

CZU: 616.233-007.64-022.7:579.873.21

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.40>

MICOBACTERII NETUBERCULOASE ŞI BRONŞIECTAZII

Oxana MUNTEANU, dr. în şt. med., conf. univ.,**Victor BOTNARU**, dr. hab. în şt. med., prof. univ.

IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Chişinău, R. Moldova

e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

Rezumat

Bolile pulmonare cauzate de micobacterii netuberculoase au devenit o problemă multidisciplinară emergentă în ultimele decenii, în pofida lipsei datelor epidemiologice în mai multe ţări, inclusiv şi în Republica Moldova. S-a observat un interes sporit în evaluarea micobacteriilor nontuberculoase (NTM) la pacienţii cu bronşiectazii, deşi rămâne nerezolvată dilema care dintre aceste boli apare prima. Această lucrare îşi propune o trecere în revistă a mai multor aspecte (patogenie, caracteristici imagistice, diagnostic şi management) pentru evidenţierea corelaţiilor dintre NTM şi bronşiectazii, subliniind necesitatea cunoaşterii diferitor tipuri de micobacterii în scopul asigurării unui management optim pentru pacient.

Cuvinte-cheie: NTM, bronşiectazii, micobacterioze.

Summary. Nontuberculous mycobacteria and bronchiectasis.

Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease is an emerging multidisciplinary problem during the last decades, despite the lack of epidemiological data in most countries, including the Republic of Moldova. An increasing interest has been observed in evaluating nontuberculous mycobacteria (NTM) in patients with bronchiectasis, although the dilemma of which of these diseases comes first remains unresolved. This paper reviews several aspects of the correlations between NTM and bronchiectasis including pathogenesis, radiological features, diagnosis and management, emphasizing the necessity for clinicians to have sufficient familiarity of the mycobacteria types to provide optimal patient management.

Key-words: NTM, bronchiectasis, mycobacteriosis.

Резюме. Нетуберкулезные микобактерии и бронхоэктазы.

В последние десятилетия, микобактериозы стали новой междисциплинарной проблемой, несмотря на отсутствие эпидемиологических данных во многих странах, включая Республику Молдова. Наблюдается возрастающий интерес к оценке нетуберкулезных микобактерий (НТМ) у пациентов с бронхоэктазами, хотя дилемма о том, какое из этих заболеваний проявляется в первую очередь, остается нерешенной. В этой статье рассматриваются несколько аспектов корреляции между НТМ и бронхоэктазами, включая патогенез, рентгенологические особенности, диагностику и лечение, подчеркивая необходимость изучения разных видов микобактерий, для обеспечения оптимального ведения пациентов.

Ключевые слова: НТМ, бронхоэктазы, микобактериозы.

Introducere. În ultima decadă micobacteriozele sunt tot mai frecvent raportate atât la pacienţii cu fibroză chistică, cât şi la pacienţii cu bronşiectazii non-fibroasă chistică (BNFC) [1]. Prezente în sol şi apă, expunerea la micobacterii netuberculoase (NTM) este universală, deşi distribuţia diferitor specii de NTM variază funcţie de zona geografică. Prevalenţa exactă a infecţiilor cu NTM nu este cunoscută, raportarea nefiind obligatorie în mai multe ţări, în practica clinică uneori fiind dificilă diferenţierea dintre colonizare şi infecţie. În ultimii ani se observă o creştere a numărului de cazuri diagnosticate cu NTM, fapt explicat atât prin ameliorarea tehnicilor de diagnostic şi accesibilităţii acestora, cât şi prin interesul sporit pentru aceste infecţii [2]. Prevalenţa infecţiei cu NTM în Statele Unite ale Americii (SUA) a crescut de la 1,4 la 6,6 la 100.000 de persoane din 2004 până în 2006 [3].

Similar a fost semnalată creşterea prevalenţei NTM în Anglia, Țara Galilor şi Irlanda de Nord de la 0,9 la 2,9/100.000 de locuitori din 1995 până în 2006 [2]. În Republica Moldova nu există registre de monitorizare şi declarare oficială a cazurilor cu infecţii NTM, doar unele raportări de cazuri publicate de cercetătorii în domeniu [4].

Motivul creşterii incidenţei şi prevalenţei bolilor pulmonare provocate de NTM rămâne a fi elucidat, dar pare a fi asociată cu morbiditatea şi mortalitatea crescută din boli pulmonare cronice, fiind analizată relaţia complexă dintre tipul NTM, particularităţile gazdei şi expunerea la factorii de mediu [5, 6]. Ponderea NTM la nivel global în rândul pacienţilor cu bronşiectazii raportată în una din metaanalize era 9,3% [7]. La pacienţii cu bronşiectazii din FC, prevalenţa NTM variază de la 5% la 24% [8, 9] în diferite zone geografice, fiind mai mare în SUA.

Tabelul 1

Clasificarea în grupele Runyon a micobacteriilor netuberculoase

| Grup | Caracteristici | Germeni |
|----------------------------|---|---|
| I. Fotocromogene | Creștere lentă; coloniile se pigmentează după expunerea la lumină | <i>M.kansasii</i> <i>M.marinum</i> <i>M.simiae</i> |
| II. Scotocromogene | Creștere lentă; pigmentează și la întuneric | <i>M.scrofulaceum</i> <i>M.szulgai</i> <i>M.gordonae</i> <i>M.genavense</i> |
| III. Noncromogene | Creștere lentă; coloniile nu se pigmentează | <i>M.avium intracellulare</i> <i>M.xenopi</i> <i>M.ulcerans</i> <i>M.haemophilum</i> <i>M.malmoense</i> |
| IV. Creștere rapidă | Coloniile cresc în < 7 zile | <i>M.fortuitum</i> <i>M.abcessus</i> <i>M.chelonae</i> <i>M.peregrinum</i> |

Tipuri de micobacterii netuberculoase. Micobacteriile netuberculoase (micobacterii atipice) cuprind o varietate mare de specii, altele decât complexul *Mycobacterium tuberculosis* și *Mycobacterium leprae*. Până în prezent, au fost izolate peste 200 de specii, dintre care multe pot fi patogene pentru oameni [10]. Una din primele clasificări ale NTM, propusă de Runyon în 1959 [11], le împarte în patru categorii principale bazată pe morfologia coloniilor și caracterele de creștere (tabelul 1).

Clasificarea NTM utilizată în practica clinică se bazează pe caracterele de creștere, fiind separate speciile cu creștere lentă (mai mult de 7 zile: complexul *Mycobacterium avium* (MAC) *M.kansasii*, *M.simiae*), de cele cu creștere rapidă (mai puțin de 7 zile – *M.abscessus*, *M.fortuitum*, *M.chelonae*).

Identificate pretutindeni în sol și apă, nu sunt suficiente dovezi ale transmiterii NTM de la animale la om sau de la om la om. Recent au apărut câteva publicații care vin să demonstreze transmiterea de la om la om a *M.massiliense* (la pacienții cu FC, utilizând metoda secvențierii genomului [12]) și a *M.kansasii* (de la soț la soție într-o familie din Marea Britanie [13]).

La creșterea numărului de îmbolnăviri cu NTM ar putea contribui și creșterea mediei de vârstă a populației, utilizarea medicației imunosupresoare, sporirea numărului de cazuri cu infecție HIV/SIDA. Se raportează o creștere a prevalenței NTM în America de Nord, fiind stipulată ca și cauză scăderea prevalenței tuberculozei și a ratei de vaccinare BCG.

Cele mai frecvente sindroame clinice manifeste asociate cu infecția NTM sunt reprezentate de boala

cronică pulmonară, afectarea ganglionară, afectare cutanată și a țesuturilor moi și boala diseminată.

Pacienții cu boli pulmonare cronice (BPOC, BNFC, FC) sunt predispuși pentru infecții NTM. Se observă un interes sporit în ultima decadă pentru evaluarea infecțiilor cu NTM la pacienții cu bronșiectazii non-fibroză chistică [1, 10, 14, 15], mecanismele patogenetice ale infecției NTM în acest grup populațional nefiind pe deplin elucidate [1].

Patogenia infecțiilor NTM. În pofida faptului că NTM sunt prezente pe scară largă în mediu, relativ puțini indivizi dezvoltă boli pulmonare cauzate de NTM, sugerând o posibilă predispoziție intrinsecă, cum ar fi imunodeficiențele. Patogenia micobacteriozelor pulmonare implică mai multe componente ale sistemului imun înăscut și dobândit. Sistemul imun înăscut este prima linie de apărare împotriva micobacteriilor, un rol esențial revenindu-le macrofagelor. Bacilii localizați intracelular în macrofage nu pot fi ușor supuși fagocitozei de către neutrofile, astfel că predomină mecanismele imune mediate de limfocite, care îmbunătățesc fagocitoza și distrugerea intracelulară de către macrofage [16]. Macrofagele activate eliberează un spectru larg de citokine și chemokine (IL-12 reglează sinteza de IFN- γ și de TNF- α), declanșând un răspuns proinflamator, atrag celulele imune către locul infecției. A fost stabilit cu certitudine că celulele imune la unii pacienți cu micobacterioze eliberează un nivel scăzut de TNF- α și INF- γ . Macrofagele recrutează și stimulează limfocitele T și limfocitele NK pentru a contribui la distrugerea micobacteriilor.

Celulele dendritice tisulare, la fel ca și macrofagele activate, sunt prezentatoare de antigen, având capacitatea de procesare a antigenului și de prezentare pe suprafața celulară împreună cu moleculele complexului major de histocompatibilitate clasa II (MHC II). Celulele dendritice tisulare migrează în ganglionii limfatici de drenaj unde întâlnesc în număr mare limfocite T (LT) naive. LT naive CD4+ „testează” complexe de antigen/MHC II de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen (APC) migratoare. Dacă antigenul din complexul antigen/MHC este specific pentru receptorul de antigen al limfocitelor T (TCR) propriu, acel LT CD4+ devine activat, proliferază și, în prezența citokinelor proinflamatorii IFN- γ și IL-12, se diferențiază în limfocite Th1. Aceste limfocite Th1 migrează din nou spre plămân datorită gradientului de chemokine produs de inflamația la locul infecției, unde LTh1 activate interacționează cu complexe de antigen/MHC de pe suprafața macrofagelor infectate, producând o serie de citokine, inclusiv IFN- γ , activând alte macrofage.

După înglobarea micobacteriilor de către macrofag într-un fagozom, macrofagul este stimulat să producă IL-12. Legarea IL-12 la receptorul IL-12R pe un limfocit Th0 CD4+ induce sinteza IL-2, care după legarea autocrină la IL-2R conduce la sinteza de IFN- γ . Legarea IFN- γ la receptorul său activează atât calea STAT1 (transductor de semnal și activator de transcriere), cât și calea factorului de transcriere NF- κ B pentru a distruge NTM și pentru a spori în continuare producția de IL-12. Macrofagul activat de IFN- γ și activarea receptorilor *Toll-like* 4 de către NTM induc producția de TNF- α , care după legarea la receptorul său, amplifică distrugerea intracelulară a micobacteriei. Au fost descrise deficiențe în căile citokinice (mutații ale receptorului IFN- γ , ale receptorului IL-12R și ale genelor IL-12 p40), care predispun la dezvoltarea tuberculozei și diverselor tipuri de micobacterioze [16].

Defectele genetice ale semnalizării IFN- γ sunt boli rare asociate cu un risc ridicat de a dezvolta infecție NTM forma diseminată [17]. Există unele dovezi cu privire la un risc ridicat de a dezvolta tuberculoză activă (TB) la pacienții cu infecție TB latentă care urmează terapie anti-TNF- α , precum și de dezvoltare a micobacteriozelor cu NTM în timpul acestei terapii [18]. La pacienții HIV-pozitivi, forma diseminată de NTM se dezvoltă doar la un număr foarte mic de celule CD4+, argumentând încă o dată rolul imunității mediate celular ca și mecanism de apărare antibacteriană.

Inițierea terapiei antiretrovirale, în caz de afectare pulmonară în micobacterioze, poate declanșa

dezvoltarea „sindromului inflamator de reconstituire imună”. Acest sindrom mai frecvent asociat MAC, se caracterizează prin febră și limfadenopatie sau limfadenită dureroasă [19].

Caracteristici ale NTM la pacienții cu bronșiectazii. Boala pulmonară cu NTM afectează mai ales persoanele în vârstă și femeile cu malformații toracice evidente (*pectus excavatum* sau scolioză) și indice de masă corporală scăzut, la care se manifestă prin tuse cronică, bronșiectazii și noduli centrolobulari la nivelul lobului mediu pe dreapta, o afecțiune cunoscută sub numele de sindrom *Lady Windermere* [20]. Alte afecțiuni frecvent observate la pacienții afectați de boala pulmonară NTM sunt prolapsul valvei mitrale și mutații ale genei ce codifică proteina CFTR [21]. La mai mulți pacienți cu bronșiectazii și boli pulmonare cu MAC au fost identificate mutații ale genei care codifică proteina CFTR, deși acești pacienți nu erau cu un diagnostic de FC. Ca și explicație a fenomenului se incriminează prezența unor defecte la nivelul mucoasei bronșice ce țin de transportul de ioni și de apă, ceea ce ar putea contribui la dezvoltarea bronșiectaziilor [21, 22].

Un studiu ce a analizat posibili factori genetici predispozanți pentru NTM (șase grupuri familiale cu infecție pulmonară NTM, cu cel puțin doi membri afectați de infecția pulmonară NTM) a determinat că majoritatea pacienților erau femei nefumătoare, scolioza fiind prezentă la 31% dintre pacienți, iar mutația CFTR fără diagnostic de FC fiind identificată la 42% dintre persoanele afectate [23]. Compromiterea sistemului imun al gazdei (de exemplu la pacienții cu diabet zaharat, malignități sau posttransplant) predispozează la dezvoltarea bolilor pulmonare cu NTM, deși un mecanism clar și definitiv nu a fost încă identificat [24].

Ponderea bolilor pulmonare cu NTM printre pacienții cu fibroză chistică, cu dischinezie ciliară primară sau alte forme de BNFC variază de la 2% la 30% în diverse studii [25].

Definiția bolii pulmonare cu NTM a fost stabilită în baza unui consens internațional și se bazează pe criterii clinice, imagistice și microbiologice (tabelul 2) [26].

Clinic, pacienții cu infecție pulmonară cauzată de NTM, vor prezenta: tuse cronică, febră, hemoptizii și stare generală alterată. Simptomatologia bolii pulmonare poate fi mascată, în unele cazuri, de simptomatologia bolii de fond.

Deși sunt descrise mai multe *pattern*-uri imagistice caracteristice infecțiilor pulmonare cu NTM, două

Tabelul 2

Criterii diagnostice pentru boală pulmonară cu NTM [26]

| Criterii | Caracteristici |
|----------------|--|
| Clinice | Simptome pulmonare sau sistemice |
| Radiologice | Radiografia toracelui: opacități nodulare, cavități HRCT torace: bronșiectazii, noduli pulmonari multipli |
| Microbiologice | 1. Culturi pozitive din minimum 2 specimene de spută sau 2. Culturi pozitive din cel puțin un aspirat bronșic sau 3. Trăsături histologice caracteristice micobacteriilor obținute prin biopsie transbronșică sau deschisă (inflamație granulomatoasă sau bacili BAAR), plus cultură pozitivă din specimenul tisular, plus cultură pozitivă dintr-un specimen de spută sau aspirat bronșic |

NB: Prezența a două criterii clinice compatibile cu cele radiologice este obligatorie, plus unul din criteriile microbiologice.

pattern-uri sunt acceptate ca și principale: forma fibrocavitară și cea nodulară/bronșiectatică [5].

Forma fibrocavitară este caracterizată de prezența ariilor de opacități și cavități, cu sau fără calcificări, mai des localizate în lobii superiori, însoțite de îngroșări pleurale cu fibroză, bronșiectazii de tracțiune și reducerea volumului pulmonar [27]. Afectarea lobilor inferiori, adenopatiile și revărsatul pleural sunt mai rar întâlnite. Aspectul imagistic, foarte similar cu cel din tuberculoza secundară, deseori determină dificultăți de diagnostic diferențial în cazurile cu bacteriologie negativă. Infecția cu NTM progresează, de obicei, mai lent decât cea din tuberculoza activă, cavitățile au pereți mai subțiri și cu leziuni pleurale mai importante [27, 28].

Pattern-ul radiologic nodular/bronșiectatic include multiple bronșiectazii, predominant cilindrice, însoțite sau nu de noduli centrolobulari mici. Localizarea predominantă a bronșiectaziilor în lobul mediu și/sau segmentele linguale este similară leziunilor ce caracterizează „sindromul *Lady Windermere*”, mai des fiind cauzate de MAC [20]. *M.chelonae* și *M.abscessus* deseori sunt identificate în formele cavitare. Infecția cauzată de *M.kansasii* este caracterizată de ambele *pattern*-uri [29], cel cavitat fiind totuși mai frecvent (figura 1).

HRCT toracelui (B-E) confirmă prezența multiplelor cavități pe dreapta și a bronșiectaziilor bilaterale cu nodulație centrolobulară (B) pe stânga, iar pe dreapta cu substituirea parenchimului pulmonar prin

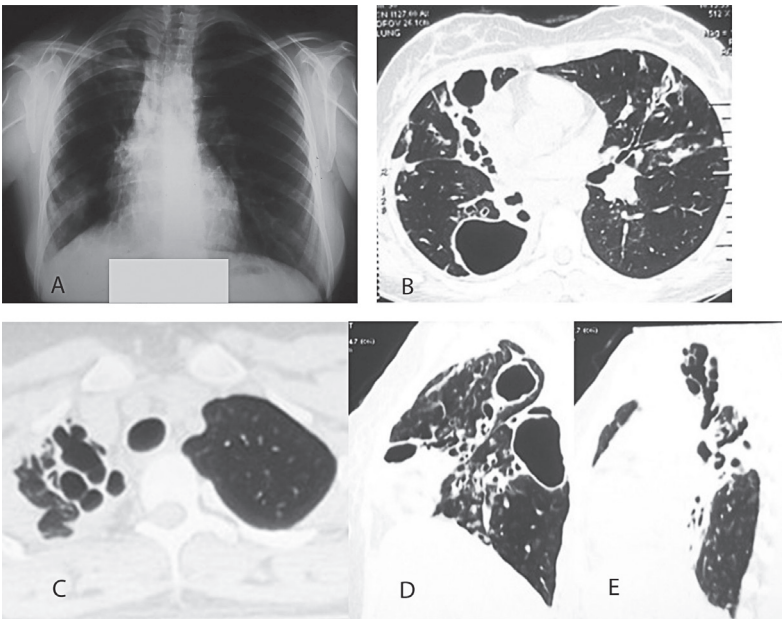


Figura 1. Radiografia în incidență postero-anterioară (A) a unei paciente de 27 ani, nefumătoare, cu istoric de două episoade de tuberculoză pulmonară (la 19 ani neconfirmat bacteriologic, la 21 ani confirmată cultură TB MDR) demonstrează micșorarea în dimensiuni a plămânului drept cu elemente de infiltrație și sectoare distructive, modificări retractile în hilul pulmonar drept, leziuni cavitare în LSD și LID cu infiltrație pericavitară și bronșiectazii cu semne de supurație bilaterală.

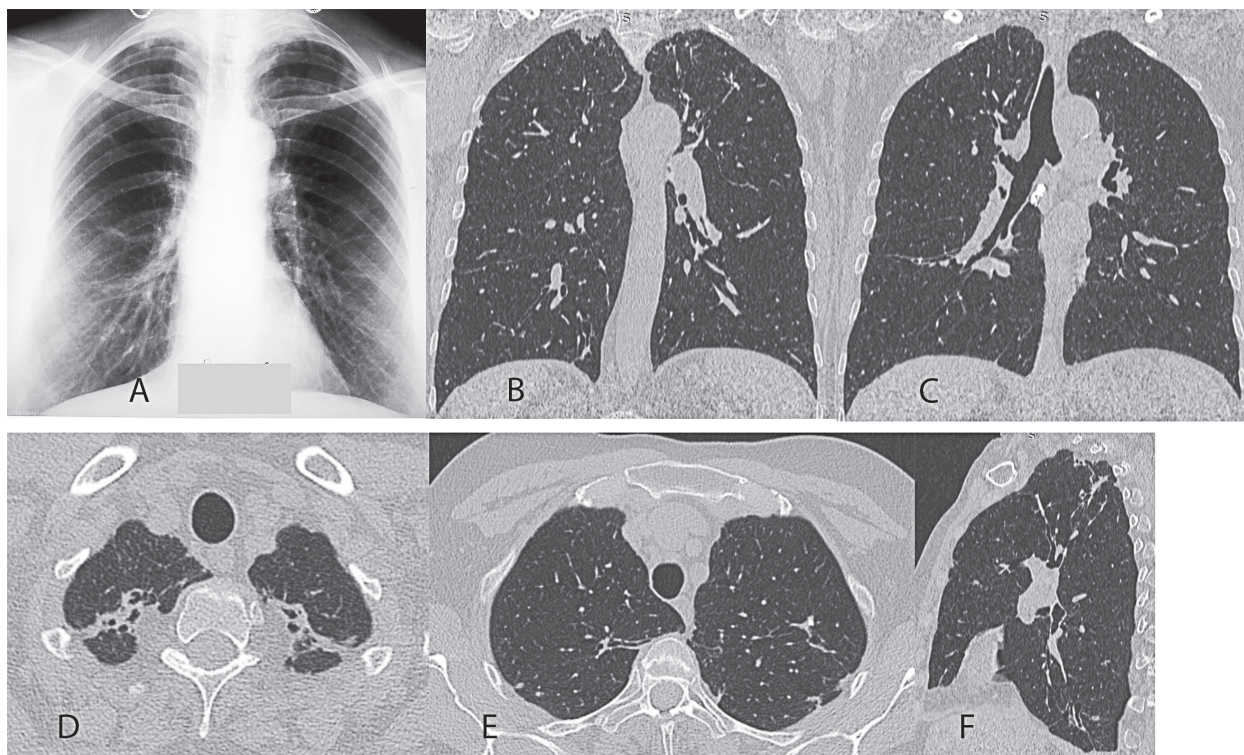


Figura 2. Pacientă de 63 ani, diagnosticată cu ciroză biliară primară și sclerodermie sistemică, forma limitată, pentru care nu urmează tratament, cu istoric de tuberculoză suportată la vârsta de 33 ani. Se adresează pentru tuse cu spută sero-mucoasă, subfebrilitate de 6 luni, dispnee mMRC2. Examenul sputei a determinat *M. chelonae* prin GenoType Mycobacterium CM (Hain Lifescience) din cultură pozitivă (2 probe diferite).

A – radiografia toracelui în incidență postero-anterioară prezintă opacități apical bilateral, accentuarea desenului pulmonar și imagini tip șine de tramvai în lobii inferiori bilateral, sugestive pentru bronșiectazii.

B-F – HRCT a cutiei toracice pune în evidență îngroșări pleurale apical bilateral, calcinate parenchimoase și ganglionare, noduli centrolobulari multipli. Remarcăm prezența bronșiectaziilor cilindrice atât în lobii superiori, cât și în lobii inferiori.

bronșiectazii varicoase extinse (E). De menționat îngroșările pleurale bilateral cu bride intraparenchimoase mai evidente la nivelul segmentelor lobilor superiori (B-D). Examenul sputei și aspiratului bronșic a detectat *M. kansasii* prin GenoType Mycobacterium CM (Hain Lifescience) din cultura pozitivă. A fost inițiat tratament pentru NMT cu izoniazidă, rifampicină, etambutol, amicacină, claritromicină.

M. chelonae este o micobacterie cu creștere rapidă, cauzând mai des infecții ale tegumentelor sub diferite forme (celulită localizată, leziuni ulcerative, noduli subcutanați, abces subcutanat) sau afectare oculară (dacriocistită, canaliculită, conjunctivită, sclerită, endoftalmită și cheratită). Implicarea pulmonară este mai rară și apare, de regulă, la pacienții cu fibroză chistică sau cu bronșiectazii, tulburări gastroesofagiene semnificative sau boli ale țesutului conjunctiv (figura 2). Imagistic, infecția prin *M. chelonae* se manifestă prin prezența nodulilor pulmonari de dimensiuni mici, cu distribuție aleatorie sau bronșiectazii cilindrice (figura 2), mai rar – mici cavități, localizate preponderent în lobii superiori.

Conexiunea dintre bronșiectazii și micobacterioze este indubitabilă, mai dificil ar fi să răspundem care dintre ele a apărut prima. În cazul prezentat în figura 1 bronșiectaziile posttuberculoase par să precedă infecția cu NTM, fapt descris și de alți autori, inclusiv și la pacienții cu bronșiectazii din fibroza chistică [26]. Au fost raportate leziuni pulmonare de tip consolidare pulmonară cauzate de MAC, care au precedat dezvoltarea bronșiectaziilor [30]. Identificarea granuloamelor la nivelul căilor respiratorii cu distrugerea cartilajului și a mușchilor netezi, demonstrată la pacienții cu rezecții chirurgicale pentru MAC, ar susține ipoteza că bronșiectaziile sunt o consecință a infecției cronice cu MAC [31].

Coinfecțiile cu alte bacterii, dar și cu alte specii de micobacterii, reprezintă o altă provocare diagnostică și terapeutică. *P. aeruginosa* este cel mai frecvent agent patogen raportat ca și coinfecție la pacienții cu micobacterioze, cu o pondere variabilă de la 27% la 52% [32, 33]. Într-un procentaj mai mic au fost identificați *S. aureus* (28%), *H. influenzae* (12%), *A. fumigatus* (4%) [32]. Există studii care au demonstrat

coinfecția NTM și *M.tuberculosis*, arătând necesitatea evaluării minuțioase a eficacității tratamentului antituberculos administrat în vederea identificării cazurilor, care ar necesita o ajustare a tratamentului pentru a acoperi și NTM [34, 35].

Identificarea NTM în sputoculturi nu întotdeauna va fi urmată de inițierea tratamentului. Decizia de inițiere a tratamentului va ține cont de speciile NTM izolate (*M.kansasii* considerată una dintre cele mai virulente specii, iar *M.fortuitum* una dintre cele mai puțin virulente, în timp ce speciile precum *M.gordonae* și *M.terrae* sunt de obicei considerate ca și contaminare), de manifestările clinice și leziunile imagistice existente. Prezența cavităților, ariilor extinse de consolidări și bronșiectazii, precum și progresarea în timp a leziunilor sunt considerate criterii importante pentru decizia de a iniția tratamentul [25, 26, 36].

Tratamentul bolii pulmonare cu NTM poate fi dificil, fiind necesară evaluarea riscuri-beneficii pentru fiecare pacient, care va ține cont de starea pacienților, severitatea bolii, evoluția acesteia și tolerarea medicamentelor. Deși majoritatea speciilor identificate sunt tratate cu medicamente similare, există diferențe

importante între specii, care sunt stipulate în ghidurile și recomandările de tratament [25, 26, 36]. Regimurile de tratament constau, în general, din mai multe antibiotice, iar durata tratamentului este de 1 an după negativarea culturii din spută. În practică sunt necesare de la 18 luni până la 2 ani de tratament, dar în multe cazuri, acest rezultat (definit în mod obișnuit de prima cultură negativă într-un lot de trei culturi negative succesive) nu poate fi atins. Boala pulmonară asociată MAC la pacienții cu un *pattern* imagistic tip nodular/bronșiectatic este o infecție lent progresivă, dar cu durată lungă, rata recăderilor fiind destul de mare, ceea ce implică o monitorizare strictă atât în perioada tratamentului, cât și după finalizarea acestuia [14, 36, 37].

Concluzii

În ultimele decenii se atestă un interes sporit în evaluarea micobacteriilor netuberculoase la pacienții cu bronșiectazii, fiind analizate manifestările imagistice, coinfecțiile cu alți germeni, deficiențele în schemele de tratament în scopul ameliorării eficienței și minimizării ratei recidivelor, a dezvoltării rezistențelor la antibiotice și a efectelor adverse.

Bibliografie

1. Lee G., et al. *Nodular bronchiectatic Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Natural course on serial computed tomographic scans.* Ann Am Thorac Soc, 2013. 10(4): p. 299-306.
2. Schildkraut J.A., et al. *Epidemiology of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in Europe and Japan by Delphi estimation.* Respir Med, 2020. 173: p. 106164.
3. Prevots D.R., et al. *Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems.* Am J Respir Crit Care Med, 2010. 182(7): p. 970-6.
4. Botnaru V., et al. *Tuberculoza in cazuri clinice comentate.* 2018, Chisinau. 308 p.
5. Furuuchi K., et al. *Interrelational changes in the epidemiology and clinical features of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and tuberculosis in a referral hospital in Japan.* Respir Med, 2019. 152: p. 74-80.
6. Choi H., et al. *Increased mortality in patients with non cystic fibrosis bronchiectasis with respiratory comorbidities.* Scientific Reports, 2021. 11(1): p. 7126.
7. Moore J.E., et al. *Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995-2006.* BMC Public Health, 2010. 10: p. 612.
8. Seddon P., et al. *Prevalence of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis clinics, United Kingdom, 2009.* Emerg Infect Dis, 2013. 19(7): p. 1128-30.
9. Kilby J.M., et al. *Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis.* Chest, 1992. 102(1): p. 70-5.
10. Daley C.L., et al. *Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline: Executive Summary.* Clin Infect Dis, 2020. 71(4): p. e1-e36.
11. Runyon E.H. *Anonymous mycobacteria in pulmonary disease.* Med Clin North Am, 1959. 43(1): p. 273-90.
12. Bryant J.M., et al. *Whole-genome sequencing to identify transmission of Mycobacterium abscessus between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study.* Lancet, 2013. 381(9877): p. 1551-60.
13. Ricketts W.M., et al. *Human-to-human transmission of Mycobacterium kansasii or victims of a shared source?* Eur Respir J, 2014. 44(4): p. 1085-7.
14. Bonaiti G., et al. *Nontuberculous Mycobacteria in Nongestive Fibrosis Bronchiectasis.* Biomed Res Int, 2015. 2015: p. 197950.
15. Aksamit T.R., et al. *Adult Patients With Bronchiectasis: A First Look at the US Bronchiectasis Research Registry.* Chest, 2017. 151(5): p. 982-992.
16. Botnaru V., et al. *Elemente de imunologie.* 2020, Chisinau. 330.
17. Haverkamp M.H., et al. *Human host genetic factors in nontuberculous mycobacterial infection: lessons from single gene disorders affecting innate and adaptive immunity and lessons from molecular defects in interferon-gamma-dependent signaling.* Microbes Infect, 2006. 8(4): p. 1157-66.
18. Winthrop K.L., et al. *Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy.* Emerg Infect Dis, 2009. 15(10): p. 1556-61.

19. Lawn S.D., et al. *Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals*. Lancet Infect Dis, 2005. 5(6): p. 361-73.
20. Reich J.M. and R.E. Johnson. *Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome*. Chest, 1992. 101(6): p. 1605-9.
21. Kim R.D., et al. *Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct pre-existing syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 178(10): p. 1066-74.
22. Bienvenu T., et al. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator channel dysfunction in non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. 181(10): p. 1078-84.
23. Colombo R.E., et al. *Familial clustering of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease*. Chest, 2010. 137(3): p. 629-34.
24. Thanachartwet V., et al. *Comparison of clinical and laboratory findings between those with pulmonary tuberculosis and those with nontuberculous mycobacterial lung disease*. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 2014. 45(1): p. 85-94.
25. Griffith D.E. and T.R. Aksamit. *Bronchiectasis and nontuberculous mycobacterial disease*. Clin Chest Med, 2012. 33(2): p. 283-95.
26. Griffith D.E., et al. *An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. 175(4): p. 367-416.
27. Koh W.J., et al. *Bilateral bronchiectasis and bronchiolitis at thin-section CT: diagnostic implications in nontuberculous mycobacterial pulmonary infection*. Radiology, 2005. 235(1): p. 282-8.
28. Ferrara I., et al. *HRCT in detection of pulmonary infections from nontuberculous mycobacteria: personal experience*. Radiol Med, 2009. 114(3): p. 376-89.
29. Shu C.C., et al. *Clinical characteristics and prognosis of nontuberculous mycobacterial lung disease with different radiographic patterns*. Lung, 2011. 189(6): p. 467-74.
30. Okumura M., et al. *[Pulmonary Mycobacterium avium complex (MAC) disease showing middle lobe syndrome--pathological findings of 2 cases suggesting different mode of development]*. Kekkaku, 2002. 77(9): p. 615-20.
31. Fujita J. et al. *Pathological findings of bronchiectases caused by Mycobacterium avium intracellulare complex*. Respir Med, 2003. 97(8): p. 933-8.
32. Wickremasinghe M., et al. *Non-tuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis*. Thorax, 2005. 60(12): p. 1045-51.
33. Zoumot Z., et al. *Mycobacterium avium complex infection in non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Respirology, 2014. 19(5): p. 714-22.
34. Hwang S.M., et al. *Simultaneous detection of Mycobacterium tuberculosis complex and nontuberculous mycobacteria in respiratory specimens*. Tuberculosis (Edinb), 2013. 93(6): p. 642-6.
35. Khan Z., et al. *Mycobacterium Avium Complex (MAC) Lung Disease in Two Inner City Community Hospitals: Recognition, Prevalence, Co-Infection with Mycobacterium Tuberculosis (MTB) and Pulmonary Function (PF) Improvements After Treatment*. Open Respir Med J, 2010. 4: p. 76-81.
36. Daley C.L., et al. *Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline*. Eur Respir J, 2020. 56(1).
37. Wallace R.J., et al. *Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease*. Chest, 2014. 146(2): p. 276-282.

CZU: 616.24-005.98-02:616.127-005.8-089

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.41>

EDEM PULMONAR UNILATERAL DIN INFARCT MIocardic ACUT CU SOLUȚIONARE CHIRURGICALĂ

Victor BOTNARU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ., **Aureliu BATRÎNAC²**, dr. în șt. med., conf. univ.,
Constantin COZMA², **Diana MANEA^{1,2}**, dr. în șt. med., conf. univ.,
Oxana MUNTEANU^{1,2}, dr. în șt. med., conf. univ.

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

²Spitalul Internațional Mepark, Chișinău, R. Moldova

e-mail: oxana.munteanu@usmf.md

Rezumat

Insuficiența severă de valvă mitrală instalată acut este printre cauzele frecvente ale unei complicații mai rar diagnosticate cum este edemul pulmonar unilateral, iar sindromul de consolidare localizat la nivelul lobului superior al plămânului drept, ar putea fi considerat un indiciu sugestiv la un pacient cu sindrom coronarian acut. Prezentăm cazul unei paciente