

AKTUALITY

LATEST NEWS

Případy tuberkulózy v ČR v letech 2009–2012 vyvolané neobvyklými druhy komplexu *Mycobacterium tuberculosis**Tuberculosis cases caused by uncommon species of the Mycobacterium tuberculosis complex in the Czech Republic in 2009-2012*

Jana Svobodová

Souhrn • Summary

Tuberkulóza způsobená jiným druhem než *Mycobacterium tuberculosis* je v České republice dnes již raritní. Přesto se v nedávné době v našich laboratořích podařilo vykultivovat a identifikovat vedle dříve obvyklého druhu *M. bovis* poprvé také *M. africanum* a *M. pinnipedii*. Článek má připomenout všechny dnes známé zástupce komplexu *M. tuberculosis* a stručně představit naše případy.

Tuberculosis caused by Mycobacterium species other than Mycobacterium tuberculosis is currently rare in the Czech Republic. Despite this fact, in addition to the previously common M. bovis, M. africanum and M. pinnipedii were recently cultured and identified for the first time in the Czech Republic. The article recapitulates all the known representatives of the M. tuberculosis complex and presents brief case reports.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2013; 22(1): 12–14.

Klíčová slova: *Mycobacterium tuberculosis* komplex, tuberkulóza u lidí, tuberkulóza jako zoonóza

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis* complex, human tuberculosis, zoonotic tuberculosis

S blížícím se Světovým dnem tuberkulózy, kterým si 24. března 2013 připomeneme již 131 let ode dne, kdy Robert Koch podal zprávu o objasnění etiologie tuberkulózy, podívejme se na tuto prastarou, hranice neznající nemoc českýma očima současnosti.

Prakticky všechny případy tuberkulózy v ČR jsou vyvolány druhem *Mycobacterium tuberculosis*. *M. bovis* se jako vyvolavatel onemocnění v ČR uplatňuje už jen výjimečně a onemocnění způsobená ostatními zástupci komplexu *M. tuberculosis* (*M. africanum*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. canettii* a *M. pinnipedii*) jsou v našich podmínkách zcela raritní [1]. Pro kompletní výčet všech osmi dnes známých členů tuberkulózního komplexu nelze opomenout vakcinační kmen *M. bovis* BCG. Ten se mimo vakcinaci používá k imunostimulační léčbě u karcinomu močového měchýře, kdy se aplikuje intravezikálně. U imunokompromitovaných pacientů může i *M. bovis* BCG vyvolat onemocnění [2].

Navzdory klesající incidenci tuberkulózy v ČR (viz tabulka 1) se některé mykobakteriologické laboratoře mohou pochlubit zajímavými úlovkami:

V létě 2011 byla na Infekční klinice nemocnice Na Bulovce hospitalizována 29letá HIV pozitivní žena pocházející z Nigérie. Ze sputa a hrudního punktu byl mikrobiology téhož zdravotnického zařízení vykultivován v našich podmínkách sporadický zástupce tuberkulózního

Tabulka 1: POČTY NAHLÁŠENÝCH TUBERKULÓZ U LIDÍ V ČESKÉ REPUBLICE 2009–2011

Rok	počet případů TBC	incidence TBC	kultivačně pozitivních (izolace komplexu <i>M. tuberculosis</i> bez <i>M. bovis</i> BCG)
2009	695	6,6/100 000	476
2010	678	6,5/100 000	435
2011	600	5,7/100 000	424
2012	k 28. 2. 2013 není známo		

Zdroj: data ECDC (TESSy)

[http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_Dispatch.aspx?ID=841]

komplexu. Mikroskopii ani morfologií se od klasického *M. tuberculosis* významně nelišil, rovněž citlivost na pět anti-tuberkulotik první linie (isoniazid, rifampicin, streptomycin, ethambutol, pyrazinamid) byla zachována. Identifikace byla provedena testem GenoType MTBC a potvrdila *M. africanum*. Jde o první, a zatím jediný, případ v ČR [3]. *M. africanum* patří mezi důležité původce tuberkulózy v tropických oblastech Afriky.

V roce 2011 byly nahlášeny dva případy tuberkulózy vyvolané *M. bovis*. Oba pacienti byli hospitalizováni v červnu 2011 v Chomutově. U 77letého muže, s diagnózou J65 – pneumokonióza spojená s tuberkulózou a s opakovanou izolací agens ze sputa, bylo zjištěno, že navštěvoval svoji dceru, která chovala krávy. Nyní, v únoru 2012, je opět vyšetřován pro plicní obtíže. Druhý nemocný, 37letý muž, s jedinou izolací ze sputa, záhy zemřel. Z epidemiologického šetření vyplynulo, že rok bydlel na statku.

Na podzim roku 2012 byl do naší brněnské Laboratoře pro diagnostiku mykobakterií zaslán z FN Olomouc kmen *Mycobacterium* sp. s požadavkem na identifikaci a vyšetření citlivosti. Obdrželi jsme pouze kulturu v tekutém 7H9 modifikovaném Middlebrookově médiu určeném pro rychlou metabolickou kultivaci v systému Bactec MGIT 960. Mikroskopický obraz kultury z tekutého média svědčil pro *M. tuberculosis*. Vzhledem k naprosté výjimečnosti výskytu jiných druhů komplexu *M. tuberculosis* v našich podmínkách jsme zprvu o „normální“ tuberkulóze nepochybovali. Rutinně používané laboratorní testy k průkazu tuberkulózy (genové sondy AccuProbe, GenoType CM, PCR na *M. tbc* komplex) totiž identifikují „jen“ *M. tuberculosis* komplex. Teprve „rychlé“ metabolické testy citlivosti v Bactec MGIT 960, které prokázaly rezistenci na pyrazinamid, daly podnět k opatrnosti. Žijeme sice v době, kdy se o rezistentních formách tuberkulózy hovoří stále více, avšak v podmínkách ČR jde dosud, naštěstí, o ojedinělé případy. V případě zmíněné rezistence je zkušený mykobakteriolog vytržen ze „stereotypu“ a přesouvá zájem svého bádání k druhu *M. bovis* (resp. *M. bovis* BCG) známému svojí primární rezistencí na pyrazinamid. Tyto dva druhy odlišuje morfologie kolonií na vaječných půdách, na kterých však vyrůstají (pokud vůbec vyrůstají) třeba až po devíti týdnech. *M. bovis* tvoří na pevných půdách drobné, lesklé, ploché kolonie, které jej na první pohled odlišují od *M. bovis* BCG i *M. tuberculosis*, které tvoří drsné, suché, drobné, krémově zbarvené kolonie. V naší laboratoři stále používáme i metodu fenotypové identifikace „biochemickou řadou“. Podrobný popis těchto testů je, myslím, na tomto místě zbytečný. Nicméně právě tyto „zastaralé“ testy nás přivedly k identifikaci *M. bovis*, které jsme si nechali vzápětí potvrdit genotypovou PCR identifikační metodou [4] ve Výzkumném ústavu veterinárního lékařství (VÚVeL).

U nás se již prakticky nevyskytující *M. bovis* bylo izolováno z bronchoalveolární laváže a sputa 69letého muže, který záhy zemřel na malobuněčný typ plicního karcinomu. Domníváme se, že v souvislosti s imunosupresí u něj došlo k aktivaci nákazy z dětství.

M. bovis způsobuje tuberkulózu skotu přenosnou na člověka. V minulosti byla bovinní tuberkulóza běžnou příčinou tuberkulózy lidí. Likvidací infikovaných zvířat byla tuberkulóza skotu v roce 1968 v naší republice eliminována. Zavedená (a uzákoněná) pasterizace mléka vedla společně s utlumením bovinní tuberkulózy k tomu, že se infekce způsobená druhem *M. bovis* v současnosti v našich podmínkách téměř nevyskytuje. Podíváme-li se však do doby, kdy byl náš pacient malý, tak např. v roce 1943 dosahovala v Československu prevalence tuberkulózy u skotu až 75 % a ani v poválečném období do roku 1950 se nákazová situace téměř nezměnila. V postelimitačním období let 1969–1978 byla zjišťována izolovaná ohniska bovinní infekce ve 12–61 vyšetřovaných stádech skotu ročně, v letech 1979–1988 došlo k poklesu na 1–9 infikovaných stád. Hlavním zdrojem bovinní tuberkulózy bývalo právě infikované mléko a mléčné výrobky, k infekci docházelo zejména alimentární cestou. V dnešní době se největším rizikem opětovného zavlečení bovinní tuberkulózy stal dovoz infikovaných zvířat např. do zoologických zahrad. Nákaza se pak

může přenést na jiná zvířata či na jejich ošetřovatele. Ti se mohou stát dalším potenciálním zdrojem infekce. K nákaze v takovém případě dochází zpravidla cestou inhalační, přenos přímým kontaktem je zcela sporadický [5, 6].

Eradikace bovinní tuberkulózy v přírodě je, díky přírodnímu rezervoáru (např. jezevci ve Spojeném království nebo bizoni v Kanadě), obtížná. V rozvojových zemích je tuberkulóza způsobená *M. bovis* stále běžným onemocněním.

Dále bych se chtěla zmínit o záchytech dvou dalších zástupců komplexu *M. tuberculosis*, které byly izolovány od nemocných zvířat.

V brněnské Laboratoři pro diagnostiku mykobakterií bylo koncem roku 2009 vykultivováno a na začátku roku 2010 ve Výzkumném ústavu veterinárního lékařství v Brně molekulárně biologickými metodami identifikováno *M. pinnipedii*, které způsobuje onemocnění označované jako tuberkulóza ploutvonožců. Jde dosud o jediný záchyt tohoto bakteriálního druhu v České republice. Poprvé bylo toto species izolováno v Austrálii v roce 1986 od lachtanů. V roce 1988 byla prokázána infekce *M. pinnipedii* u člověka, který s těmito lachtany pracoval [7]. V našem případě šlo o záchyt z plicní tkáně a uzlin (mezentériální a podčelistní) od lachtana, který uhynul v jedné naší zoologické zahradě při chirurgickém zákroku. Při pitvě byly zjištěny nodulární změny a vzorky takto patologicky změněné tkáně nám byly poskytnuty k vyšetření. Vykazovaly mikroskopickou pozitivitu a vykultivované kolonie se jeví jako *M. tuberculosis*, kmen byl plně citlivý na základní antituberkulotika [8].

M. caprae, jak samo jméno napovídá, bývá izolováno nejčastěji z koz. Nákaza je možná i od jiných přežvýkavců. Člověk se obvykle nakazí těsným kontaktem s nemocnými zvířaty. Tento druh byl nejprve považován za poddruh *M. tuberculosis*, potom za poddruh *M. bovis* a od roku 2003 představuje samostatný druh. V České republice bylo *M. caprae* prokázáno v posledních třech ohniscích bovinní tuberkulózy: v r. 1995 u skotu, v r. 1999 u farmově chovaných jelenů lesních a v roce 2002 u velbloudů dvouhrbých v pražské zoologické zahradě [9].

Pro větší povědomost o tuberkulózním komplexu přidávám zmínku i o jeho zbylých zástupcích, přestože se mi nepodařilo získat informaci o jejich přítomnosti v naší republice. Vakcinační kmen *M. bovis* BCG v tomto článku zcela záměrně opomím.

M. microti bylo poprvé identifikováno v roce 1937 jako původce tuberkulózy malých hlodavců (hraboš, myšice, rejsek, ...). Teprve po roce 2000 bylo rozpoznáno také jako původce tuberkulózních procesů u lidí s oslabenou imunitou. Zcela vzácně bylo *M. microti* popsáno u koček (Ize předpokládat infekci od ulovených divokých hlodavců), prasat, lamy. Infekce je vázána výhradně na poměrně malá území severní Anglie, Skotska a Walesu a je extrémně vzácná v jiných oblastech Velké Británie i v kontinentální Evropě. O *M. microti*, které bylo původně považováno za přirozeně nepatogenní pro člověka a dokonce navrhované jako náhrada za BCG vakcínu, nyní víme, že cirkuluje v endemických rezervoárech, a že je dokonce potenciálně patogenním agens pro vnímavou lidskou populaci, zvláště pak

pro pacienty s imunodeficitem. Vykultivované kmeny se morfologií ani citlivostí neliší od *M. tuberculosis* [10].

M. canettii je zjišťováno výjimečně a vyskytuje se téměř výhradně v Africe. Bylo však zaznamenáno několik případů výskytu této bakterie u afrických emigrantů. *M. canettii* bylo popsáno jako původce lymfadenitidy i generalizované tuberkulózy [2]. Zajímavé je, že vedle „drsné“ varianty kolonií existuje i varianta „hladká“ [11, 12].

Manifestní onemocnění způsobená všemi výše uvedenými druhy zcela odpovídají obrazu klasické tuberkulózy vyvolané druhem *M. tuberculosis*. Jsou definována pouze průkazem původce. Navzdory jejich vzácnosti zasluhují pozornost nejen z hlediska pacienta, ale také z hlediska epidemiologického, ačkoli zdroj nákazy bývá v těchto případech obtížně zjištělný.

LITERATURA

- Zatloukal P, Kos S. Léčba tuberkulózy dospělých. Doporučený postup České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP. *Stud Pneumol Phthiseol.* 2012; 72(6): 291–296.
- Zatloukal P. Tuberkulóza, *Zdravotnické noviny*, web 29.1.2007 <http://zdravi.e15.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/tuberkuloza-287451>
- Dryák P. 2012; osobní sdělení, dosud nepublikováno.
- Warren R M, Gey van Pittius N C, Barnard M, *et al.* Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex by PCR amplification of genomic regions of difference. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(7): 818–822.
- Bártů V, Müllerová M, Kalina P, Kubín M, Poupětová V. Tuberkulóza vyvolaná *Mycobacteriem bovis*. *Stud Pneumol Phthiseol.* 2009; 69(1): 5–7.
- Pavlas M. Z historie tlumení bovinní tuberkulózy u skotu v Československu. Komora veterinárních lékařů české republiky. 2008; 12 <http://www1.vetkom.cz/content/showArticle/id/305/articleId/z-historie-tlumeni-bovinni-tuberkulozy-u-skotu-v-ceskoslovensku-1142>
- Kříž P, Slaný M, Králík P, Slaná I, Svobodová J, Parmová I, Pavlík I. *Mycobacterium pinnipedii* - málo známý zástupce komplexu *Mycobacterium tuberculosis* se zoonotickým potenciálem. In: Sborník abstrakt: Slezské dny preventivní medicíny. Karviná, 7.–9.3.2012, ISBN 978-80-7329-312-3, CD, 1 s.
- Kriz P, Kralik P, Slany M, Slana I, Svobodova J, Parmova I, Barnet V, Jurek V, Pavlik I. 2011; *Mycobacterium pinnipedii* in a captive Southern sea lion (*Otaria flavescens*): a case report. *Veterinari Medicina.* 56: 307–313.
- Pavlik I, Bures F, Janovsky P, Pecinka P, *et al.* The last outbreak of bovine tuberculosis in cattle in the Czech Republic in 1995 was caused by *Mycobacterium bovis* subspecies *caprae*. *Vet. Med. – Czech* 2002; 47(9): 251–263.
- Kubín M. *Mycobacterium microti* redivivum. *Stud Pneumol Phthiseol.* 2009; 69(1): 21–25.
- Pfyffer GE, Auckenthaler R, van Embden JD, van Soolingen D. *Mycobacterium canettii*, the smooth variant of *M. tuberculosis*, isolated from a Swiss patient exposed in Africa. *Emerging Infectious Diseases.* 1998; 4(4): 631–634.
- Goh KS, *et al.* Rapid differentiation of „*Mycobacterium canettii*“ from other *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms by PCR-restriction analysis of the hsp65 gene. *J Clin Microbiol.* 2001; 39(10): 3705–3708.

Děkuji za spolupráci kolegům P. Křížovi a M. Slanému (VÚVeL Brno), J. Wallenfelsovi a P. Dryákovi (nemocnice Na Bulovce), Z. Trmalové (KHS ÚP Chomutov) a S. Lössemu (FN Olomouc).

MUDr. Jana Svobodová
Laboratoř pro diagnostiku mykobakterií Brno
Jugoslávská 17, 613 00 Brno
Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě