

CZU: [616.233-007.64-022.7:579.873.21]

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.11>

FACTORII DE RISC ȘI MANIFESTĂRILE CLINCE LA PACIENȚII CU INFECȚIILE PULMONARE CAUZATE DE MICOBACTERIILE NETUBERCULOASE

Alina MALIC¹, dr. în șt. med.,
Adriana NIGULEANU¹, dr. în șt. med.,
Tatiana OSIPOV¹, asis. univ.,
Vasile POPA², dr. în șt. med.

¹Disciplina de pneumologie și alergologie, IP Universitatea de Stata de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

²IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie

e-mail: alina.malic@usmf.md

Rezumat.

Incidența infecțiilor pulmonare produse de MNT crește odată cu vârsta și variază semnificativ între țări. MNT sunt agenți patogeni oportuniști care provoca boli, în special la pacienții imunocompromiși sau cu boli pulmonare preexistente. În 2021-2024 în SCMF au fost internați 22 pacienți cu micobacterioze pulmonare. Majoritatea pacienților au fost bărbați, a predominat MAC, urmat de *M. kansasii*. Factorii de risc au inclus cei medico-biologici, infecția HIV, afecțiunile sistemului respirator, deprinderi nocive și tuberculoză (TB) în anamneză. Vârsta peste 51 de ani au avut 50% pacienți. O treime de cazuri a suferit de TB în anamneză. Printre patologiiile asociate au predominat bolile sistemului respirator (86,4%): BPOC, bronhietazii, procesele neoplazice, etc. Dagnosticul a fost confirmat în timp de până la 2 săptămâni de la internare în 68,8% cazuri. Manifestările clinice au fost prezentate de sindromul bronho-pulmonar și toxico-infecțios.

Cuvinte cheie: micobacteriozele, MAC, *M. kansasii*, BPOC.

Summary. Risk factors and clinical manifestations in patients with pulmonary infections caused by nontuberculous mycobacteria.

The incidence of pulmonary infection with NTM increases with age and varies significantly between countries. NTMs are opportunistic pathogens that cause disease, especially in immunocompromised patients or with pre-existing lung disease. In 2021-2024, 22 patients with pulmonary mycobacteriosis were admitted to the MCHP. The majority of patients were men, MAC predominated, followed by *M. kansasii*. Risk factors included the medical-biological, HIV-infection, respiratory system pathology, harmful habits, hystory of tuberculosis (TB). Age over 51 years old had 50% of the patients. History of TB had 1/3 of the patients. Among the associated diseases the respiratory system diseases predominated (86,4%): COPD, bronchiectasis, neoplastic processes, othres. Diagnosis was established in the period up 2 weeeks from hospitalisation in 68,8% cases. Clinical picture were presented by bronchopulmonary, toxico-infection syndromes.

Keywords: mycobacteriosis, MAC, *M. kansasii*, COPD.

Резюме. Факторы риска и клинические проявления у пациентов с инфекциями, вызванными нетуберкулезными микобактериями.

Частота НТМ легочной инфекции увеличивается с возрастом и существенно различается между странами. НТМ являются условно-патогенными микроорганизмами, которые вызывают заболевание, в особенности, у пациентов с иммунодефицитом или с уже имеющимися заболеваниями легких. В 2021-2024 гг. в МКБФ поступило 22 пациента с микобактериозом легких. Большинство пациентов мужчины, преобладал МАК, на втором месте – *M. kansasii*. Факторы риска включали медико-биологические, ВИЧ-инфекцию и патологию органов дыхания, вредные привычки и туберкулез (ТБ) в анамнезе. Возраст старше 51 года был у 50% пациентов. ТБ в анамнезе был выявлен в 1/3 случаев. Среди сопутствующих заболеваний преобладала патология органов дыхания (86,4%): (ХОБЛ, бронхоэктазы, новообразования, др.). Диагноз был подтвержден в течение до 2 недель с момента госпитализации у 68,8%. Клиническая картина была выражена бронхолегочным и токсико-инфекционным синдромом.

Ключевые слова: микобактериоз, МАК, *M. kansasii*, ХОБЛ.

Introducere.

Infecțiile pulmonare produse de micobacteriile netuberculoase (MNT) reprezintă o problemă de sănătate cu o prevalență în creștere la nivel global [1, 2, 4, 3, 5]. Incidența bolilor pulmonare produse de MNT la om variază semnificativ în dependență de regiuni geografice [5] și crește odată cu vârsta, în asociere cu polimorbiditate și imunosupresie (inclusiv infecția HIV) [2]. În țările europene prevalența bolilor pulmonare produse de MNT constituie aproximativ 6,5 la 100000 populație [3]. În Regatul Unit în ultima decadă predomină speciile MAC din toate MNT [2]. Izolatele predominante raportate în China sunt speciile MAC și *M. chelonae*/*M. abscessus* [5].

MNT reprezintă un grup mare de micobacterii separate de complexul *Mycobacterium* (*M. tuberculosis* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) și de micobacterii care dezvoltă lepra (*M. leprae*, *M. lepromatosis*) [2]. Pinner a izolat pentru prima dată MNT în 1931. În prezent sunt identificate peste 200 de specii de MNT [5, 7]. Majoritatea din MNT nu sunt patogene pentru om și se comportă ca agenți oportuniști, fiind inhalate prin aerosoli, praf din aer sau transmise pe cale orală sau transdermică. MNT trăiesc într-o mare varietate de medii naturale și artificiale, de exemplu, instalațiile sanitare menajere, sistemele de distribuție a apei potabile, solul, etc. MNT sunt microorganisme aerobe, rezistente la temperaturile mediului ambiant, antibiotice și dezinfectante [3]. Unele specii de MNT se caracterizează printr-o creștere lentă (*M. avium* complex, *M. kansasii*, *M. xenopi*), altele – prin creștere rapidă (*M. abscessus*). *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera* sunt cele mai importante specii din complexul *M. avium-intracellulare* (MAC) care reprezintă cea mai frecventă cauză a infecțiilor pulmonare produse de MNT [2]. Speciile din complexul *M. abscessus* (MABC) de asemenea sunt responsabile pentru afectarea pulmonară într-o proporție de 50%, însă pot provoca și infecții extrapulmonare, inclusiv cele ale țesuturilor moi și oculare, și se pot prezenta sub formă de infecții diseminate și bacteriemie la gazdele imunocompromise [6]. Printre altele MNT frecvent izolate clinic de la om se enumeră *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. kansasii* [3]. Împreună cu MNT din complexul *M. chelonae-abscessus* speciile din MAC sunt frecvent identificate cu rezistență la medicamente [5].

MNT sunt agenții patogeni oportuniști care pot provoca afecțiuni, în special la pacienții cu imunitatea compromisă, cu factorii de risc și/sau boli pulmonare preexistente cu leziuni cavitare și fibrotice, cum ar fi TB pulmonară și alte boli granulomatoase, fibroza

chistică, boala pulmonară obstructivă cronică, bronșiectazii, fibroza pulmonară, deficitul de α -1 antitripsină și emfizemul, mutații genetice și boli ereditare, boli endocrinologice, acalazia, leziunile pulmonare cauzate de iradiere și altele [6].

Diagnosticul infecțiilor pulmonare se bazează pe analiza manifestărilor clinice, leziunilor pulmonare evidențiate la examenul imagistic și a rezultatelor examinărilor microbiologice, inclusiv ale testelor de sensibilitate la medicamente și frecvent necesită o abordare multidisciplinară. Tratamentul infecțiilor pulmonare produse de MNT este de lungă durată și necesită o abordare complexă și asociată a chimioteraputicelor și antibioticilor, managementul comorbidităților și a evenimentelor adverse [2]. Managementul infecțiilor sau bolilor pulmonare produse de MNT se confruntă cu dificultăți importante legate de diagnostic și tratament. La nivel național controlul acestor infecții este agravat prin lipsa unui protocol de conduită corespunzător.

Scopul.

Studierea factorilor de risc și manifestărilor clinice în infecțiile pulmonare provocate de micobacteriile netuberculoase.

Materiale și metode.

A fost efectuat un studiu retrospectiv, descriptiv și selectiv, realizat pe un eșantion de 22 de pacienți cu diagnosticul de infecție pulmonară produsă de micobacteriile netuberculoase (micobacterioză pulmonară). Toți bolnavii au fost internați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopneumologie din municipiul Chișinău în perioada 01.01.2021-01.01.2024. Materialul primar a fost extras din documentația medicală (fișele de observație clinică) și inclus în fișa individuală a subiectului studiului. A fost efectuată o analiză minuțioasă a rezultatelor examinărilor clinic și de laborator - microscopia sputei la BAAR, cultura sputei la *Mycobacterium Tuberculosis*, testul Genotype *Mycobacterium* CM (Hain). Analiza statistică a datelor obținute în studiu s-a efectuat computerizat utilizând aplicațiile programelor Microsoft Excel XP, folosind indicatorul neparametric.

Rezultate.

Conform examenului molecular genetic și bacteriologic indentificatea MNT a fost următoarea: MAC – 13 (59,1%) cazuri (9 bărbați și 4 femei), *M. kansasii* – 6 (27,3%) cazuri (5 bărbați și 1 femeie), *M. szulgai* – 2 (9,1%) cazuri (barbați) și *M. chelonae* – un caz (4,5%), o femeie. Repartizarea pacienților cu micobacteriozele pulmonare incluși în studiu după gender a demonstrat predominarea persoanelor de gen masculin – 16 (72,7%) comparative cu persoanele de

gen feminine – 6 (27,3%) cazuri, raportul bărbați/femei fiind 2,6/1. Distribuția conform vârstei a evidențiat că majoritatea pacienților, 6 (27,3%) cazuri, au avut vârsta peste 61 de ani, urmată de grupul de vârstă de 51 – 60 de ani – 5 (22,7%) cazuri, pacienți din grupul de vârstă cuprinsă între 41 – 50 de ani au fost 3 (13,6%) cazuri, bolnavi cu vârsta de 31 – 40 ani – 3 (13,6%) cazuri, pacienți din grupul de vârstă 21 – 30 de ani - 3 (13,6%) cazuri și doar 2 (9,1%) pacienți au avut vârsta până la 20 de ani. La majoritatea bolnavilor din studiu au predominat condițiile de trai satisfăcătoare – 17 (77,3%) cazuri și doar 5 (22,7%) pacienți au avut condițiile nesatisfăcătoare de trai. Istoricul de migrație peste hotare în scop de lucru în ultimii 5 ani a fost depistat la 7 (31,8%) pacienți.

Contactul cu bolnavul de tuberculoză activă în anamneza a fost identificat la 6 (27,3%) pacienți, dintre care contact intradomiciliar sau familial au avut 3 (13,6%) bolnavi, contactat cu rude a fost înregistrat într-un caz (4,5%), contact la locul de lucru a avut o (5%) persoană și contact în timpul aflării în penitenciar – un (4,5%) pacient. Majoritatea pacienților au suferit de tuberculoză în anamneză – 15 (68,2%) cazuri. La peste jumătate de bolnavi (68,8%) diagnosticul a fost confirmat într-o perioadă până la 2 săptămâni de la internare. La pacienții examinați au fost depistate următoarele deprinderi nocive: tabagismul – 22 (100%) cazuri, consum abuziv de alcool – 11 (50%), narcomanie (utilizarea drogurilor intravenos) – 2 (9,1%) cazuri.

Analiza statutului comorbid la bolnavii din studiu a constatat următoarele boli coexistente, cu prezența polimorbidității la majoritatea (16 (72,7%) cazuri) bolnavilor: anemia – 15 (68,2%), bronhopneumopatie obstructivă cronică – 7 (31,8%), HIV-infecția – 4 (18,2%), bronșita cronică – 4 (18,2%), bronhietazii – 3 (13,6%), pneumofibroza și cavități – 2 (9,1%), cancer pulmonar – 3 (13,6%) cazuri, cancer orofaringean – 1 caz, ciroza hepatică – 3 (13,6%), HTA – 7 (31,8%), limfogranulomatoza – 1 caz, ictus – 1 caz, pielonefrita cronică – 3 (13,6%), hepatita cronică – 14 (63,6%) cazuri. Starea generală satisfăcătoare a fost constatată la 6 (28%) pacienți, starea generală de gravitate medie – la 8 (36%) pacienți și starea generală gravă au avut 8 (36%) bolnavi. Semnele sindromului toxico-infecțios și bronhopulmonar a fost prezente la majoritatea pacienților. Manifestările clinice au inclus: temperatura subfebrilă – 12 (54,5%) cazuri, febră – 10 (45,5%), transpirații nocturne – 21 (95,4%), pierderea ponderală – 22 (100%), fatigabilitatea – 13 (59,1%), tusea cronică cu expectorații de spută mucopurulentă – 22 (100%), dispneea – 20 (90,1%) cazuri, dureri toracice – 21 (95,5%) cazuri, altele – 2 (9,1%) cazuri.

Discuții.

Datele obținute și analiza statistică au fost limitate de eșantionul mic de bolnavi. În studiul au predominat pacienții de gen masculin, cu vârsta peste de 51 ani, cu infecțiile pulmonare produse de speciile MNT de din MAC și *M. Kansasii*. Alte studii de asemenea denotă dominanța acestor specii MNT [2, 3, 6] și grupă de vârstă la pacienți cu micobacterioze [5]. Din factorii de risc au predominat: TB în anamneză și comorbidități multiple în asociere – anemia, boli pulmonare cronice (bronșita cronică, bronhietazii, BPOC), afecțiuni imunosupresive (infecția HIV, cancer pulmonar, emfizemul pulmonar) precum și prezența deprinderilor nocive - tabagismul, consumul abuziv de alcool. Datele de literatură confirmă importanța factorilor de risc, influența maladiilor preexistente, a statutului sistemului imunitar și a statutului socio-economic în dezvoltarea infecțiilor pulmonare prin MNT [2]. Manifestările clinice nu a evidențiat semne și simptome specifice pentru micobacteriozele pulmonare. Astfel, diagnosticul infecțiilor pulmonare produse prin MNT necesită o abordare multidisciplinară bazată pe analiza complexă a rezultatelor examenului clinic, imagistic, microbiologic și molecular genetic, inclusiv prin secvențiere a genomului microbacterian [2].

Concluzii.

1. Printre factorii de risc favorizanți ai micobacteriozelor pulmonare au predominat factorii medico-biologici - vârsta înaintată, comorbidități cu predominarea afecțiunilor sistemului respirator, urmați de deprinderi nocive – tabagismul și consumul excesiv de alcool și factorii epidemiologici – TB în anamneză și contactul cu bolnavul de tuberculoză activă.

2. Printre MNT care au cauzat dezvoltarea micobacteriozelor pulmonare au predominat speciile din MAC, urmate de *M. Kansasii*.

3. Majoritatea pacienților au prezentat starea generală de gravitate medie și gravă, fără manifestări clinice specifice care au fost mascate de sindromul bronhopulmonar și toxico-infecțios.

Bibliografie.

1. Babalik A, Koç EN, Sekerbey HG, et al. *Nontuberculous mycobacteria isolation from sputum specimens: A retrospective analysis of 1061 cases*. Int J Mycobacteriol. 2023;12(1):55-65.
2. Dhasmana DJ, Whitaker P, et al. *A practical guide to the diagnosis and management of suspected Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD) in the United Kingdom*. NPJ Prim Care Respir Med. 2024 21;34(1):45.

3. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, et al. *The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease*. Front Immunol. 2020, 3;11:303.
4. Thornton, C. S., Mellett, M., Jarand, et al. *The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria: an emerging concern in human health*. Eur. Respir. Rev. 2020, 30 (160), 200299.
5. Wang DM, Liu H, et al. *Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteria in Tuberculosis suspects, Southwest of China, 2017-2022*. Front Cell Infect Microbiol. 2023, 31;13:1282902.
6. Weng YW, Huang CK, Sy CL, et al. *Treatment for Mycobacterium abscessus complex-lung disease*. J Formos Med Assoc. 2020;119 Suppl 1:S58-S66.
7. Zhou, L., Xu, D., et al. *Trends in the prevalence and antibiotic resistance of non-tuberculous mycobacteria in mainland China, 2000-2019: systematic review and meta-analysis*. Front. Public Health. 2020, 8: 295.