Netuberkulózní mykobakteriální krční lymfadenitida v dětském věku

MUDr. Lukáš Školoudík, Ph.D.¹, prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.¹, MUDr. Lenka Ryšková, Ph.D.², MUDr. Jana Dědková³, doc. MUDr. Jan Laco, Ph.D.⁴, MUDr. Hubert Vaníček, Ph.D.⁵

¹Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN Hradec Králové, LF UK Hradec Králové

²Ústav klinické mikrobiologie, FN Hradec Králové, LF UK Hradec Králové

³Radiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

⁴Fingerlandův ústav patologie, FN Hradec Králové, LK UK Hradec Králové

⁵Dětská klinika, FN Hradec Králové, LF UK Hradec Králové

Postižení krčních uzlin netuberkulózní mykobakterií je v České republice stále vzácné onemocnění, ale jeho incidence v posledních letech prudce stoupá. Nárůst počtu nemocných dětí jsme zaznamenali po ukončení plošné kalmetizace. Onemocnění se liší od nespecifických bakteriálních zánětů jak v diagnostickém, tak i terapeutickém postupu. Cílem sdělení je seznámit širší lékařskou veřejnost s tímto onemocněním a shrnout hlavní pravidla v diagnostice a léčbě.

Klíčová slova: netuberkulózní mykobakteriáza, krční uzliny, lymfadenitida.

Nontuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis in childhood

Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis is still a rare infection in Czech Republic but the incidence has increased over the last decade. The increase in number of disease was observed after the end of calmetisation. The disease differs from non-specific bacterial infection in diagnostic as well as therapeutic procedures. The aim of the paper is to familiarized pediatricians with the disease and summarized guidelines for diagnosis and treatment.

Key words: nontuberculous mycobacteriosis, neck lymph nodes, lymphadenitis.

Úvod

Netuberkulózní mykobakteriáza (NTM) je onemocnění způsobené netuberkulózními typy mykobakterií. Dříve byly tyto mikroby nazývané atypickými mykobakteriemi, dnes se upřednostňuje označení netuberkulózní. NTM se vyskytuje ve 4 formách: mykobakteriáza lymfatických uzlin, mykobakteriáza kůže a měkkých tkání, diseminovaná mykobakteriáza imunokompromitovaných pacientů a plicní mykobakteriáza.

NTM lymfatických uzlin je onemocnění obvykle dětského věku, nejčastěji jsou postiženy děti ve věku 1 až 5 let. Onemocnění postihuje běžně imunokompetentní děti, není vázáno na imunitní

deficit (1). Do roku 2010 byla v České republice NTM lymfatických uzlin velmi vzácným onemocněním, které bylo prezentováno jen v kazuistických sděleních. Po roce 2010, kdy byla ukončena plošná kalmetizace, došlo k prudkému vzestupu incidence onemocnění. Nicméně růst incidence onemocnění v posledních dvou dekadách je udáván celosvětově, nyní se pohybuje v Evropě kolem 0,8 na 100 000 dětí ročně (2, 3, 4). V roce 2017 bylo v ČR hlášeno 15 nových případů onemocnění.

Původce

Příčinou onemocnění jsou netuberkulózní mykobakteria. Mykobakteria jsou ubikvitární mikroorganismy nacházející se všude ve vnějším

prostředí, především v půdě, vodě, na rostlinách a u některých druhů zvířat. V minulosti se za hlavní zdroj infekce považovali infikovaní ptáci. Nejčastěji se vyskytující aviární typ byl dokonce označován jako „ptačí tuberkulóza“. V anamnéze dětí s NTM je často udáván kontakt se slepicemi (6). Novější studie však vztah mezi ptáky a humánní infekcí neprokázaly (4). Dnes je zdroj infekce označován jako environmentální. K infekci dochází pravděpodobně požitím kontaminované vody či potravy cestou slizničních lézí v dutině ústní. Rizikovou skupinou jsou děti v období prořezávání dentice. Po průniku mykobakterií do lymfatického řečiště dojde ke zduření spádových lymfatických uzlin se zánětlivou reakcí v okolních

měkkých tkáních. Interhumánní přenos uzlinové formy mykobakterií nebyl prokázán.

Celosvětově je 80 – 90 % kultivačně prokázaných případů netuberkulózních lymfadenitid způsobeno druhem *M. avium*, které zhruba před třiceti lety nahradilo pozici *M. scrofulaceum* (4–6). Dalšími etiologickými agens jsou *M. haemophilum*, *M. malmoensae* (oba druhy prokázány především v Evropě v severovýchodních státech a Velké Británii), *M. scrofulaceum* (zůstává druhým nejčastějším vyvolávajícím agens v USA a Austrálii). V ojedinělých případech byla izolována i jiná mykobakterie, např. *M. genavensae*, *M. kansasii*, *M. simiae*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*.

Klinický obraz

První fáze onemocnění probíhá pod obrazem běžné infekce horních cest dýchacích, často může být i zcela asymptomatická. Po průniku infekce do spádových lymfatických uzlin dochází k narůstajícímu zduření postižených uzlin. V uzlinách dochází ke granulomatóznímu zánětu, příležitostně nekrotizujícímu, který se šíří do okolních měkkých tkání, podkoží a kůže. Nejčastěji jsou postiženy uzliny submandibulární, submentální, parotické, jugulodigastrické, méně často uzliny v laterálním krčním trigonu (6). Lymfatické uzliny jsou nebolestivé a jejich velikost postupně narůstá. Obvykle je onemocnění diagnostikováno při velikosti uzlin 2 – 3 cm, vzácněji se setkáváme s pakem uzlin o průměru až 6 cm. V časně fázi onemocnění je často lymfadenitida považována za reaktivní při infekci horních cest dýchacích. Postižení lymfatických uzlin je však obvykle jednostranné, většinou jen v jednom nebo několika málo regióch, tím se liší od běžné reaktivní lymfadenitidy. Pro málo nápadné symptomy bývá onemocnění diagnostikováno obvykle s odstupem delším než 1 měsíc. V literatuře je uváděna průměrná doba 12 týdnů od prvních projevů onemocnění do začátku léčby (6).

Typickým příznakem upozorňujícím na specifický proces v lymfatických uzlinách je fixace uzlin ke kůži a změna vaskularizace kůže. Kůže nad uzlinami se stává lividní, ztenčuje se na pergamenově tenkou vrstvu a následně se vytvoří kožní píštěl (obr. 1).

Rozdělení onemocnění do 4 klinických stadií dle postižení lymfatických uzlin a kůže ukazuje tab. 1 (6).

Obr. 1. Netuberkulózní mykobakteriální krční lymfadenitida v parotické a submandibulární oblasti vlevo; A – předoperační nález, označen rozsah kožního řezu, B – peroperační nález po exstirpaci postižené tkáně, vizualizován průběh n. facialis (šipka)

Diagnóza

Diagnóza se opírá o klinické vyšetření, zobrazovací vyšetření, histologické a mikrobiologické vyšetření.

Klinické vyšetření

Klinické vyšetření se neliší od běžného vyšetřovacího postupu dítěte s krční lymfadenopatií. Typickým nálezem je nebolestivá krční lymfadenitida trvající obvykle týdny až měsíce, bez příznaků akutního zánětu (febrilie, bolestivost, elevace zánětlivých markerů). Postižené bývají obvykle uzliny jednostranně, většinou jen v jedné krční oblasti (obr. 1, 2). Typickým příznakem specifického procesu je infiltrace podkožní tkáně, fixace uzlin ke kůži, v pozdějším stadiu pak tvorba kožních píštěl.

Zobrazovací vyšetření

V případě zduření krčních uzlin je u dětí zobrazovací metodou první volby ultrazvukové vyšetření (UZ). UZ je metodou efektivní, snadno dostupnou, bez ionizační zátěže pro pacienta. Typickým nálezem jsou zvětšené lymfatické uzliny, neostře ohraničené, často s centrální hypoechogenitou odpovídající nekrotické tkáni či zahuštěné tekutině. V okolních měkkých tkáních je zánětlivá infiltrace postupující směrem do podkožní tukové tkáně a ke kůži.

Před plánovaným chirurgickým výkonem je obvykle indikováno vyšetření magnetickou rezonancí nebo počítačovou tomografií (obr. 3). Obě metody umožňují komplexní zobrazení krčních struktur s vysokým rozlišením měkkých tkání. MR nezatíží dítě ionizujícím zářením, lépe zobrazí postižení měkkých tkání, je však časově náročnější a méně dostupné. Výhodou CT vyšetření je rychlost a dostupnost, která umožní vyšetření bez celkové anestezie i u menších předškolních dětí, lépe zobrazí vztah ke kostěným strukturám (např. k dolní

Tab. 1. Klasifikace NTM krčních uzlin (Georgetown staging system)

Stadium I	uzliny nebolestivé, fixované ke kůži, zvýšená vaskularizace kůže
Stadium II	kolikvace uzlin
Stadium III	kůže nad uzlinami lividní, tenká až pergamenová, s odleskem
Stadium IV	kožní píštěl

čelisti). Charakteristickým nálezem je infiltrace širokého lemu tukové tkáně v okolí postižených uzlin, šíření zánětu či vytvoření píštěle směrem do podkoží nebo kůže (obr. 1, 2).

RTG plic je indikováno v rámci diferenciální diagnostiky k vyloučení tuberkulózy.

Histologické vyšetření

Mikroskopické změny v lymfatických uzlinách jsou u atypické mykobakteriální infekce dosti variabilní a závislé mj. na stavu imunitního systému. Histologický nález může v některých případech věrně připomínat tuberkulózu, většinou jsou však morfologické změny odlišné. V lymfatických uzlinách dochází ke kombinaci granulomatózního a hnisavého zánětu. Granulomy sestávají z modifikovaných makrofágů, tj. epitelioidních a obrovských mnohojaderných buněk. Dochází zde k nekróze, která nemusí být kaseózní (obr. 4). Hnisavý zánět se projevuje přítomností neutrofilních granulocytů a je pokládán za součást zánětlivé odpovědi, nejedná se tedy o známku sekundární infekce. U imunosuprimovaných nemocných často nedochází k tvorbě epitelioidních granulomů vůbec a postižení lymfatických uzlin se projeví „pouze“ akumulací pěnitých makrofágů v sinusech uzliny. V cytoplazmě makrofágů se v některých případech podaří prokázat přítomnost mykobakterií např. barvením dle Ziehl-Neelsena, obvykle však v malém množství.

Obr. 2. Netuberkulózní mykobakteriální submandibulární oblasti vlevo; A – předoperační nálezní stav po incizi kolikvované uzliny s perzistencí infekce, B – pooperační nálezní stav, kompletní exstirpace postižených tkání, C – postižení lymfatické uzliny s okolní měkkou tkání

Mikrobiologické vyšetření

Pro průkaz mykobakteriální infekce je klíčové mikrobiologické vyšetření. K vyšetření je důležité odeslat přímo postiženou tkáň (bez transportního nebo konzervačního media). Použití výtěru (zásadně bez transportní půdy) je méně výtěžné, tudíž méně vhodné. Po odběru je důležité materiál transportovat do laboratoře co nejrychleji, nejlépe do 1–2 hodin.

Mikrobiologické vyšetření se provádí mikroskopii v barvení dle Ziehl-Neelsena, kultivací na speciálních půdách a vyšetřením DNA mykobakterií polymerázovou řetězovou reakcí (PCR). Mikroskopické vyšetření je rychlé, levné, jednoduché, umožňuje detekovat mykobakterie ve formě acidorezistentních tyčinek, ale neodliší jednotlivé druhy mykobakterií a pro pozitivitu je nutná jejich přítomnost v množství řádově 10^5 bacilů/ml vzorku.

Kultivační vyšetření pro průkaz mykobakterií je náročné především časově, trvá minimálně 6 týdnů. Provádí se naočkováním pevných vaječných půd (Löwenstein-Jensenova, Ogawova) a tekuté kultivační půdy s Middlebrookovým médiem. Půdy jsou inkubovány při teplotě 35–37 °C po dobu minimálně 6 týdnů. Senzitivita kultivačního vyšetření se pohybuje v závislosti na koncentraci mykobakterií ve vzorku kolem 50–80 %.

Molekulárně biologické metody mají velký význam při průkazu DNA mykobakterií přímo ve vzorku materiálu. Jde o relativně rychlé vyšetření, výsledek je obvykle dostupný do 1–4 dnů, senzitivita PCR vyšetření se uvádí v rozmezí 70–90 % v závislosti na kvalitě vzorku. Při PCR se mohou prokazovat specifické sekvence nukleových kyselin rodu *Mycobacterium* se současným vyloučením přítomnosti DNA mykobakterií TBC komplexu (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*) nebo se mohou prokazovat cíleně specifickou reakcí

Obr. 3. Magnetická rezonance, šipka ukazuje oblast postižení krčních uzlin netuberkulózní mykobakterií; A – T1 vážení v axiální rovině, B – T1 vážení v koronární rovině

konkrétní agens, např. cílené vyšetření pro průkaz *M. avium*.

Kožní test

Intradermální podání netuberkulózního mykobakteriálního antigenu není v ČR dostupné. Falešně pozitivní bývá u části pacientů (45–70 %) tuberkulinový kožní test (Mendel-Mantoux).

Terapie

Metodou 1. volby v terapii NTM krčních uzlin je chirurgická léčba podpořena ATB terapií.

Chirurgická léčba

Základní léčbou je kompletní exstirpace postižených tkání. Proto je také NTM krčních uzlin nazývána „chirurgickým onemocněním“. Vyléčení onemocnění po kompletní chirurgické exstirpaci postižených tkání je nad 90 % (6–8). Riziko rekurence se udává ve 2–8 %.

Vzhledem ke lokalizaci postižených uzlin je chirurgická exstirpace zatížena rizikem iatrogenního poškození funkce lícního nervu (1, 9, 10). U parotických uzlin je ohroženo celé větvení n. VII, u submandibulární lymfadenitidy především r. marginalis n. VII. Proto byly do léčby NTM zaváděny i alternativní chirurgické postupy, kam řadíme

debulking s kyretáží postižených tkání nebo incizi s drenáží kolikvované uzliny. Žádný z alternativních postupů nedosahuje úspěšnosti kompletní exstirpace. V případě incize s drenáží je uváděno až 90% riziko vzniku pooperační píštěle a perzistence onemocnění vyžadující další léčbu (11).

Antibiotická léčba

ATB terapie bez chirurgické léčby je indikována výjimečně, a to pouze v počáteční fázi onemocnění (stadium I). Obvykle ATB terapie doplňuje chirurgickou léčbu. V laboratorních studiích vychází nejlépe citlivost na následující chemoterapeutika: isoniazid, rifampicin, ethambutol, naopak častá rezistence bývá u streptomycinu, kanamycinu a ethionamidu (12). V klinické praxi se však laboratorní vyšetření citlivosti na antituberkulotika nedoporučuje. Vyšetření je časově náročné, navíc často „in vitro“ citlivost neodpovídá citlivosti „in vivo“. V případě *M. avium* se doporučuje testovat pouze klaritromycin. Proto se antibiotická terapie nasazuje empiricky. Většina studií doporučuje jako základní lék makrolid, obvykle klaritromycin v dávce 7,5 mg/kg 2x denně. Pro zvýšené riziko vzniku rezistence při monoterapii makrolidem se doporučuje kombinovat jej s rifamycinem (rifampicin, rifabutin), při

terapii kombinací antibiotik se popisuje i méně rekurencí (6, 7, 13, 14, 15). V případě recidivujícího zánětu či nedostatečné reakce na výše uvedenou dvojkombinaci se přidává do trojkombinace aminoglykosid (amikacin). Délka léčby se řídí klinickým stavem. ATB se podávají do úplného zhojení zánětu, někteří autoři doporučují délku ATB terapie minimálně 2 měsíce (14, 16).

Poučení pro praxi

Netuberkulózní mykobakteriáza krčních uzlin se liší od nespecifických abscedujících lymfadenitid v diagnostice i léčbě.

Na specifický proces musíme myslet v případě déletrvající lymfadenitidy bez příznaků akutního zánětu (febrilie, bolestivost, elevace zánětlivých markerů). Typickým příznakem specifického procesu je infiltrace podkožní tkáně, fixace uzliny ke kůži, v pozdějším stadiu pak tvorba kožních píštělí.

Pro správnou diagnózu je klíčové mikrobiologické vyšetření – kultivace a PCR. Při podezření na NTM doporučujeme vždy kombinaci obou vyšetření. K mikrobiologickému vyšetření je důležité odeslat přímo postiženou tkáň (exstirpovanou uzlinu, tkáň z biopsie tenkou jehlou, event. hnis) v minimálním množství 2–5 ml tekutiny nebo 2–5 cm³ tkáně ve sterilní zkumavce, pevnou tkáň je možné vložit do fyziologického roztoku (gázové komprese zvlhčené fyziologickým roztokem). Materiál nikdy nedávejte do transportního nebo konzervačního média (formol). Odběr ve formě výtěrů není optimální, protože tak získáme jen limitované množství materiálu. Výtěry tedy používáme jen tam, kde není možné získat tkáň nebo tekutý materiál (jeden odběr představují 3 výtěrky). Po odběru je nutné materiál transportovat do laboratoře co nejdříve, nejlépe do 1–2 hodin. Pokud to nelze, je možné ho uchovat 24 hodin v lednici.

Obr. 4. Lymfatická uzlina s nekrotizujícím granulomem (hematoxylin-eozin, původní zvětšení 100×)

V případě chirurgického výkonu by mělo být samozřejmostí histologické vyšetření lymfatické uzliny, které prokáže granulomatózní zánět, obvykle s nekrózou, která nemusí být kaseózní. Pokud se před histologickým vyšetřením na mykobakteriázu nemyslelo a nativní materiál k mikrobiologickému vyšetření nebyl odeslán, lze se pokusit provést vyšetření z tkáňových řezů zhotovených z parafinového bločku tkáně fixované formalinem. Vzhledem ke předchozímu zpracování tkáně klasickou histologickou technikou spojenou s určitým stupněm poškození DNA je však citlivost uvedené metodiky v porovnání s vyšetřením nativního materiálu výrazně nižší.

V rámci diferenciální diagnostiky vždy musíme vyloučit tuberkulózu. Standardně je doporučeno RTG vyšetření plic, obvykle se doplňuje tuberkulinový kožní test (Mendel-Mantoux), event. vyšetření quantiferonu. Histologické odlišení netuberkulózní mykobakteriázy od tuberkulózy není spolehlivé, definitivní správnou diagnózu potvrdí mikrobiologické vyšetření.

Léčba NTM krčních uzlin je odlišná od terapie nespecifické lymfadenitidy. Zatímco u bakteriální abscedující lymfadenitidy je metodou první volby incize a drenáž abscesu, u mykobakteriázy incize není doporučena, protože vede k tvorbě kožních píštělí s perzistencí infekce. Léčba NTM je založena na kompletní exstirpaci postižených tkání, obvykle v kombinaci s ATB terapií. Před operačním výkonem doporučujeme ATB terapii makrolidy, která pokračuje i pooperačně do kompletního zhojení zánětu. V případě rekurence se přidává dvoj- či trojkombinace ATB (makrolid, rifamycin, aminoglykosid). Zatímco u nespecifických abscedujících lymfadenitid se ATB terapie řídí testovanou citlivostí na ATB, u NTM volíme terapii empiricky („in vitro“ citlivost se pro její malý význam obvykle nevyšetřuje). Léčba je dlouhodobá, podává se týdně až měsíce do úplného zhojení infekce.

Podpořeno projekty PROGRES Q40/11 a BBMRI-CZ: Sít biobank - univerzální platforma k výzkumu etiopatogeneze chorob, reg. č.: EF16 013/0001674.

LITERATURA

1. Harley EH. Atypical tuberculosis (nontuberculous mycobacterium) of the parotid region in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Sep; 119(3): 294.
2. Saggese D, Compadretti GC, Burnelli R. Nontuberculous Mycobacterial Adenitis in Children: Diagnostic and Therapeutic Management. *AM J Otolaryngol* 2003; 24, 79–84.
3. Donohue MJ. Increasing nontuberculous mycobacteria reporting rates and species diversity identified in clinical laboratory reports. *BMC Infect. Dis.* 2018, 10; 18(1): 163.
4. Bruijnesteijn van Coppenraet LE, de Haas PE, Lindeboom JA, Kuijper EJ, van Soelingen D. Lymphadenitis in children is caused by *Mycobacterium avium* hominissuis and not rela-

- ted to 'bird tuberculosis'. *Eur J Clin Microbiol Infect, Dis.* 2008 Apr; 27(4): 293–299.
5. Garcia-Marcos PW, Plaza-Fornieles M, Menasalvas-Ruiz A, Ruiz-Pruneda R, Paredes-Reyes P, Miguelez SA. Risk factors of non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children: a case-control study. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(5): 607–613.
6. Penn R, Steehler MK, Sokohl A, Harley EH. Nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis—a review and proposed classification system. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011 Dec; 75(12): 1599–1603.
7. Deichmueller CM, Emmanouil K, Welkoborsky HJ. Atypical mycobacteriosis in children: a diagnostic and therapeutic

- challenge. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 272(9): 2425–2431.
8. Wei JL, Bond J, Sykes KJ, Selvarangan R, Jackson MA. Treatment outcomes for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis in children based on the type of surgical intervention. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138(5): 566–571.
9. Gonzalez CD, Petersen MG, Miller M, Park AH, Wilson KF. Complex nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis: What is the optimal approach? *Laryngoscope.* 2016; 126(7): 1677–1680.
10. Harris RL, Modayil P, Adam J, Sharland M, Heath P, Planche T, Daya H. Cervicofacial nontuberculous mycobacterium

lymphadenitis in children: is surgery always necessary? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73(9): 1297–1301.

11. Iversen RH, Illum P. Cervicofacial nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Dan Med J.* 2012 Jan; 59(1): A4349.

12. Parvandar K, Mayahi M, Mosavari N, Pajoohi RA. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium Avium* subsp. *Avium* isolates from naturally infected domestic pigeons to avian tu-

berculosis. *Int J Mycobacteriol.* 2016 Dec; 5 Suppl 1: 217–218.

13. Shah MB, Haddad J Jr. Nontuberculous mycobacteria-induced parotid lymphadenitis successfully limited with clarithromycin and rifabutin. *Laryngoscope.* 2004; 114(8): 1435–1437.

14. Lindeboom JA, Kuijper EJ, Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom R, Prins JM. Surgical excision versus antibiotic treatment for nontuberculous mycobacterial cervicofa-

cial lymphadenitis in children: a multicenter, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2007 Apr 15; 44(8): 1057–1064.

15. Školoudík L, Ryšková L, Hornychová H., Laco J.: Netuberkulózní mykobakteriíza krčních uzlin. *Vox Paediatricae.* 2017; 17(1): 28–30.

16. Luong A, McClay JE, Jafri HS, Brown O. Antibiotic therapy for nontuberculous mycobacterial cervicofacial lymphadenitis. *Laryngoscope.* 2005; 115(10): 1746–1751.