm z drobnymi wypustkami na obwodzie. Po prawej stronie zmiana o obrazie grubościennej jamy, po lewej — zacienienie z niewielkim przejaśnieniem w centrum, sugerującym rozpad. Jamy opłucnowe wolne. Nie uwidoczniono powiększonych węzłów chłonnych wnek i śródpiersia (ryc. 2). Wykonany ambulatoryjnie odczyn tuberkulinowy wynosił 7 mm. Pacjentka wcześniej poważnie nie chorowała. Poza doustną antykoncepcją nie przyjmowała przewlekłe żadnych leków. Z wywiadu rodzinnego wynikało, że dziadek pacjentki w latach 90. ubiegłego wieku chorował na gruźlicę. Wyniki wszystkich wykonanych podstawowych badań laboratoryjnych, a także USG narządów



**Rycina 1.** Na wysokości II przedniego żebra widoczny dość dobrze wysycony cień o charakterze nacieku o średnicy około 20 × 20 mm

**Figure 1.** A saturated infiltration shadow ca. 20 × 20 mm in diameter at the level of the 2<sup>nd</sup> rib



**Rycina 2.** W części przykręgosłupowej segmentu 2 płuca prawego i w segmencie 1 + 2 płuca lewego przy bocznej ścianie klatki piersiowej widoczne dwie miękkotkankowe zmiany ogniskowe o wielkości odpowiednio 17 × 13 mm i 22 × 24 mm, z drobnymi wypustkami na obwodzie. Mniejsza ze zmian o obrazie grubościennej jamy, większa z niewielkimi obszarami upowietrznienia w centrum

**Figure 2.** Two soft-tissue focal lesions, respectively 17 × 13 mm, and 22 × 24 mm in size, with small circumferential outgrowths, located in the paravertebral part of the 2<sup>nd</sup> segment of the right lung, and in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> segment of the left lung by the side wall of the chest. The smaller change is a thick-walled cavity, the larger one has small aerated areas in the center

jamy brzusznej i EKG, były prawidłowe. Podejrzewając gruźlicę płuc, przesłano płwocinę chorej na badanie w kierunku prątków gruźlicy metodą konwencjonalną; rozmaz AFB (*acid fast bacilli*) był ujemny. Ze względu na trudności z odkrztuszeniem wykonano badanie bronchoskopowe i pobrano popłuczyny oskrzelowe do badania bakteriologicznego ogólnego i w kierunku prątków metodą BACTEC. Nie stwierdzono żadnych zmian patologicznych w drzewie oskrzelowym. Wynik badania bakteriologicznego ogólnego oraz rozmaz AFB z wydzieliny oskrzelowej były ujemne. W oczekiwaniu na wynik posiewu w kierunku prątków gruźlicy, wobec obrazu radiologicznego, włączono do leczenia ryfampicynę 600 mg, izoniazyd 300 mg oraz pyrazynamid 1500 mg.

Pacjentka została wypisana do domu, udzielono zwolnienia z zajęć na uczelni. Zalecono wykonanie zdjęcia RTG klatki piersiowej wszystkim domownikom chorej. Pacjentka źle tolerowała pyrazynamid, występowały bóle brzucha, wzdęcia i nudności. Po 20 dniach na podłożu płynnym uzyskano dodatni wynik hodowli z popłuczyn oskrzelowych — MOTT. Po kolejnych 7 dniach na podłożu stałym Löwensteina-Jensena wyhodowano MOTT — I grupę Runyona. W tym samym okresie diagnozowany był młodszy brat chorej z powodu podejrzenia gruźlicy płuc, który został wypisany z typowym leczeniem 4 lekami w oczekiwaniu na wynik posiewu (patrz przypadek 2.).

W związku z otrzymanym wynikiem posiewu z popłuczyn oskrzelowych i identyfikacją MOTT I grupy Runyona oraz równoczesnym podejrzeniem gruźlicy u brata chorej pacjentkę ponownie przyjęto na oddział w celu modyfikacji leczenia oraz ponownego wykonania bronchoskopii i pobrania popłuczyn oskrzelowych, podejrzewając błąd laboratoryjny w identyfikacji prątków. Wynik badania bronchoskopowego, podobnie jak poprzednio, był prawidłowy, ani w badaniu bezpośrednim, ani w posiewie nie stwierdzono obecności prątków. W trakcie diagnostyki chorej otrzymano wynik dodatniego posiewu materiału pobranego od brata, w którym stwierdzono wzrost MOTT I grupy Runyona. Materiał z hodowli od obojga pacjentów przesłano do Zakładu Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) w Warszawie w celu identyfikacji gatunku oraz stwierdzenia pokrewieństwa genetycznego prątków. Z hodowli metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC, *high performance liquid chromatography*) zidentyfikowano prątki należące do gatunku *Mycobacterium kansasii*. Aktualnie nie ma możliwości wykonania porównawczych badań genetycznych prątków pochodzących od różnych pacjen-

tów. W trakcie diagnostyki szpitalnej wykonano między innymi badanie stężenia chlorków w pocie, badania w kierunku zakażenia HIV, proteinoqram oraz badanie okulistyczne (przed planowanym leczeniem etambutolem) — wyniki były prawidłowe. Poszukując wykładników laboratoryjnych zaburzenia odporności, chora została skierowana na Oddział Kliniczny Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w celu wykonania badań diagnostycznych w kierunku niedoborów odporności. Wykonano szeroki zakres badań immunologicznych:

- ocenę subpopulacji limfocytów krwi obwodowej (CD3, CD4, CD8, CD3/HLA-DR, CD19, CD3-16+56+) — wyniki w normie;
- badanie odpowiedzi limfocytów na stymulację miogenami i przeciwciałami anti-CD3 — wyniki w normie;
- badanie obecności autoprzeciwciał w surowicy (badanie przeglądowe) — wynik słabo dodatni w zakresie obecności przeciwciał przeciwdrozwych na linii Hep2, typ świecenia jąderkowy. Pozostałe badane przeciwciała — wyniki ujemne;
- badanie obecności autoprzeciwciał dla 15 rozpuszczalnych antygenów wewnątrzkomórkowych — autoprzeciwciał nie stwierdzono;
- badanie obecności autoprzeciwciał dla schorzeń zapalnych jelit — autoprzeciwciał nie stwierdzono;
- badanie obecności receptorów dla IFN- $\gamma$  oraz IL-12 — obecne;
- wydzielanie IFN- $\gamma$  po stymulacji kwasem polihydroksylowym (PHA, *polyhydroxy acid*): 32 pg/ml (N > 1000 pg/ml);
- wydzielanie IL-12 po stymulacji lipopolisacharydem (LPS): 0 pg/ml.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono zaburzenia produkcji IFN- $\gamma$  oraz IL-12.

Chora w stanie ogólnym dobrym, bez dolegliwości, została wypisana do domu z zaleceniem stałego przyjmowania leków przed śniadaniem: ryfampicyny 450 mg, izoniazydu 300 mg, etambutolu 750 mg. Dodatkowo otrzymywała heparegen i pirydoksynę.

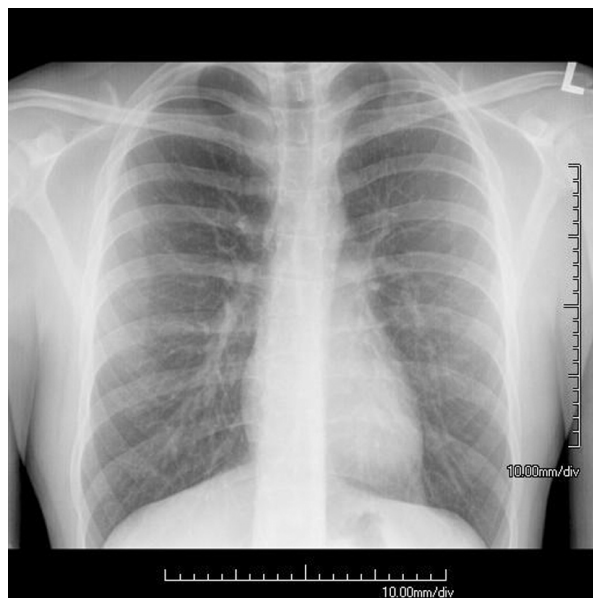
Kolejne badania kontrolne w warunkach oddziału szpitalnego przeprowadzono w marcu 2010 roku, pacjentka nie zgłaszała żadnych dolegliwości, tolerancja leczenia była dobra. W wykonanym badaniu RTG płuc stwierdzono częściową regresję opisywanej wcześniej zmiany naciekowej w płucu prawym. Wykonano badanie płwociny stymulowanej inhalowaniem roztworu soli fizjologicznej — wyniki badania bezpośredniego AFB i posiewu

w kierunku prątków były negatywne. Zalecono kontynuowanie dotychczasowego leczenia oraz okresowe kontrole ambulatoryjne.

W grudniu 2010 roku pacjentka została kolejny raz przyjęta na oddział w celu badania kontrolnego i zakończenia leczenia. Nie zgłaszała dolegliwości, dobrze tolerowała leczenie, przytyła około 3 kg. W badaniu RTG klatki piersiowej stwierdzono w polu górnym prawym obwodowe drobne zacinienie o charakterze zmiany bliznowatej. Wobec prawidłowego obrazu radiologicznego nie wykonywano badania CT. Wyniki badania płwociny stymulowanej inhalacją roztworu soli fizjologicznej w kierunku prątków, zarówno rozmaz AFB, jak i posiewy, były negatywne. Powtórzone badania immunologiczne wykazały brak produkcji IL-12 oraz IFN- $\gamma$ . Chorej zalecono systematyczne kontrole w przyszpitalnej poradni chórób płuc.

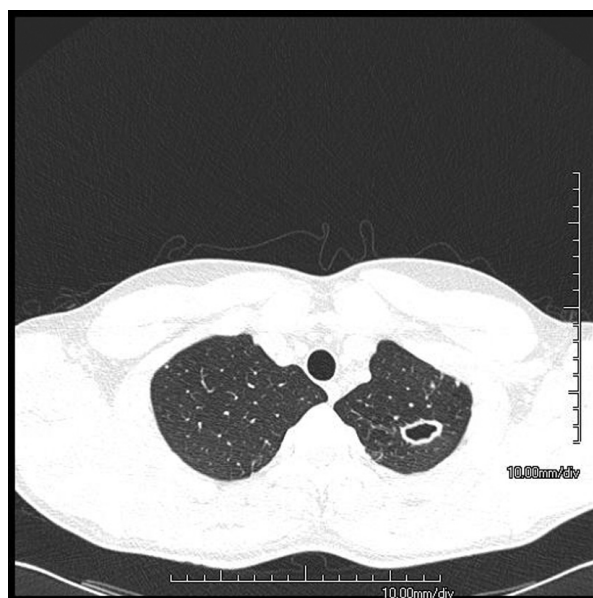
## Przypadek 2.

Mężczyzna w wieku 20 lat, student, brat chorej opisywanej w przypadku 1. (wspólnie zamieszkujący), został skierowany na oddział w marcu 2010 roku z powodu stwierdzonych zmian radiologicznych o charakterze nacieku z rozpadem w szczycie lewego płuca (ryc. 3). Badanie radiologiczne wykonano w związku z trwającą diagnostyką jego siostry, u której podejrzewano gruźlicę. W dniu przyjęcia na oddział samopoczucie chorego było dobre, poza suchym kaszlem o niewielkim nasileniu trwającym od około miesiąca nie występowały żadne dolegliwości, BMI wynosił 22. Wyniki wykonanych badań laboratoryjnych były prawidłowe, OT (odczyn tuberkuliny) — 0 mm. W badaniu CT klatki piersiowej stwierdzono: w segmencie 1 + 2 lewego płuca grubościenną jamę o wymiarach 26 × 23 mm. W segmencie 3 tego płuca uwidoczniono guzki o wymiarach 8 × 5 mm i 4 × 4 mm, bez zwapnień. W partiach szczytowych obu płuc widoczne pojedyncze zwapniałe guzki podopłucnowe o średnicy do 5 mm. Poza tym obraz mięszu płuc oraz śródpiersia był prawidłowy (ryc. 4). Wykonano badanie bronchoskopowe, nie stwierdzając patologii w zakresie drzewa oskrzelowego. Wydzielinę oskrzelową przesłano do badania bakteriologicznego ogólnego i w kierunku prątków metodą BACTEC. Wobec uzasadnionego na podstawie obrazu radiologicznego podejrzenia czynnego procesu gruźliczego w płucu lewym u brata chorej (w tym czasie nie było jeszcze wyników posiewu) podjęto decyzję o zastosowaniu leczenia przeciwprątkowego do czasu uzyskania wyniku posiewu.



**Rycina 3.** Zmiana naciekowa z cechami rozpadu w szczycie lewego płuca

**Figure 3.** An infiltrative lesion with cavitation traits in the apex of the left lung



**Rycina 4.** W segmencie 1 + 2 lewego płuca widoczna grubościenna jama o wymiarach 26 × 23 mm, w segmencie 3 tego płuca widoczne guzki o wymiarach 8 × 5 mm i 4 × 4 mm bez zwapnień

**Figure 4.** A thick-walled cavity, 26 × 23 mm in size, located in the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> segment of the left lung, also non-calcified nodules, 8 × 5 mm and 4 × 4 mm in size, found in the 3<sup>rd</sup> segment of the same lung

Zastosowano: ryfampicynę 600 mg + izoniazyd 300 mg (Refalin), pyrazynamid 1500 mg, etambutol 1000 mg.

Pacjent dobrze tolerował leczenie, został wypisany do domu po kilku dniach. Po 9 dniach otrzymano wynik posiewu z bronchoskopii — na podłożu płynnym stwierdzono wzrost MOTT, a po 14 dniach wzrost na podłożu stałym: MOTT (20 kolonii) — I grupę Runyona. Stwierdzono wrażliwość na ryfampicynę i etambutol oraz oporność na izoniazyd. W tym samym dniu otrzymano także dodatni wynik posiewu z materiału od siostry pacjenta. Wobec wyników posiewu od obojga pacjentów rodzeństwo przyjęto na oddział w celu dostosowania leczenia i rozszerzenia badań, zwłaszcza w kierunku ewentualnych zaburzeń odporności. Ponownie wykonano u chorego badanie bronchoskopowe, nie stwierdzając w badaniu bezpośrednim ani w posiewie prątków kwasoodpornych. Podobnie jak u siostry badanego, wyniki w kierunku zakażenia HIV oraz stężenie chlorków w pocie były prawidłowe. Identyfikacja prątka dokonana w Zakładzie Mikrobiologii IGiChP wykazała *Mycobacterium kansasii*. Pacjentowi odstawiono pyrazynamid, zalecono przyjmowanie pozostałych leków jak dotychczas oraz dalsze leczenie pod kontrolą poradni chorób płuc.

Wobec podejrzenia zaburzeń odporności zalecono wykonanie badań w tym kierunku. Pacjenta razem z siostrą skierowano na Oddział Kliniczny Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii CMUJ, gdzie wykonano identyczny jak u siostry chorego panel badań immunologicznych. Z odchyień od normy stwierdzono:

— produkcję IFN- $\gamma$  po stymulacji fitohemaglutynina (PHA): 0 pg/ml (N 1000 pg/ml),

— produkcję IL-12 po stymulacji LPS: 0 pg/ml.

W marcu 2010 roku chorego wraz z siostrą przyjęto na oddział w celu wykonania badań kontrolnych. Samopoczucie pacjenta oraz tolerancja leczenia były dobre. Całkowicie ustąpił występujący poprzednio kaszel. Wyniki badań laboratoryjnych były prawidłowe. Wykonano CT klatki piersiowej — opisywana jama w szczycie lewego płuca była mniejsza, aktualnie o wymiarach 13 × 20 mm. Pacjenta wypisano do domu z zaleceniem kontynuowania dotychczasowego leczenia do końca grudnia 2010 roku.

W grudniu 2010 roku pacjent został przyjęty na oddział w celu badań kontrolnych oraz ewentualnego zakończenia leczenia. W badaniu radiologicznym klatki piersiowej w miejscu opisywanej jamy stwierdzono drobne zaciemnienia o charakterze zmian bliznowatych. Zakończono leczenie farmakologiczne. Wyniki ponownych badań immunologicznych potwierdziły brak produkcji IL-12 i IFN- $\gamma$ . Zalecono systematyczne kontrole w przyszłej poradni chorób płuc.

## Omówienie

Jak wspomniano we wstępie, chorzy z zaburzeniami odporności komórkowej związanymi z zakażeniem HIV, ale także z chorobami przewlekłymi, takimi jak niewydolność nerek, cukrzyca, choroby nowotworowe, alkoholizm, są szczególnie narażeni na zakażenie NTM. Stosunkowo nowym czynnikiem zwiększonego ryzyka jest terapia antagonistami TNF. Wobec postępu metod diagnostyki mikrobiologicznej coraz częściej wykrywa się zakażenie oraz klinicznie jawne choroby wywołane NTM u ludzi bez wymienionych wcześniej czynników ryzyka. W pracy opisano przypadki zachorowania na mykobakteriozę płuc w przebiegu zakażenia *Mycobacterium kansasii* u młodych, dotychczas zdrowych ludzi, będących rodzeństwem. Analizując opisywane przypadki, autorzy pracy postawili dwa pytania:

1. Dlaczego objawy mykobakteriozy występują u młodych ludzi bez czynników ryzyka?
2. Dlaczego choruje 2 członków rodziny, pomimo braku dowodów na zakażenie NTM na drodze człowiek od człowieka?

W obu przypadkach początek diagnostyki był związany z wykonanym „przypadkowo” zdjęciem RTG klatki piersiowej. U kobiety było to badanie przed przyjęciem do pracy, u mężczyzny badanie wykonano w związku z kontaktem z chorym, u którego podejrzewano gruźlicę. Objawy kliniczne w postaci jedynie kaszlu (przypadek 2.) czy kaszlu, osłabienia i potliwości (przypadek 1.) były na tyle słabo wyrażone, że nie powodowały u pacjentów potrzeby zgłoszenia się do lekarza. Pacjenci początkowo diagnozowani w kierunku gruźlicy spełnili ostatecznie kryteria rozpoznania mykobakteriozy opracowane przez ATS w 2007 roku [1]. Spełniono oba kryteria kliniczno-radiologiczne poprzez stwierdzenie zmian w badaniach obrazowych oraz wykluczenie zakażenia gruźlicą i innymi drobnoustrojami, a także chorób o podobnym obrazie radiologicznym. Spełnione zostały także kryteria mikrobiologiczne w punkcie 2. — jednocześnie stwierdzono wzrost NTM z materiału z popłuczyn oskrzelowych.

Podejrzewając genetycznie uwarunkowaną podatność na zakażenie prątkami, poproszono o wykonanie przez chorych „drzewa genealogicznego”, z podaniem ewentualnych przyczyn zgonów członków rodziny. Wśród dziadków opisywanych pacjentów 3 osoby zmarły z powodu chorób nowotworowych, jedna z powodu zawału serca. Dwie siostry matki zmarły w wieku 5 i 3 miesięcy w latach 1956 i 1960 z powodu zapalenia płuc, nie można stwierdzić, czy było to zapalenie płuc

w przebiegu zakażenia prątkami (gruźlica, BCG, MOTT) czy też innymi drobnoustrojami. W latach 90. ubiegłego wieku jeden z dziadków prawdopodobnie chorował na gruźlicę, ale został wyleczony. U obojga chorych wykonano badanie w kierunku zakażenia wirusem HIV, wyniki były negatywne. Wykonano również badanie stężenia chlorków w pocie w celu wykluczenia mukowiscydozy, jakkolwiek nie istniały żadne dane kliniczne ani radiologiczne, które nasuwałyby jej podejrzenie; uzyskane wyniki wykluczyły tę chorobę. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa na temat zakażeń NTM u pacjentów bez towarzyszącego zakażenia HIV wysunięto podejrzenie innego rzadkiego niedoboru odporności. Wyniki wykonanego w Katedrze Immunologii Klinicznej i Transplantologii CMUJ panelu badań immunologicznych wykazały u obojga pacjentów zaburzenia produkcji IL-12 pod wpływem stymulacji LPS oraz IFN- $\gamma$  pod wpływem stymulacji PHA, co — jak wykazano we wstępie — pozwala na rozpoznanie MSMD [13, 14]. Wobec zaburzeń produkcji IFN- $\gamma$  można podejrzewać istnienie mutacji w zakresie genów: *IL-12B*, *IL-12RBI*, jakkolwiek wykonanie badań genetycznych nie było możliwe, stwierdzono także na komórkach ekspresję IL-12 $\beta$ 1. Z punktu widzenia poradnictwa genetycznego dla naszych pacjentów wiedza na ten temat może być istotna, wylania się bowiem pytanie, czy w przyszłości ich dzieci należy szczepić rutynowo szczepionką BCG. Pacjenci byli leczeni w sposób standardowy za pomocą 3 leków (ryfampicyna, izoniazyd, etambutol) przez okres roku po otrzymaniu ujemnego wyniku posiewu. U obojga stwierdzono znakomitą poprawę radiologiczną oraz całkowite ustąpienie dolegliwości, a także utrzymujący się przez 12 miesięcy stan odprątkowania. Przypuszczalnym źródłem zakażenia mogła być woda kranowa. Pobrano próbkę osadu z wylewki prysznicowej do badania bakteriologicznego w pracowni prątka, stwierdzając po 2 tygodniach wzrost MOTT grupy I.

Pomimo wielu publikacji na ten temat, rola zaburzeń genetycznych w zwiększonej predyspozycji do zakażeń gruźlicą i NTM wciąż nie jest jednoznaczna i może okazać się jeszcze bardziej skomplikowana. Z analizy niektórych badań wynika, że upośledzona produkcja cytokin przez limfocyty Th1 jest niewystarczająca dla rozwoju zakażenia spowodowanego przez prątki, ale konieczna jest równoczesna nadprodukcja cytokin wydzielanych przez Th2 [22]. W przypadku stwierdzenia mykobakteriozy u pacjentów bez współistnienia omówionych wcześniej czynników ryzyka celowe wydaje się wykonanie badania wydzielania IL-12/IFN- $\gamma$  dla potwierdzenia występowania u nich MSMD.

Rokowanie u opisanych chorych jest niepewne, nie wiadomo, czy nie dojdzie do wznowy procesu lub ponownego zachorowania na chorobę związaną z zakażeniem prątkami. Należy nadmienić, że opisani pacjenci byli zaszczepieni szczepionką BCG i nie mieli powikłań poszczepiennych. Po zakończeniu leczenia pacjenci powinni być systematycznie kontrolowani, uzasadnione wydaje się wykonywanie corocznego badania radiologicznego klatki piersiowej. Kontrole lekarskie nie powinny odbywać się w poradni chorób płuc, gdzie mogą być szczególnie narażeni na zakażenie gruźlicą. Pacjenci muszą mieć świadomość posiadania genetycznie uwarunkowanej wrażliwości na zakażenie prątkami (być może także bakteriami *Salmonella*) i powinni unikać miejsc i środowisk, w których narażenie na zakażenie gruźlicą jest szczególnie duże. Trudno sobie wyobrazić skuteczną ochronę przed „wszędobylskimi” NTM w codziennym życiu.

### Piśmiennictwo

1. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliot 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: 367–416.
2. Daley C.L., Heifets L. Other mycobacteria causing human disease. W: Schaaf H.S., Zumla A. (red.). *Tuberculosis*. Saunders, Philadelphia 2009; 60–74.
3. Runyon E.H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med. Clin. North Am.* 1959; 15: 201–208.
4. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculosis mycobacteria. *Chest* 2008; 133: 243–251.
5. Wilińska E., Szturmowicz M. Mikobakteriozy płuc — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78: 138–147.
6. Sexton P., Harrison A.C. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1322–1333.
7. Jones D., Havlir D.V. Nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patient. *Clin. Chest Med.* 2002; 23: 665–674.
8. Cattamanchi A., Payam N., Marras T.K. i wsp. Detailed analysis of the radiographic presentation of *Mycobacterium kansasii* lung disease in patient with HIV infection. *Chest* 2008; 133: 875–880.
9. Rowińska-Zakrzewska E. Wybrane aspekty genetycznej podatności na gruźlicę. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2005; 73: 193–197.
10. Colombo R.E., Hill S.C., Claypool R.J. i wsp. Familial clustering of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Chest* 2010; 137: 629–634.
11. King-Sun W., Tzou-Yen L., Yhu-cherling H. i wsp. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in an immunocompetent adolescent. *Respir. Care* 2008; 53: 908–911.
12. Henry M.T., Inamdar L., O'Riordain D. i wsp. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 741–746.
13. Fieschi C. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: defects in the IL12/IFN-gamma pathway. *Press Med.* 2006; 35: 879–886.
14. Holland S.M. Treatment of infections in the patient with Mendelian susceptibility to mycobacterial infection. *Microbes Infect.* 2000; 2: 1579–1590.
15. Cottle L.E. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *Clin. Genet.* 2011; 79: 17–22.
16. Casanova J.L. Mendelian predisposition to mycobacterial infections in humans. *J. Soc. Biol.* 2000; 194: 25–28.
17. Newport M.J., Huxley C.M., Huston S. i wsp. A mutation in the interferon-gamma-receptor gene and susceptibility to



- mycobacterial infection. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1941–1949.
18. Yancoski J., Rocco C., Bernasconi A. i wsp. A 475 years-old founder effect involving ILI12RB1: a highly prelegent mutation conferring Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases in European descendants. *Infect. Genet. Evol.* 2009; 9: 574–580.
  19. Bustamante J., Picard C., Fieschi C. i wsp. A novel X-linked recessive form of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease. *J. Med. Genet.* 2007; 44: e65.
  20. Griffith D.E. Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Clin. Chest Med.* 2002; 23: 613–621.
  21. Avnon Solling L., Gelfer E., Heimer D. Immunocompetent patients with pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: A case series and review of the literature. *Clin. Pulm. Med.* 2003; 10: 131–135.
  22. Winek J., Demkow U., Rowińska-Zakrzewska E. Odpowiedź Th1-Th2 u chorych na gruźlicę oraz osób pozostających z nimi w styczności. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 446–452.