

NÁLEZ MYCOBACTERIUM CELATUM U PACIENTA S KARCINOMEM HRTANU A PLICNÍ TUBERKULÓZOU V ANAMNÉZE

MUDr. Dana Štembírková¹, MUDr. Pavel Vodvářka¹, MUDr. Dagmar Molendová¹, MUDr. Zbyněk Vrba²,
MUDr. Radek Nosál², MUDr. Štefan Litomerický², MUDr. Ludmila Neumann³, Dr. Udo Reischl³,
MUDr. Jarmila Kaustová⁴

¹Radioterapeutická klinika, FNŠP Ostrava

²Léčebna tuberkulózy a respiračních nemocí Žáry, Město Albrechtice

³Diagnostische Laboratorien, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg, BRD

⁴Oddělení pro diagnostiku mykobakterií, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

V roce 2002 bylo v Moravskoslezském kraji prokázáno u 76letého pacienta ve sputech odebraných v období šesti měsíců *Mycobacterium celatum*. V roce 1998 byl pacient léčen 1 rok pro tuberkulózu vyvolanou *Mycobacterium tuberculosis*, debacilizován, plicní nález regredoval, přetrvávala chronická kaverna v pravé plicí. Před definitivním stanovením diagnózy tuberkulózy byla provedena flexibilní bronchoskopie s cílem vyloučit nebo potvrdit primární bronchogenní karcinom. Při vyšetření byl zjištěn nález suspektní z malignity na pravé hlasivce. Na otorhinolaryngologickém oddělení byl nález hodnocen jako leukoplakie při chronické laryngitidě. Primární bronchogenní karcinom nebyl histologicky ani cytologicky potvrzen. Diagnóza spinocelulárního karcinomu laryngu byla histologicky potvrzena až při opakovaném vyšetření v roce 2002, v období izolací *M. celatum*. Před zahájením paliativní radioterapie byla aplikována profylaktická kombinovaná terapie antituberkulotiky. Stav pacienta se po ukončení radioterapie postupně zhoršoval za výrazných projevů kachektizace, za 2 měsíce po jejím ukončení zemřel, sekce nebyla provedena. V celém průběhu hospitalizace nedošlo u pacienta k progresi plicního nálezu, opakované izolace *Mycobacterium celatum* byly hodnoceny jako kolonizace a léčba antituberkulotiky byla indikována jako chemoprofylaxe před zahájením radioterapie vzhledem k reziduálnímu nálezu na pravé plicí, malignímu onemocnění a diabetu.

Interní Med. 2006; 9: 407–409

Úvod

Infekce u onkologických pacientů jsou rizikovými faktory a mohou ohrožovat zahájení a průběh protinádorové léčby ozařováním i chemoterapií. U plicních malignit je nutné u pacientů s anamnézou plicní tuberkulózy nebo s podezřením na aktivní tuberkulózy proces na skiagramu hrudníku provést před zahájením léčby ozařováním nebo cytostatiky nejen rutinní bakteriologické a mykologické vyšetření sputa, ale také vyšetření na detekci mykobakterií a vyloučit aktivní formu plicní tuberkulózy.

Pacienti s maligním onemocněním jsou rizikovou skupinou, která je daleko více než ostatní populace ohrožena nejen infekcemi vyvolanými obligatorně patogenními mikroorganismy, ale také podmíněně patogenními druhy. *Mycobacterium celatum*, podmíněně patogenní nonfotochromogenní mykobakterium, bylo poprvé popsáno Butlerem a spol. v roce 1993 (2).

V dalších letech bylo prezentováno ve světové literatuře více než 50 případů izolace tohoto pomalu rostoucího mykobakteriálního druhu, nejčastěji v souvislosti s plicním onemocněním u imunodeficientních pacientů. Autoři uvádějí kazuistiku druhého případu izolace *Mycobacterium celatum* v České republice u imunokompromitovaného pacienta. Na rozdíl od prvního publikovaného případu jednorázové izolace *Mycobacterium celatum* u pa-

cienta s onemocněním AIDS (7) se jedná u druhého případu o opakovanou izolaci tohoto druhu u pacienta s nádorovým onemocněním.

Kazuistika

Pacient narozený v roce 1926, kuřák, bez vážnějšího onemocnění v anamnéze, byl v prosinci 1998 poprvé hospitalizován v léčebně tuberkulózy a respiračních nemocí (LTRN) pro oboustranný rozpadový plicní proces nejasné etiologie zjištěný na poliklinickém oddělení TRN (POTRN). V anamnéze měl několik měsíců trvající kašel, dušnost, chrapt a hubnutí. Z diferenciálně diagnostických důvodů byla u pacienta provedena v LTRN flexibilní bronchoskopie s cílem vyloučit nebo potvrdit primární bronchogenní karcinom. Při tomto vyšetření byl zjištěn suspektní nález z malignity na pravé hlasivce. Primární bronchogenní karcinom nebyl histologicky ani cytologicky potvrzen, opakovaným mikroskopickým nálezem acidorezistentních tyčinek ve sputech a opakovaným kultivačním průkazem *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) byla potvrzena plicní tuberkulóza, jednorázově bylo izolováno ze sputa i *Mycobacterium scrofulaceum*. Byla zahájena léčba trojkombinací isoniazid (INH) + rifampicin (RIF) + pyrazinamid (PZA) doplněná prednisonem a pro nově zjištěný diabetes mellitus byl nasazen maninil. Izolované kmeny *M. tuberculosis* by-

ly citlivé na základní antituberkulotika (AT). Po debacilizaci byl pacient vyšetřen pro podezření na tumor laryngu na otorhinolaryngologickém oddělení (ORL), nález na pravé hlasivce byl hodnocen jako leukoplakie při chronické laryngitidě.

Během hospitalizace v LTRN došlo k debacilizaci a regresi plicního nálezu – na **prostém přehledném sumačním snímku hrudníku v zadopřední projekci (skiagramu hrudníku)** byla zřetelná resorpce infiltrativních a ložiskových změn oboustranně, v pravém horním poli perzistující tenkostěnná projasnění. Pacient byl propuštěn 19. 2. 1999 do ambulantní péče na dvojkombinaci INH + RIF. Při kontrolách ve druhé polovině roku 1999 opakovaně odmětal chirurgickou resekci chronické kaverny v pravé plicí.

Při pravidelné kontrole na PO TRN v dubnu 2002 byl u pacienta proveden odběr sputa. Při jeho kultivaci klasickými metodami byl prokázán po 9 týdnech inkubace nepigmentovaný mykobakteriální kmen.

Pacient byl na základě tohoto sdělení 28. 6. 2002 hospitalizován v LTRN, a protože se předpokládalo, že se jedná o recidivu plicní tuberkulózy, byla dle doporučení DOTS (Directly Observed Therapy Standards) zahájena terapie kombinací pěti AT: streptomycin (STM) + RIF + INH + etambutol (EMB) + PZA. Po měsíci byla terapie změněna na

čtyřkombinaci RIF + EMB + INH + PZA před plánovaným operačním zákrokem na hrtanu.

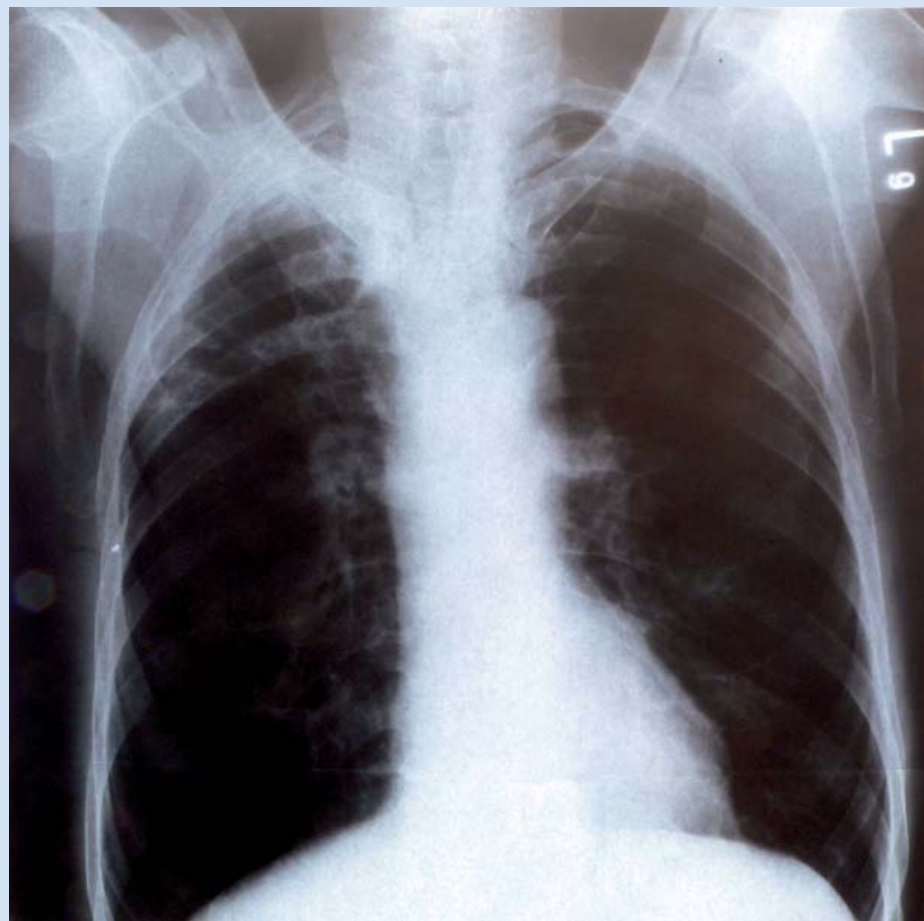
Při srovnání skiagramů hrudníku z r. 1999 a 28. 6. 2002 nebyly zjištěny podstatné změny.

V pravém vrcholu přetrvávala laločnatá dutina 9x5 cm se širším lemem o tloušťce do 5 mm, v okolí drobnoložiskový rozsev s pruhy k hilu, disperzní změny zbytku plicního parenchymu oboustranně, bránice volná, srdce přiměřené velikosti a konfigurace, zachycený skelet hrudníku bez patologických změn (obrázek 1).

Morfologické vlastnosti izolovaného kmene neodpovídaly zcela vlastnostem *M. tuberculosis*, byla zahájena podrobná identifikace kmene a stanovení citlivosti kmene na AT a další antibakteriální léky. Bylo vysloveno podezření, že by se mohlo jednat o *Mycobacterium celatum* (*M. celatum*), které bylo potvrzeno identifikací klasickými identifikačními metodami provedenými oddělením pro diagnostiku mykobakterií ZÚ se sídlem v Ostravě (9) i genovou sekvenční analýzou (7) na Univerzitě Regensburg. Celkem byl tento mykobakteriální druh izolován v období duben – listopad 2002 u pacienta čtyřikrát. Metodou minimálních inhibičních koncentrací (MIC) byla prokázána citlivost (C) izolovaného kmene na INH (0,125), STM (0,25), EMB (0,5), ofloxacin (OFL-2,0) a gentamicin (GEN-0,5), rezistence (R) na RIF (>8,0) a poroční metodou i na PZA (400,0). U 3 opakovaných izolací kmene ze sputa odebraných v červenci – listopadu téhož roku byla stanovena citlivost in vitro i na další léky: rifabutin (ANS-1,0)-R, amikacin (AMI-0,25)-C, clofazimin (CLZ-0,13)-C, clarithromycin (CLA-0,25)-C, capreomycin (CAP-1,0)-C, etionamid (ETA-0,06)-C. V závorkách jsou uvedeny hodnoty MIC v mg/l (9).

Pro přetrvávající chrapot byla 29. 7. 2002 provedena na ORL oddělení excize z tumoru glotis, který zaujímal v té době pravou hlasivku a přední komisuru. Histologicky byla popsána metaplasie a negativní nález ve smyslu malignity. V září téhož roku byl pacient opět odeslán k hospitalizaci na ORL oddělení pro nesrovnalosti mezi makroskopickým a histologickým nálezem. Byla provedena direktoskopie s novým odběrem na histologické vyšetření a stanovena diagnóza spinocelulárního dobře diferencovaného karcinomu laryngu T4N0M0. Pacient odmítl chirurgickou i jakoukoliv protinádorovou léčbu a byl přeložen 7. 8. zpět do LTRN na pokračování terapie INH+RIF+EMB+PZA s pyridoxinem a analgetiky. V té době byl již značně kachektický (hmotnost 48 kg, výška 166 cm), na skiagramu hrudníku přetrvávající chronická dutina (OR12/O12), diabetes mellitus II. typu na dietě. Výsledky biochemických vyšetření byly, s výjimkou glukózy (10,5 mmol/l), v normálních hodnotách, rovněž krevní obraz s diferenciál, FW 70/hod. Pro lehce subkompenzovaný diabetes mellitus II. typu byl k dietní léčbě přidán Amaryl.

Obrázek 1. Snímek hrudníku z 28. 6. 2002 – kaverna v pravém horním plicním poli



Pro zhoršení stavu musela být 28. 9. 2002 z vitální indikace provedena urgentní tracheotomie a pacient souhlasil s paliativní léčbou ozářením. Od 14. 10. 2002 byl hospitalizován na radioterapeutické klinice FNŠP Ostrava, kde byl paliativně ozářen kožním 60 na oblast krku v celkové ložiskové dávce LD 60 Gy. V té době již byly známy výsledky identifikace dvou izolovaných kmenů i jejich citlivost na AT a další antibakteriální léky in vitro. S cílem zabránit případnému vzplanutí recidivy aktivní plicní tuberkulózy a event. rozvoji mykobakterií vyvolané *M. celatum* během radioterapie u kachektického pacienta imunokompromitovaného nádorovým onemocněním byla ponechána zajišťovací chemoprolaxe – INH + RIF + OFL. Léčba proběhla bez vážných komplikací, byla ukončena 17. 12. 2002 a pacient byl přeložen zpět do LTRN. Zde se jeho stav postupně zhoršoval, odmítal stravu i tekutiny. 9. 2. 2003 pacient zemřel při projevech nádorové kachexie. Bylo vyhověno přání rodiny, aby nebyla provedena sekce.

Diskuze a závěr

Mycobacterium celatum je podmíněně patogenní mykobakterium, které je v zahraniční literatuře uváděno nejčastěji jako etiologické agens onemocnění u osob HIV pozitivních i s jinými one-

mocněními způsobujícími imunodeficit, u pacientů léčených imunosupresivou po transplantacích nebo z jiných důvodů.

M. celatum má podobné morfologické a biochemické vlastnosti jako mykobakteria komplexu *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium malmoense* a *Mycobacterium shimoidei*, a proto je problematická jeho identifikace konvenčními testy. Jednoznačná identifikace je možná metodami sekvenční genové analýzy (1, 3, 7).

Onemocnění vyvolané *M. celatum* byla popsána v různých geografických oblastech USA i v evropských státech (1, 2, 5). Jednalo se o diseminované infekce (4, 8), onemocnění krčních lymfatických uzlin (6), byly popsány rovněž izolace ze stolice a krve (10). V ČR byla popsána v roce 2003 jednorázová izolace ze sputa u pacienta s onemocněním AIDS bez odpovídajícího klinického nálezu (7).

U pacientů s nádorovým onemocněním je nutné před zahájením protinádorové léčby myslet na možnost konkomitantní infekce, provádět příslušná vyšetření a potvrzené infekce řádně léčit. Před započetím radioterapie je nutné vyloučit aktivní formu tuberkulózy plic, způsobenou obligatorně patogenními druhy mykobakterií komplexu *M. tuberculosis*, ale i mykobakterií vyvolané podmíněně patogenními druhy – např. v České republice nej-

častěji se vyskytujícími: *Mycobacterium kansasii*, mykobakteria komplexu *Mycobacterium avium-intracellulare* a *Mycobacterium xenopi*, event. i jinými druhy, v západoevropských státech např. *M. celatum*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium genavense* i jinými.

Pacient s výše popsanou kazuistikou byl v letech 1998–1999 léčen pro plicní bakteriologicky potvrzenou tuberkulózu. **Při pravidelné kontrole na PO TRN byl nález na skiagramu hrudníku neměnný ve srovnání s dokumentací od roku 1999.** Pro trvající chr apot a dysfonii a rozpor mezi makroskopickým nálezem suspektního tumoru hrtanu a histologickým nálezem leukoplakie byla 6. 9. 2002 znovu provedena direktoskopie s odběrem na histologické vyšetření, kde byl potvrzen nález spinocelulárního, dobře diferencovaného karcinomu hrtanu s hodnocením T4N0M0 a pacient vyslovil souhlas s paliativním ozářením. Aby v průběhu léčby ozařováním nedošlo k případnému vzplanutí recidivy aktivní plicní tuberkulózy nebo k rozvoji aktivní infekce vyvolané podmíněně patogenním *M. celatum*, byla ponechána zajišťovací chemopropylaxe – INH+RIF+OFL. Radioterapie byla bez vážnějších komplikací provedena do LD 60 Gy, a poté byl pacient přeložen zpět do LTRN, kde zemřel do

dvou měsíců po ukončení radioterapie za projevů nádorové kachexie.

V popisované kazuistice jde o druhý případ izolace *M. celatum* v České republice u imunokompromitovaného pacienta. Na rozdíl od prvního pacienta (7), u něhož bylo *M. celatum* izolováno v terminálním stadiu AIDS, se u tohoto HIV negativního pacienta podílelo na imunodepresi podstatnou měrou nádorové onemocnění, u něhož byla provedena paliativní radioterapie. Z tohoto důvodu a vzhledem k dalším nepříznivým faktorům – plicní rezidua po bakteriologicky verifikované tuberkulóze, diabetes

mellitus – bylo nutné aplikovat před aktinoterapií a v jejím průběhu chemopropylaxi antituberkulotiky. Izolace *M. celatum* ze sput byly hodnoceny jako kolonizace chronické kaverny v pravém horním plicním **laloku**. Během hospitalizace v LTRN a radioterapie nedošlo k rozvoji onemocnění mykobakteriíózou vyvolanou *M. tuberculosis* ani *M. celatum*.

MUDr. Dana Štembírková
J. Matuška 8/20, 700 30 Ostrava-Dubina
e-mail: dana.stembirkova@post.cz

Literatura

1. Bull TJ, Shanson DC, Archard LC, et al. A new group (type 3) of *Mycobacterium celatum* isolated from AIDS patients in the London area. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 1995; 45: 861–862.
2. Butler WR, O'Connor SP, Yakus MA, et al. *Mycobacterium celatum* sp. nov. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 1993; 43: 539–548.
3. Butler WR, O'Connor SP, Yakus MA, Gross WM. Cross-reactivity of genetic probe for detection of *Mycobacterium tuberculosis* with newly described species *Mycobacterium celatum*. *J.Clin. Microbiol.* 1994; 32: 536–538.
4. Emler S, Praplan P, Robner P, et al. Disseminierte Infektion mit *Mycobacterium celatum*. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 1996; 126: 1062–1065.
5. Gholizadeh Y, Varnerot A, Maslo C, et al. *Mycobacterium celatum* infection in two HIV-infected patients treated prophylactically with Rifabutin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998; 17: 278–281.
6. Haase G, Skopnik H, Bätge S, Böttger EC. Cervical lymphadenitis caused by *Mycobacterium celatum*. *Lancet*, 1994; 344: 1020–1021.
7. Kaustová J, Kolčáková J, Reischl U, et al. Isolation of *Mycobacterium celatum* from an AIDS patient. *Stud Pneumol Phthiseol*, 2003; 4: 140–144.
8. Piersimoni C, Tortoli E, De Sio G. Disseminated infection due to *Mycobacterium celatum* in patient with AIDS. *Lancet*, 1994; 344: 332.
9. Kolektiv autorů: Doporučené standardní metody v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí. Národní referenční laboratoř pro mykobakterie, SZÚ Praha ve spolupráci s firmou Trios, s.r.o., Praha, říjen 1998: 48 s.
10. Tortoli E, Piersimoni C, Bacosi D, et al. Isolation of the newly described species *Mycobacterium celatum* from AIDS patients. *J.Clin.Microbiol.* 1995; 33: 137–140.