

ZAKAŻENIA PRĄTKAMI PTASIMI I ATYPOWYMI LUDZI

Milan Kubin, Zofie Mikova

Instytut Higieny i Epidemiologii w Pradze
Kierownik: prof. dr F. Janda

Prątek ptasi jest prototypem zakażenia przenoszonego na człowieka z różnych źródeł. Dawniej rzadko spotykany u ludzi, obecnie w niektórych rejonach jest częściej spotykany niż prątki gruźlicy ssaków zwłaszcza tam, gdzie gruźlica ptasia często występuje u swych normalnych gospodarzy. *M. intracellulare*, należące do III grupy mykobakterii niefotochromogennych Runyona, w niektórych regionach endemicznych jest również chorobotwórcze dla człowieka. Jego naturalny habitat i sposób zakażenia ludzi nie są znane.

Zakażenia wywołane ptasim prątkiem i *M. intracellulare* są obecnie rzadziej spotykane niż gruźlica wywołana przez prątki ludzkie; są one jednak przyczyną wielu trudności terepeutycznych. Z punktu widzenia epidemiologicznego ważne jest wykrycie naturalnych źródeł tych zarazków oraz poznanie warunków, które sprzyjają zakażeniu ludzi.

Zakażenia ludzi tymi mykobakteriami obserwowano w Czechosłowacji od 1957 r. Obecne doniesienie dotyczy przypadków obserwowanych w CSSR w związku z rozpoznawaniem zarazków i oceną ich chorobotwórczości.

Z b i e r a n i e d a n y c h. Centralne Laboratorium Mykobakterii przy Instytucie Higieny i Epidemiologii CIM gromadzi dane o zakażeniach spowodowanych przez *M. avium* i *M. intracellulare* w całej Czechosłowacji i udziela konsultacji innym laboratoriom, które nadsyłają szczepy do rozpoznania. Niektóre rejonowe laboratoria same rozpoznają szczepy, które następnie przesyłają do CIM w celu zarejestrowania przypadku i wykonanie specjalnych badań. Dane kliniczne i epidemiologiczne dostarczane są w specjalnym kwestionariuszu.

B a d a n i a m i k r o b i o l o g i c z n e. Laboratoria rejonowe podejrzewają obecność prątków *M. avium* lub *M. intracellulare* jeżeli szczep wykazuje naturalną oporność na antybiotyki lub gdy wykazuje nienormalny wzrost na pożywkach stałych i płynnych. Wymaga się, by każdy szczep był wyhodowany przynajmniej dwukrotnie z plwociny, rozmazów

krtaniowych lub moczu (z wyjątkiem szczepów wyhodowanych ze specimenów chirurgicznych, punktatów lub materiałów sekcyjnych).

Szczepy omawiane w tej pracy wykazywały następujące właściwości:

1) charakterystyczna morfologia wzrostu na stałych i płynnych pożywkach (kolonie dysgoniczne, przejrzyste lub eugoniczne, gładkie nieprzejrzyste, rzadziej ziarniste, suche; osad amorficzny lub rozlane zmętnienie płynnych pożywek),

2) nie stwierdzono wzrostu w temp. 22°, natomiast wzrost w temp. 42° i zwykle również w temp. 45°,

3) powierzchniowy wzrost na pożywce agarowej półpłynnej,

4) oporność na INH, PAS i SM,

5) katalaza dodatnia, ciepłotała, arylsulfataza ujemna,

6) galaktozydaza ujemna,

7) nikotynamidaza i pyrazinamidaza dodatnie.

S e r o t y p o w a n i e. Obecnie stosuje się metodę bezpośredniej aglutynacji opisaną przez Schaefera [16]. Do 1967 r. używano surowic otrzymanych od Schaefera, a następnie surowic sporządzonych we własnym zakresie.

Badane szczepy hodowano na pożywce agarowo-oleinowo-albuminowej w płytkach Petriego w ciągu 3 tygodni. Następnie prątki zbierano do buforowanego roztworu NaCl zawierającego 0,5% fenolu. Gęstość zawiesin nastawiono na ekstynkcję 50 w spektrofotometrze Spekol (C. Zeiss, Jena, NRD).

Surowice odpornościowe uzyskiwano przez uodpornienie królików szczepami wzorcowymi otrzymywanymi od dr W. B. Schaefer (Denver National Jewish Hospital, Denver Colorado USA). Dwa razy w tygodniu przez okres 6—8 tygodni dożylnie wstrzykiwano królikom po 1 ml standardowych zawiesin. W badaniach używano oryginalnych, nieabsorbowanych surowic o stałym rozcieńczeniu.

Do 0,5 ml rozcieńczonej surowicy odpornościowej dodawano 0,5 ml odpowiednich zawiesin bakterii i inkubowano w temp. 37°, wynik odczytywano po 3 i po 20 godzinach.

W latach 1957—1970 w Czechosłowacji u 65 chorych zanotowano schorzenia wywołane przez *M. avium* i *M. intracellulare* (tab. 1). Najwięcej przypadków pochodziło ze środkowych i północnych Czech.

Najwięcej przypadków dotyczyło zakażenia dróg oddechowych (84%) z wyraźną przewagą u mężczyzn w starszym wieku. W płucach obserwowano zarówno zmiany jamisto-włókniste jak i naciekowe. Wszyscy chorzy byli leczeni skojarzoną chemioterapią, zwykle w wysokich dawkach, ale bez widocznego skutku. Z powodu bardzo różnych sposobów leczenia i niedostatecznych danych nie przeprowadzono analizy leczenia. Chirurgicznie było leczonych trzech mężczyzn (w wieku 39, 45 i 49 lat), z dobrym wynikiem u dwóch, natomiast u trzeciego chorego w tkance

Tabela 1

Lokalizacja zakażenia, wiek i płeć chorych

Lokalizacja zakażenia	Liczba zakażeń	Wiek	Średnia wieku	Mężczyźni	Kobiety
Narząd oddychania	55	37—79	60,7	46	9
Węzły chłonne szyjne	3	1—2	1,7	2	1
Zmiany uogólnione	7	3—61	32,3	5	2
Ogółem	65			53	12

płucnej nastąpił rozsiew oporny na leczenie antybiotykami. Ustalono, że 21 chorych (38%) zmarło w ciągu 1—7 lat po zachorowaniu. U 5 chorych (w tym 4 przypadki zakażenia *M. intracellulare*) uzyskano odprątowanie i regresję zmian. Towarzyszące choroby: rozedma płuc — w 6 przypadkach, wrzód żołądka — w 3 przypadkach, cukrzyca — w 2 przypadkach, rak w 2 przypadkach, kiła, białaczka, i gościec stawowy w 1 przypadku.

Gruźlicę głębokich węzłów limfatycznych obserwowano u 3 dzieci w wieku 1—2 lat (tab. 1). Zmiany były jednostronne we wszystkich przypadkach i rozplywne — w dwóch. We wszystkich przypadkach wykonano wycięcie zajętych węzłów chłonnych i w jednym przypadku wycięcie migdałków. Równocześnie stosowano chemioterapię (SM 28—30 g, INH 20—60 g, 15,5 g cykloseryny i 15 g pyrazinamidu). Wyleczenie uzyskano we wszystkich 3 przypadkach.

Tabela 2

Rodzaj choroby układu oddechowego i obecność jam

Choroba	<i>M. avium</i>		<i>M. intracellulare</i>	
	ogółem	jamy	ogółem	jamy
Włóknisto—jamista	6	6	9	9
Rozsiana	4	2	4	1
Naciekowa	5	5	10	8
Guzkowa	1	1	2	1
Węzłów chłonnych	0	0	3	0
Krzemico-gruźlica	6	6	5	5
Ogółem	22	20	33	24

U 7 chorych obserwowano rozsiane limfopochodne zakażenie, które w 4 przypadkach okazało się śmiertelne (tab. 1). Między innymi stwierdzono: 1) sarkoidozę płuc, węzłów wnekowych i nadobojczykowych u 25-letniego mężczyzny, 2) uogólnione limfogenne zakażenie u 2-letniej

dziewczynki, 3) uogólnione limfogenne zakażenie u 61-letniego mężczyzny, leczonego na *panmyelophthisis*, 4) sarkoidozę płuc i gruczołów chłonnych wnekowych i nadobojczykowych oraz zapalenie opon mózgowych u 54-letniego mężczyzny [12], 4) sarkoidozę płuc i węzłów wnekowych u 24-letniego mężczyzny, 6) histiocytozę X z licznymi ogniskami kostnymi u 11-letniej dziewczynki leczonej kortykosteroidami, i 7) zajęcie płuc i układu ruchowego u 40-letniego mężczyzny [1].

$\frac{1}{3}$ chorych zakażonych *M. avium* zatrudniona była w rolnictwie (hodowla zwierząt i służba weterynaryjna). Połowę szczepów *M. avium* i $\frac{1}{3}$ szczepów *M. intracellulare* pochodziło od pracowników ekspozowanych na pył — górników i hutników. Około 35% chorych, nie miało nigdy styczności z chorymi zwierzętami domowymi. Większość chorych było mieszkańcami wsi.

Tabela 3

Zatrudnienie chorych

Lokalizacja zakażenia	Rolnictwo		Górnictwo, hutnictwo		Inne	
	<i>M. intracellulare</i>		<i>M. intracellulare</i>		<i>M. intracellulare</i>	
	<i>M. avium</i>		<i>M. avium</i>		<i>M. avium</i>	
Narząd oddychania	8	12	12	12	2	9
Węzły chłonne szyjne	0	0	0	0	1	2
Zmiany uogólnione	1	1	1	1	1	2
Ogółem	9	13	13	13	4	13

Wyniki badań mikrobiologicznych i serotypowania. Większość szczepów wyhodowano w laboratoriach współpracujących stosując metody standardowe w Czechosłowacji (dekontaminacja kwasem solnym, pożywka płynna Suli i pożywka Loewensteina-Jensena). Z laboratorium stosującego metodę Petroffa zmodyfikowaną dla dekontaminacji i posiewów na pożywce Loewensteina-Jensena otrzymano 8 szczepów.

Szczepy badano przy pomocy całej baterii testów *in vitro* a następnie metodą bezpośredniej aglutynacji. Za prawdziwe *M. avium* uznano serotypy I i II a jako *M. intracellulare* serotypy III, IV, VII, Davis, Watson, Howel. Pozostałe szczepy wykazywały samoistną aglutynację lub nie były aglutynowane przez żadną surowicę (tab. 4). Połowa szczepów (50,9%), które dało się oznaczyć należały do prawdziwych *M. avium*. Wśród *M. intracellulare* przeważały serotypy Davis i IV. Spośród 13 szczepów, których serotypu nie udało się oznaczyć, 9 tworzyło ziarniste kolonie i aglutynowało samoistnie a 4 wcale nie aglutynowały.

Biorąc pod uwagę objawy i morfologię zmian chorobowych, schorzenia wywołane przez *M. avium* i *M. intracellulare* nie różnią się od kla-

Tabela 4

Lokalizacja zakażenia i serotypy izolowanych *M. avium* i *M. intracellulare*

Lokalizacja	Ogółem	<i>M. avium</i>				<i>M. intracellulare</i>				
		I+II	III	IV	VI	VII	Dav.	Wat.	How.	nieskla- syfikowane
Narządy oddechania	55	22	0	4	1	2	12	2	1	11
Węzły chłonne szyjne	3	1	1	0	0	0	1	0	0	0
Zmiany uogólnione	7	3	0	2	0	0	0	0	0	2
Ogółem	65	26	1	6	1	2	13	2	1	13
Odsetek zidentyfikowanych przypadków		50,0					50,0			

sycznej gruźlicy. Zmiany jamiste oraz rozsiane zmiany limfogenne mają zwykle przebieg chroniczny (rzadziej podostry) i są często śmiertelne. Jednak w niektórych przypadkach zmiany jamiste były niepostępujące i chorzy, mimo wydalania dużych ilości prątków, pozostawali w dobrym stanie ogólnym przez długi okres czasu [5, 10, 12].

U chorych na pylicę płuc było widoczne, że zmiany płucne sprzyjają osiedlaniu i rozmnażaniu się mykobakterii. W przypadkach z pylicą przebieg choroby był z reguły przewlekły i rokowania dobre [8, 10, 18]. Natomiast takie schorzenie jak choroby krwi, cukrzyca i inne obniżając odporność ustroju utrudniają zwalczanie zakażenia [9].

Gruźlica płuc wywołana przez *M. avium* i *M. intracellulare* charakteryzuje się swoistym obrazem epidemiologicznym. Fermy drobiu mogą stać się źródłem zarazków *M. avium*. Natomiast źródłem zakażenia *M. intracellulare* może być gleba i woda [15]. W przeciwieństwie do klasycznej gruźlicy, nie spostrzega się przenoszenia zakażenia mykobakteriami z człowieka chorego na zdrowego. Nawet chorzy wydalający masowo prątki nie zakażają innych osób [3, 10]. Natomiast możliwe jest zakażenie bezpośrednio od drobiu, zwłaszcza w gospodarstwach o niskim poziomie higieny. W przypadkach, w których nie można wykazać zakażenia bezpośredniego, może wchodzić w rachubę zakażenie pośrednie przez spożycie zakażonych jajek, mięsa i innych produktów pochodzenia zwierzęcego [8, 12, 15].

Metody mikrobiologiczne pozwalają odróżnić *M. avium* i *M. intracellulare* od innych kwasoopornych, chorobotwórczych gatunków mykobakterii. W pierwotnych hodowlach przede wszystkim należy zwrócić uwagę na „niezwykłe” cechy wzrostu na pożywkach, „pierwotną” leko-

oporność na klasyczne leki przeciwgruźlicze, wzrost w wyższych temperaturach i ujemny wynik testu na redukcję azotanów.

Taksonomiczny stosunek *M. intracellulare* do *M. avium* nie jest jeszcze rozstrzygnięty. Według większości autorów gatunki te oraz *M. xenopei* stanowią jedną grupę wyodrębnioną z III grupy Runyona [2, 4, 8, 15]. Odróżnienia *M. avium* od *M. intracellulare* dokonuje się drogą bezpośredniej aglutynacji. Serotypy są stałe, w przeciwieństwie do zmienności innych cech i chorobotwórczości dla zwierząt doświadczalnych. Serotypowanie jednak nie jest możliwe w przypadku szczepów tworzących ziarniste kolonie i dających niestałe zawiesiny (w naszym materiale 14% wszystkich szczepów). Prawdopodobnie są to inne morfotypy, które można by odróżnić na podstawie analizy lipidów, immunofluorescencji itp. [4, 14].

Geograficzne rozmieszczenie *M. avium* i *M. intracellulare* odpowiada występowaniu endemicznemu. *M. intracellulare* występuje przeważnie w Ameryce Północnej i Australii, gdzie powoduje ok. 10% przypadków gruźlicy [3, 5, 16]. W krajach europejskich *M. intracellulare* występuje rzadko, natomiast *M. avium* — często [2, 3, 6, 15]. W Czechosłowacji częściej stwierdza się *M. avium* niż *M. intracellulare* ale ostatnio daje się zauważyć spadek częstości występowania *M. avium* [13].

Nie ulega wątpliwości, że *M. avium* może być chorobotwórcze dla ludzi, dlatego też należałoby przede wszystkim zlikwidować gruźlicę kur. Natomiast zakażenia *M. intracellulare* prawdopodobnie będą nadal występować sporadycznie z ludzi.

LITERATURA

1. Altmann V. Kubin M., Jendruková: Stud. Pneumonol. Phtis. Cechoslov. 1972, 32, 177—183
2. Anz W., Meissner G.: Prax. Pneumol. 1969, 23, 221—230
3. Edwards F. G. B.: Tubercle 1970, 51, 285—295
4. Engback H. C., Bergmann B., Baess I., Weis Bentzon M.: Acta Path. et Microbiol. Scandinav. 1968, 72, 277—312
5. Fischer D. A., Lester W., Schaefer W. B.: Amer. Rev. Resp. Dis 1969, 98, 29—34
6. Gasi A., Kozamernik M.: Zdravstveni vestnik. 1966, 35, 16—18
7. Gasi A., Kumelj M., Kozamernik M.: Tuberkuloza 1967, 19, 526—528
8. Gernez-Rieux Ch., Tacquet A., Davulder B., Debruyne J.: XVI^e Congrès National de la Tuberculose, Bordeaux. Avril 1970,— Masson Cie, Paris 1970
9. Cudemand M., Bauters F., Leduc M., Tacquet A., Devulder B., Debruyne J.: Rev. Tuberc. et Pneumol. 1970, 34, 225—246
10. Krebs A.: Zschr. Tuberk 1967, 127, 133—140
11. Kubin M., Miková Z.: Tuberkuloza (Beograd) 1971, 23, 193—201
12. Kubin M., Kruml J., Horák Z., Lukavský J., Vaněk Č.: Amer. Rev. Resp. Dis. 1966, 94, 20—39
13. Kubin M., Matušková E.: Bull. Wld. Hlth. Org. 1968, 39, 657—662
14. Marks J., Jenkis P. A., Schaefer W. B.: Tubercle. Lond. 1969, 50, 394—395
15. Meissner G.: Rev. Tuberc. et Pneumol. 1970, 34, 5—16

16. Schaefer W. B.: Amer. Rev. Resp. Dis. 1967, 96, 115—118
17. Schaefer W. B.: Amer. Rev. Resp. Dis. 1968, 97, 18—23
18. Tacquet A., Devulder B., Tison F.: Zschr. Tuberk. 1967, 127, 93—99

M. Kubin, Z. Mikova

AVIAN AND ATYPICAL MYCOBACTERIA INFECTIONS IN MEN

Summary

The paper describes 65 cases of diseases caused by *M. avium* and *M. intracellulare* recorded in Czech Socialist Republic in 1955—1970.

55 strains were proved in diseases of the respiratory organs in which a preponderance of elderly males (average age 60,7 years) was observed. The cavitary cases ran a prolonged course refractory to antituberculosis treatment: 38% of patients died; in five individuals sputum conversion was achieved; in three resection of the lung tissue was performed, in two cases long-term effect was favourable.

Cervical lymphadenitis was observed in 3 children (average age 1,7 years), all cured by surgical treatment and simultaneous chemotherapy.

Generalized lymphogenic disease was recorded in 7 individuals, in four terminated fatally.

Occupational exposure was registered in one third of patients infected by *M. avium* 26 of 61 (42%) patients suffering from pulmonary and generalized diseases were exposed to dusty environment at mining or metallurgy.

The strains under study were identified by these tests *in vitro*: growth pattern in/on liquid and solid media; growth at 42°C; superficial growth in semi — solid agar; resistance to INH, PAS and STM; positive catalase, thermostabile; negative nitrate test; negative tween hydrolysis; negative arylsulphatase; negative galactosidase; positive nicotin — and pyrazinamidase.

Among 65 strains under study 52 were typifiable by Schaefer's direct agglutination 26 strains (50,9%) were identified as *M. avium* (serotype I and II) remaining 26 strains matched 7 serotypes of *M. intracellulare*, serotype Davis being the most common among them.

The speedy eradication of the tuberculosis in poultry is emphasized in order to eliminate its transmission to human population. It is believed that infections due to opportunist *M. intracellulare* might continue to occur in humans in future.