

## **EPIDEMIOLOŠKI I KLINIČKI ASPEKTI MIKOBakterIOZE PLUĆA U SISAČKO-MOSLAVAČKOJ ŽUPANIJU**

### **EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF PULMONARY MYCOBACTERIOSIS IN SISAK-MOSLAVINA COUNTY**

BORIS VRGA\*

**Deskriptori:** Netuberkulozne mikobakterijske infekcije – dijagnoza, epidemiologija, farmakoterapija, mikrobiologija; Plućne bolesti – dijagnoza, epidemiologija, farmakoterapija, mikrobiologija; Netuberkulozne mikobakterije – izolacija; *Mycobacterium avium* – izolacija; *Mycobacterium kansasii* – izolacija; *Mycobacterium xenopi* – izolacija; Hrvatska – epidemiologija

**Sažetak.** S opadanjem incidencije tuberkuloze i broja izolata *Mycobacterium tuberculosis* u Republici Hrvatskoj povećava se broj izolata netuberkuloznih mikobakterija (NTM). Određivanje kliničkog značenja izoliranih vrsta NTM-a složen je i zahtjevan proces koji uključuje istodobnu analizu kliničkih, mikrobioloških i radioloških nalaza te njihovu korelaciju s cjelovitim dijagnostičkim kriterijima prema smjernicama Američkoga torakalnog društva (ATS) i Američkog društva za zarazne bolesti (IDSA). Regionalne razlike u distribuciji vrsta NTM-a i njihovoj kliničkoj relevanciji relativiziraju općenitost zaključaka o kliničkoj prezentaciji tih vrsta. Budući da u Hrvatskoj još ne postoje podaci o bakteriološkoj distribuciji i prevalenciji vrsta NTM-a te incidenciji plućne mikobakterioze u pojedinim regijama, u ovoj, prema našim saznanjima prvoj regionalnoj studiji, analizirane su najčešće vrste NTM-a izoliranih iz uzoraka dišnog trakta 48 bolesnika u Sisačko-moslavačkoj županiji (SMŽ) u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2017. godine te je procijenjeno njihovo kliničko značenje temeljem cjelovitih dijagnostičkih kriterija ATS/IDSA. Bakteriološka identifikacija NTM-a u regionalnom okružju ima važno kliničko i prognostičko značenje jer delegira terapijske opcije i važan je alat neposrednom kliničaru pri donošenju odluke o antibiotskom liječenju, praćenju terapijske uspješnosti i procjeni relapsa bolesti. Prema mikrobiološkim kriterijima, 21 bolesnik (40,4%) imao je izolate koji su prediktili moguću plućnu mikobakteriozu. Primjenom cjelovitih dijagnostičkih kriterija, prema smjernicama ATS/IDSA, vjerojatna bolest dijagnosticirana je kod 12 bolesnika (57,1%), od kojih je tretirano njih petoro (23,8%), a ostali su bolesnici praćeni radiološki i bakteriološki bez antibiotske terapije. Temeljem cjelovitih kriterija srednja godišnja incidencija vjerojatne plućne mikobakterioze u SMŽ-u iznosi 0,69 bolesnika na 100.000 stanovnika, a dokazane bolesti 0,29 na 100.000 stanovnika. Od sedam izolacijskih epizoda *M. kansasii* prava plućna mikobakterioza dokazana je kod tri bolesnika (43%), od tri epizode *M. xenopi* u jednog bolesnika (33%), a jedina epizoda izolacije *M. avium* izazvala je klinički važnu bolest (100%). Regionalne razlike u distribuciji i relevantnosti vrsta NTM-a upućuju na važnost ekoloških čimbenika okoliša u incidenciji i kliničkim manifestacijama plućne mikobakterioze pa bi ih stoga trebalo sustavnije istraživati i proučavati.

**Descriptors:** *Mycobacterium* infections, nontuberculous – diagnosis, drug therapy, epidemiology, microbiology; Lung diseases – diagnosis, drug therapy, epidemiology, microbiology; Nontuberculous mycobacteria – isolation and purification; *Mycobacterium avium* complex – isolation and purification; *Mycobacterium kansasii* – isolation and purification; *Mycobacterium xenopi* – isolation and purification; Croatia – epidemiology

**Summary.** While tuberculosis incidence and the number of *Mycobacterium tuberculosis* isolates have been decreasing in the Republic of Croatia, the number of nontuberculous mycobacteria isolates has been on the increase. Determination of clinical significance of the isolated NTM strains is a complex and demanding process which comprises a simultaneous analysis of clinical, microbiological and radiological findings as well as their correlation with the complete diagnostic criteria following the guidelines of the American Thoracic Society (ATS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Regional differences in the distribution of NTM strains and their clinical relevance relativize the generality of conclusions about their clinical presentation. Since in Croatia there are still no data on bacteriological distribution and NTM strains prevalence as well as the incidence of pulmonary mycobacteriosis in certain regions, in this, as far as we know, first regional study, the commonest strains of NTM have been analysed. The strains were isolated from samples taken from the respiratory tract in 48 patients in Sisak – Moslavina county (SMC) in the period from 1<sup>st</sup> January 2007 to 31<sup>st</sup> December 2017 and their clinical significance estimated following the complete diagnostic criteria of ATS/IDSA. Bacteriological identification of NTM in a region has a great clinical and diagnostic significance

\*Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“, Sisak – lokacija Petrinja (Boris Vrga, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. B. Vrga, Opća bolnica „Dr. Ivo Pedišić“, Sisak – lokacija Petrinja, Vinogradi bb, 44250 Petrinja; e-mail: vrga-boris@gmail.com

Primljeno 25. ožujka 2018., prihvaćeno 11. rujna 2018.

since it helps choose treatment options and is an important tool to a clinician in making a decision on antibiotic treatment, checking the treatment effectiveness and estimating the relapse. According to microbiological criteria, 21 patients (40.4%) had isolates which predicted a possible pulmonary mycobacteriosis. By applying the complete diagnostic criteria following the guidelines of ATS/IDSA, a probable disease was established in 12 patients (57.1%), out of whom five were treated (23.8%), while the others were checked radiologically and bacteriologically without an antibiotic therapy. Following the complete criteria, the mean annual incidence of the possible pulmonary mycobacteriosis in S – M county is 0.69 cases in 100,000 inhabitants, and of confirmed ones 0.29 cases. Out of seven isolating episodes *M. kansasii*, the genuine pulmonary mycobacteriosis was established in three patients (43%), out of three episodes *M. xenopi* in one patient (33%), and the only one episode of *M. avium* isolation caused a clinically significant disease (100%). Regional differences in the distribution and relevance of NTM strains point to the significance of ecological factors of the environment in the incidence and clinical manifestations of pulmonary mycobacteriosis, so they ought to be more systematically researched and studied.

Liječ Vjesn 2018;140:293–302

Nakon sniženja incidencije plućne tuberkuloze u razvijenim zemljama svijeta i Republici Hrvatskoj pulmolozi se posljednjih nekoliko desetljeća nalaze pred novim problemom – sve učestalijim izolacijama netuberkuloznih mikobakterija (NTM) iz dišnih putova.<sup>1,2</sup> Riječ je o skupini od oko 160 različitih vrsta NTM-a izoliranih iz životinjskih i okolišnih izvora, među kojima su najvažniji zemlja, prirodne vode i vodoopskrbni sustavi. Ta je skupina u znatnoj mjeri otporna na uobičajena dezinfekcijska sredstva i kemikalije koje se rabe pri sterilizaciji medicinske opreme te na topičke antiseptike.<sup>3,4</sup> Oko 50 vrsta NTM-a u stanju je izazvati bolest,<sup>5</sup> a bolesnici se najčešće inficiraju ingestijom kontaminirane hrane i pijenjem vode ili inhalacijom inficiranog aerosola iz tla i prašine. Stalno otkrivanje novih vrsta NTM-a implicira sve veću odgovornost neposrednih kliničara u određivanju kliničkog značenja i onih otprije poznatih i novootkrivenih vrsta.<sup>6</sup> Za razliku od izolata *Mycobacterium tuberculosis*, koji kao pravi patogen uvijek označava aktivnu bolest i indicira terapijski pristup, mikrobiološka izolacija NTM-a iz respiratornog trakta sama po sebi nije dostatna za dijagnozu i liječenje mikobakterioze pluća, već nalaže iscrpnu analizu kliničkih, radioloških i mikrobioloških kriterija za svakog bolesnika posebno.<sup>7</sup>

Identificirani su brojni čimbenici koji pridonose povećanju učestalosti izolacije NTM-a i mikobakterioze pluća među kojima važnu ulogu zauzimaju: produženje životne dobi i povećanje populacijskog udjela starijih ljudi te kroničnih bolesnika, između ostaloga i onih s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB); snižavanje incidencije tuberkuloze te s time povezano smanjenje križnog imuniteta, kao i, u nekim zemljama, prestanak obilgatnog cijepljenja BCG-cjepivom za koje se smatra da ima zaštitni učinak protiv NTM-a; osjetljivije laboratorijske i radiološke dijagnostičke tehnike; proširena saznanja o bolesti; infekcije HIV-om i produljen životni vijek rizičnih skupina, npr., bolesnika s cističnom fibrozom i dr.<sup>8</sup>

Premda smo svakodnevno izloženi infekciji sveprisutnim NTM-om, ostaje nejasno zbog čega neke osobe obolijevaju, a druge ne. Općenito je prihvaćeno da je vjerojatnost nastanka plućne mikobakterioze ovisna o patogenom potencijalu uzročnika i čimbenicima obrane domaćina.<sup>9</sup> Nedavno objavljeni podaci upućuju na mogućnost neizravnog prijenosa *Mycobacterium abscessus subspecies massiliense* s čovjeka na čovjeka,<sup>10</sup> a postoji izvješće i o izravnom interhumanom prijenosu *Mycobacterium kansasii*. To je dosad najuvjerljiviji dokaz prijenosa *M. kansasii* s čovjeka na čovjeka budući da su izolati dobiveni od oba pacijenta bili genski identični, a nije se mogla dokazati izloženost zajedničkom izvoru.<sup>11</sup>

Znatna je geografska varijabilnost u incidenciji i prevalenciji plućnih mikobakterioza te vrsta NTM-a odgovornih za ovu bolest.<sup>9</sup> Unatoč tomu u Hrvatskoj su iznimno rijetka istraživanja usmjerena na određivanje regionalne distribucije NTM-a i njegove kliničke važnosti, premda upravo takvi podaci mogu biti veoma bitni neposrednom kliničaru pri procjeni značenja pojedinih mikrobioloških nalaza i poduzimanju daljnjih dijagnostičkih i terapijskih postupaka.

Budući da se u svakodnevnom radu suočavamo s pojavom sve učestalije izolacije NTM-a i procjenom njegova kliničkog značenja, odlučili smo analizirati najčešće vrste i kliničku važnost NTM-a izoliranog iz plućnih uzoraka u Sisačko-moslavačkoj županiji (SMŽ), utvrditi incidenciju plućne mikobakterioze na ovom području, čimbenike rizika i pridružene bolesti, kliničke karakteristike, načine te ishode liječenja ove sporonapredujuće i potencijalno smrtonosne bolesti.<sup>6</sup>

### Bolesnici i metode

Posljednjih dvadesetak godina SMŽ ima najvišu incidenciju tuberkuloze u Hrvatskoj i ona je u prosjeku dvostruko viša od one koja se bilježi na nivou Hrvatske.<sup>12</sup> Vođeni saznanjem da se broj bolesnika kod kojih smo dijagnosticirali aktivnu tuberkulozu pluća iz godine u godinu postupno smanjuje, a da se povećava broj pacijenata u kojih je izoliran NTM iz plućnih uzoraka, odlučili smo istražiti medicinsku dokumentaciju bolnički i/ili ambulantno tretiranih pacijenata kod kojih je u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2017. iz iskašljaja, aspirata ili lavata bronha mikrobiološki izolirana barem jedna kultura NTM-a. Svi izolati identificirani su prema međunarodno vrijedećim standardnim metodama u Nacionalnom referentnom laboratoriju za mikobakterije pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo u Zagrebu i svi mikrobiološki podaci kojima raspolažemo rezultat su njihove obrade.

Rezultati dobiveni istraživanjem statistički su obrađeni uz adekvatan odabir metoda, a u zavisnosti od tipa i raspodjele podataka kako bi se osigurao optimalan model sagledavanja zavisnosti i razlika između analiziranih podataka dobivenih istraživanjem. Od mjera deskriptivne statistike upotrijebljena je aritmetička sredina s pripadajućom standardnom devijacijom, kao i medijan s minimumom i maksimumom. Upotrijebljeni su frekvencije i postotci za kvalitativne varijable. Razlike među grupama određene su s pomoću  $\chi^2$ -testa kod kvalitativnih varijabla i Mann-Whitneyevim testom za testiranje razlika između dva modaliteta na jednoj numeričkoj varijabli. Statistička značajnost definirana je na nivou vjerojatnosti nulte hipo-

teze od  $p \leq 0,05$  do  $p < 0,01$ . Statistička obrada i analiza obavljene su u kompjutorskom programu SPSS ver. 24 (*Statistical Package for the Social Sciences*).

### Rezultati

Pregledom dokumentacije ustanovili smo da je u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2017. godine registrirano 48 pacijenata kod kojih je iz uzoraka dišnog trakta izolirano 85 kultura jedne od vrsta NTM-a. Budući da je u 20 pacijenata (41,7%) zbroj izoliranih kultura NTM-a bio veći od jedan, slično smo kao i drugi autori<sup>13,14</sup> za računanje učestalosti izolacije rabili samo jedan izolat po pacijentu definiran terminom epizoda NTM-a ili izolacijski događaj. To praktički znači da je svaka multipla izolacija jedne te iste vrste NTM-a tretirana kao jedna izolacijska epizoda pri čemu je registrirano 48 takvih epizoda. No, budući da su kod četvorice pacijenata izolirane kulture dviju različitih vrsta NTM-a, svaka od njih tretirana je kao zasebna izolacijska epizoda. Time se je broj epizoda izolacije povećao na 52. Kod pacijenata koji su imali više pozitivnih kultura incidenciju smo računali temeljem prve u kojoj je identificiran NTM. Vrste izoliranih NTM-a, broj ukupnih izolata NTM-a i izolacijskih epizoda po vrstama prikazali smo na tablici 1.

Tablica 1. Vrste NTM-a, učestalost izolata i epizoda izolacije  
Table 1. NTM strains, frequency of isolates and episodes of isolations

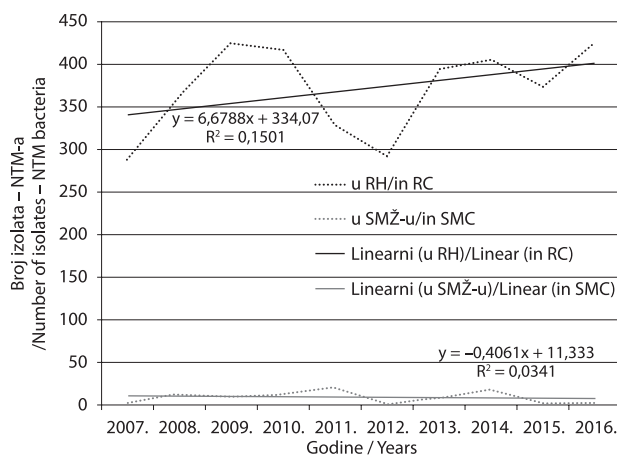
Vrsta NTM-a /NTM species	Učestalost izolata NTM-a (N = 85) /Frequency of NTM isolates	Učestalost epizoda NTM-a (N = 52) /Frequency of NTM episodes
<i>M. gordonae</i>	31 (36,5%)	17 (32,7%)
<i>M. fortuitum</i>	13 (15,3%)	9 (17,3%)
<i>M. kansasii</i>	13 (15,3%)	7 (13,5%)
<i>M. xenopi</i>	9 (10,6%)	3 (5,8%)
<i>M. terrae</i>	5 (5,9%)	5 (9,6%)
<i>M. chelonae</i>	3 (3,5%)	3 (5,8%)
<i>M. avium</i>	3 (3,5%)	1 (1,9%)
<i>M. mucogenicum</i>	2 (2,4%)	1 (1,9%)
<i>M. vaccae</i>	1 (1,2%)	1 (1,9%)
<i>M. flavescens</i>	1 (1,2%)	1 (1,9%)
<i>M. intracellulare</i>	1 (1,2%)	1 (1,9%)
<i>M. thermoresistibile</i>	1 (1,2%)	1 (1,9%)
<i>M. triviale</i>	1 (1,2%)	1 (1,9%)
<i>M. nonchromogenicum</i>	1 (1,2%)	1 (1,9%)

Između 48 pacijenata s izolatima NTM-a nalazilo se 29 muškaraca (60,4%) i 19 žena (39,6%). Prosječna dob pacijenata iznosila je 69,5 god. ( $\pm 15,63$ ), a medijan je bio 69,5 (raspon 25,0 – 92,0). Pacijenti su raspodijeljeni u četiri dobne skupine: u skupini od 25 do 40 godina nalazila su se četiri pacijenta (8,3%), u skupini 41 – 60 njih devet (18,8%), u skupini 61 – 80 dvadeset devet (60,4%), a starije od 80 godina bilo je šest pacijenata (12,5%). U vrijeme izolacije u gradovima je živjelo 27 pacijenata (56,3%), a u selima 21 pacijent (43,7%).

Nakon deskriptivnih pokazatelja ispitali smo postoji li statistički značajna razlika u broju izolata, a s obzirom na spol, dobne kategorije i mjesto stanovanja pacijenata.  $\chi^2$ -testom dokazali smo da statistički značajne razlike ne postoje. Statistička značajnost ( $p$ ) viša je od granične vri-

jednosti 0,05 te smo zaključili da muškarci i žene imaju sličan broj izolata. Isto vrijedi i za dobne skupine, ali i za stanovnike sela i grada.

Budući da broj izolata NTM-a u SMŽ-u pokazuje znatne varijacije po godinama, posebno nas je zanimalo koliki je prosječni broj izolata i kakva je linija trenda u desetogodišnjem razdoblju (2007. – 2016.) u usporedbi s Republikom Hrvatskom. Temeljem broja izolacija NTM-a po godinama (2007. tri, 2008. tri, 2009. deset, 2010. dvanaest, 2011. dvadeset, 2012. dva, 2013. osam, 2014. osamnaest, 2015. dva i 2016. tri) izračunali smo da prosječni broj izolata NTM-a u SMŽ-u iznosi 8,1 na godinu sa standardnom devijacijom 6,4 i koeficijentom varijacije od 79% iz čega se može zaključiti da broj izolacija u SMŽ-u ima povećanu disperziju. Broj izolata u promatranom razdoblju ima tendenciju vrlo laganog rasta, a on iznosi 0,02 izolata na godinu. Istodobno, na razini RH pratimo tendenciju rasta koji prosječno iznosi 13,2 izolata na godinu (slika 1.).



Slika 1. Trend izolacije NTM-a iz dišnog trakta u desetogodišnjem periodu (2007. – 2016.) u Republici Hrvatskoj i Sisačko-moslavačkoj županiji  
Figure 1. Trend of isolation of NTM from the respiratory tract in a ten-year period (2007 – 2016) in the Republic of Croatia and Sisačko-Moslavina county

Mikrobiološki kriteriji imaju važnu i ravnopravnu ulogu u dijagnozi infekcija uzrokovanih NTM-om. Štoviše, upravo kultivacijom izolirane vrste NTM-a iz dišnih uzoraka usmjeravaju kliničare prema dijagnosticiranju plućne mikobakterioze. Kako bismo mogli razlikovati plućnu bolest od kolonizacije ili kontaminacije uzoraka, smjernicama ATS/IDSA<sup>7</sup> definirani su mikrobiološki kriteriji za dijagnozu plućne mikobakterioze. Prema njima, kriterije za dijagnozu ispunjavaju pacijenti kod kojih je izolirana pozitivna kultura u najmanje dva odvojena ili zasebna uzorka iskašljaja, ili pozitivna kultura najmanje jednog uzorka bronhoalveolarnog lavata bronha ili aspirata bronha, ili jedna pozitivna kultura iskašljaja uz istodobni histopatološki nalaz granulomatozne upale detektirane u bioptičkim uzorcima plućnog tkiva.

Od ukupno 52 izolacijske epizode NTM-a, kod 13 pacijenata (27%) identificirana su po dva izolata NTM-a, a kod 7 (15,4%) više od dva izolata (prosječno 3,8 po pacijentu, raspon od 3 do 6). Budući da je kod jednog pacijenta s jednom kulturom NTM-a izoliranom iz sputuma evidentiran pozitivan patohistološki nalaz granulomske

Tablica 2. Demografske karakteristike, mikrobiološki i radiološki nalazi  
Table 2. Demographic characteristics, microbiological and radiological findings

Bolesnici /Patients	Spol /Gender	Dob /Age	Vrsta NTM-a /NTM species	Kultura sputuma /Sputum culture	RDG/CT/HRCT //CXR/CT/HRCT
1.	m	73	<i>M. gordonae</i>	poz./pos × 3	infiltrat/infiltrate
2.	ž	67	<i>M. xenopi</i>	poz./pos × 6	nodus/nodule
3.	m	78	<i>M. gordonae</i>	poz./pos × 5	mikronodusi/micronodules
4.	m	75	<i>M. gordonae</i>	poz./pos × 3	nodusi, bronhiektazije/bronchiectasis nodules
5.	ž	77	<i>M. avium</i>	poz./pos × 3	kavitirani nodusi, bronhiektazije/cavitary bronchiectasis nodules
6.	m	49	<i>M. kansasii</i> <i>M. intracellulare</i>	poz./pos × 4 poz./pos × 1	infiltrati s kavitacijama/infiltrates with cavitations
7.	m	53	<i>M. kansasii</i>	poz./pos × 2	kavitirani nodus/cavitated nodule
8.	ž	25	<i>M. kansasii</i>	poz./pos × 2	infiltrat/infiltrate
9.	m	63	<i>M. fortuitum</i>	poz./pos × 1 + PHD	infiltrat/infiltrate
10.	m	82	<i>M. fortuitum</i>	poz./pos × 3	nodus/nodule
11.	ž	84	<i>M. gordonae</i>	poz./pos × 2	infiltrat, subatelektaza, bronhiektazije/infiltrate, subatelectasis, bronchiectases
12.	ž	71	<i>M. fortuitum</i>	poz./pos × 2	infiltrat, pleuritis infiltrate, pleuritis

(m = muški/male, ž = ženski/female, poz./pos = pozitivan/positive, PHD = patohistološka dijagnoza/pathohistological diagnosis)

upale u materijalu dobivenom biopsijom pluća, možemo zaključiti da je ukupno 21 pacijent (43,7%) imao izolate koji su prediktirali plućnu mikobakteriozu.

Primjenom cjelovitih dijagnostičkih kriterija prema smjernicama ATS/IDSA,<sup>7</sup> u koje su, osim spomenutih mikrobioloških, ravnopravno uključeni klinički (opći i respiratorni simptomi uz izuzeće drugih plućnih bolesti koje mogu uzrokovati postojeće simptome) i radiološki kriteriji (infiltrati, kavitacije, nodusi, bronhiektazije), vjerojatnu plućnu mikobakteriozu dijagnosticirali smo kod 12 od ukupno 48 pacijenata (25%). Drugim riječima, u skupini od 21 pacijenta koji su zadovoljili mikrobiološke kriterije za moguću plućnu mikobakteriozu, cjelovite dijagnostičke kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu mikobakteriozu zadovoljilo je 12 pacijenata (57,1%), dok preostalih devet inficiranih pacijenata nije u vrijeme pristizanja mikrobioloških nalaza zadovoljavalo kliničke i/ili radiološke kriterije za dijagnozu bolesti.

$\chi^2$ -testom ispitali smo razlikuje li se ispunjenost cjelovitih kriterija za ATS/IDSA statistički značajno kod muškaraca i žena te pacijenata koji dolaze iz sela i iz grada, odnosno je li prosječna dob ovih pacijenata statistički značajno različita.  $\chi^2$ -test dokazao je da je raspodjela pacijenata po spolu i mjestu stanovanja, a u odnosu prema ispunjenosti kriterija slična, tj. da ne postoji statistički značajna razlika. Mann-Whitneyevim testom dokazano je da je slična prosječna dob onih pacijenata koji jesu ispunili kriterij (Me = 72) i onih koji nisu (Me = 68,5) te da ova razlika nije dovoljno velika da bi bila statistički značajna.

Ključne demografske, mikrobiološke i radiološke značajke bolesnika kod kojih su bili ispunjeni cjeloviti dijagnostički kriteriji ATS/IDSA prikazali smo na tablici 2.

Liječenje plućne mikobakterioze kompleksno je i delikatno pa nije rijetka pojava da kliničari postavljaju pitanje trebaju li ga uopće započeti ili ne, to više što samo postavljanje dijagnoze ne obvezuje na započinjanje terapijskog procesa.<sup>14</sup> Ekspektativno stajalište motivirano je činjenicom da je svega 20 – 40% plućnih izolata NTM-a pove-

zano s bolešću, da rezultati testova osjetljivosti pojedinih NTM-a na antibiotike *in vitro* ne koreliraju s rezultatima *in vivo* pa se njihovom primjenom ne mogu predvidjeti klinički i bakteriološki odgovor na liječenje,<sup>9,14,15,16</sup> da ne postoji dovoljno kontroliranih studija koje bi se bavile procjenom rizika od progresivne plućne bolesti<sup>17</sup> što će ga bolesnici steći, kao i identifikacijom prediktora smrtnosti kod bolesnika<sup>8</sup> te da je stopa relapsa ili reinfekcije visoka, pogotovo u slučaju infekcije s *M. avium*.<sup>18,19</sup> Pritom treba posebno naglasiti da je riječ o sporoprogredirajućoj bolesti koja ostavlja dovoljno vremena za temeljitu dijagnostičku obradu svedenu na isključenje drugih bolesti što bi mogle davati slične simptome i radiološke nalaze, poglavito tuberkulozu i karcinom pluća, kao i bakteriološku analizu dodatnih respiratornih uzoraka.<sup>7</sup> Upravo stoga odluka o započinjanju liječenja treba se temeljiti na objektivnoj procjeni prednosti i rizika kojima može biti izložen bolesnik koji mora skupu i potencijalno toksičnu antibiotsku terapiju uzimati više od godinu dana. Pri donošenju takve odluke treba uzeti u razmatranje dob i opće stanje bolesnika, njegovu simptomatologiju i komorbiditete, a poglavito vrstu, virulenciju i kliničko značenje izoliranog uzročnika.<sup>20</sup>

Simptomi bolesnika s plućnom mikobakteriozom varijabilni su i nespecifični te se često tumače već prije dijagnosticiranim plućnim bolestima ili komorbiditetima pa tako bolesnici s KOPB-om mogu imati postupno pogoršanje svojih prethodnih simptoma zbog infekcije NTM-om.<sup>17</sup> Zapaženo je preklapanje sa simptomima plućne tuberkuloze, pogotovo ako je bolest uzrokovana s *M. kansasii*, pa je većina naših bolesnika zapravo i otkrivena tijekom procesa koji je bio usmjeren na dijagnostiku aktivne tuberkuloze pluća.<sup>21</sup> Osim toga, dokazano je da *Mycobacterium tuberculosis* i NTM mogu koegzistirati i da istodobna infekcija NTM-om može utjecati na tijek i ishod liječenja aktivne tuberkuloze.<sup>22</sup>

Među simptomima dominirao je kašalj koji je uglavnom produktivan i prisutan kod jedanaest bolesnika

(91,6%), zaduha kod šest (50%), pojačano znojenje kod četiri (33,3%), povišena tjelesna temperatura, gubitak apetita, bol u prsima i gubitak tjelesne težine kod tri (25%), iskašljavanje krvi kod dva (16,6%), a po jedan bolesnik žalio se na otežano gutanje, gorušicu i osjećaj vraćanja želučanog sadržaja (8,3%).

Od komorbiditeta najzastupljeniji je KOPB koji je bio prisutan u sedam bolesnika (58,3%), a slijede arterijska hipertenzija kod pet bolesnika (41,7%), šećerna bolest, kronični gastritis i GERB u tri (25%) te bronhalna astma, hijatalna hernija, srčana i bubrežna insuficijencija kod dva bolesnika (16,7%). U po jednom slučaju zabilježeni su reumatoidni artritis, karcinom kože, kifoskolioza, insuficijencija kardije, ciroza jetre, laceracija ezofagusa, ulkus ezofagusa, Barrettov jednjak i peptički bulbitis. Važno je znati da plućna mikobakterioza, pogotovo ona izazvana s *M. avium complex*, može nastati i bez prethodno poznate bolesti pluća<sup>23</sup> i da mnogi bolesnici nemaju jasno vidljive čimbenike rizika.<sup>24</sup>

Kod svih 12 bolesnika učinjen je standardni radiogram pluća, u osmero klasičan CT, a kod tri bolesnika CT visoke rezolucije. Od radioloških nalaza kompatibilnih s dijagnozom plućne mikobakterioze registrirali smo infiltrativne lezije kod troje bolesnika (25%), nodalne lezije u njih troje (25%), noduse s kavitacijama kod dvoje (16,7%) i infiltrativne lezije s kavitacijama kod jednoga (8,3%). Budući da na radiološkim prikazima pluća može istodobno egzistirati više slikovnih aspekata,<sup>25</sup> kod troje bolesnika (25%) registrirane su bronhiektazije za koje je utvrđeno da favoriziraju pojavu plućne mikobakterioze, pogotovo ako su lokalizirane u srednjem režnju ili linguli. Ne zna se pouzdano zbiva li se infekcija NTM-om na kondicioniranom terenu već postojećih bronhiektazija ili sama infekcija rezultira bronhiektazijama,<sup>26</sup> to više što postoje dokazi da bronhiektazije progrediraju brže u bolesnika inficiranih NTM-om.<sup>25</sup> Kod jedne bolesnice registriran je radiološki nalaz multilokularnih bronhiektazija kombiniranih s malim multiplim nodulima koji je prediktivan za infekciju s *M. avium complex* te posjeduje 80%-tnu osjetljivost, 87%-tnu specifičnost i 86%-tnu točnost u predviđanju pozitivnih kultura na *M. avium complex*.<sup>27</sup>

I brojne druge bolesti povezane sa strukturnim oštećenjem pluća navode se kao predispozicijske za infekciju NTM-om. Ispitivanja pokazuju da omjer vjerojatnosti (*odds ratio* – OR) za nastanak plućne mikobakterioze iznosi 15,7 kod bolesnika koji boluju od KOPB-a, 7,8 kod onih s bronhalnom astmom, 187,5 u onih što imaju bronhiektazije i 178,3 kod onih koji su preboljeli tuberkulozu.<sup>27</sup> Omjer vjerojatnosti iznosio je 29,1 za pacijente s KOPB-om koji su na terapiji inhalacijskim glukokortikoidima i 7,6 za one što ih nikada nisu primali, pri čemu OR za visoke doze (više od 800 µg na dan) iznosi 47,5, a za niske doze 28,1 s napomenom da je OR veći za flutikazon nego za budezonid.<sup>28</sup> Pojedini radovi upućuju na to da bi duhanski dim i abuzus alkohola (čije se djelovanje ne može izravno povezati s oštećenjem lokalne obrane domaćina) mogli biti kofaktori u kolonizaciji dišnog sustava NTM-om.<sup>29</sup>

Među poznatim čimbenicima rizika od plućne mikobakterioze, terapiju inhalacijskim glukokortikoidima registrirali smo kod osam bolesnika (66,7%), pozitivan PPD ili Quantiferonski test i pušenje kod pet (41,7%), alkoholizam i sniženi indeks tjelesne mase kod tri (25%), a prije

preboljelu plućnu tuberkulozu kod dva bolesnika (16,7%). Jedan pacijent bio je u kontaktu s oboljelim od aktivne tuberkuloze pluća, a jedan je tijekom dužeg razdoblja tretiran imunosupresivima i peroralnim sistemskim glukokortikoidima. Činjenica da je osam naših bolesnika tretirano inhalacijskim glukokortikoidima u vrijeme izolacije NTM-a iz dišnog trakta potvrđuje postavku da je dugotrajna terapija glukokortikoidima ozbiljan faktor rizika od nastanka infekcije pluća NTM-om. Stoga je realna pretpostavka da su bolesnici s KOPB-om, koji imaju učestalije egzacerbacije i veći pad FVC i FEV1 te su posljedno tomu tretirani višim dozama glukokortikoida, pod višim rizikom od kolonizacije i infekcije dišnog trakta NTM-om.

## Liječenje

Na temelju uvida u kliničke, mikrobiološke i radiološke nalaze kod 12 bolesnika s pozitivnim kulturama NTM-a izoliranim iz plućnih uzoraka te ispunjenih cjelovitih kriterija za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu, terapija je provedena u pet bolesnika (41,7%) koji su ispunili kriterije ATS/IDSA za stvarnu ili dokazanu plućnu mikobakteriozu i za koje smo procijenili da bi im antibiotski tretman mogao smanjiti simptome, spriječiti napredovanje bolesti i poboljšati kvalitetu života. Kod tri liječena bolesnika bio je izoliran *M. kansasii*, a kod preostalih dvoje *M. xenopi* i *M. avium*. Ostalih sedam bolesnika koji su zadovoljili kriterije ATS/IDSA nije tretirano, već je praćeno simptomatski, radiografski i mikrobiološki kako bi se na vrijeme opazila progresija koja bi mogla biti u vezi s prijelazom kolonizacije ili prolazne infekcije u stvarnu plućnu mikobakteriozu. Riječ je o bolesnicima kod kojih su mikrobiološki izolirani *M. gordonae* (4 bolesnika) i *M. fortuitum* (3 bolesnika). Premda su opisani slučajevi u kojima spomenute vrste NTM-a mogu izazvati plućne infekcije u imunokompetentnih pacijenata, one su uglavnom nepatogene i njihova izolacija najčešće označava kolonizaciju ili kontaminaciju.<sup>7,11,16,18,21</sup>

Svih pet bolesnika kod kojih smo ustanovili pravu, klinički važnu plućnu mikobakteriozu tretirano je antibiotskom terapijom u preporučenom trajanju od 12 mjeseci nakon konverzije kulture sputuma.<sup>7</sup> Izuzetak je bila bolesnica pod brojem osam koja je zbog teške hepatotoksičnosti lijekova tretirana u suboptimalnom trajanju. Medijan liječenja iznosio je 14 mjeseci (raspon od 7 do 17 mjeseci), a medijan praćenja nakon završetka liječenja 12 mjeseci (raspon od 7 do 60 mjeseci), pri čemu ni kod jednoga bolesnika nije zabilježen recidiv bolesti. Kombinacije primijenjenih lijekova, dužinu i ishod liječenja te mikrobiološke i radiološke nalaze nakon završenog liječenja prikazali smo na tablici 3.

Terapijski uspjeh, definiran kao redukcija simptoma, radiološka regresija i bakteriološka konverzija sputuma, postignut je kod četiri od pet tretiranih bolesnika (80%), što je u znatnoj mjeri posljedica činjenice da su trojica bolesnika imala plućnu mikobakteriozu uzrokovanu s *M. kansasii* koji je vrlo osjetljiv na kombinaciju lijekova izonijazid + rifampicin + etambutol, kojom se postižu visoke stope konverzije sputuma i dugotrajno niske stope recidiva.<sup>29,30</sup>

Od sedmero netretiranih bolesnika koji su zadovoljili kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu višekratnu spontanu konverziju kultura sputuma registri-

Tablica 3. Terapija, dužina i ishodi liječenja  
Table 3. Therapy, length and outcomes of treatment

Bolesnici /Patients	Terapija /Therapy	Dužina liječenja (mjeseci) /Treatment duration (months)	Ishod liječenja /Treatment outcome	Iskašljaj, aspirat, kultura NTM-a /Sputum, aspirate, NTM cultures	RDG/CT/HRCT //CXR/CT/HRCT
2.	HRE	14	izlječenje/cured	5 negat.	regresija/regression
5.	CER	13	bolest/disease	3 negat.	stacionarnost/stationary
6.	HRE	17	izlječenje	14 negat.	regresija/regression
7.	HRE	14	izlječenje	1 negat.	regresija/regression
8.	HRE	7	izlječenje	3 negat.	regresija/regression

(H – izonijazid/isoniazid, R – rifampicin, E – etambutol/ethambutol, C – klaritromicin/clarithromycin)

rali smo u njih petero (71,4%), što govori u prilog kolonizaciji ili prolaznoj infekciji. Unatoč tomu petero je bolesnika preminulo u prosjeku 19,8 mjeseci (medijan 1 mj., raspon 1 – 87 mj.) nakon prve izolacije NTM-a. Premda precizne procjene o uzroku smrti nisu uvijek lagane, njihova smrt nije bila posljedica infekcije NTM-om, nego postojećih komorbiditeta ili novih kliničkih situacija. Troje bolesnika umrlo je zbog egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti i respiratorne insuficijencije, a po jedan zbog pneumonije i kardijalnog popuštanja.

### Rasprava

Iako nije česta, mikobakterioza pluća problem je za kliničara, i u pogledu postavljanja dijagnoze i donošenja odluke o provedbi liječenja, budući da je i za jedno i drugo nužna pomna analiza kliničkih, mikrobioloških i radioloških nalaza.

Distribucija netuberkuloznih mikobakterija izoliranih iz plućnih uzoraka varijabilna je na različitim kontinentima i zemljopisnim regijama.<sup>31</sup> Prema rezultatima studije koja je 2008. godine uključila 62 laboratorija iz 30 zemalja svijeta sa svih šest kontinenata, uočene su znatne razlike u zemljopisnoj raspodjeli *M. avium complex*, *M. xenopi*, *M. kansasii* i brzorastućih *M. abscessus* i *M. fortuitum*.<sup>32</sup> U ovoj svjetskoj studiji *M. avium complex* bio je najizoliranija vrsta, *M. gordonae* bio je druga, *M. xenopi* treća, a *M. kansasii* šesta prema učestalosti izolirana vrsta NTM-a s prosječnom stopom izolacije u Europi od 5%.<sup>32</sup>

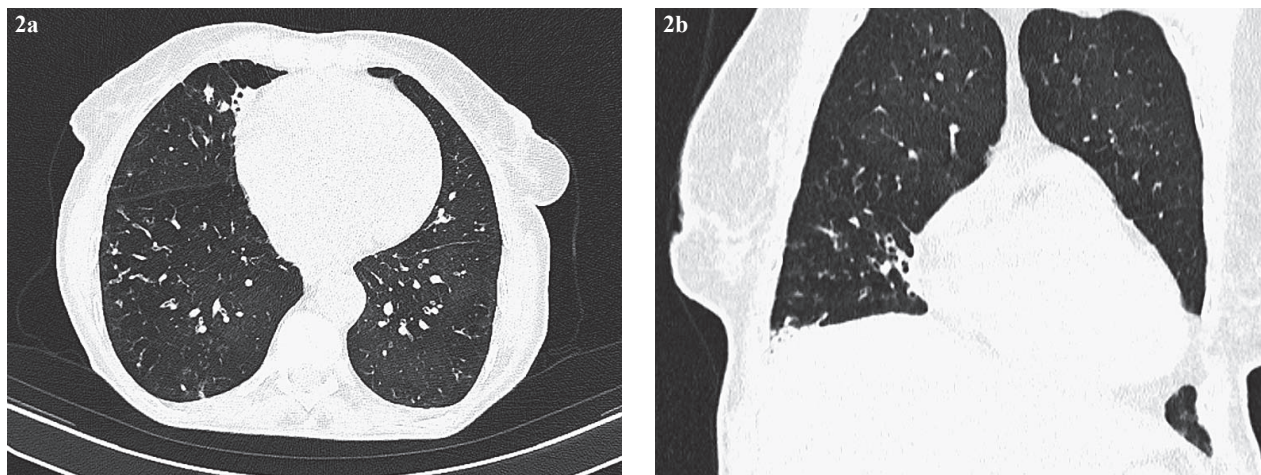
Na razini Hrvatske u razdoblju od 1. siječnja 2006. do 31. prosinca 2012. registrirano je ukupno 1613 izolacijskih epizoda NTM-a iz plućnih uzoraka, među kojima je prevladavao *M. gordonae* sa 679 (42%), *M. xenopi* s 243 (15%), *M. fortuitum* sa 197 (12,2%), *M. terrae* sa 128 (8%), *M. chelonae* sa 60 (7%), *M. avium* s 53 (3,3%), *M. abscessus* s 39 (2,4%), *M. intracellulare* s 31 (2%) i *M. kansasii* sa 16 (1%) izolacijskih epizoda.<sup>13</sup> Većina klinički važnih vrsta NTM-a u Hrvatskoj (*M. avium*, *M. xenopi*) u statistički je značajno većem broju izolirana u obalnoj jadranskoj regiji, dok su klinički nevažne vrste NTM-a (*M. gordonae*, *M. terrae*) češće izolirane u kontinentalnom dijelu zemlje.<sup>11</sup> Ova razlika vjerojatno je posljedica klimatskih čimbenika i postojanja specifičnih okolišnih niša za pojedine vrste NTM-a te niže incidencije tuberkuloze u jadranskom području, budući da se incidencija izolacije NTM-a (osobito *M. avium complex*) povisuje s istodobnim sniženjem incidencije tuberkuloze.<sup>9</sup>

Samo u kontinentalnom dijelu Hrvatske (bez obalnog dijela) u spomenute sedmogodišnjem razdoblju registrirano je 1178 izolacijskih epizoda NTM-a od kojih je 511 epizoda otpadalo na *M. gordonae* (43,4%), 152 na *M.*

*fortuitum* (12,9%), 128 na *M. xenopi* (10,9%), 112 na *M. terrae* (9,5%), 50 na *M. chelonae* (4,2%), 32 na *M. abscessus* (2,7%), 30 na *M. avium* (2,5%), 24 na *M. intracellulare* (2,0%), 11 na *M. kansasii* (0,9%) i 128 na ostale vrste NTM-a (10,8%).<sup>13</sup> U isto vrijeme u Sisačko-moslavačkoj županiji evidentirane su 33 izolacijske epizode NTM-a, s time da je u devet epizoda izoliran *M. gordonae* (27,2%), u sedam *M. fortuitum* (21,2%), u pet *M. terrae* (15,1%), u tri *M. kansasii* (9%), u dvije *M. xenopi* (6%) i *M. chelonae* (6%), a u pet epizoda ostali NTM-i (15,1%).

Usporedbom ovih rezultata može se zapaziti da je ukupna učestalost izolacijskih epizoda vrsta NTM-a u spomenute sedmogodišnjem razdoblju (2006. – 2012.) bila veća u SMŽ-u negoli u kontinentalnom dijelu Hrvatske ( $p < 0,05$ ;  $\chi$  veći od granične vrijednosti 11,07), a da je učestalost izolacijskih epizoda *M. kansasii* u SMŽ-u bila statistički značajno veća negoli na integriranoj nacionalnoj razini ( $p < 0,05$ ) i u kontinentalnom dijelu Hrvatske ( $p < 0,05$ ) te da nije postojala statistički značajna razlika u učestalosti epizoda izolacije *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. terrae* i *M. chelonae* na županijskoj i nacionalnoj razini.

Osim što se razlikuju prema regionalnoj incidenciji izolacije i distribuciji vrsta, izolati NTM-a razlikuju se i po patogenom potencijalu. Od sedam izolacijskih epizoda *M. kansasii* izazvao je klinički važnu bolest u tri bolesnika (42,8%), a od tri epizode *M. xenopi* stvarna je bolest dijagnosticirana u jednog bolesnika (33,3%). Klinički važnu bolest izazvala je i jedina epizoda izolacije *M. avium* (100%). Mali postotak izolacije *M. avium* može se objasniti time što u populaciji SMŽ-a praktički nema bolesnika s HIV-om koji se smatraju predisponiranima za plućnu mikobakteriozu izazvanu s *M. avium complex*.<sup>33</sup> Gommans izvještava da je 53% izolata *M. kansasii* klinički važno, a kliničku relevanciju veću od 50% imaju *M. xenopi* i *M. malmoense*,<sup>8</sup> dok van Ingen navodi da 70% svih izolata *M. kansasii*, 48% *M. xenopi* i 41% *M. avium* izaziva klinički važnu infekciju.<sup>34,35</sup> Prema mikrobiološkim kriterijima, 21 bolesnik u SMŽ-u (40,4%) imao je izolate koji su ispunili dijagnostičke kriterije ATS/IDSA i prediktirali plućnu mikobakteriozu. Ovaj postotak u pozitivnoj je korelaciji s izvješćima epidemioloških studija drugih autora.<sup>8,33,34,36</sup> Sumirajući ishode većeg broja studija, Stout izvještava da 25 – 60% bolesnika s pozitivnim mikrobiološkim nalazima zadovoljava kriterije za plućnu bolest izazvanu NTM-om,<sup>31</sup> što je posljedica različitih raspona patogenosti pojedinih NTM-a.<sup>37</sup> Cjelovite (kliničke, mikrobiološke i radiološke) dijagnostičke kriterije prema smjericama ATS/IDSA ispunilo je 12 bolesnika (25%) od 48 onih u kojih su uopće izolirani NTM-i. Uspoređujući ovaj nalaz



Slika 2a./Figure 2a. U području medijalnog segmenta srednjeg reznja nalazi se nekoliko centrilobularnih nodula promjera do 5 mm, smještenih blizu reznja. U pojedinih od njih transparentije su koje odgovaraju bronhiektazijama / In the region of the medial segment of the middle lobe there are a few centrilobular nodules located close to each other with the diameter of up to 5 mm. Transparencies within some of them account for bronchiectases

Slika 2b./Figure 2b. U području medijalnog segmenta srednjeg reznja nalaze se cistične bronhiektazije, s okolnim zadebljanim fibroznom peribronhalnim tkivom / In the region of the medial segment of the middle lobe there are cystic bronchiectases, with adjacent thickened fibrous peribronchovascular tissue

Slika 2. HRCT prikaz plućne mikobakterioze uzrokovane s *M. avium*: a) aksijalni presjek, b) koronarni presjek  
Figure 2. HRCT illustration of pulmonary mycobacteriosis caused by *M. avium*: a) axial section, b) coronal section

s rezultatima drugih autora, ustanovili smo da je ovaj postotak veći od, npr., 10% i 23,4% bolesnika s ispunjenim cjelovitim dijagnostičkim kriterijima o kojima referiraju Gerogianni i sur.,<sup>33</sup> te Ahn i sur.,<sup>30</sup> istovjetan onomu o kojem izvještavaju van Ingen i sur.,<sup>34</sup> a manji od 33% i 50% bolesnika koliko su ih u svojim studijama navodili Marras i sur.<sup>38</sup> te Winthrop i sur.<sup>39</sup> Ove varijacije posljedica su razlika u geografskoj distribuciji NTM-a i njihova kliničkog značenja, s jedne strane, i činjenice da tzv. „nedužne“ NTM-e, koji najčešće uzrokuju samo kolonizaciju ili prolaznu infekciju, npr., *M. terrae* ili *M. goodii*,<sup>40</sup> pojedini autori isključuju iz procjene kliničkog značenja<sup>41</sup> ili ih, pak, uključuju samo kada su identificirani u multiplim izolatima.<sup>37</sup> Da postoje znatne regionalne razlike u procjeni kliničke vrijednosti pojedinih izolata NTM-a, konstatirala je Janković Makek navodeći da u jadranskom dijelu Republike Hrvatske 19,9% izolata zadovoljava kriterije za moguću bolest u odnosu prema 13,1% u kontinentalnom području.<sup>9</sup>

Prema broju bolesnika koji su ispunili cjelovite kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu, srednja godišnja incidencija ove bolesti u SMŽ-u iznosila je u razdoblju od 2007. do 2017. godine 0,69 bolesnika na 100.000 stanovnika. Incidencija plućne mikobakterioze u SMŽ-u, izračunana primjenom modificiranoga mikrobiološkog kriterija za moguću bolest (minimalno dva pozitivna iskašljaja ili jedan pozitivan bronhoalveolarni lavat) i vjerojatnu bolest (više od dva pozitivna iskašljaja ili jedan pozitivan iskašljaj u kombinaciji s pozitivnim bronhoalveolarnim lavatom ili aspiratom bronha),<sup>9</sup> u istom razdoblju iznosi 0,94 bolesnika na 100.000 stanovnika. To donekle potvrđuje navod prema kojemu primjena samo mikrobiološkog kriterija nadećuje incidenciju bolesti temeljenu na cjelovitim kriterijima,<sup>42</sup> što nije nevažno uzme li se u obzir da se infekcije izazvane NTM-om ne prijavljuju epidemiološkoj službi i da se izračun incidencijskih stopa nerijetko temelji samo na broju izolata NTM-a. Incidencija stvarno oboljelih, tj. onih petero bole-

snika čiju smo mikobakteriozu proglasili klinički važnom i slijedom toga proveli antibiotiku terapiju, iznosi 0,29 bolesnika na 100.000 stanovnika. Pritom valja napomenuti da je incidencija bolesti u nekim godinama iznosila nula (nije bilo stvarno oboljelih), a u nekima 0,58 i 1,16 te da je prosječna godišnja incidencija u SMŽ-u za čitavo jedanaestogodišnje razdoblje iznosila 0,29 bolesnika.

Od 12 bolesnika koji su, prema kriterijima ATS/IDSA, imali vjerojatnu plućnu mikobakteriozu antibiotiku smo terapiju proveli u petero bolesnika (41,6%) čiju smo mikobakteriozu proglasili stvarnom i klinički važnom. To je veći postotak nego kod van Ingena i sur. koji su liječenje poduzeli u 20% bolesnika,<sup>34</sup> a otprilike isti kao kod Gommansa i sur. što su antibiotiku terapiju proveli u 41,1% bolesnika.<sup>10</sup> Medijan liječenja iznosio je 14 mjeseci (raspon od 7 do 17 mjeseci), a pun terapijski rezultat sveden na simptomatsko poboljšanje, radiološku regresiju i eradikaciju mikobakterija, postignut je kod četvero bolesnika (80%).

Temeljem smanjenja simptoma i bakteriološke konverzije kultura sputuma, a bez radiološke verifikacije sanacije, van Ingen izvještava o 67% izliječenih bolesnika, ali samo o 50% onih kod kojih je mikobakterioza bila uzrokovana s *M. avium*,<sup>34</sup> čije se izlječenje kreće između 40 – 60%,<sup>15,18,41</sup> sa srednjom vrijednošću učinkovitosti od 56%.<sup>45</sup> Našu bolesnicu s *M. avium* izoliranim iz uzoraka sputuma i lavata bronha (br. 5, tablice 2. i 3.) tretirali smo intermitentno tijekom 13 mjeseci klaritromicinom (1000 mg), etambutolom (25 mg/kg) i rifampicinom (600 mg). Zbog bronhalne astme bila je na terapiji inhalacijskim glukokortikoidima, a zbog GERB-a gr. B, laceracije ezofagusa i kroničnog atrofičnoga gastritisa liječila se inhibitorima protonske pumpe. Inicijalno su joj na CT-u pluća otkriveni brojni sitnonodozni infiltrati s kavitacijama te povećani hilarni i medijastinalni limfni čvorovi. Nakon antibiotskog tretmana zabilježena je redukcija simptoma uz bakteriološku konverziju sputuma, aspirata i lavata bronha, no HRCT-om toraksa i dalje su se konstatirali

nodusi u svim režnjevima, neki s transparentijama do 3 mm, povećani mediastinalni limfni čvorovi i bronhiektazije srednjeg režnja te bazalnog segmenta obaju donjih režnjeva.

Fiziološka arkuarna kifoza torakalne kralježnice, uz bačvastu formu toraksa, u njezinu slučaju potkrepljuje dijagnozu Lady Windermere sindroma.<sup>20,44,45</sup> Uvođenje dnevne terapije umjesto intermitentne sa supstitucijom makrolidnog antibiotika kinolonskim ili, pak, čekanje prve pozitivne kulture sputuma kao sigurnog znaka relapsa bolesti i nastavak antibiotske terapije prema rezultatima testa osjetljivosti uz djelovanje na predispozicijske čimbenike i komorbiditete, dilema je koja se postavlja pred kliničara. Pojačava ju saznanje da je azitromicin tolerantiji, a jednako učinkovit kao klaritromicin<sup>18</sup> i da dodavanje aerosoliziranog amikacina standardnoj oralnoj terapiji povećava učinkovitost liječenja.<sup>46</sup> Slučaj ove bolesnice potvrđuje literaturne navode o čestoj povezanosti GERB-a s plućnom mikobakteriozom uzrokovanom s *M. avium*.<sup>21,47</sup> Pojedina izvješća navode da se i *M. fortuitum* pojavljuje kao patogen samo u podskupini bolesnika s GERB-om, ahalazijom i kroničnim povraćanjem.<sup>7</sup> Pretpostavlja se da terapija antacidima i inhibitorima protonske pumpe što se rabe pri liječenju GERB-a poboljšava uvjete za opstanak mikobakterija u želucu, koje se onda mikroaspiracijama gastičkog i/ili orofaringealnog sadržaja prenose u dišni trakt, te da bi racionalnija uporaba inhibitora protonske pumpe mogla pridonijeti smanjenju prevalencije infekcije i efikasnijem liječenju.<sup>48</sup>

Dobar terapijski ishod kod preostalih četvero bolesnika posljedica je činjenice da je u tri bolesnika uzročnik plućne mikobakterioze bio *M. kansasii*, koji je najčešći patogen povezan s bolešću na području SMŽ-a, a za čije liječenje postoje djelotvorni terapijski protokoli. Protokol sastavljen od izonijazida, rifampicina i etambutola u 12-mjesečnom trajanju pokazao je 100%-tnu konverziju sputuma i 7,1% recidiva nakon 12 do 30 mjeseci praćenja, dok je 18-mjesečni terapijski režim sastavljen od istih lijekova bio bez recidiva.<sup>7</sup> Za razliku od uspješno provedenog liječenja kod bolesnika br. 7 i 8 (tablice 2. i 3.), liječenje bolesnika pod brojem 6 (tablice 2. i 3.) na kraju je završilo s negativnim ishodom, što naglašava složenost plućne bolesti izazvane s *M. kansasii* i *M. intracellulare*. Na 17-mjesečnu terapiju izonijazidom, rifampicinom i etambutolom u uobičajenim terapijskim dozama postignute su klinička i radiološka regresija, a čak 12 uzoraka sputuma bilo je kulturalno negativno. Godinu dana nakon završetka liječenja u rezidualnoj se šupljini pluća razvila kronična kavitarna aspergiloza pluća (CCPA) koja je, unatoč antifungalnom tretmanu, završila letalnim ishodom, što se, barem indirektno, može pripisati prethodnoj infekciji NTM-om.

Premda su pojedine preegzistentne bolesti pluća i predisponirajuća stanja dokazani čimbenici rizika, ne može se predvidjeti tko će i kada oboljeti. Koliku važnost za dijagnozu i terapiju plućne mikobakterioze ima djelovanje na čimbenike rizika koji bi mogli utjecati na brzinu progresije bolesti i smanjiti terapijski odgovor bolesnika na infekciju dokazuje primjer bolesnice pod brojem 11 (tablice 2. i 3.) kod koje su u uzorcima sputuma u šest navrata izolirane kulture *M. xenopi* i koja je zbog reumatoidnog artritisa prije i u vrijeme izolacije liječena citostaticima (metotreksat) i peroralnim glukokortikoidima. Budući da

je *M. xenopi* najčešći patogeni izolat NTM-a u Hrvatskoj, s linearnim rastom izolacija i plućnih infekcija u posljednjih 25 godina, publicirano je iskustvo u liječenju plućne mikobakterioze izazvane s *M. xenopi*.<sup>49</sup> Od 20 tretiranih bolesnika njih 14 (70%) liječeno je standardnim protokolom za tuberkulozu (izonijazid 400 mg, rifampicin 600 mg i etambutol 1200 – 1600 mg, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika) između devet i šest mjeseci, a šest je bolesnika (30%) uz navedene lijekove primalo i klaritromicin (1000 mg). U tri godine od početka liječenja regresija je zabilježena kod 50% bolesnika, u njih 35% stanje je ostalo nepromijenjeno (trajni simptomi, nepromijenjeni radiološki nalaz), a 15% bolesnika umrlo je zbog uzroka koji nisu bili povezani s plućnom bolešću izazvanom NTM-om. Slijedom toga, a poštujući iskustvo koje smo stekli svakodnevnim primjenom antituberkulotika, odlučili smo se za isti terapijski protokol, pretpostavljajući da ćemo ga promijeniti ili nadopuniti u skladu s recentnim literarnim izvješćima ako ne rezultira pozitivnim kliničkim odzivom. Nakon 14-mjesečnog tretmana trojnom kombinacijom antituberkulotika (izonijazid, rifampicin, etambutol) kod naše su bolesnice postignute radiološka regresija nodozne lezije na plućima i mikrobiološka konverzija s pet negativnih kultura sputuma. Tijekom petogodišnjeg razdoblja praćenja ona je bila bez recidiva, što, s jedne strane, valja pripisati uspjehu medikamentnog liječenja i, s druge strane, prestanku uzimanja imunosupresivne terapije kao predisponirajuće determinante koja je dovela do infekcije NTM-om, a može izazvati reinfekciju te recidiv plućne mikobakterioze i kada je postignuta njezina klinička sanacija. Prema kriteriju izostanka pozitivnih kultura sputuma tijekom posljednja tri mjeseca liječenja i recidiva tijekom tri godine nakon završena liječenja, bolesnica se može smatrati izliječenom.<sup>50</sup>

Vrlo visoka stopa smrtnosti koja se, prema pojedinim izvješćima, u petogodišnjem periodu kreće i do 69%, pri čemu manje od 10% bolesnika umire zbog same netuberkulozne infekcije pluća s *M. xenopi*,<sup>50</sup> uz, prema drugim priopćenjima, trogodišnji medijan preživljenja od 16 mjeseci,<sup>51</sup> izostanak korelacije između osjetljivosti *in vitro* i bolesnikova odgovora na terapiju te česti relapsi bolesti intenzivirali su klinička istraživanja usmjerena na ispitivanje efikasnosti pojedinih terapijskih protokola protiv *M. xenopi*. Na temelju svojih rezultata Britansko torakalno društvo (BTS) preporučuje protokol rifampicin + etambutol + klaritromicin.<sup>52</sup> Unatoč neuspjehu liječenja i stopi recidiva od 24%, protokol sastavljen od ovih lijekova iskazao se najpogodnijim jer postiže najniže stope smrtnosti.<sup>53</sup>

Stvaranje regionalne baze podataka o svim bolesnicima s izolatima NTM-a, iz koje će biti razvidni bakteriološke specifičnosti regije i lokalno prevalirajući NTM-i, prospektivna istraživanja i identifikacija bolesnika s povišenim faktorima rizika od nastanka plućne mikobakterioze (bronhiektazije, dugotrajna biološka i imunosupresivna terapija), ispitivanja okolišnih faktora koji pridonose povišenju incidencije infekcije NTM-om, kao i etabliranje novih i efikasnijih terapijskih protokola tek su neki od elemenata na kojima valja planirati strategiju borbe protiv infekcija dišnog sustava uzrokovanih NTM-om. To više što nije daleko dan kada će, kao i u zapadnim europskim zemljama, i u Hrvatskoj broj oboljelih od plućne mikobakterioze nadmašiti broj onih koji boluju od plućne tuberkuloze.



## Zaključci

Retrospektivnom analizom 85 kultura NTM-a izoliranih iz uzoraka dišnog trakta 48 pacijenata u Sisačko-moslavačkoj županiji (SMŽ) u razdoblju od početka 2007. do kraja 2017. godine došli smo do ovih zaključaka:

1. Broj izolata NTM-a iz plućnih uzoraka ima tendenciju vrlo laganog rasta koja iznosi 0,02 izolata na godinu.
2. *M. gordonae* najčešća je vrsta NTM-a izolirana iz respiratornih uzoraka (36,5%), a slijede ju *M. fortuitum* (15,3%), *M. kansasii* (15,3%) i *M. xenopi* (10,6%).
3. Od 52 izolacijske epizode NTM-a najčešće su identificirani *M. gordonae* (37,2%) i *M. fortuitum* (17,3%), a slijede ih *M. kansasii* (13,5%), *M. terrae* (9,6%), *M. xenopi* (5,8%) i *M. chelonae* (5,8%).
4. Prema mikrobiološkim kriterijima ATS/IDSA, 21 pacijent (43,7%) imao je izolacijske epizode koje su prediktirale moguću plućnu mikobakteriozu.
5. Cjelovite dijagnostičke kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu ispunjavalo je 12 bolesnika (57,1%), dok preostalih 9 inficiranih pacijenata nije zadovoljilo kliničke i/ili radiološke kriterije za dijagnozu bolesti.
6. Temeljem cjelovitih kriterija srednja godišnja incidencija vjerojatne plućne mikobakterioze u SMŽ-u iznosi 0,69 bolesnika na 100.000 stanovnika, a incidencija stvarne ili dokazane bolesti 0,29 bolesnika na 100.000 stanovnika.
7. Izolati *M. avium*, *M. xenopi* i *M. kansasii* u SMŽ-u u najvećoj su mjeri povezani s postojanjem dokazane plućne mikobakterioze tako da je od sedam izolacijskih epizoda *M. kansasii* bolest dokazana u tri bolesnika (43%), od tri izolacijske epizode *M. xenopi* u jednoga (33,3%), a jedina izolacijska epizoda *M. avium* povezana je s dokazanom bolešću (100%).
8. Izolacijske epizode *M. gordonae*, *M. fortuitum* i *M. mucogenicum* nisu bile povezane s pravom plućnom mikobakteriozom i njihova je izolacija bila prolazna kolonizacija ili kontaminacija bez stvarne infekcije.
9. Terapijski postupak proveden je kod petoro bolesnika (12,5%) čiju smo mikobakteriozu pluća smatrali klinički dokazanom. Pritom je u troje bolesnika bio izoliran *M. kansasii*, a kod preostalih dvoje izolirani su *M. xenopi* i *M. avium*.
10. Medijan liječenja iznosio je 14 mjeseci (raspon od 7 do 17 mjeseci), a pun terapijski rezultat, temeljen na smanjenju simptoma, bakteriološkoj konverziji kultura sputuma i radiološkoj regresiji plućnih lezija, postignut je kod četvero bolesnika (80%).
11. Radiološkim i mikrobiološkim praćenjem sedmero netretiranih bolesnika, koji su zadovoljili cjelovite kriterije ATS/IDSA za vjerojatnu plućnu mikobakteriozu, nisu registrirani naknadni razlozi koji bi indicirali terapijski pristup. Unatoč tomu petoro je bolesnika preminulo u prosjeku 19,8 mjeseci (medijan 1 mj., raspon 1 – 87 mj.) nakon prve izolacije NTM-a.

## ZAHVALA

Zahvaljujem dr. sc. Ljiljani Žmak na korisnim savjetima i dr. med. Marleni Ljubičić na pomoći pri tumačenju nalaza HRCT-a upotrijebljenog u ovom članku.

## LITERATURA

1. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:1370–7.
2. Glassroth J. Pulmonary disease Due to Nontuberculous Mycobacteria. *Chest* 2008;133:243–51.
3. Thomson RM, Carter R, Tolson C, Coulter C, Huygens F, Hargreaves M. Factors associated with the isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) form a large municipal water system in Brisbane, Australia. *BMC Microbiol* 2013;13:89.
4. McGarvey J, Bermudez LE. Pathogenesis of mycobacterial infections. *Clin Chest Med* 2002;23:569–83.
5. Tortoli E. The new mycobacteria: an update. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;48:159–78.
6. Aksamit TR, Philley JV, Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: The top ten essentials. *Respir Med* 2014;108(3):417–25.
7. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA i sur.; *ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America*. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:367–416.
8. Gommans EP, Even P, Linszen CF i sur. Risk factors for mortality in patients with pulmonary infections with non-tuberculous mycobacteria: a retrospective cohort study. *Respir Med* 2015;109(1):137–45.
9. Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002;23(3):553–67.
10. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D i sur. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2013;381(9877):1551–60.
11. Ricketts WM, O'Shaughnessy TC, van Ingen J. Human-to-human transmission of *Mycobacterium kansasii* or victims of a shared source? *Eur Respir J* 2014;44:1085–7.
12. Hrvatski zdravstveni statistički ljetopis za 2007. do 2014. Zagreb: HZJZ; 2007. – 2016. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/>. Pristupljeno: 26. prosinca 2017. Podaci za 2017. dobiveni su usmenim kontaktima.
13. Janković Makek M. Epidemiologija i klinička važnost plućnih infekcija uzrokovanih netuberkuloznim mikobakterijama (Epidemiology and clinical relevance of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples in Croatia). Doktorska disertacija. Sveučilište u Zagrebu; 2014., str. 26.
14. Janković M, Samaržija M, Sabol I i sur. Geographical distribution and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria in Croatia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17(6):836–41.
15. Field SK, Fisher D, Cowie RL. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest* 2004;126(2):566–81.
16. van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:103–9.
17. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard W, Tanaka K. Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium*-M. intracellulare infection. *J Infect Dis* 1995;171:747–50.
18. Field SK, Cowie RL. Treatment of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol and clofazimine. *Chest* 2003;124:1482–6.
19. Blanc P, Dutronc H, Peuchant O i sur. Nontuberculous Mycobacterial Infections in a French Hospital: a 12-Year Retrospective Study. *Plos One* 2016;13:1–12.
20. Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus excavatum and scoliosis: thoracic anomalies associated with pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:914–6.
21. Thomson RM, Yew WW. When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. *Respirology* 2009;14(1):12–26.
22. Yilmaz N, Yilmazel Uçar E, Sağlam L. *Mycobacterium tuberculosis* and Nontuberculous Mycobacteria Coinfection of the Lungs. *Turk Thorac J* 2017;18(1):23–6.
23. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM i sur. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989;321(13):863–8.
24. Wassilew N, Hoffmann H, Andréjak C, Lange A. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration* 2016;91:386–402.

25. *Martinez SH, McAdams HP, Batchu CS.* The Many Faces of pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(1):177–86.
26. *Fujita J, Ohtsuki Y, Shigeto E i sur.* Pathological findings of bronchiectases caused by *Mycobacterium avium* intracellular complex. *Respir Med* 2003;97(8):933–8.
27. *Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE.* Computed tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium* intracellular complex in patients with bronchiectasis. *Chest* 1994;105:49–52.
28. *Andrĕjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW.* Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013;68(3):256–62.
29. *Matveychuk A, Fuks L, Priess R, Hahim I, Shitrit D.* Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* and other NTM infections. *Resp Med* 2012;106:1472–7.
30. *Ahn CH, Lowell JR, Ahn SS, Ahn SI, Hurst GA.* Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:1048–50.
31. *Stout JE, Koh WJ, Yew WW.* Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *Int J Infect Dis* 2016;45:123–34.
32. *Hoefsloot W, van Ingen J, Andrĕjak C i sur.; Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group.* The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J* 2013;42(6):1604–13.
33. *Gerogianni I, Papala M, Kostikas K, Pertinaki E, Gourgoulisani KI.* Epidemiology and clinical significance of mycobacterial respiratory infections in Central Greece. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(7):807–12.
34. *van Ingen J, Bendien SA, de Lange WC i sur.* Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax* 2009;64:502–6.
35. *van Ingen J.* Microbiological Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Clin Chest Med* 2015;36(1):43–54.
36. *Koh WJ, Kwon J, Jeon K i sur.* Clinical significance of Nontuberculous Mycobacteria Isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest* 2006;129(2):341–8.
37. *Kim J, Seong MW, Kim EC, Han SK, Yim JJ.* Frequency and clinical implications of the isolation of rare nontuberculous mycobacteria. *BMC Infect Dis* 2015;15:9.
38. *Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F.* Isolation Prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario 1997 – 2003. *Thorax* 2007;62(8):661–6.
39. *Winthrop KL, McNelley E, Kendall B i sur.* Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Prevalence and Clinical features. *Am J Respir Care Med* 2010;182:977–82.
40. *Eckburg PB, Buadu EO, Stark P, Sarinas SAP, Chitkara RK, Kuschner WG.* Clinical and chest radiographic findings among persons with sputum culture positive for *Mycobacterium gordonae*: A review of 19 cases. *Chest* 2000;117(1):96–102.
41. *Xu HB, Jiang RH, Li L.* Treatment outcomes for *Mycobacterium avium* complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:347–58.
42. *Prevots DR, Shaw PA, Strickland D i sur.* Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(7):970–6.
43. *Reich JM, Johnson RE.* *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: incidence, presentation and response to therapy in a community setting. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1381–5.
44. *Kashoori JJ, Liam CK, Watie ML.* Lady Windermere syndrome: an inappropriate eponym for an increasingly important condition. *Singapore Med J* 2008;49(2):47–9.
45. *Thomson RM, Armstrong JG, Looke DF.* Gastroesophageal reflux disease, acid suppression and *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Chest* 2007;131:1166–72.
46. *Davis KK, Kao PN, Jacobs SS, Ruoss SJ.* Aerosolized amikacin for treatment of *Mycobacterium avium* infections: an observational case series. *BMC Pulm Med* 2007;7:2.
47. *Hadjiiladis D, Adlakha A, Prakash UB.* Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. *Mayo Clin Proc* 1999;74(1):45–51.
48. *Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL.* Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect Dis* 2009;49(12):e124–9.
49. *Marušić A, Katalinić-Janković V, Popović-Grle S i sur.* *Mycobacterium xenopi* pulmonary disease. Epidemiology and clinical features in non-immunocompromised patients. *Journal of Infection* 2009;58(2):108–12.
50. *Jenkins PA, Campbell IA.* Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV-negative patients: five year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Respir Med* 2003;97:439–44.
51. *Andrĕjak C, Lescure FX, Pukenyte E i sur.* *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: a multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax* 2009;64:291–6.
52. *van Ingen J, Ferro BE, Hoefsloot W, Boeree MJ, van Soolingen D.* Drug treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in HIV negative patients: the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11(10):1065–77.
53. *van Ingen J.* Nontuberculous Mycobacteriae. U: Cohen J, Powderly WG, Opal SM (ur.). *Infectious Diseases*. 4. izd. New York: Elsevier; 2017., str. 290.

