



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

IMSP INSTITUTUL DE PNEUMOLOGIE „CHIRIL DRAGANIUC”

Infecțiile cu micobacterii nontuberculoase

GHID PRACTIC

Chișinău, 2025

**Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de experți al Ministerului Sănătății
din 30.09.2025, proces verbal nr. 3
Aprobat prin Ordinul MS al RM nr. 1075 din 26.11.2025 cu privire la aprobarea
Ghidului practic „Infecțiile cu micobacterii nontuberculoase”**

CUPRINS

Abrevieri	3
Sumarul recomandărilor	4
Prefață	7
Partea introductivă	8
Exemple de diagnostic clinic	8
Codul bolii (CIM 10)	8
Utilizatorii ghidului	8
Obiectivele ghidului	8
Elaborat: 2025	8
Revizuire: 2030	8
Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea ghidului	9
Recenzenți	9
Structurile care au examinat, avizat și aprobat ghidul	9
Definițiile folosite în document	10
Date generale	11
Managementul pacientului cu infecții MNT	17
Diagnosticul	21
Tratamentul	39
Monitorizarea și evaluarea rezultatelor tratamentului	61
Prevenirea și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale și igienei	70
Bibliografie	72

ABREVIERI

AMP	Asistența medicală primară
AS	Specii adiționale (<i>additional species</i>)
BAAR	Bacili acido-alcoolo-rezistenți
BPOC	Bronhopneumopatie obstructivă cronică
BP-MNT	Boală pulmonară micobacteriană nontuberculoasă
CM	Micobacterii comune (<i>common mycobacteria</i>)
CMI	Concentrație minimă inhibitoare
CT	Tomografie computerizată
DOT	Tratament sub directă observare
ECG	Electrocardiogramă
FC	Fibroză chistică
FP	Medic(i) ftiziopneumolog(i)
GS	Geloză-sânge
HIV	Virusul imunodeficienței umane (<i>human immunodeficiency virus</i>)
CT	Tomografie computerizată (<i>preferabil la aparatul spiralat 128/256 Slices</i>)
IMC	Indicele masei corporale
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
i/m	Intramuscular
i/v	Intravenos
LJ	Mediu de cultură Löwenstein–Jensen
MAC	Complexul <i>Mycobacterium avium</i>
MAB	<i>Mycobacterium abscessus</i> subspecia <i>abscessus</i>
MAI	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
MF	Medic de familie
MGIT/BACTEC	Medii de cultură lichide (<i>mycobacteria growth indicator tube</i>)
MNT	Micobacterii nontuberculoase
MTBc	Complexul <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>)
NALC	N-acetil-L-cisteină
RGM	Micobacterii cu creștere rapidă (<i>Rapidly growing mycobacteria: M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum</i>)
RMN	Rezonanță Magnetică Nucleară
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
SIME TB	Sistem informațional de monitorizare și evaluare a tuberculozei
TARV	Tratament antiretroviral
TB	Tuberculoza
TSM	Testul de sensibilitate la medicamente
TDM	Monitorizarea terapeutică a medicamentelor (<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>)
TB MDR	Tuberculoza multidrogrezistentă
WGS	Secvențierea întreg-ului genom (<i>whole-genome sequencing</i>)
VST	Tratament video-asistat

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de micobacterii nontuberculoase (MNT)

- Pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru boală pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase (MNT) se recomandă inițierea tratamentului, cu prioritate față de așteptarea vigilentă, în special în prezența frotiurilor de spută pozitive pentru bacili acido-rezistenți și/sau a bolii pulmonare cavitare. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim terapeutic ghidat de sensibilitatea la macrolide și Amikacinum, în locul terapiei empirice. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă utilizarea unui regim terapeutic ghidat de sensibilitatea la Rifampicinum*, în locul terapiei empirice. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium xenopi*, nu există suficiente dovezi pentru a formula o recomandare în favoarea sau împotriva tratamentului bazat pe sensibilitate.
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium abscessus*, se recomandă utilizarea unui regim terapeutic ghidat de sensibilitatea la macrolide și Amikacinum, în locul terapiei empirice. Pentru macrolide, se recomandă incubarea de 14 zile și/sau secvențierea genei *erm* pentru evaluarea rezistenței inductibile potențiale la macrolide. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții selectați cu boală pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase (MNT), se recomandă rezecția chirurgicală ca adjuvant al terapiei medicale, după consultarea unui expert. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de complexul *Mycobacterium avium* (MAC)

- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim cu trei medicamente care să includă o macrolidă, în locul unui regim cu trei medicamente fără macrolidă. (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim pe bază de Azithromycinum, mai degrabă decât a unui regim pe bază de Clarithromycinum. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), cavitare, bronșiectatică avansată/severă sau rezistentă la macrolide, se recomandă includerea Amikacinum sau Streptomycinum* parenterale în tratamentul inițial. (*Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), nou diagnosticată, se recomandă să nu fie utilizat Amikacinum (administrare parenterală), Amikacinum inhalatorium sau Amikacinum liposomalum* (ALIS) ca parte a regimului inițial. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), la care terapia bazată pe ghid a eșuat după cel puțin 6 luni, se recomandă adăugarea ALIS la regimul terapeutic, mai degrabă decât continuarea exclusivă a unui

regim standard pe cale perorală. (*Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor*).

- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim cu cel puțin trei medicamente (inclusiv o macrolidă și Ethambutolum), în locul unui regim cu doar două medicamente (macrolid și Ethambutolum). (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), nodulară/bronșiectatică noncavitară sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim pe bază de macrolide administrat de trei ori pe săptămână, mai degrabă decât unul administrat zilnic. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), cavitară sau nodulară/bronșiectatică severă/avansată sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim zilnic pe bază de macrolide, mai degrabă decât unul administrat de trei ori pe săptămână. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium* (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 12 luni după conversia culturii. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium kansasii*

- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă utilizarea unui regim cu Rifampicinum*, Ethambutolum și Isoniazidum* sau macrolidă. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, se recomandă ca nici Amikacinum parenterală, nici Streptomycinum* parenterală să nu fie utilizate în mod obișnuit. (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă utilizarea unui regim cu Rifampicinum*, Ethambutolum și Isoniazidum* sau macrolidă în locul unui regim cu fluorochinolone. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, rezistentă la Rifampicinum* sau cu intoleranță la unul dintre antibacteriene de primă linie, se recomandă utilizarea unei fluorochinolone (de exemplu, Moxifloxacinum) ca parte a unui regim de linia a doua. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, nodulară/bronșiectatică noncavitară, tratați cu un regim de Rifampicinum*, Ethambutolum și macrolide, se recomandă administrarea tratamentului fie zilnic, fie de trei ori pe săptămână. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, cavitară, tratați cu un regim pe bază de Rifampicinum*, Ethambutolum și macrolide, se recomandă administrarea tratamentului zilnic, mai degrabă decât de trei ori pe săptămână. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, tratați cu un regim de Isoniazidum*, Ethambutolum și Rifampicinum*, se recomandă administrarea

tratamentului zilnic, în locul tratamentului de trei ori pe săptămână. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium kansasii*, sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 12 luni. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium xenopi*

- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium xenopi*, se recomandă utilizarea unui regim de tratament cu mai multe medicamente care să includă Moxifloxacinum sau macrolide. (*Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium xenopi*, se recomandă un regim zilnic care să includă cel puțin trei medicamente: Rifampicinum*, Ethambutolum și fie o macrolidă, fie o fluorochinolonă (de exemplu, Moxifloxacinum). (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cavităară sau bronșiectatică avansată/severă cauzată de *Mycobacterium xenopi*, se recomandă adăugarea Amikacinum parenterale la regimul de tratament și consultarea unui expert. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium xenopi*, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 12 luni după conversia culturii. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium abscessus*

- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium abscessus*, cauzată de tulpini fără rezistență inductibilă sau mutațională, se recomandă un regim de tratament cu mai multe medicamente care să includă macrolide. (*Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium abscessus*, cauzată de tulpini cu rezistență la macrolide inductibilă sau mutațională, se recomandă un regim care conține macrolide utilizate pentru proprietățile lor imunomodulatoare, chiar dacă acestea nu sunt considerate medicamente active în regimul cu mai multe medicamente. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium abscessus*, se recomandă un regim cu mai multe medicamente care să includă cel puțin trei medicamente active, ghidate de sensibilitatea in vitro, în faza inițială a tratamentului. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).
- Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *Mycobacterium abscessus*, se recomandă utilizarea unui regim de tratament fie mai scurt, fie mai lung și consultarea unui specialist în tratamentul bolii. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

Rezecție chirurgicală

- Pentru pacienții selectați cu boală pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase (MNT), se recomandă rezecția chirurgicală ca adjuvant al terapiei medicale, după consultarea unui expert. (*Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor*).

PREFAȚĂ

Acest ghid practic a fost elaborat de grupul de lucru al Institutului de Pneumologie „Chiril Draganiuc” în baza recomandărilor Ghidului de practică clinică pentru tratamentul bolilor pulmonare micobacteriene nontuberculoase din 2020 elaborat de către Societatea Americană Toracică (ATS), Societatea Europeană de Respiriologie (ERS), Societatea Europeană de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase (ESCMID) și Societatea de Boli Infecțioase din America (IDSA); ghidul de management din 2017 al Societății Toracice Britanice; recomandărilor de consens privind managementul bolilor pulmonare micobacteriene nontuberculoase mai puțin frecvente și altor lucrări științifice relevante [1, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 16, 18].

Recomandările Ghidului de practică clinică pentru tratamentul bolilor pulmonare micobacteriene nontuberculoase au fost elaborate pe baza dovezilor care au fost evaluate folosind GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) și sunt rezumate mai jos. Gradul de evaluare, dezvoltare și evaluare a recomandărilor (GRADE) este un sistem de evaluare a calității dovezilor și puterii de recomandare. Această abordare este explicită, cuprinzătoare, transparentă și pragmatică. Puterea recomandărilor s-a bazat pe încrederea în estimările efectului, rezultatele studiate și importanța asociată pentru pacienți, consecințele dezirabile și nedorite ale tratamentului, costul tratamentului, implicațiile tratamentului asupra echității în sănătate, fezabilitatea tratament și acceptabilitatea tratamentului pentru părțile interesate importante. Recomandările au fost fie „puternice”, fie „condiționale” (Tabelul 1), iar așa cum a sugerat GRADE, expresia „recomandăm” a fost folosită pentru recomandări puternice și „sugerăm” pentru recomandările condiționate.

Tabelul 1

Interpretarea recomandărilor puternice și condiționate

	Recomandări	
	Puternice	Condiționate
Pacienții	Majoritatea persoanelor aflate în această situație ar alege cursul de acțiune recomandat, doar o minoritate optând pentru altă opțiune.	Majoritatea persoanelor aflate în această situație ar prefera cursul de acțiune sugerat, însă o proporție considerabilă ar putea opta pentru altă alegere.
Clinicienii	- Majoritatea pacienților trebuie să primească intervenția. - Respectarea recomandării conform ghidului practic poate fi utilizată ca indicator de calitate sau criteriu de performanță. - Instrumentele de suport decizional nu sunt, de regulă, necesare pentru a ghida pacienții în luarea unei decizii conforme cu valorile și preferințele lor.	- Se recunoaște că opțiuni diferite pot fi adecvate pentru pacienți diferiți. - Clinicianul trebuie să sprijine fiecare pacient să ia o decizie de management în concordanță cu valorile și preferințele proprii. - Instrumentele de suport decizional pot fi utile pentru facilitarea luării deciziilor informate.
Factorii de decizie	Recomandarea poate fi implementată ca politică în majoritatea contextelor.	Elaborarea politicilor necesită dezbateri ample și implicarea părților interesate relevante.

PARTEA INTRODUCATIVĂ

1. Exemple de diagnostic clinic:

Infecție cu micobacterii nontuberculoase, prin *Mycobacterium avium* complex, cu afectare pulmonară, forma nodulară, localizată în lobul superior drept, confirmată la ... (metoda, de ex. test PCR, metoda culturală, din sputa, lichidul LBA, etc).

Infecție cu micobacterii nontuberculoase, prin *Mycobacterium fortuitum*, cu afectare pleurală, pleurezie pe stângă, confirmată la ... (BACTEC MGIT din lichid pleural, etc).

Infecție cu micobacterii nontuberculoase, cu *Mycobacterium kansasii*, varianta diseminată, cu afectare plămâni, ganglionii limfatici mediastinali, confirmată la ... (cultură LJ din aspirat bronșic, histologic din biopsie ganglioni, etc).

2. Codurile bolii (CIM 10):

- **A31.0 – Infecția pulmonară cu micobacterii:** *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*
- **A31.1 – Infecția cutanată cu micobacterii:** Buruli ulcer, Infecția cauzată de *Mycobacterium marinum*, Infecția cauzată de *Mycobacterium ulcerans*
- **A31.2 – Boala diseminată cu complexul *Mycobacterium avium-intracellulare* (DMAC)**
- **A31.8 – Alte infecții cu micobacterii** (include infecții extrapulmonare care nu se încadrează la A31.0, A31.1 sau A31.2.
- **A31.9 – Infecția cu micobacterii, nespecificată** (pentru cazurile în care specia sau localizarea infecției nu este clar identificată).

3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie, asistenți medicali de familie);
- Prestatorii serviciilor de AMSA (medici ftiziopneumologi);
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiile de profil terapeutic ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici terapeuți); secțiile de pneumologie ale spitalelor municipale, raionale, republicane, departamentale; secțiile de ftiziopneumologie (medici ftiziopneumologi, medici microbiologi, infecționiști ș.a.)
- Centrele de sănătate publică.

4. Obiectivele ghidului:

- Creșterea gradului de conștientizare a profesioniștilor din domeniul sănătății despre importanța și prevalența infecțiilor cu micobacterii nontuberculoase;
- Oferă criterii și metode actualizate pentru diagnosticarea infecțiilor cu MNT, inclusiv utilizarea testelor microbiologice, imagistice și serologice, modalități de diferențiere a acestor infecții de alte boli pulmonare sau infecții;
- Descrie opțiunile terapeutice recomandate pentru diversele specii de micobacterii nontuberculoase, ținând cont de sensibilitățile antimicrobiene și caracteristicile pacientului;
- Oferă recomandări privind monitorizarea pacientului în timpul și după tratament, pentru a preveni recidivele și a gestiona posibilele complicații;
- Prevenirea transmiterii acestor infecții, mai ales în spitale și alte medii cu risc ridicat, subliniind importanța igienei și a măsurilor de control al infecțiilor.

Elaborat: 2025

Revizuire: 2030

Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea ghidului:

Prenume, nume	Funcția, instituția
<i>Serghei Pisarenco</i>	dr. hab. șt. med., Șef Laboratorul Boli nespecifice ale aparatului respirator, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Valentina Vilc</i>	șef Departamentului de coordonare a Programului Național de răspuns la tuberculoză, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Aliona David</i>	dr. șt. med., Șef Secția consultativă, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Nelly Ciobanu</i>	medic microbiolog, Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Nadejda Turcan</i>	medic microbiolog, Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Alexandru Codreanu</i>	medic microbiolog, Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei, IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”

Recenzenți:

<i>Constantin Iavorschi</i>	dr. hab. șt. med., prof. cercet., IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”
<i>Valeriu Crudu</i>	dr. șt. med., IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”

Ghidul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Consiliul Științific al IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”	<i>Elena Tudor</i> , dr. șt. med., conf. cercet., președinte
Comisia științifico-metodice de profil Medicină internă	<i>Livi Grib</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Iuliana Albu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	<i>Valentin Mustea</i> , director
Agenția Națională pentru Sănătate Publică	<i>Nicolae Jelamschi</i> , director
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte

Definițiile folosite în document

Micobacterii nontuberculoase (MNT) – Grup de micobacterii diferite de *Mycobacterium tuberculosis complex* și *Mycobacterium leprae*, care pot provoca infecții pulmonare, cutanate sau sistemice, mai ales la gazde susceptibile.

Boală pulmonară MNT – Infecție cronică a plămânilor cauzată de MNT, cu semne radiologice și microbiologice care indică afectarea parenchimului pulmonar, bronșiectazii sau cavități.

Boală cutanată MNT – Infecție localizată la nivelul pielii și țesuturilor moi, cauzată de specii cum sunt *M. marinum*, *M. ulcerans* sau altele.

Boală diseminată MNT – Infecție sistemică care implică mai multe organe sau sisteme, frecvent întâlnită la pacienți imunocompromiși, cum sunt cei cu SIDA sau transplant.

Conversia culturii - Trei culturi consecutive de spută micobacteriene negative, colectate pe o perioadă de cel puțin 3 luni. Data conversiei este considerată data primei culturi negative. La pacienții care nu pot expectora, o singură cultură micobacteriană negativă obținută prin lavaj bronșic ghidat CT indică conversia culturii.

Vindecarea microbiologică - Obținerea mai multor culturi consecutive negative pentru speciile cauzale din probele respiratorii, după conversia culturii și până la sfârșitul tratamentului antimicobacterian, fără apariția culturilor pozitive.

Vindecarea clinică - Îmbunătățirea simptomelor raportată de pacient și/sau obiectivă, menținută cel puțin până la sfârșitul tratamentului, în absența culturilor disponibile pentru a confirma conversia sau vindecarea microbiologică.

Recidivă - Două culturi micobacteriene pozitive după documentarea conversiei culturii. Genotiparea, atunci când este disponibilă, poate diferenția între recidivă și reinfecție.

Boală refractară - Lipsa conversiei culturii după 12 luni de tratament antimicobacterian.

Eșecul tratamentului - Reapariția culturilor pozitive multiple sau persistența culturilor pozitive cu speciile cauzatoare din probe respiratorii după ≥ 12 luni de tratament, în timp ce pacientul continuă terapia.

Reinfectare - Apariția a cel puțin două culturi pozitive cu o tulpină diferită a speciei cauzatoare sau cu o specie diferită, după inițierea episodului de tratament.

Deces - Deces din orice cauză în timpul tratamentului bolii pulmonare MNT.

Deces din cauza bolii pulmonare MNT - Decesul atribuit direct bolii pulmonare MNT, adică toate cauzele decesului care nu ar fi apărut dacă pacientul nu ar fi avut boala pulmonară MNT.

DATE GENERALE

Micobacteriile nontuberculoase (MNT) sunt organisme de mediu omniprezente, întâlnite frecvent în sol și apă, care pot provoca infecții la nivel pulmonar, sinusal, ganglionar, articular, al sistemului nervos central sau infecții diseminate. Acest grup include peste 190 de specii distincte de micobacterii, cu excepția Complexului *Mycobacterium tuberculosis* (inclusiv *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricatta*, *M. mungi*) și a agenților cauzatori ai leprei: *Mycobacterium leprae* și *Mycobacterium lepromatosis*.

Micobacteriile nontuberculoase sunt clasificate în două mari categorii: 1. Specii cu creștere lentă, cele mai frecvent implicate în infecții pulmonare fiind: Complexul *Mycobacterium avium* (*M. avium*, *M. intracellulare* și *M. chimaera*, *M. kansasii*, *M. malmoens*, *M. xenopi*); 2. Specii cu creștere rapidă, cele mai frecvent implicate fiind: *M. abscessus*, incluzând subspeciile *M. a. abscessus*, *M. a. massiliense* și *M. a. bolletii*; *M. chelonae*, *M. fortuitum*.

Distribuția speciilor de micobacterii nontuberculoase variază între țări, între regiuni din aceeași țară și în funcție de sursele de apă, iar potențialul lor patogen diferă. De exemplu, izolarea *M. malmoense* sau *M. abscessus* indică frecvent leziuni pulmonare inflamatorii, în timp ce *M. gordonae* este rareori patogenă și reprezintă adesea contaminarea probei sau colonizare tranzitorie.

Majoritatea micobacteriilor nontuberculoase nu sunt patogene pentru oameni. Transmiterea se realizează prin inhalare, ingestie sau penetrare percutanată. Transmiterea de la om la om este extrem de rară, documentată în principal la pacienții cu fibroză chistică infectați cu *M. abscessus*. Incidența infecțiilor cu micobacterii nontuberculoase este în creștere la nivel global, principalul agent fiind complexul *Mycobacterium avium* (*M. avium* și *M. intracellulare*). Infecțiile cutanate sunt determinate, în special, de *M. marinum*.

Prezentarea clinică depinde de specia implicată, calea de infectare, gradul de expunere și statutul imun al gazdei. Boala pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase poate include leziuni inflamatorii progresive la nivelul plămânilor.

Totuși, micobacteriile nontuberculoase pot rămâne și în mod tranzitoriu sau permanent în plămâni fără a provoca boală activă, reprezentând o colonizare asimptomatică și generând dificultăți în decizia de tratament.

Boala pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase poate fi clasificată în două tipuri principale: 1. Formă fibro-cavitară, frecvent confundată cu infecția sau malignitatea cu *M. tuberculosis*, întâlnită mai ales la fumători actuali sau foști și asociată adesea cu frotiuri microscopice pozitive; 2. Formă nodulară/bronșiectatică, frecvent întâlnită la femei fără boală pulmonară preexistentă, cu probe paucibacilare care pot genera incertitudine diagnostică.

Diferențele raporturilor de gen în boala pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase între țări reflectă proporțiile variate ale acestor două forme de boală. De exemplu, în SUA, unde predomină forma nodulară/bronșiectatică, predomină femeile, în timp ce în Europa, unde forma fibro-cavitară este mai frecventă, predomină bărbații.

Tratamentul infecțiilor cu micobacterii nontuberculoase este complex și depinde în mod esențial de specia implicată, de sensibilitatea la antibiotice și de tipul clinic al bolii.

Epidemiologie

În ultimele decenii, incidența infecțiilor cu micobacterii nontuberculoase (MNT) a crescut semnificativ la nivel global, în special în țările cu prevalență scăzută a tuberculozei. În prezent, peste 60 de specii de MNT sunt recunoscute ca agenți patogeni umani, cele mai frecvent implicate fiind complexul *Mycobacterium avium* (MAC), *M. kansasii* și *M. abscessus*.

Creșteri notabile ale prevalenței MNT au fost raportate în Australia, America de Nord, Europa și Asia. În Coreea de Sud, rata infecțiilor cu MNT a crescut de 5 ori între 2007 și 2016

(de la 6,7 la 39,6 cazuri la 100.000), iar în Japonia, incidența a depășit rata TB în 2014. În Queensland (Australia), cazurile de MNT s-au dublat în ultimul deceniu, izolarea acestora fiind de câteva ori mai frecventă decât a *M. tuberculosis*.

Factorii care pot contribui la creșterea cazurilor de MNT includ: îmbunătățirea metodelor de diagnostic; creșterea numărului de persoane imunocompromise; utilizarea pe termen lung a medicamentelor antibacteriene în bolile pulmonare cronice; scăderea expunerii populației la *M. tuberculosis* și, implicit, a imunității încrucișate; factori de mediu (aerosoli de apă, schimbări climatice, condiții de temperatură favorabile dezvoltării MNT); posibilitatea transmiterii interumane în anumite cohorte (ex. pacienți cu fibroză chistică).

Diagnosticul infecțiilor cu MNT este dificil, deoarece acestea se manifestă prin simptome nespecifice (tuse cronică, febră, scădere ponderală, oboseală) și pot fi confundate cu tuberculoza, în special în zonele endemice pentru TB. Confirmarea necesită criterii clinice, radiologice și microbiologice conform ghidurilor ATS/IDSA. O izolare pozitivă a MNT nu echivalează întotdeauna cu boală activă și trebuie interpretată în context clinic.

Infecțiile pulmonare cu MNT sunt mai frecvente la bărbați, la persoanele vârstnice și la pacienții cu boli cronice sau imunodepresie.

Surse de mediu și căile de transmitere

Infecțiile cu micobacterii nontuberculoase (MNT) sunt dobândite în principal din surse de mediu. MNT pot fi izolate din apă (naturală și artificială), sol, plante, aer și praf.

Calea principală de transmitere la om este inhalarea aerosolilor ce conțin MNT, proveniți din apă sau sol contaminate. Mediile calde și umede, cu presiune atmosferică ridicată a vaporilor, precum și expunerea la poluarea aerului, cresc riscul de infecție.

Variațiile climatice (temperatură, precipitații) și dezastrele naturale pot favoriza expunerea populației și au fost asociate cu creșterea infecțiilor cu MNT, inclusiv după uragane.

MNT pot fi izolate atât din surse naturale, cât și din surse artificiale de apă, însă mediile artificiale reprezintă o cale importantă de expunere pentru populație, inclusiv în instituțiile medicale.

Tabelul 1

Surse potențiale de MNT în medii de apă naturale și artificiale [10]

Medii naturale de apă	Medii artificiale de apă
Lacuri	Stații de epurare a apelor uzate
Râuri	Conducte de apă potabilă
Pârâuri / fluxuri de apă	Apă potabilă îmbuteliată și apă municipală
Apa de mare	Robinete din mediul rezidențial și spitalicesc
	Capete de duș
	Căzi cu hidromasaj
	Mașini de gheață
	Umidificatoare
	Sisteme de încălzire și ventilație
	Băi tip spa pentru picioare

Factori de risc pentru boala pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase (BP-MNT)

Cei mai bine definiți factori de risc pentru boala pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase pot fi grupați în două categorii principale: cei care influențează expunerea la micobacterii nontuberculoase și cei care modifică sensibilitatea gazdei. Acestea sunt rezumate mai jos.

Expunere la micobacterii nontuberculoase

Populația generală este frecvent expusă la *Mycobacterium avium* și alte micobacterii nontuberculoase în timpul activităților cotidiene. Studiile sugerează că, pentru orice nivel dat de susceptibilitate a gazdei, poate exista un prag de expunere la micobacterii nontuberculoase asociat cu dezvoltarea bolii.

Unele studii, deși nu toate, au identificat asocieri între expunerea la micobacterii nontuberculoase și activități care cresc contactul cu apă (*înot*), sol (*grădinărit*) și aerosoli (*duș, căzi cu hidromasaj*). De exemplu, într-un studiu realizat în Queensland, MNT izolate din sol și apă de la domiciliu au fost similare cu izolatele clinice de la pacienți infectați, sugerând rolul mediului local în transmitere.

Variațiile geografice ale ratelor de infecție cu micobacterii nontuberculoase, în special în diferite state din SUA, s-au corelat cu factori de mediu precum nivelurile de evapotranspirație, suprafața apei de la sol, zonele joase, precipitațiile, sursele de apă potabilă și temperatura medie, maximă și minimă.

Rezervorul principal pentru micobacteriile nontuberculoase la om este considerat a fi apa de la robinet. Într-un studiu din 1992, micobacteriile au fost detectate în aproximativ 90% din eșantioanele prelevate din sistemele de alimentare cu apă. Micobacteriile nontuberculoase sunt organisme aerobe, libere, care nu formează spori, și se dezvoltă într-o gamă largă de medii, în special în rezervoarele de apă, datorită adaptărilor lor ecologice multiple.

Sensibilitatea gazdei

Boală pulmonară preexistentă

Deși populația este frecvent expusă la MNT, doar o mică parte dintre persoane dezvoltă infecție, în special cele imunocompromise. Riscul este crescut la pacienții cu boli pulmonare cronice (astm, BPOC, deficit de alfa-1 antitripsină, pneumoconioză, bronșiectazii non-FC, diskinezie ciliară primară, aspergiloză alergică bronhopulmonară), la care mecanismele de apărare locală (epiteliu, clearance mucociliar, răspuns inflamator) sunt alterate.

La pacienții cu fibroză chistică (FC), prevalența infecției cu MNT variază între 3,7–24%, cele mai frecvente fiind MAC și *M. abscessus*, asociate cu declin al funcției pulmonare și reducerea speranței de viață. S-a constatat și o predispoziție la infecția cu MNT la heterozigoții pentru mutații CFTR, sugerând un rol al anomaliilor subtile în reglarea lichidului de suprafață al căilor respiratorii.

Sindromul Lady Windermere

Numeroase studii, în special realizate în Statele Unite, au descris un profil caracteristic al pacienților cu boală pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase (BP-MNT) cu formă nodulară/bronșiectatică. Acești pacienți sunt predominant femei din populația albă, aflate în postmenopauză, cu vârste între 50 și 80 de ani, cu o constituție longilină (zvelte și înalte), imunocompetente, dar fără boli pulmonare preexistente și, de regulă, nefumătoare. Printre particularitățile fenotipice descrise frecvent se numără pectus excavatum și prolapsul de valvă mitrală, iar modificările pulmonare predomină la nivelul lobului mijlociu și al lingulei, unde se dezvoltă bronșiectazii. Acest ansamblu de caracteristici clinice și morfologice a fost desemnat drept „Sindromul Lady Windermere”, denumire inspirată de eroina piesei lui Oscar Wilde.

În ultimele decenii, cercetările moleculare, inclusiv secvențierea întregului exom, au început să contureze posibile predispoziții genetice pentru acest tip particular de prezentare. S-au evidențiat mutații și variante genetice în gene asociate cu reglarea răspunsului imun, funcția cilială și structura țesutului conjunctiv, sugerând o bază biologică a susceptibilității crescute la infecțiile cu MNT.

Ipoteza inițială, conform căreia un factor predispozant ar fi suprimarea voluntară sau involuntară a reflexului de tuse cronică, a fost intens discutată, însă până în prezent nu există dovezi directe care să confirme rolul acesteia în patogenia bolii determinate de complexul *Mycobacterium avium* (MAC). În schimb, alte mecanisme biologice par mai plauzibile. Printre acestea, un rol important ar putea reveni scăderii nivelurilor de estrogen la femeile aflate în postmenopauză, ceea ce ar putea influența funcțiile imune și reparative la nivel pulmonar. O altă teorie susține că anomaliile fibulinei și ale fibrilinei ar putea determina o expresie excesivă a factorului de creștere transformant beta (TGF- β), cu rol imunosupresor, ceea ce ar facilita susceptibilitatea la infecțiile cu MNT. Aceste ipoteze sunt susținute parțial de studii experimentale și observaționale (Chan și Iseman, 2010), dar necesită încă confirmări suplimentare pentru a putea fi considerate mecanisme patogenetice bine stabilite.

Alte comorbidități

Factori suplimentari asociați cu susceptibilitatea la MNT includ boala de reflux gastro-esofagian, artrita reumatoidă, deficitul de vitamina D, indicele de masă corporală scăzut și malnutriția.

Imunodeficiența

Imunodeficiențele congenitale și dobândite cresc semnificativ riscul de infecție cu MNT, determinând forme severe, recurente sau diseminate. Exemple: defecte moștenite ale căii IFN γ -IL12 (mutații IFN γ R1, STAT), disfuncții ale macrofagelor/dendritelor (GATA2, NRAMP1), HIV/SIDA sau prezența autoanticorpilor anti-IFN γ .

Infecțiile MNT diseminate pot afecta măduva osoasă, ficatul, splina și ganglionii limfatici. La pacienții cu infecții pulmonare MNT severe, recurente sau neobișnuite (specii de obicei nepatogene, vârstă fragedă, fără boală pulmonară structurală) se recomandă evaluare imunologică specializată.

Medicamente imunosupresoare

O varietate de medicamente imunosupresoare au fost asociate cu un risc crescut de infecție cu MNT. Printre acestea se numără glucocorticosteroizii, administrați pe cale perorală sau inhalatorie, datorită efectelor lor imunomodulatoare și supresive asupra răspunsului imun gazdă la micobacterii. Terapia cu factor de necroză tumorală alfa (TNF- α) este recunoscută pentru creșterea susceptibilității la infecțiile cu micobacterii, inclusiv MNT, prin perturbarea răspunsului imun celular. Regimurile complexe de imunosupresie utilizate la pacienții supuși transplantului de organe și imunosupresia indusă de chimioterapia antineoplazică sunt, de asemenea, factori importanți care cresc riscul de dobândire a infecției cu MNT.

Azithromycinum

Un studiu realizat la adulți cu fibroză chistică (FC) a raportat creșterea ratelor anuale de infecție cu MNT asociată cu administrarea cronică de Azithromycinum. Studii in vitro și modele murine sugerează că Azithromycinum, la doze terapeutice, poate inhiba distrugerea autofagică a MNT în macrofage. Această observație a fost susținută parțial de date epidemiologice din Israel și de registrul european al pacienților cu FC, însă alte studii retrospective nu au confirmat asocierea, evidențiind complexitatea interacțiunii dintre efectele antibacteriene și cele imunomodulatoare ale Azithromycinum.

Antibacteriene inhalatorii

Studiile efectuate la pacienți cu FC au arătat o asociere între antibioterapeutice inhalatorii și infecția cu MNT. Se presupune că, în absența acestor tratamente, alte specii bacteriene pot

concura cu succes cu MNT pentru colonizarea nișelor pulmonare, reducând astfel probabilitatea de infecție.

Inhibitori ai pompei de protoni

Impactul inhibitorilor pompei de protoni (IPP) asupra riscului de infecție cu MNT rămâne insuficient elucidat. Unele studii au raportat o asociere între utilizarea IPP și dezvoltarea bolii pulmonare determinate de complexul *M. avium* (MAC). Se presupune că IPP ar putea favoriza supraviețuirea MNT în tractul gastrointestinal, cu posibilă progresie spre infecție pulmonară prin mecanismul de aspirație gastrică.

Tabelul 2

Factori de risc ale gazdei pentru boala pulmonară MNT

Factorul de risc al gazdei	Exemple
Boli pulmonare structurale	Bronșiectazii Boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) Fibroza chistică (FC) Fibroza pulmonară idiopatică Dischinezie ciliară primară Deficit de α1-antitripsină Sindromul Williams-Campbell (deficiența cartilajului căilor respiratorii) Sindrom Mounier-Kuhn (deficit de elastina cailor respiratorii) Silicoza Pneumoconioza la lucrătorii din mineritul cărbunelui
Imunitatea afectată	Imunodeficiențe congenitale: • Sensibilitatea mendeliană la boala micobacteriană (mutații în calea interleukinei-12/interferon-γ/STAT1)^a • Sindromul MonoMAC (mutații în GATA2)^a Dobândite: • Medicamente imunosupresoare, de exemplu glucocorticoizi (în special în doze mari), agenți anti-factor de necroză tumorală-α • Sindromul imunodeficienței secundar infecției cu HIV • Tumori solide • Afecțiuni maligne hematologice • Transplant de celule stem hematopoietice • Transplant de organe
Alte afecțiuni asociate	Indicele de masă corporală scăzut Boala de reflux gastro-esofagian Artrita reumatoidă
^a De obicei, factor de risc pentru infecția diseminată cu MNT	

Transmiterea MNT de la persoană la persoană

Transmiterea de la persoană la persoană a micobacteriozelor nontuberculoase (MNT) a fost tradițional considerată puțin probabilă. În timpul epidemiei HIV, tipizarea izolatelor de complexul *M. avium* (MAC) a indicat că indivizii și-au dobândit infecția din surse de mediu, mai degrabă decât prin transmitere directă de la alt pacient. În mod similar, studiile privind infecția cu *M. avium* sugerează că sursele punctuale de mediu sunt mai probabile decât transmiterea de la animal la om.

În cazul persoanelor cu fibroză chistică (FC), două studii independente, realizate pe date din anii 1990 și 2000, au arătat că pacienții, inclusiv frații care locuiesc în aceeași gospodărie timp de peste 10 ani, prezintă tulpini genetice unice de MNT, sugerând o transmitere persoană-la-persoană absentă sau foarte rară.

Cu toate acestea, cazuri recente au indicat posibilitatea unei astfel de transmiteri, în special pentru *M. abscessus*. Un raport de la Universitatea din Washington, Seattle, SUA, a descris un posibil focar de *M. a. massiliense* la cinci pacienți cu FC, cu transmitere posibilă în timpul vizitelor clinice simultane. Mai recent, secvențierea întregului genom, analiza epidemiologică detaliată și testarea sensibilității antimicrobiene a 168 de izolate consecutive de *M. abscessus* de la 31 de pacienți FC dintr-un centru britanic au evidențiat transmiterea frecventă, probabil indirectă, între indivizi, inclusiv un pacient cu bronșiectazie non-FC. Secvențierea focarului din Seattle a confirmat izolarea tulpinilor aproape identice împărțite între pacienți.

O analiză multinațională a peste 1000 de izolate clinice de *M. abscessus* de la pacienți cu FC indică transmiterea la scară largă între pacienți, cu dovezi de răspândire transcontinentală a clonelor dominante, asociate cu rezultate clinice mai severe și virulență crescută experimental. Deși unele izolate au fost distincte genetic, multe aparțin clonelor dominante internaționale, sugerând transmiterea efectivă. Mecanismul exact de transmitere rămâne neclar, însă datele epidemiologice indică că răspândirea directă este puțin probabilă. Se presupune că aerosoli infecțioși de lungă durată și obiecte contaminate, favorizate de rezistența inerentă a *M. abscessus* la uscare și detergenți, pot fi responsabili pentru transmitere. Astfel, transmiterea de la persoană la persoană poate reprezenta un mecanism important de infecție cu *M. abscessus* la persoanele cu FC, însă nu există dovezi publicate care să susțină transmiterea de la persoană la persoană pentru alte specii de MNT.

Recomandare: Politicile adecvate de control al infecțiilor trebuie implementate atât în ambulatoriu, cât și în staționar, pentru a minimiza riscul de transmitere de la persoană la persoană a *M. abscessus* la pacienții cu fibroză chistică.

Managementul pacientului cu infecții MNT

I. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia nespecifică (igienă personală și comunitară)	- Reducerea expunerii la factori de risc de mediu (apă, sol, praf). - Prevenirea progresiei infecției la persoanele vulnerabile.	Standard/Obligativ: - Informarea pacienților cu boli pulmonare cronice despre riscul de MNT. - Recomandarea igienei adecvate și evitarea surselor de apă contaminată. Se recomandă: - Educația sanitară în comunitate privind diferențele TB/MNT.
2. Depistare	Identificarea pacienților simptomatici cu tuse cronică, hemoptizie, imagini radiologice sugestive.	Standard/Obligativ: - Identificarea persoanelor simptomatice în momentul adresării la lucrătorul medical. - Depistarea persoanelor cu suspecție la infecțiile cu micobacterii nontuberculoase din rândul simptomaticilor. - Anamneza. - Examenul obiectiv. - Examenul paraclinic. - Analiza generală a sângelui. - Examenul radiologic al organelor cutiei toracice. - Colectarea materialului biologic la MNT. - Referirea către medicul specialist ftiziopneumolog. - Respectarea măsurilor de control al infecției.
3. Tratament	Tratamentul se indică cu scopul de a: - vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; - preveni complicațiile; - preveni decesele cauzate de progresarea maladiei; - preveni dezvoltarea recidivelor.	Standard/Obligativ: - Respectarea schemei și a regimului de tratament stabilit de către medicul ftiziopneumolog. - Monitorizarea tratamentului. - Administrarea tratamentului, cu respectarea strictă a indicațiilor FP-ului. - Completarea zilnică a formularului privind medicamentele administrate. - Depistarea, monitorizarea și raportarea reacțiilor adverse către secția „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” a AMDM și către FP. - Depistarea și raportarea către FP a cazurilor de întrerupere a tratamentului; consilierea pacientului pentru reîntoarcere imediată în tratament. - Respectarea măsurilor de control al infecției. - Completarea documentației medicale. Se recomandă: - Tratament simptomatic. - Management integrat al comorbidităților.
II. Nivelul de asistență medicală de ambulator din cadrul serviciului ftiziopneumologic		
1. Confirmarea diagnosticului de infecție cu	Stabilirea diagnosticului de certitudine pentru inițierea corectă a tratamentului.	Standard/Obligativ: - Consultul ftiziopneumologului pentru confirmarea diagnosticului. - Anamneza.

micobacterii nontuberculoase	• Confirmarea etiologică prin identificarea MNT și testarea sensibilității la medicamente (TSM). • Determinarea severității bolii și a extinderii leziunilor. • Detectarea co-infecțiilor relevante, în special HIV, care modifică conduita terapeutică. • Prevenirea diagnosticării greșite și a tratamentului inadecvat. • Asigurarea monitorizării și raportării corecte a pacientului în SIME TB. • Diagnosticul de Infecție cu micobacterii nontuberculoase este confirmat de către medicul specialist ftiziopneumolog.	• Examenul obiectiv. • Examenul paraclinic. • Examenul radiologic. • Examenul microbiologic al sputei sau/și altor materiale patologice cu identificarea MNT și aprecierea TSM. • Consilierea și testarea la markerii HIV. • Respectarea măsurilor de control al infecției. • Completarea documentației medicale. Se recomandă: • Teste funcționale respiratorii. • Examen histopatologic (în cazuri speciale). • FBSD. • CT. • TS digitală. • USG. • IRM. • Examinarea histologică.
2. Tratament	Tratamentul medicamentos se indică cu scopul de a: • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele; • preveni dezvoltarea recidivelor.	Standard/Obligativ: • Prescrierea schemei și a regimului de tratament se efectuează doar de către medicul ftiziopneumolog conform Protocolului Clinic Național. Prescrierea trebuie documentată în fișa pacientului și respectată strict pe toată durata tratamentului. • Orice modificare a schemei și a regimului de tratament se face doar în urma reevaluării de către FP și se justifică în documentația medicală. • Prezentarea cazului pacientului cu rezistență la medicamente la Comitetul Național de Management al TB DR pentru evaluarea și aprobarea schemei terapeutice. • Administrarea tratamentului sub observare directă (DOT)/VST. • Monitorizarea tratamentului. • Depistarea, monitorizarea și raportarea reacțiilor adverse către secția „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” a AMDM. • Completarea zilnică a formularului privind medicamentele administrate, conform regimului indicat. • Consultația medicului infecționist în caz de co-infecție TB/HIV. • Consultația altor medici specialiști în caz de maladii concomitente. • Asigurarea respectării măsurilor de prevenire și control al infecțiilor asociate asistenței medicale, precum și menținerea igienei corespunzătoare în cadrul instituțiilor medico-sanitare. • Completarea documentației medicale.

		Se recomandă: • Tratament simptomatic. • Management integrat al comorbidităților (HIV, diabet zaharat, hepatite, malnutriție). • Planificarea și asigurarea suportului pentru pacienții cu MNT.
III. Nivelul de asistență medicală spitalicească		
1. Spitalizare	• Asigurarea managementului cazurilor severe sau refractare. • Acordarea asistenței medicale specializate în condiții de staționar. • Necesitatea supravegherii continue și a tratamentului adecvat în regim de spital pentru a preveni complicațiile. • Situații care impun izolarea pacientului în vederea prevenirii transmiterii.	• Internarea pacientului în condiții de staționar conform criteriilor de spitalizare. • Reevaluarea periodică a indicației de spitalizare de către FP. • Completarea documentației medicale conform reglementărilor în vigoare.
2. Confirmarea diagnosticului de infecție cu micobacterii nontuberculoase	• Stabilirea diagnosticului de certitudine pentru inițierea corectă a tratamentului. • Confirmarea etiologică prin identificarea MNT și testarea sensibilității la medicamente (TSM). • Determinarea severității bolii și a extinderii leziunilor. • Detectarea co-infecțiilor relevante, în special HIV, care modifică conduita terapeutică. • Prevenirea diagnosticării greșite și a tratamentului inadecvat. • Asigurarea monitorizării și raportării corecte a pacientului în SIME TB. • Diagnosticul de Infecție cu micobacterii nontuberculoase este confirmat de către medicul specialist ftiziopneumolog.	Standard/Obligativ: • Anamneza. • Examenul obiectiv. • Examenul paraclinic. • Examenul radiologic. • Examenul microbiologic al sputei sau/și altor materiale patologice cu identificarea MNT și aprecierea TSM. • Consilierea și testarea la markerii HIV. • Respectarea măsurilor de control al infecției. • Completarea documentației medicale. Se recomandă: • Teste funcționale respiratorii. • Examen histopatologic (în cazuri speciale). • FBSD. • CT. • TS digitală. • USG. • IRM. • Examinarea histologică.
3. Tratament	Tratamentul medicamentos se indică cu scopul de a: • vindeca pacientul cu restabilirea calității vieții; • preveni dezvoltarea și răspândirea rezistenței medicamentoase; • preveni complicațiile; • preveni decesele; • preveni dezvoltarea recidivelor.	Standard/Obligativ: • Prescrierea schemei și a regimului de tratament antituberculos conform Protocolului Clinic Național. Prescrierea trebuie documentată în fișa pacientului și respectată strict pe toată durata tratamentului. • Orice modificare a schemei și a regimului de tratament antituberculos se face doar în urma reevaluării de către FP și se justifică în documentația medicală. • Prezentarea cazului pacientului cu rezistență la medicamente la Comitetul Național de Management al TB DR pentru evaluarea și aprobarea schemei terapeutice.

		• Administrarea tratamentului antituberculos sub observare directă (DOT). • Monitorizarea tratamentului. • Depistarea, monitorizarea și raportarea reacțiilor adverse către secția „Autorizare medicamente, evaluare clinică și farmacovigilență” a AMDM. • Completarea zilnică a formularului privind medicamentele administrate, conform regimului indicat. • Consultația medicului infecționist în caz de co-infecție TB/HIV. • Consultația altor medici specialiști în caz de maladii concomitente. • Evaluarea zilnică a dinamicii semnelor și simptomelor tuberculozei, masei corporale. • Asigurarea respectării măsurilor de prevenire și control al infecțiilor asociate asistenței medicale, precum și menținerea igienei corespunzătoare în cadrul instituțiilor medico-sanitare. • Completarea documentației medicale. Se recomandă: • Tratament simptomatic. • Management integrat al comorbidităților (HIV, diabet zaharat, hepatite, malnutriție). • Tratamentul reacțiilor adverse. • Intervenții chirurgicale în cazuri selectate (cavități persistente, hemoptizie masivă). • Reabilitare respiratorie și suport nutrițional. • Planificarea și asigurarea suportului pentru pacienții cu MNT
--	--	--

DIAGNOSTICUL

Nu există teste **patognomonice** pentru diagnosticul infecțiilor cu micobacterii nontuberculoase (MNT). Diagnosticul se bazează pe **corelarea simptomelor clinice, a constatărilor radiologice și confirmarea microbiologică a agentului etiologic**.

- Colectarea și testarea probelor poate necesita **repetări multiple** pentru a confirma sau exclude infecția cu MNT.
- Interpretarea rezultatelor trebuie realizată **în consultare cu specialiști cu experiență în managementul infecțiilor cu MNT**, mai ales atunci când rezultatele microbiologice nu corespund tabloului clinic.
- Ghidul din 2007 a stabilit **criterii clinice, radiologice și microbiologice** pentru diagnosticul bolii pulmonare cu MNT.
- Ghidul actualizat din 2020 recomandă utilizarea **aceluiași set de criterii** pentru clasificarea pacienților cu boală pulmonară MNT (Tabelul 3).

Tabelul 3

Criterii clinice și microbiologice pentru diagnosticul bolii pulmonare cu micobacterii nontuberculoase (MNT) ^a

Criterii clinice	Simptome pulmonare sau sistemice	
Criterii radiologice	• Opacitate nodulară sau cavitară la radiografia toracelui sau • Bronșiectazii cu multiple opacități nodulare la CT toracelui	Ambele sunt obligatorii
și	Excluderea altor diagnostice relevante este necesară.	
Criterii microbiologice^b	1. Cultură pozitivă din cel puțin două probe separate de spută expectorată. Dacă rezultatele culturale sunt negative, se poate lua în considerare rezultatul pozitiv repetat al microscopiei sputei pentru BAAR. - sau 2. Cultura pozitivă din cel puțin o lavaj bronșic sau un lavaj bronșioalveolar^c - sau 3. Biopsie transbronșică sau pulmonară cu caracteristici histologice micobacteriene (de exemplu, inflamație granulomatoasă sau BAAR) și cultură pozitivă specifică pentru micobacterii nontuberculoase (MNT) sau biopsie cu caracteristici histologice micobacteriene (inflamație granulomatoasă sau BAAR) și cel puțin o probă de spută sau lavaj bronșic cu cultură pozitivă pentru MNT.	

^a Consultarea unui expert trebuie obținută atunci când sunt identificate MNT care sunt rare sau care reprezintă frecvent contaminări de mediu. Pacienții suspecți de boală pulmonară MNT, dar care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic, trebuie monitorizați până când diagnosticul este confirmat sau exclus. Stabilirea diagnosticului de boală pulmonară MNT nu implică automat inițierea terapiei, care trebuie decisă individual, pe baza raportului risc-beneficiu pentru pacient.

^b Când se obțin două culturi pozitive, izolatele trebuie să aparțină aceleiași specii MNT (sau subspecii în cazul *M. abscessus*) pentru a îndeplini criteriile de diagnostic.

^cInducerea sputei trebuie încercată înainte de bronhoscopie. Un singur izolat bronhoscopic pozitiv este acceptabil pentru diagnosticul pulmonar de MNT doar dacă sputa (expectorată sau indusă) nu poate fi obținută. Izolatul bronhoscopic pozitiv trebuie confirmat cu rezultatele sputei, dacă ambele probe sunt disponibile. Un izolat bronhoscopic pozitiv, în prezența probelor repetate negative de spută, trebuie interpretat cu prudență și corelat cu datele clinice și radiologice.

Evaluarea minimă a pacientului suspectat de boală pulmonară cu micobacterii nontuberculoase (MNT) include:

- Radiografie toracică; dacă nu se identifică cavități, se recomandă **CT toracică** pentru o examinare detaliată a structurii pulmonare.
- Colectarea a **trei sau mai multe probe de spută** pentru teste microbiologice, inclusiv cultură pentru MNT.
- **Excluderea altor patologii** cu manifestări similare, cum ar fi tuberculoza.

Manifestările clinice ale infecțiilor cu MNT

Formele clinice principale ale micobacteriozelor nontuberculoase sunt:

- Afectarea pulmonară (cea mai frecventă, inclusiv boala nodulară/bronșiectatică și forma cavitată).
- Limfadenita.
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi.
- Forma diseminată (de obicei asociată cu imunodeficiență severă).

Manifestările clinice ale infecțiilor cu MNT sunt variabile și nespecifice. Infecția cu MNT trebuie suspectată la pacienții care prezintă simptome persistente, cum ar fi febră, tuse cronică, oboseală, pierdere în greutate sau leziuni cutanate, care nu răspund la terapia antibacteriană standard. De asemenea, recunoașterea sindroamelor clinice caracteristice și a contextului epidemiologic poate spori suspiciunea unei infecții cu MNT și poate ghida testarea adecvată.

Evoluția clinică a bolii pulmonare cu MNT

Două tipuri clinice principale caracterizează evoluția bolii pulmonare MNT:

1. **Pacienți cu boală pulmonară preexistentă cunoscută.** Acest tip apare la pacienții cu afecțiuni pulmonare cronice, cum ar fi bronșiectazia cronică (cel mai frecvent datorită fibrozei chistice), BPOC, tuberculoza anterioară sau fumatul de lungă durată. Cel mai frecvent agent patogen în acest tip este complexul *Mycobacterium avium* (MAC), urmat de *M. abscessus* și *M. kansasii*.
2. **Pacienți fără boală pulmonară preexistentă cunoscută.** Acest tip apare în principal la femeile nefumătoare, cu vârste peste 50 de ani, care dezvoltă bronșiectazii nedetectate anterior. Simptomele, cum ar fi tusea și dispneea, progresează treptat pe parcursul lunilor sau anilor. Agentul patogen cel mai frecvent asociat cu acest tip este MAC.

Majoritatea pacienților cu boală pulmonară MNT prezintă tuse cronică sau recurentă, cu sau fără expectorație. În plus, pot apărea simptome generale, precum febră, oboseală, scădere în greutate și transpirații nocturne, dureri toracice sau dificultăți de respirație în stadiile avansate ale bolii. Totuși, unii pacienți pot rămâne relativ asimptomatici.

Constatări fizice și extrapulmonare: Manifestările fizice reflectă sistemul sau organele afectate și sunt variabile și nespecifice. Pacienții cu infecții cutanate sau ale țesuturilor moi pot prezenta noduli, ulcere, drenaj din răni sau abcese, pe lângă simptomele generale descrise anterior.

Afectarea cutanată cu micobacterii nontuberculoase (MNT) apare prin inoculare directă, de obicei prin rupturi ale barierei cutanate, traume, infecții postchirurgicale, proceduri cosmetice, implanturi protetice, tatuaje sau acupunctură. Intervențiile chirurgicale estetice reprezintă un factor precipitator frecvent pentru infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi cu MNT.

Manifestările cutanate sunt foarte variabile, ceea ce poate întârzia diagnosticul. Clinic, leziunile pot apărea sub formă de papule, plăci, noduli, abcese, sinusuri, ulcere, paniculită,

foliculită sau celulită. Infecția poate urma un model sporotricoid sau o distribuție liniară, urmând traiectul vaselor sanguine sau limfatice, în special în cazul infecției cu *M. marinum*.

Două specii produc tablouri clinice caracteristice, cu forme distincte:

- **Granulomul de acvariu** – cauzat de *M. marinum*. Leziunile apar frecvent pe extremitățile superioare sau inferioare și, ocazional, pe vârful nasului. De regulă, nu se asociază cu limfadenită regională marcată, dar infecțiile mai profunde pot evolua spre tenosinovită, artrită septică sau osteomielită.
- **Ulcerul Buruli** – cauzat de *M. ulcerans*. Boală tropicală cu afectare predominantă a extremităților inferioare, iar în mai mică măsură a extremităților superioare și feței.

De asemenea, infecțiile diseminate cu MNT pot genera manifestări reactive, precum sindromul Sweet, pustuloza generalizată, eritem nodos sau psoriazis pustular [7].

Infecțiile musculo-scheletice cauzate de MNT se pot manifesta prin dureri articulare, rigiditate, tumefacție, pierdere de masă musculară și drenaj prin sinusuri. Infecția cronică granulomatoasă determinată de MNT se poate dezvolta în tecile tendoanelor, burse, articulații și oase, de obicei după inoculare directă a microorganismelor prin traumatisme accidentale, incizii chirurgicale, răni perforante sau injecții, inclusiv cu glucocorticoizi intraarticulari sau bursali.

M. marinum și complexul *M. avium* (MAC) sunt frecvent implicate în provocarea tenosinovitei mâinii, dar au fost raportate și cazuri cauzate de *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* și *M. kansasii*. Complexul *M. terrae*, în special *M. nonchromogenicum*, a fost izolat din țesut sinovial al mâinii sau încheieturii și tinde să determine o formă cronică, indolentă a bolii.

Osteomielita cauzată de MNT poate apărea după traumatisme contondente, iar în cazuri rare oasele și extremitățile axiale pot fi infectate fără antecedente traumatice evidente, cel mai probabil prin infecție hematogenă. După intervenții chirurgicale cardiace deschise, au fost raportate cazuri de osteomielită a sternului determinate de *M. abscessus* sau *M. fortuitum*, atât în contexte epidemice, cât și sporadice.

Limfadenita. Cea mai frecventă formă de boală cu micobacterii nontuberculoase (MNT) la copii este adenita cervicală. Infecția ganglionilor limfatici submandibulari, submaxilari, cervicali sau preauriculari apare cel mai frecvent la copiii cu vârste între 1 și 5 ani. În absența infecției cu HIV, limfadenita MNT este rar întâlnită la adulți.

Cazurile de adenită cervicală corespund perioadelor în care anticorpii împotriva liparabinomannului (LAM) cresc rapid în populație, sugerând o expunere frecventă a copiilor la surse MNT, precum solul și apa. Boala evoluează insidios și, de obicei, nu este asociată cu simptome sistemice. Limfadenita cervicală unilaterală izolată este cea mai comună formă de prezentare clinică.

Este esențială diferențierea limfadenitei MNT de limfadenita tuberculoasă, deoarece managementul inadecvat poate conduce la complicații, cum ar fi fistulele. Majoritatea cazurilor de limfadenită MNT sunt cauzate de complexul *Mycobacterium avium* (MAC) sau de *Mycobacterium scrofulaceum*. La examenul fizic, ganglionii afectați sunt de obicei fermi, nedureroși, iar pielea de deasupra lor poate prezenta modificări.

Forma diseminată. Această formă apare aproape exclusiv la pacienții imunocompromiși și este determinată în majoritatea cazurilor de infecția cu complexul *Mycobacterium avium* (MAC). La pacienții cu HIV, MAC rămâne cel mai frecvent agent etiologic.

Manifestările clinice includ febră, transpirații nocturne, pierdere ponderală, anemie și hepatosplenomegalie. Mulți pacienți pot prezenta, de asemenea, dureri abdominale sau diaree. Constatările fizice sunt nespecifice și pot include sensibilitate abdominală sau

hepatosplenomegalie, limfadenopatia palpabilă fiind mai puțin frecventă. Anomaliile de laborator asociate pot include anemie severă (hematocrit < 25%), fosfatază alcalină crescută și lactat dehidrogenază crescută. Infecția diseminată cu MNT poate determina, de asemenea, leziuni cutanate extinse.

La pacienții care inițiază terapie antiretrovirală, micobacterioza nontuberculoasă diseminată poate fi confundată cu sindromul de reconstituire imună. Această reacție paradoxală determină o inflamație intensă, cu limfadenopatie supurativă dureroasă, infiltrate pulmonare și abcese cutanate.

Infecția pulmonară cu micobacterii nontuberculoase (MNT) rămâne cea mai frecventă prezentare clinică. Cu toate acestea, au fost descrise și alte sindroame clinice distincte asociate cu MNT. Acestea pot fi clasificate în funcție de sistemul sau organul implicat și sunt rezumate în Tabelul 4.

Tabelul 4

Sindroame frecvente de infecție micobacteriană nontuberculoasă [17]

Sindrom clinic	Specii frecvente	Alte specii implicate	Factori de risc/ Asociații
Pulmonar	<i>MAC</i>	<i>M. abscessus</i>	Deficit de α 1-antitripsină
	<i>M. kansasii</i>	<i>M. fortuitum</i>	Dischinezie ciliară
		<i>M. szulgai</i>	Fibroza chistica
		<i>M. xenopi</i>	BRGE
		<i>M. celatum</i>	Bronșiectazie
		<i>M. asiaticum</i>	Histoplasmoza pulmonară
		<i>M. shimoidei</i>	IMC scăzut cu scolioză, pectus excavatum, prolaps de valvă mitrală
		<i>M. malmoense</i> (Peninsula Scandinavă; Europa de Nord)	Fumatul sau consumul intens de alcool (<i>M. malmoense</i>) Limfopenie
Cervical	<i>MAC</i>	<i>M. malmoense</i>	Copii; 1–5 ani
Limfadenita	<i>M. scrofulaceum</i>		Bărbați cu cancer pulmonar
Infecție a pielii, țesuturilor moi	<i>M. ulcerans</i>	<i>M. szulgai</i>	Scăldat în apă din foraje Mușcături de insecte
	<i>M. kansasii</i>	<i>MAC</i>	Posibilă asociere cu pedichiura
Tenosinovita	<i>M. marinum</i> *	<i>M. terrae</i>	*Expunerea la rezervoare de pește sau alte surse de apă marine contaminate
	<i>MAC</i>	<i>M. szulgai</i>	
	<i>M. abscessus</i>	<i>M. malmoense</i>	
		<i>M. xenopi</i>	
Boală osoasă	<i>M. kansasii</i>	<i>MAC</i>	Poate apărea prin traumă directă sau însămânțare hematogenă
	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. xenopi</i>	
		<i>M. chelonae</i>	
		<i>M. abscessus</i>	
Boala diseminată	<i>MAC</i>	<i>M. kansasii</i>	Imunosupresie severă: Infecție HIV/SIDA (număr CD4 <50 celule)
		<i>M. chelonae</i>	
Febră de origine necunoscută		<i>M. abscessus</i>	
Infecția fluxului sanguin		<i>M. haemophilum</i>	Transplant de organe solide sau transplant de celule stem
Abcese		<i>M. scrofulaceum</i>	glucocorticoizi pe termen lung, în doze mari
Peritonită		<i>M. malmoense</i>	

Abrevieri: IMC – Indicele de masă corporală, BRGE - Boala de reflux gastroesofagian, HIV – Virusul imunodeficienței umane

De asemenea, anumite specii de MNT sunt asociate cu sindroame clinice specifice. Aceste caracteristici trebuie luate în considerare în contextul scenariilor clinice adecvate și sunt rezumate în Tabelul 5.

Tabelul 5

Sindroame clinice asociate cu micobacterii nontuberculoase

Sindromul clinic	Specii comune	Caracteristici	Factori de risc/Asociații
Endocardita valvulară protetică	<i>M. chimaera</i>	Apariție la câteva luni sau ani după intervenția chirurgicală index	Chirurgie cardiacă sau LVAD
Ulcerul Buruli (leziune granulomatoasă cutanată/subcutanată)	<i>M. ulcerans</i>	Localizare pe zone ale corpului cu temperaturi cutanate <30 °C	Frecvent în Africa Centrală, Asia, America de Sud
Granulomul de acvariu / bazin de înot (Fish Fancier's Finger)	<i>M. marinum</i>	Preferință pentru temperaturi mai reci (27–32 °C); inoculare directă prin contact cu apă sau pești	Expunere la bazine de pești sau alte surse de apă marine contaminate
Sindromul Lady Windermere (boală pulmonară fibronodulară)	<i>MAC</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>	CT toracic – imagine „copac înmugurit”, afectează predominant lobul mediu drept și segmentele linguale ale lobului superior stâng	Femei >50 ani; nefumătoare
Hot tub lung (boală pulmonară de hipersensibilitate)	<i>MAC</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. immunogenum</i>	CT toracic – imagini sugestive pentru pneumonita de hipersensibilitate	Expunere la cadă cu hidromasaj în interior
Infecții ale fluxului sanguin asociate liniei centrale (CLABSI)	<i>M. mucogenicum</i>		Catetere centrale pe termen lung; sursă de apă contaminată
Infecția postoperatorie a plăgii	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>		Chirurgie estetică
Infecție asociată cu dializa peritoneală	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>		
Abrevieri: CLABSI – Central Line Associated Blood Stream Infections, CT – Tomografie computerizată, LVAD – Dispozitiv de asistență ventriculară stângă			

Manifestările radiologice ale bolii pulmonare cu micobacterii nontuberculoase (MNT)

Nu există un tablou radiologic patognomonic pentru boala pulmonară MNT. În anumite cazuri, diagnosticul precoce al bolilor MNT asimptomatice poate fi sugerat de radiografia toracică efectuată în scop de screening.

Semnele radiologice compatibile cu boala pulmonară MNT, observate pe radiografia toracică sau pe tomografia computerizată de înaltă rezoluție (CT), includ:

- Infiltrate pulmonare, de obicei nodulare sau reticulare;
- Cavități pulmonare;
- Bronșiectazie multifocală;
- Noduli multipli.

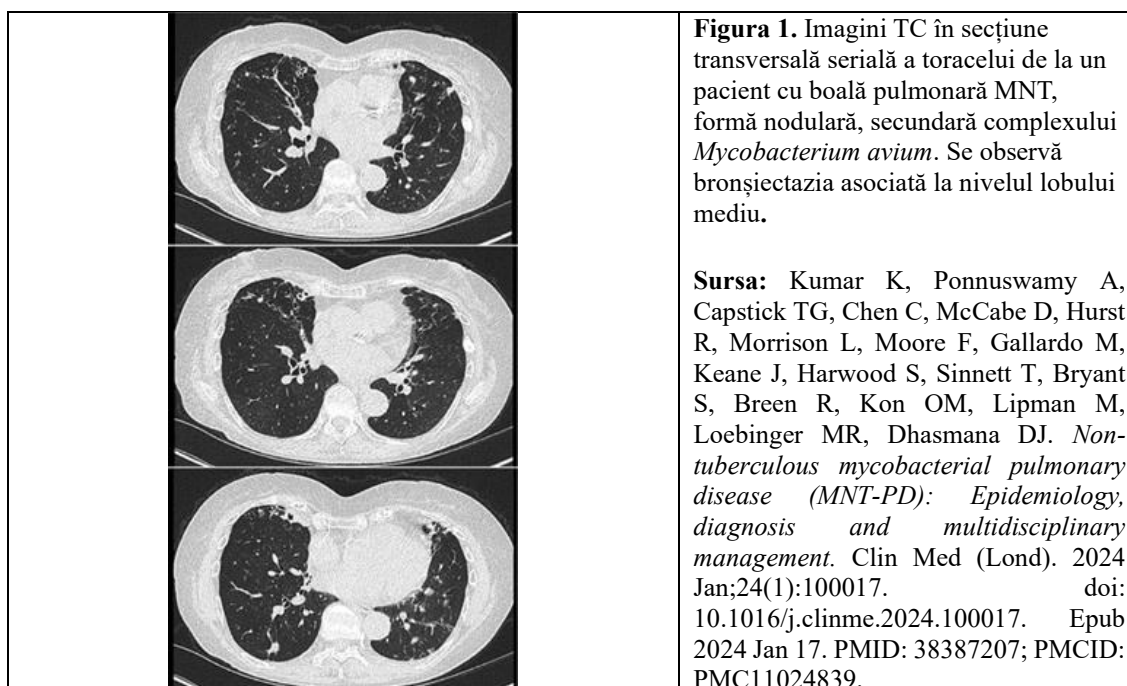
Deși prezența exsudatului pleural este rară, poate fi uneori observată o îngroșare pleurală reactivă.

Două forme radiologice sunt frecvent întâlnite în boala pulmonară MNT [15]:

1. Forma nodulară/bronșiectatică:

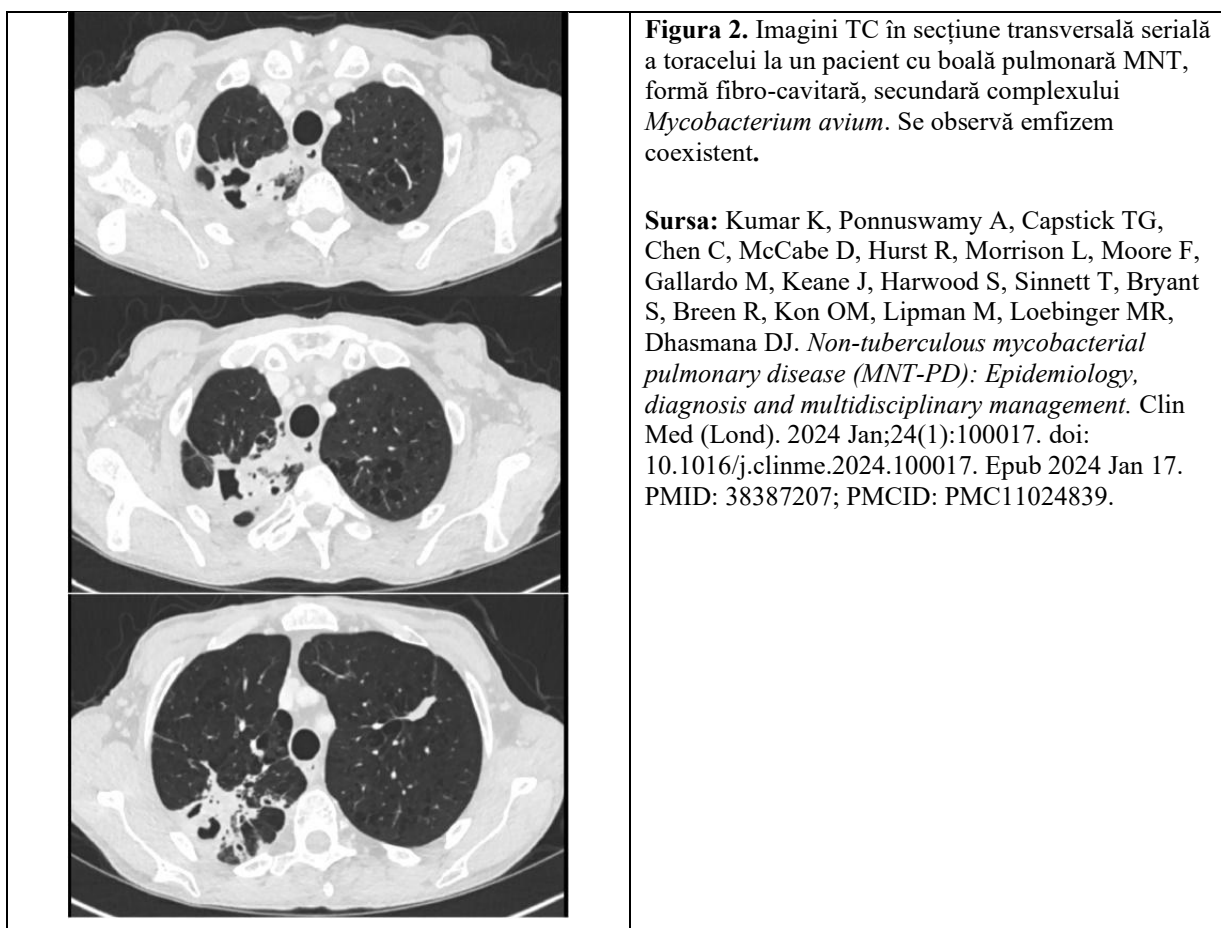
- Această formă se manifestă radiologic prin opacități de tip „copac înmugurit” sau bronșiectazii multifocale, implicând frecvent lobul mediu drept și segmentele linguale ale lobului superior stâng. Aproximativ 50% dintre pacienții cu boală pulmonară MAC prezintă anomalii radiologice caracterizate prin noduli asociați cu bronșiectazie.
- Tomografia computerizată de înaltă rezoluție (CT) a toracelui este deosebit de utilă pentru diagnostic, deoarece bronșiectaziile și nodulii sunt dificil de distins pe radiografiile toracice standard.
- Forma nodulară/bronșiectatică este considerată reprezentativă pentru majoritatea cazurilor și este frecvent observată la femeile de vârstă mijlocie și în vârstă fără antecedente de fumat.
- Din punct de vedere clinic, pacienții se pot prezenta cu: pectus excavatum, cifoscolioză, hipermobilitate articulară și prolaps al valvei mitrale. Această prezentare clinică a fost denumită sindromul Lady Windermere.
- În general, boala progresează lent, cu un prognostic relativ favorabil.

Notă: tabloul radiologic caracteristic formelor nodulare/bronșiectatice poate fi observat și la infecțiile cauzate de alți agenți patogeni MNT, cum ar fi *M. abscessus*.



2. Forma fibro-cavitară:

- Forma fibro-cavitară se caracterizează prin leziuni cavitare predominante în lobii superiori, cu modificări radiologice asemănătoare celor observate în tuberculoza pulmonară. Această formă este mai frecvent întâlnită la bărbați cu vârste între 40–50 de ani, de obicei cu boli pulmonare preexistente, inclusiv emfizem, BPOC, pneumoconioze, fumat și consum de alcool.
- Boala progresează, de regulă, rapid, putând determina cavități extinse, fibroză și insuficiență respiratorie, ceea ce conferă prognostic nefavorabil și subliniază importanța intervenției precoce.
- Cavitatea generată de agenții patogeni MNT are, de obicei, pereți mai subțiri decât cea cauzată de tuberculoză. Infecțiile cu *M. kansasii* și *M. szulgai* prezintă modificări radiologice similare tuberculozei, incluzând cavități și noduli în lobii superiori.
- Se pot observa, de asemenea, forme mixte, în care coexista caracteristici ale formei nodulare/bronșiectatice și ale formei fibro-cavitare.



În timp ce tuberculoza este de obicei asociată cu limfadenopatie calcificată și infiltrate parenchimatoase, MNT nu prezintă de regulă aceste modificări. Totuși, rezultatele radiologice singure nu sunt suficiente pentru diferențierea dintre infecțiile TB și MNT. Afecțiuni pulmonare maligne (în special carcinom cu celule scuamoase), infecții fungice și vasculite pulmonare pot avea imagini radiologice similare, ceea ce impune corelarea clinică, radiologică, microbiologică și, dacă este necesar, histopatologică.

Alte forme radiologice ale bolilor pulmonare MAC, în afară de forma fibro-cavitară și forma nodulară/bronșiectatică, includ:

- tipul de nodul izolat,
- tipul de diseminare sistemică,
- tipul de pneumonie hipersensibilă.

Pneumonita de hipersensibilitate: Pneumonita de hipersensibilitate secundară inhalării *MAC* este o altă manifestare a bolii pulmonare asociate cu MNT care merită menționată. Această formă este mai bine cunoscută sub denumirea de „hot tub lung” și se consideră că este cauzată de o reacție de hipersensibilitate la *MAC* aerosolizat, mai degrabă decât de o infecție activă, deoarece simptomele clinice și modificările radiologice se ameliorează prin evitarea antigenului și/sau prin tratament cu glucocorticoizi. Totuși, infecția cu MNT și caracteristicile de hipersensibilitate pot coexista.

Constatările CT sunt caracteristice pneumonitei acute de hipersensibilitate: predominanța lobului superior, opacități bilaterale de tip sticlă mată, retenție de aer la expirație și nodularitate centrilobulară.

Numeroși factori, inclusiv caracteristicile gazdei, virulența patogenului și condițiile de expunere, determină tipul și severitatea bolii.

Trebuie să se facă distincția între constatările radiologice ale alveolitei alergice extrinseci cauzate de inhalarea apei contaminate cu *MAC* („hot tub lung”) și cele datorate expunerii la fluide de prelucrare a metalelor contaminate cu *M. immunogenum*.

Boala extrapulmonară MNT: Caracteristicile imagistice ale infecției extrapulmonare cu MNT sunt nespecifice și variabile, în funcție de localizarea bolii.

- Pentru infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi, examinările imagistice radiologice nu sunt de obicei necesare pentru diagnostic. Totuși, investigațiile imagistice precum ecografia, CT și RMN pot fi utile pentru a localiza un abces sau pentru a determina extinderea în țesuturile profunde sau în osul adiacent, mai ales în situațiile în care răspunsul la tratament este suboptim.
- Caracteristicile imagistice ale limfadenitei MNT includ ecogenitate scăzută la ultrasunete, corespunzătoare necrozei lichefactive sau chistice intranodale, precum și ganglioni măriți cu necroză centrală la CT sau RMN.
- Caracteristicile radiologice comune ale osteomielitei MNT includ osteoliză permeabilă, sechestrare osoasă și periostită.
- Infecțiile articulare MNT se pot manifesta prin modificări radiologice variind de la osteopenie regională până la eroziune osoasă marginală și subcondrală.

Diagnosticul bolii extrapulmonare MNT variază în funcție de localizare:

- Pacienții prezintă, de obicei, un debut insidios sau subacut, febra fiind cel mai frecvent simptom.
- Diagnosticul limfadenitei și infecțiilor cutanate/ale țesuturilor moi se bazează pe semne și simptome, prezentarea clinică, istoricul de expunere, localizarea geografică și testele microbiologice din biopsat.
- Diagnosticul infecției diseminate se bazează pe depistarea agentului în sânge, măduva osoasă sau ganglionii limfatici afectați.
- Testul cutanat la tuberculină nu este util în diferențierea infecțiilor cu MNT față de infecția cu *M. tuberculosis*.

Histologie:

- La majoritatea pacienților cu boală pulmonară MNT, diagnosticul poate fi stabilit fără biopsie tisulară, dacă sunt îndeplinite criteriile microbiologice, clinice și radiologice. Biopsiile nu sunt necesare pentru diagnosticul inițial al bolii pulmonare MNT. În schimb, diagnosticul infecțiilor extrapulmonare MNT necesită, de regulă, obținerea unei probe de țesut. Caracteristica histologică tipică include inflamație granulomatoasă necrozantă, cu identificarea organismelor MNT. O singură probă de țesut cu aceste caracteristici poate fi suficientă pentru diagnostic.
- La pacienții imunocompetenți, aspectul histologic al MNT poate fi similar cu cel al tuberculozei. Inflamația granulomatoasă izolată nu este specifică pentru MNT. Biopsiile pulmonare pot fi negative la cultură din cauza dimensiunii mici a probei, însă diagnosticul poate fi susținut de dovezi histologice combinate cu una sau mai multe culturi pozitive pentru MNT.
- Pacienții imunocompromiși pot să nu dezvolte granuloame sau organisme detectabile histologic. În infecțiile diseminate cu MNT, absența caracteristicilor histologice distinctive nu exclude diagnosticul; constatările pot include histiocite spumoase care conțin micobacterii, granuloame slab formate sau un răspuns inflamator redus.

Interpretarea MNT izolate din spută:

- Pentru pacienții care îndeplinesc criteriile clinice și radiologice, semnificația izolațiilor trebuie analizată în contextul numărului de culturi pozitive și al speciilor izolate.
- Din cauza posibilității contaminării mediului, se recomandă ≥ 2 culturi de spută pozitive, recoltate la interval de o săptămână sau mai mult, cu aceeași specie de MNT (sau subspecii în cazul *M. abscessus*).
- Boala pulmonară MAC semnificativă clinic este puțin probabilă la pacienții cu o singură cultură pozitivă, dar poate ajunge la 98% la cei cu ≥ 2 culturi pozitive.

Patogenitatea speciilor MNT:

- Variaza semnificativ între specii. De exemplu, *M. gordonae* cauzează rareori boală, iar confirmarea necesită mai multe culturi pozitive și dovezi clinice/radiologice solide.
- În schimb, o singură cultură pozitivă pentru *M. kansasii* în context clinic adecvat poate fi suficientă pentru inițierea tratamentului.
- Patogenitatea poate diferi și în funcție de zonele geografice.

Diagnosticul de laborator al MNT

Deoarece MNT sunt organisme omniprezente care se găsesc frecvent în apa de băut, izolarea MNT dintr-o probă a tractului respirator nu indică neapărat prezența bolii pulmonare atribuită infecției cu MNT. Astfel, pentru a determina relevanța clinică a unei culturi MNT pozitive, este esențial să se distingă colonizarea tranzitorie sau persistentă de infecție, aceasta din urmă indicând invazia tisulară și potențialul de a dezvolta boli pulmonare progresive.

Colectarea și transportarea probelor biologice

Calitatea specimenului și transportul adecvat către laborator sunt esențiale pentru izolarea cu succes a micobacteriilor.

Având în vedere evoluția lentă a bolii pulmonare nontuberculoase, culturile pozitive repetate sunt puțin probabil să reflecte o contaminare tranzitorie a sistemului traheobronșic după o singură expunere la mediul înconjurător. Pentru a distinge boala pulmonară nontuberculoasă de prezența ocazională a MNT în tractul traheobronșic, sunt investigate cel puțin 3 probe respiratorii, la un interval de cel puțin o săptămână.

Pentru obținerea rezultatelor microbiologice sigure și rapide este necesară respectarea cerințelor de etichetare, colectare, păstrare și transportare a specimenelor.

Instrucțiuni de colectare a specimenelor:

1. colectați 3 specimene de spută matinală, dintr-o tuse productivă profundă în 3 zile consecutive;
2. când nu este posibil de colectat în 3 zile consecutive sunt acceptabile 3 probe de spută (fie spontane, fie induse) colectate în aceeași zi, la o distanță de cel puțin o oră;
3. pentru pacienții care urmează tratament, colectați 3 probe după 2 luni de tratament și 3 probe după finalizarea terapiei;
4. dacă este posibil, sistați orice tip de terapie antimicrobiană cu 3 zile înainte de colectarea materialului biologic. Specimenele obținute pentru diagnosticul inițial, după inițierea terapiei antimicrobiene pot produce rezultate fals negative;
5. volumul optimal al unei probe trebuie să fie $\geq 5 \text{ ml}$;
6. nu comasați cele 3 specimene într-un tub comun;
7. instruiți pacientul că înainte de colectare, este interzisă clătirea gurii cu apă de la robinet sau alte lichide din cauza potențialului înalt de contaminare a probelor cu MNT din mediu. Micobacteriile saprofite din apa de la robinet pot produce culturi fals pozitive sau rezultate pozitive microscopice;
8. dacă colectați aspirate traheale, colectați cât mai mult material posibil într-un recipient steril;
9. dacă colectați lavaje bronșice, evitați contaminarea bronhoscopului cu apă de la robinet, deoarece micobacteriile saprofite pot produce culturi fals pozitive sau rezultate pozitive microscopice;
10. biopsiile pulmonare pot fi transportate într-un volum mic de soluție salină sterilă. Nu depuneți probele de țesut pe tifon;
11. etichetați recipientul cu specimen cu numele complet al pacientului, data, ora colectării și un alt identificator unic, cum ar fi data nașterii pacientului. Nerespectarea acestor informații poate duce la respingere probei sau la întârzierea testării;
12. completați formularul de însoțire TB06 cu datele pacientului cu indicarea testării la micobacterii nontuberculoase;
13. păstrați probele la 2-8°C dacă transportul întârzie mai mult de o oră. Probele trebuie transportate cât mai curând posibil către laborator. Transportul întârziat al specimenelor poate favoriza creșterea excesivă a microbiotei indigene și contaminarea probei;
14. nu înghețați probele, probele congelate pot reduce randamentul de creștere a micobacteriilor.

Procesarea specimenelor

Datorită perioadei lungi de incubare necesară pentru creșterea majorității *Mycobacterium spp.*, sunt utilizate metode de prelucrare a specimenelor pentru a reduce la minimum contaminarea sau creșterea excesivă a culturilor cu bacterii și fungi.

Este posibil ca țesuturile și unele fluide corporale obținute în condiții sterile să nu aibă nevoie de decontaminare și pot fi inoculate direct pe mediul de cultură; cu toate acestea, sputa, lavajele bronhoalveolare, masele fecale, urina, puroiul de pe tegumente și multe alte specimene care conțin, de obicei, microbi contaminanți trebuie decontaminate pentru a permite dezvoltarea micobacteriilor. Procesul de decontaminare ales nu ar trebui să afecteze grav viabilitatea micobacteriilor. Toate probele, sterile și nesterile, ar trebui, de asemenea, să fie concentrate pentru a maximiza recuperarea micobacteriilor. Pentru speciimenele vâscoase, cum ar fi sputa, este necesară lichefierea, împreună cu decontaminarea și concentrarea micobacteriilor.

Laboratoarele folosesc o combinație de lichefiere și decontaminare utilizând N-acetil-L-cisteină (NALC) pentru a lichefia specimenul fără a afecta celulele micobacteriene, împreună

cu NaOH la o concentrație mai mică decât ar fi necesară la procesarea doar cu NaOH singur. Cea mai frecvent utilizată combinație este NALC – 2% NaOH. Concentrațiile de la 5 până la 6% NaOH pot fi utilizate pentru speciile puternic contaminate, deși până la 90% din micobacterii pot fi, de asemenea, afectate. Această metodă de decontaminare este utilizată pentru speciile de spută și pentru speciile nonsterile.

Există și alți agenți de decontaminare utilizați pentru tipuri de specime specifice, de exemplu, urină și/sau boli cunoscute ale pacienților, de exemplu, fibroză chistică.

Încercarea de a recupera MNT dintr-un specimen respirator obținut de la un pacient cu fibroză chistică sau bronșiectazii este o provocare pentru laborator. Aproximativ 50% până la 70% din probele respiratorii de la pacienții cu fibroză chistică conțin *Pseudomonas aeruginosa*, care este rezistent la decontaminarea NALC-NaOH; astfel, după decontaminarea cu NALC-NaOH, apar rate de contaminare a probelor cuprinse între 35% și 70%. Când se adaugă o a doua etapă care utilizează 2,5% acid oxalic („dublă prelucrare”), rata de contaminare este redusă la 3% până la 5%, deși un număr scăzut de bacterii MAC mai poate fi recuperat. Doar Chlorhexidinum s-a dovedit a fi un mijloc eficient de decontaminare a probelor respiratorii de la pacienții cu fibroză chistică folosind medii solide, dar nu este compatibilă pentru sistemele pe medii lichide. Clorhexidina, care este potențial toxică pentru micobacterii, trebuie inactivată prin încorporarea cu lecitină de ou în mediul de cultură. Pentru speciile de urină care frecvent dau rezultate culturale contaminate după prelucrarea cu NALC-NaOH, poate fi utilizat ca agent de decontaminare acidul sulfuric.

Microscopia

Microscopia permite detectarea bacililor acid-alcool-rezistenți (BAAR) în frotiuri, însă nu permite diferențierea între micobacteriile nontuberculoase (MNT) și *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBc).

Metode de colorare:

- **Colorarea cu fucsina:** conform Ziehl–Neelsen sau Kinyoun.
- **Colorarea cu fluorocrom:** auramină sau auramină combinată cu rodamină.

Recomandare:

- Tehnica cu fluorocrom este metoda preferată pentru colorarea speciilor clinice, incluzând atât MTBc, cât și MNT.
- Colorarea Ziehl–Neelsen sau Kinyoun sunt alternative acceptabile, însă mai puțin sensibile.

Interpretarea frotiurilor:

- Numărul de BAAR detectați prin microscopie reflectă gradul de pericol epidemic al pacientului și severitatea bolii.
- Artefactele acido-alcool-rezistente pot apărea în frotiu; morfologia bacililor trebuie examinată atent: bacili lungi, subțiri sau coccobacili, uneori curbați, granulați, izolați, în perechi sau grupuri, evidențiați clar pe fundal.
- Colorarea cu auramină O: bacili acid-alcool-rezistenți se colorează galben-verzui; dacă se folosește auramină + rodamină, BAAR apar galben-oranj.

Confirmarea frotiurilor pozitive cu grad <1+:

- Se recomandă confirmarea de către un al doilea cititor, **sau** recolorarea frotiului prin metoda Ziehl–Neelsen, **sau** pregătirea inițială a două frotiuri separate (unul prin metoda fluorescentă, altul prin metoda Ziehl–Neelsen).
- Această recomandare este deosebit de importantă dacă testul molecular Xpert MTB indică „MTBc nedetectat”, dar frotiul microscopic arată prezența BAAR.

Metoda culturală

Cultura rămâne standardul de aur pentru confirmarea diagnosticului de micobacterioză. Pentru obținerea culturii, se utilizează medii lichide Middlebrook 7H9 și medii solide pe bază de ou (Lowenstein-Jensen) sau agar (Middlebrook 7H10, 7H11). Avantajele testării culturii pe medii solide includ capacitatea de a determina morfologia coloniilor, rata de creștere, producția de pigment și numărul de microorganisme. Testarea pe medii lichide este mai rapidă și mai sensibilă.

Prin natura creșterii coloniilor MNT pe medii solide, identificarea preliminară a agentului patogen este posibilă, pe baza ratei de creștere, a capacității de a produce pigment galben și dacă acest pigment este produs în întuneric sau numai după expunerea la lumină. Conform acestor criterii Ernest Runyon în anul 1959, a elaborat o clasificare care distinge 4 grupuri (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6

Clasificarea MNT după natura creșterii (Runyon)

Creștere lentă (> 7 zile)			Creștere rapidă (<7 zile)
Fotocromogene - Grupa Runyon 1 (<i>produc pigment galben la expunerea luminii solare</i>)	Scotocromogene - Grupa Runyon 2 (<i>produc pigment galben-oranj la expunerea sau neexpunerea luminii solare</i>)	Necromogene – Grupa Runyon 3 (<i>nu produc pigment galben</i>)	Grupa Runyon 4 (<i>nu produc pigment galben</i>)
<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. asiaticum</i> <i>M. simiae</i> <i>M. szulgai</i> (la 24°)	<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. gordonae</i> <i>M. szulgai</i> (la 37°)	<i>M. avium</i> complex (MAC) MAI <i>M. ulcerans</i> <i>M. malmoense</i>	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i> <u><i>M. peregrinum</i></u>

Specii frecvente de micobacterii implicate în infecții la om, după viteza de creștere:

- **Creștere lentă:** *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. ulcerans*, *M. xenopi*.
- **Creștere rapidă:** *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*.

Medii lichide

Sistemul BACTEC MGIT 960 este un sistem automatizat care utilizează tuburile MGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube), ce conțin mediu lichid modificat Middlebrook 7H9, optimizat pentru creșterea rapidă a micobacteriilor. Pozitivitatea culturilor MGIT este detectată automat de aparat. Rezultatul este declarat negativ dacă proba nu prezintă creștere timp de 42 de zile (6 săptămâni).

Timpul până la detectarea creșterii micobacteriene este mai scurt comparativ cu mediile solide (aproximativ 8 săptămâni). Totuși, unele specii, inclusiv Complexul *Mycobacterium tuberculosis*, *M. xenopi* și alte micobacterii nontuberculoase (MNT), pot să nu fie detectate automat. Prin urmare, tuburile trebuie inspectate vizual pentru semne de creștere înainte de a fi raportate ca negative.

Medii solide

Mediile solide recomandate includ fie medii pe bază de ou, cum ar fi Lowenstein-

Jensen, fie medii pe bază de agar, precum mediile Middlebrook 7H10 și 7H11.

Deoarece multe micobacterii sunt organisme cu creștere lentă, culturile pot fi examinate pentru determinarea creșterii coloniilor mai puțin frecvent decât culturile bacteriene de rutină. Toate mediile solide trebuie examinate în termen de 3 până la 5 zile de la inoculare pentru a determina dacă există contaminare. În general, culturile pe medii solide trebuie examinate la intervale săptămânale.

Temperatura optimă pentru majoritatea culturilor pentru MNT este de $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ pentru micobacteriile cu creștere lentă și de $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ pentru micobacteriile cu creștere rapidă, temperaturi mai ridicate (adică 42°C) ar putea accelera creșterea *M. xenopi*.

Avantajele mediilor solide față de mediile lichide sunt că permit observarea morfologiei coloniilor, ratele de creștere, recunoașterea infecțiilor mixte (mai mult de o specie micobacteriană) și cuantificarea organismului infectant și servesc ca o rezervă atunci când culturile pe medii lichide sunt contaminate.

Metode de identificare

Identificarea corectă a MNT este importantă, deoarece poate prezice relevanța clinică a unui izolat și selectarea unui regim de tratament adecvat.

Mediul lichid Middlebrook 7H9

Tuburile MGIT semnalate ca pozitive în instrumentul BACTEC MGIT 960 necesită analiză ulterioară pentru determinarea tipului de creștere. Vizual creșterea *M. tuberculosis* are un aspect granular și nu foarte tulbure, în timp ce creșterea bacteriilor contaminante are un aspect tulbure. Se prepară un frotiu Ziehl-Neelsen (ZN) pentru determinarea prezenței/absenței bacililor acido-alcoolo-rezistenți în tub. O placă cu geloză sânge (GS) este inoculată cu bulionul din tubul MGIT pentru a se determina prezența/absența contaminanților. De asemenea, se efectuează un test rapid imunocromatografic (TB Ag MPT64) pentru identificarea MTBc.

Mediul solid Lowenstein-Jensen

Tuburile cu mediu LJ inoculate care la inspecția vizuală prezintă creștere tipică sau atipică, necesită analiză ulterioară pentru identificarea speciei micobacteriei. Coloniile atipice MNT sunt netede cu formare de pigment în prezența sau absența luminii. Pentru identificare se prepară un frotiu ZN pentru determinarea prezenței/absenței BAAR în tub și/sau prezenței/absenței contaminanților. Testul TB Ag MPT64 se efectuează doar în situația în care testul ZN este negativ și când nu există identificarea tulpinii de pe tubul MGIT pozitiv din același material biologic.

Frotiul Ziehl-Neelsen

În funcție de specia micobacteriană, unele specii de micobacterii pot fi diferențiate după aspectul morfologic la etapa de microscopiere ZN. De exemplu, atunci când este colorat din mediu lichid, *M. tuberculosis* demonstrează adesea cord factor, principalul factor de patogenitate, glicolipid toxic, ester al trehalozei și al acidului micolic (provoacă rezistență la acid), factor de adeziune, colonizare, factor antifagocitar, previne fuziunea fagozomului cu lizozomul, efect toxic asupra mitocondriilor. Unele specii MNT pot prezenta, de asemenea, cord factor, deși rareori, cum ar fi MAC, *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. chelonae* și *M. marinum*. MNT sunt adesea pleomorfe, apar uneori sub formă de filamente lungi sau forme de coccoid. Este posibil ca micobacteriile cu creștere rapidă să nu fie întotdeauna acido-alcoolo-rezistente, prin colorarea cu carbol-fuchsină, auramină O și auramină-rodamină.

Geloză-sânge

Cultura din tubul MGIT este inoculată pe o placă de GS pentru a se determina prezența/absența contaminanților. Placa cu geloză sânge este incubată la 35°C timp de 72 de

ore (dacă nu este disponibilă incubarea la 35°C, se incubează la 37°C). Temperatura de 35°C facilitează creșterea contaminanților.

Test rapid imunocromatografic de flux lateral

TB Ag MPT64 reprezintă o imunoanaliză cromatografică pentru detectarea calitativă a Complexului *M. tuberculosis* și diferențierea membrilor săi de MNT în culturi solide sau lichide pozitive la creștere.

Dacă antigenul MPT64 este prezent în probă se generează o reacție de culoare, vizualizată ca o linie colorată de la roz la roșu. Testul TB Ag MPT64 va detecta următoarele specii ale MTBc: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* și *M. microti*.

Un rezultat negativ TB Ag MPT64, cu un rezultat BAAR pozitiv indică prezența micobacteriilor altele decât MTBc. Este necesară identificarea ulterioară a speciei.

Metodele moleculare

În primul rând, metodele de cercetare moleculare permit diagnosticarea diferențiată dintre micobacterioză și tuberculoză, ulterior identificarea speciei MNT. Conform protocolului de diagnostic, în caz de suspiciune la tuberculoză, proba pacientului este testată cu ajutorul testului molecular Xpert MTB/RIF Ultra. În cazul unui rezultat MTBc Nedetectat la Xpert MTB, dar microscopic prezența BAAR și cultura pozitivă, ar trebui suspectată o micobacterie nontuberculoasă.

GenoType CMdirect VER 1.0 este un test calitativ *in vitro* bazat pe tehnologia ADN-STRIP pentru identificarea complexului *Mycobacterium tuberculosis*, precum și a următoarelor micobacterii nontuberculoase relevante din punct de vedere clinic, direct din probele clinice: *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus complex*, *Mycobacterium fortuitum*, grupul *Mycobacterium Mycobacterium*, *gordonae Mycobacterium scrofulaceum/M. intracellulare*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium interjectum*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium marinum/Mycobacterium ulcerans* și *Mycobacterium xenopi*.

Acest test este adițional culturii micobacteriene la orice pacient la care se suspectează MNT și poate fi util în special în cazul în care microscopia probelor clinice este pozitivă pentru bacili acido-resistente, dar testele moleculare la tuberculoză sunt negative.

Dacă rezultatul testului GenoType CMdirect indică prezența MNT, acesta trebuie confirmat cultural.

GenoType Mycobacterium CM („Common Mycobacteria” – Micobacterii Comune) este un test calitativ *in vitro* bazat pe tehnologia ADN-STRIP și permite identificarea Complexului *Mycobacterium tuberculosis*, precum și diferențierea a 27 specii de micobacterii nontuberculoase relevante clinic, din materiale biologice cultivate: *M. avium*, *M. chelonae*, *M. abscessus complex*, *M. fortuitum group*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. marinum/M. ulcerans* și *M. xenopi*.

Mai mult, o sondă specifică speciei arată dacă sunt prezenți membri ai genului *Mycobacterium*. În acest caz, se recomandă diferențierea suplimentară cu GenoType Mycobacterium AS.

Întreaga procedură presupune 3 etape:

- 1) extracția ADN-ului din specimene cultivate (mediu solid / lichid);
- 2) amplificarea;
- 3) hibridizarea inversă.

GenoType Mycobacterium AS („*Additional Species*” – Specii Adiționale) este un test calitativ *in vitro* bazat pe tehnologia ADN-STRIP, care permite pornind de la o singură cultură pozitivă (lichidă sau solidă), identificarea și diferențierea rapidă și fiabilă a 19 specii MNT relevante clinic: *M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum I+III*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei*.

Ambele sisteme de testare, GenoType Mycobacterium CM și GenoType Mycobacterium AS, pot fi efectuate separat sau în combinație.

Toate izolatele MNT relevante clinic ar trebui identificate prin metode moleculare, inclusiv izolatele obținute în dinamica tratamentului.

Secvențierea genomului micobacterian

Metoda de secvențiere a întreg-ului genom (WGS) permite depășirea limitărilor testelor convenționale utilizate pentru diagnosticarea infecțiilor micobacteriene și o înțelegere mai bună a diversității globale a speciilor MNT. Utilizarea acestei tehnologii poate contribui la identificarea de noi specii de micobacterii, precum și la identificarea mutațiilor genetice care codifică factorii de rezistență și virulență, precum și SNP-urile filogenetice (SNPs-*single nucleotide polymorphisms*) caracteristice pentru speciile MNT individuale.

Datele de secvențiere utilizate în analiza epidemiologiei moleculare, oferă o perspectivă detaliată asupra dinamicii de transmitere a MNT (de exemplu, identificarea focarelor intraspitalicești).

Tehnologia WGS permite identificarea precisă a noilor specii MNT și ar putea rezolva ambiguitățile în patogenеза MNT, dar este posibilă numai pentru laboratoarele cu acces la facilități de secvențiere.

Metode de testare a sensibilității

- Testarea sensibilității *in vitro* pentru infecțiile cu micobacterii nontuberculoase (MNT) are utilitate relativ limitată.
- Pentru majoritatea medicamentelor antimicobacteriene utilizate în tratamentul MNT nu au fost stabilite valori standardizate ale concentrației minime inhibitorii (CMI).
- În general, testarea sensibilității se efectuează doar pentru medicamentele incluse în regimurile de tratament, pentru care există corelații cunoscute între activitatea *in vitro* și răspunsul clinic *in vivo*.
- Astfel de corelații sunt mai bine stabilite pentru unele MNT, în special pentru macrolide și Amikacinum.

Relevanța testării *in vitro*:

- Rolul și relevanța testării sensibilității *in vitro* (TSA) a MNT pentru ghidarea tratamentului și managementului clinic sunt încă în dezbateri.
- Spre deosebire de *M. tuberculosis*, răspunsul clinic la medicamentele antimicobacteriene în cazul MNT este corelat doar cu anumite substanțe și cu anumite specii, în timp ce pentru alte MNT semnificative clinic corelațiile nu au fost stabilite.
- Majoritatea izolatelor clinic relevante prezintă rezistență intrinsecă sau CMI ridicate la mai multe medicamente antimicobacteriene încă de la prima izolare.

Limitările interpretării TSA:

- Pentru multe specii de MNT, CMI nu sunt confirmate ca fiind semnificative clinic.
- Datele privind testarea sensibilității ca ghid pentru alegerea medicamentelor antimicobacteriene sunt limitate.

- Clinicianul trebuie să interpreteze rezultatele in vitro cu precauție, conștientizând că unele MNT pot să nu răspundă la tratament conform rezultatelor TSA, spre deosebire de tuberculoză.

Recomandare:

- Determinarea rezistenței se efectuează doar la medicamentele antimicobacteriene indicate pentru fiecare specie de MNT, conform evidențelor disponibile (Tabelul 7).

Tabelul 7

Testarea sensibilității MNT la antibacteriene

Specie MNT	Clinic dovedit necesitatea TSA	Necesitatea TSA neclară	Nu este necesară TSA
MAC	Clarithromycinum Amikacinum	Ciprofloxacinum Ethambutolum Ethionamidum* Rifampicinum*	Isoniazidum* Pyrazinamidum
<i>M. kansasii</i>	Rifampicinum* Clarithromycinum	Amikacinum Ciprofloxacinum Ethambutolum Isoniazidum* Linezolidum	Pyrazinamidum
<i>M. haemophilum</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. simiae</i> <i>M. szulgae</i> <i>M. xenopi</i>	Clarithromycinum Ethambutolum Rifampicinum*	Amikacinum Ciprofloxacinum Isoniazidum*	Pyrazinamidum
<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. smegmatis</i>	Amikacinum Ciprofloxacinum Clarithromycinum Doxycyclinum Imipenemum* Linezolidum Moxifloxacinum	Ofloxacinum Tobramycinum (pentru <i>M. chelonae</i>)	Ethambutolum Isoniazidum* Pyrazinamidum Rifampicinum*

Sensititre™ RAPMYCO Susceptibility Testing Plate

Sensititre este o metodă semiautomată de microdiluție a mediului lichid, utilizată numai pentru cercetare, pentru testarea susceptibilității MNT cu creștere rapidă într-o placă de microtitrare. Se utilizează o placă cu 96 de godeuri care este inoculată cu o serie de diluții pentru 15 antibiotice. Plăcile de microtitrare pot fi inoculate din culturi solide sau lichide. Placa este incubată la 30°C timp de 72 de ore și citită la intervale de timp pentru aprecierea creșterii vizibile și determinarea CMI, conform instrucțiunilor producătorului. Testul determină rezistența la următoarele preparate: Sulfamethoxazolum+Trimethoprimum, Ciprofloxacinum, Moxifloxacinum, Cefoxitinum*, Amikacinum, Doxycyclinum, Tigecyclinum, Clarithromycinum, Linezolidum, Imipenemum*, Cefepim, Amoxicillinum+ Acidum clavulanatum, Ceftriaxonum, Minocyclinum*, Tobramycinum. Acest test determină valorile CMI, dar nu există recomandări pentru interpretarea rezultatelor susceptibilității sau rezistenței. Cu toate acestea, aceste informații pot fi un instrument valoros pentru a evalua gradul de rezistență și la rândul său, a ghida ajustarea tratamentului. Microdiluția mediului lichid este metoda de referință pentru testarea sensibilității și în multe cazuri, cea mai sigură metodă fenotipică pentru a ghida deciziile terapeutice.

Sensititre™ SLOMYCO Susceptibility Testing Plate

Sensititre este o metodă semiautomată de microdiluție a mediului lichid, utilizată numai pentru cercetare, pentru testarea susceptibilității MNT cu creștere lentă într-o placă de microtitrare. Se utilizează o placă cu 96 de godeuri care este inoculată cu o serie de diluții pentru 13 antibiotice. Plăcile de microtitrare pot fi inoculate din culturi solide sau lichide. Placa este incubată la 35°C timp de 7-14 zile și citită la intervale pentru aprecierea creșterii vizibile și determinarea CMI, conform instrucțiunilor producătorului, la 7, 10, 14 și 21 de zile. Testul determină rezistența la următoarele preparate: Clarithromycinum, Ethambutolum, Isoniazidum*, Moxifloxacinum, Rifampicinum*, Sulfamethoxazolum+Trimethoprimum, Amikacinum, Linezolidum, Ciprofloxacinum, Streptomycinum*, Doxycyclinum, Ethionamidum*. Acest test determină valorile CMI, dar nu există recomandări pentru interpretarea rezultatelor susceptibilității sau rezistenței. Cu toate acestea, aceste informații pot fi un instrument valoros pentru a evalua gradul de rezistență și la rândul său, a ghida corijarea tratamentului. Microdiluția mediului lichid este metoda de referință pentru testarea sensibilității și în multe cazuri, cea mai sigură metodă fenotipică pentru a ghida deciziile terapeutice.

GenoType NTM-DR VER 1.0

Incidența infecțiilor cauzate de micobacterii nontuberculoase este în creștere și prin urmare, regimurile adecvate de terapie devin din ce în ce mai importante. În cadrul MNT reprezentanților complexului *M. avium* și *M. abscessus* prezintă mai mult interes. Infecțiile cauzate de aceste micobacterii sunt dificil de tratat din cauza rezistenței la medicamente. Astfel, rezultatul tratamentului diferă semnificativ.

GenoType NTM-DR VER 1.0 este un test calitativ in vitro pentru detectarea rezistenței la macrolide (Clarithromycinum, Azithromycinum) și aminoglicozide (Kanamycinum, Amikacinum, Gentamycinum) a membrilor complexului *Mycobacterium avium* (speciile *M. avium*, *M. intracellulare* și *M. chimaera*), complexului *Mycobacterium abscessus* (subspeciile *M. abscessus subsp. abscessus*, *M. abscessus subsp. bolletii* și *M. abscessus subsp. massiliense*) și *Mycobacterium chelonae* din materiale biologice cultivate.

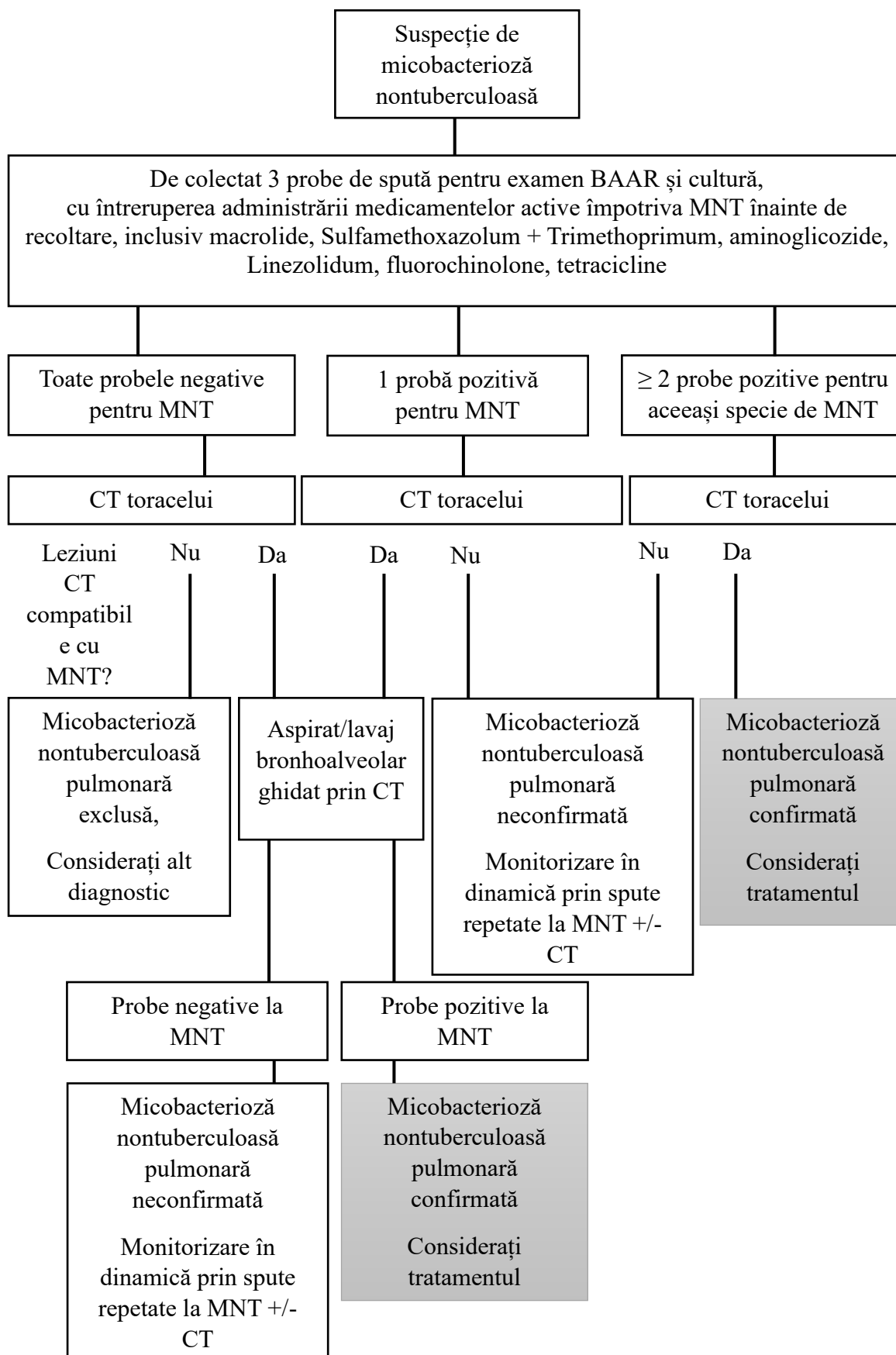
Macrolidele sunt o componentă importantă a terapiei medicamentoase antimicobacteriene. Cu toate acestea, rezistența la macrolide poate limita opțiunile de tratament și poate pune în pericol succesul terapeutic. Un mecanism de rezistență potențial este mediat de mutații din gena *rrl*. Un alt mecanism care afectează doar membrii complexului *M. abscessus* este mediat de gena *erm* (41). Această genă influențează sensibilitatea Clarithromycinum prin urmare, detectarea *erm* (41) ar trebui să facă parte din testarea rezistenței molecular-genetice.

Aminoglicozidele sunt, de asemenea, adesea folosite pentru tratarea bolilor cauzate de MNT. Rezistența la aminoglicozide este cauzată în primul rând de mutații ale genei *rrs*.

În consecință, managementul infecțiilor cu MNT necesită determinarea rapidă a rezistenței pentru a oferi o terapie adecvată, iar testul GenoType NTM-DR oferă informații cruciale ca o condiție prealabilă pentru un regim de terapie adecvat.

Actualmente în Laboratorul Național de Referință în microbiologia tuberculozei al IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc” sunt efectuate următoarele teste pentru diagnosticul micobacteriilor nontuberculoase: microscopia fluorescentă, microscopia Ziehl-Neelsen, testul molecular MTB/RIF Ultra (pentru excluderea tuberculozei), metoda culturală rapidă pe medii lichide Middlebrook 7H9, metoda culturală clasică pe medii solide Lowenstein-Jensen, metodele molecular-genetice GenoType CMdirect VER 1.0, GenoType Mycobacterium CM, GenoType Mycobacterium AS și GenoType NTM-DR VER 1.0.

ALGORITM DE DIAGNOSTIC AL MNT PULMONARE



TRATAMENTUL

Scopul tratamentului bolii pulmonare cauzate de micobacterii nontuberculoase este ameliorarea semnelor clinice, stabilizarea modificărilor patologice și restabilirea capacității funcționale a pacientului, inclusiv reintegrarea în activitățile sociale și profesionale.

Tratamentul pacienților cu micobacterioze este complex și implică în principal două componente: tratament antimicrobian și tratamentul chirurgical, atunci când este indicat.

Administrarea agenților antimicrobieni poate permite vindecarea bolii, dar beneficiile potențiale trebuie evaluate cu atenție în raport cu: riscul de efecte adverse ale tratamentului; ratele variabile de vindecare, care pot fi scăzute pentru anumite specii sau forme de boală; efectul incert asupra calității și cantității vieții; costurile ridicate ale tratamentului; riscul de recidivă sau reinfecție.

1. Evaluarea inițială și decizia de tratament:

- Un diagnostic cert de boală MNT **nu implică automat inițierea promptă a terapiei.**
- Fiecare caz necesită evaluarea atentă a:
 - ✓ caracteristicilor speciei implicate,
 - ✓ simptomelor și stării clinice a pacientului,
 - ✓ riscurilor și beneficiilor terapiei,
 - ✓ dorinței și capacității pacientului de a urma tratamentul,
 - ✓ obiectivelor tratamentului.
- În unele cazuri, „așteptarea vigilentă” poate fi cursul de acțiune preferat.

2. Provocări terapeutice majore:

- Rezistența la antibacteriene și scheme terapeutice complexe.
- Toleranță scăzută și reacții adverse frecvente.
- Comorbidități care complică managementul.
- Dozele optime, combinațiile și durata tratamentului nu sunt standardizate.

3. Regimuri actuale:

- Minimum trei antibacteriene, de obicei: Ethambutolum + Rifampicinum* + macrolid (Clarithromycinum sau Azithromycinum).
- Durata tratamentului: continuare 12 luni după obținerea culturii negative a sputei.
- Variabilitatea genetică a tulpinilor MNT face imposibil un tratament standardizat.

4. Eficacitate și recidive:

- Rata recidivei sau reinfecției: 10–60% în 6–12 luni după finalizarea terapiei.
- Interacțiuni farmacocinetice: Rifampicinum* poate reduce concentrațiile plasmatice ale macrolidelor (Clarithromycinum 68%, Azithromycinum 23%), reducând sinergia și eficacitatea tratamentului.
- Macrolidele pătrund bine în țesut, ceea ce poate menține eficacitatea parțială.

5. Medicamente noi:

- Bedaquilinum*, Pretomanidum și Delamanidum au activitate in vitro împotriva MNT, dar datele in vivo sunt insuficiente.

6. Principii generale ale tratamentului MNT:

- Tratamentul antimicobacterian **se inițiază doar dacă sunt îndeplinite criteriile clinice, radiologice și microbiologice.**
- Managementul optim necesită o echipă multidisciplinară: boli infecțioase, pneumologie, microbiologie, farmacie, radiologie, asistență medicală, nutriție.
- Pacientul trebuie implicat activ în decizia de tratament.
- Medicația disponibilă nu a fost dezvoltată specific pentru MNT; eficiența sa se bazează pe date in vitro, modele animale și observații clinice.

7. Organizarea îngrijii pacienților cu MNT în Republica Moldova:

- Pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru boala MNT trebuie referiți la IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc” pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea tacticii terapeutice.
- Decizia de inițiere a tratamentului se bazează pe evaluarea riscurilor și beneficiilor individuale, tabloul clinico-paraclinic și specia implicată.
- Tratamentul se administrează sub supravegherea personalului medical din serviciile de ftiziopneumologie sau asistența medicală primară.
- Administrarea poate fi efectuată în regim staționar sau ambulator, în funcție de severitatea bolii, riscul epidemiologic, condițiile de trai și starea psihologică a pacientului.

8. Principii generale de administrare

- Colectarea materialului biologic (spută) înainte de inițierea tratamentului.
- Respectarea continuității și regularității administrării medicamentelor.
- Tratamentul se efectuează sub observație directă (DOT) de către personal instruit.
- Fiecare priză administrată trebuie înregistrată în fișa de tratament TB 01.

9. Fazele tratamentului

- **Faza inițială:** mai multe medicamente, uneori intravenoase, durata 1–3 luni (variabilă, ajustată conform toleranței).
- **Faza de continuare:** mai puține medicamente, preferabil peroral, cu monitorizare atentă a eficacității și reacțiilor adverse.

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de micobacterii nontuberculoase

Decizia terapeutică trebuie individualizată, ținând cont de severitatea bolii, specia implicată, caracteristicile pacientului și preferințele acestuia.

Caseta 1. Managementul pacienților cu boală pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase (MNT): inițierea terapiei antimicrobiene vs. așteptare vigilentă	
Recomandare	Pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru boală pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase (MNT), se recomandă inițierea tratamentului, mai degrabă decât așteptarea vigilentă, în special în prezența frotiurilor de spută pozitive pentru bacili acido-rezistenți și/sau a bolii pulmonare cavitare. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Decizia de inițiere a terapiei antimicrobiene pentru boala pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase trebuie individualizată, luând în considerare o combinație de factori clinici, specia infectantă și preferințele pacientului. Factori asociați cu un prognostic relativ nefavorabil — cum ar fi boala cavitară, indicele de masă corporală scăzut, nivelul seric scăzut al albuminei și/sau markeri inflamatori crescuți — izolarea unui organism cu virulență mai mare și/sau sensibilitate mai ridicată la tratamentul antimicrobian (de exemplu, <i>M. kansasii</i>), precum și suprimarea imună subiacentă, sunt considerați criterii care înclină balanța în favoarea inițierii terapiei antimicrobiene. Simptomele semnificative, cum ar fi oboseala severă și scăderea marcată a calității vieții, reprezintă, de asemenea, factori importanți în luarea deciziei de tratament. În schimb, prezența semnelor și simptomelor ușoare, riscul crescut de intoleranță sau toxicitate la medicamente și izolarea organismelor mai puțin sensibile la tratament (de exemplu, <i>M. abscessus</i>) pot sugera o abordare de tip „așteptare vigilentă”. Orice decizie terapeutică trebuie însoțită de o discuție detaliată cu pacientul, care să includă: potențialele efecte secundare ale terapiei antimicrobiene; incertitudinile privind beneficiile tratamentului; riscul de recidivă sau reinfecție, în special în cazul bolii nodulare/bronșiectatice.

Testarea sensibilității la antibacteriene pentru micobacterii nontuberculoase este utilă, dar numai pentru medicamente pentru care există corelații bine documentate între activitatea in vitro și răspunsul microbiologic în tratament. Aceste medicamente includ:

- macrolidele (*Clarithromycinum* și *Azithromycinum*) și *Amikacinum* pentru complexul *Mycobacterium avium* și *M. abscessus*;
- *Rifampicinum** pentru *M. kansasii*.

Caseta 2. Abordarea terapeutică a pacienților cu boală pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase: terapie empirică versus tratament ghidat de testele de sensibilitate in vitro

Recomandări	• Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim terapeutic ghidat de sensibilitatea la macrolide și <i>Amikacinum</i>, în locul terapiei empirice. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor). • Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium kansasii</i>, sensibilă la <i>Rifampicinum</i>*, se recomandă utilizarea unui regim terapeutic ghidat de sensibilitatea la <i>Rifampicinum</i>*, în locul terapiei empirice. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor). • Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium xenopi</i>, nu există suficiente dovezi pentru a formula o recomandare în favoarea sau împotriva tratamentului bazat pe sensibilitate. • Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium abscessus</i>, se recomandă utilizarea unui regim terapeutic ghidat de sensibilitatea la macrolide și <i>Amikacinum</i>, în locul terapiei empirice. Pentru macrolide, se recomandă incubarea de 14 zile și/sau secvențierea genei <i>erm</i> pentru evaluarea rezistenței inductibile potențiale la macrolide. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Deși corelațiile între rezultatele in vitro și efectele in vivo nu au fost dovedite pentru toate medicamentele antimicobacteriene majore, testarea sensibilității inițiale la anumite medicamente este recomandată conform ghidurilor Institutului de Standarde Clinice și de Laborator (CLSI) pentru izolatele de micobacterii nontuberculoase de la pacienții cu boală definită. Corelațiile in vitro-in vivo sunt bine documentate doar pentru macrolide, <i>Amikacinum</i> și <i>Rifampicinum</i>* (aceasta din urmă doar pentru <i>M. kansasii</i>). Totuși, testarea sensibilității inițiale rămâne recomandată pentru aceste izolate, deoarece studiile au demonstrat rezultate slabe la pacienții cu <i>Mycobacterium avium</i> complex rezistent la macrolide, la <i>M. abscessus</i> și la <i>M. kansasii</i> rezistent la <i>Rifampicinum</i>*. Date recente din studiile clinice randomizate care au evaluat ALIS au arătat că valorile mari ale concentrației minime inhibitorii (CMI) ale <i>Amikacinum</i> sunt asociate cu răspuns microbiologic slab, confirmând observațiile anterioare în analiza retrospectivă a pacienților tratați cu <i>Amikacinum</i> parenterală.

	Pe baza acestor dovezi, laboratoarele trebuie să furnizeze rezultate ale testelor de sensibilitate la: macrolide și <i>Amikacinum</i> pentru complexul <i>Mycobacterium avium</i> și <i>M. abscessus</i>; <i>Rifampicinum</i>* pentru <i>M. kansasii</i>. Identificarea subspeciilor este importantă pentru <i>M. abscessus</i>, deoarece subsp. <i>massiliense</i> are o genă erm nefuncțională și prezintă susceptibilitate in vitro (CMI < 4 µg/mL), ceea ce permite utilizarea macrolidelor dacă nu există rezistență constitutivă. Alternativ, analiza secvenței genei erm poate furniza informații despre rezistența inductibilă la macrolide (de exemplu, trunchiat sau secvență C28). Deși alte medicamente sunt uneori testate pentru a ghida terapia cu <i>M. abscessus</i>, datele disponibile sunt insuficiente pentru a emite recomandări specifice. În cazul <i>M. xenopi</i>, din cauza lipsei studiilor adecvate privind boala pulmonară și a absenței ghidurilor de testare a sensibilității la medicamente și a punctelor de întrerupere, nu pot fi formulate recomandări pentru sau împotriva tratamentului bazat pe sensibilitate.
--	--

Tabelul 8

Criterii clinice și microbiologice pentru inițierea tratamentului micobacteriozei nontuberculoase

<i>Criteriile microbiologice</i> care indică despre micobacterioză progresivă	• număr crescut al culturilor pozitive • pozitivitatea frotiului și timpul redus până la pozitivitatea MGIT
<i>Criteriile CT</i> care indică despre progresia bolii	• creșterea în dimensiuni și/sau numărului de noduli pulmonari • cavitate pulmonară nouă sau progresare • apariția focarelor noi de consolidare/opacități de tip “copac înmugurit” • agravarea întinderii și/sau severității bronșectaziilor

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de complexul *Mycobacterium avium* (MAC)

Macrolidele (*Clarithromycinum* și *Azithromycinum*) constituie baza terapiei pentru boala pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium*, deoarece mai multe studii au demonstrat eficacitatea lor atât în prevenția, cât și în tratamentul multimedimental al infecțiilor diseminate cu *MAC*.

Caseta 3. Importanța macrolidelor în tratamentul bolii pulmonare cauzate de complexul *Mycobacterium avium* (MAC)

Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim cu trei medicamente care să includă o macrolidă, în locul unui regim cu trei medicamente fără macrolidă. (Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Sensibilitatea la macrolide a fost un predictor constant al succesului tratamentului pentru boala pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> , în timp ce sensibilitatea la majoritatea celorlalte medicamente nu a demonstrat aceeași corelație. Într-un studiu post-marketing desfășurat în Japonia, dintre 271 de pacienți cu boală pulmonară MAC sensibilă la macrolide care au primit un regim pe bază de Clarithromycinum, conversia culturilor de spută în negativ a fost observată la 95% dintre cazuri. Deși nu au fost realizate studii randomizate bine concepute privind terapia cu macrolide, datele disponibile indică faptul că pierderea macrolidei din regim este asociată cu o rată semnificativ mai scăzută de conversie a culturilor și cu o mortalitate mai mare. Pe baza acestor dovezi, experții recomandă ferm includerea unei macrolide în regimul de tratament al pacienților cu boală pulmonară MAC sensibilă la macrolide.

Macrolidele reprezintă componente esențiale ale regimurilor de tratament pentru boala pulmonară cauzată de complexul *Mycobacterium avium*. Ghidul din 2007 a recomandat preferențial utilizarea Azithromycinum față de Clarithromycinum în regimurile inițiale de tratament [4].

Caseta 4. Alegerea macrolidei în tratamentul pacienților cu boală pulmonară MAC sensibilă la macrolide nou diagnosticată

Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim pe bază de Azithromycinum, mai degrabă decât a unui regim pe bază de Clarithromycinum. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Preferința pentru Azithromycinum se bazează în principal pe evaluarea experților privind o tolerabilitate mai bună și pe faptul că are mai puține interacțiuni medicamentoase mediate de sistemul citocromului P450 comparativ cu Clarithromycinum. Atât Azithromycinum, cât și Clarithromycinum pot fi asociate cu reacții adverse severe, inclusiv moarte subită, probabil mediată de prelungirea intervalului QTc. Totuși, o revizuire sistematică a evenimentelor adverse la pacienți care utilizează macrolide comparativ cu placebo nu a identificat creșteri semnificative ale

	tulburărilor cardiace sau ale mortalității. Monitorizarea electrocardiografică poate fi luată în considerare atunci când pacienții primesc medicamente concomitente care prelungește intervalul QTc. Aceeași revizuire a raportat că pierderea auzului a fost mai frecventă la pacienții care au luat macrolide comparativ cu placebo; totuși, diferențele nu au fost semnificative statistic, iar studii comparând direct Clarithromycinum și Azithromycinum lipsesc. La pacienții vârstnici, pierderea auzului și simptomele gastrointestinale au fost asociate cu doze mai mari de Azithromycinum (600 mg/zi) și concentrații serice crescute, în timp ce gustul amar, greața și creșterea enzimelor hepatice au fost asociate cu doze mai mari de Clarithromycinum (1000 mg de două ori pe zi). Toate studiile au raportat că pacienții care nu au tolerat Azithromycinum au putut fi trecuți cu succes la Clarithromycinum și invers. Trecerea de la un macrolid la altul este o strategie acceptabilă în caz de intoleranță. Panelul de experți a concluzionat că Azithromycinum este preferată față de Clarithromycinum datorită toleranței mai bune, interacțiunilor medicamentoase reduse, sarcinii mai mici de pilule, administrării zilnice unice și eficacității comparabile. Cu toate acestea, atunci când Azithromycinum nu este disponibilă sau nu este tolerată, Clarithromycinum reprezintă o alternativă adecvată.
--	--

Izolatele MAC sunt în general sensibile in vitro la Amikacinum. Streptomycinum* a fost utilizată în studiile timpurii de tratament necomparativ, în primele luni, atât pentru boala pulmonară MAC cavită, cât și pentru forma nodulară/bronșiectatică. Terapia parenterală cu aminoglicozide a fost recomandată în unele ghiduri MNT mai vechi pentru primele luni ale tratamentului MAC. Conform Ghidului din 2007, aminoglicozidele parenterale erau indicate pentru terapia inițială a bolii pulmonare fibro-cavitare MAC și a bolii pulmonare MAC severe sau recidivante. Administrarea Amikacinum sau Streptomycinum* era considerată o intensificare a terapiei perorale, deși această abordare nu a fost testată riguros în studii comparative.

Caseta 5. Rolul aminoglicozidelor parenterale (Amikacinum/ Streptomycinum*) în tratamentul pacienților cu boală pulmonară MAC	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), cavită, bronșiectatică avansată/severă sau rezistentă la macrolide, se recomandă includerea Amikacinum sau Streptomycinum* parenterale în tratamentul inițial. (Recomandare condiționată, certitudine moderată a dovezilor).
Observații	În absența unor medicamente perorale comparabil eficiente, opțiunile pentru intensificarea terapiei standard perorale MAC sunt limitate, aminoglicozidele parenterale reprezentând alternativa principală. Dovezile sugerează că adăugarea a 2–3 luni de Streptomycinum* sau Amikacinum la terapia MAC pe bază de macrolide poate îmbunătăți răspunsul microbiologic, în special la pacienții cu boală cavită, bronșiectatică avansată sau MAC

	rezistentă la macrolide. Amikacinum trebuie administrată împreună cu medicamente însoțitoare adecvate, cum ar fi un macrolid, Ethambutolum și, eventual, Rifampicinum* sau Clofaziminum, pentru a preveni apariția rezistenței dobândite și eșecul terapiei. Durata optimă recomandată a aminoglicozidei este de 2–3 luni, considerată un echilibru adecvat între eficacitate și riscuri.
--	---

Amikacinum este eficientă împotriva MAC și a fost recomandată pentru tratamentul intravenos al bolii pulmonare cavitare sau bronșiectatice severe. Totuși, administrarea sistemică parenterală este asociată frecvent cu toxicitate renală, auditivă și vestibulară. Administrarea prin nebulizare poate reprezenta o alternativă pentru creșterea eficacității și reducerea efectelor adverse.

Caseta 6. Utilizarea Amikacinum inhalatorii în tratamentul pacienților cu boală pulmonară MAC sensibilă la macrolide	
Recomandări	• Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), nou diagnosticată, se recomandă să nu fie utilizat Amikacinum (administrare parenterală), Amikacinum inhalatorium sau Amikacinum liposomalum* (ALIS) ca parte a regimului inițial. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
	• Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), la care terapia bazată pe ghid a eșuat după cel puțin 6 luni, se recomandă adăugarea ALIS la regimul terapeutic, mai degrabă decât continuarea exclusivă a unui regim standard pe cale perorală. (Recomandare puternică, certitudine moderată a dovezilor).
Observații	Studiile controlate randomizate au demonstrat eficacitatea și siguranța Amikacinum liposomalum* (ALIS) atunci când este adăugată la terapia recomandată de ghiduri pentru pacienții cu boală pulmonară MAC refractară. ALIS este aprobat în prezent de FDA pentru tratamentul bolii pulmonare MAC refractare. Pacienții cu boală pulmonară MAC cavită, bronșiectatică avansată/severă sau rezistentă la macrolide trebuie tratați inițial cu un regim care poate include Amikacinum sau Streptomycinum* parenterală, în combinație cu medicamente perorale conform ghidurilor. La pacienții care nu răspund la tratamentul inițial, Amikacinum liposomalum * poate fi utilizată ca parte a unui regim de salvare, cu condiția ca izolatele păstreze sensibilitatea in vitro la Amikacinum, pentru a asigura controlul agresiv al bolii.

În era pre-macrolide, răspunsul slab la tratament la pacienții cu SIDA și MAC diseminată și dezvoltarea rapidă a rezistenței la monoterapia cu Clarithromycinum au subliniat necesitatea utilizării unui regim cu mai multe medicamente pentru succes terapeutic. Totuși, utilizarea regimurilor cu mai multe medicamente implică riscuri mai mari de efecte adverse,

costuri crescute și povara tabletelor în cursul unei terapii de 12–18 luni.

În practica clinică, trebuie realizat un echilibru între eficacitatea terapeutică și reducerea toxicității și complexității regimului, individualizat pentru fiecare pacient.

Caseta 7. Regimuri recomandate pentru tratamentul bolii pulmonare MAC sensibile la macrolide	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim cu cel puțin trei medicamente (inclusiv o macrolidă și Ethambutolum), în locul unui regim cu doar două medicamente (macrolid și Ethambutolum). (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	O prioritate majoră în tratamentul bolii pulmonare MAC este prevenirea dezvoltării rezistenței la macrolide. Ethambutolum este considerat cel mai eficient medicament asociat pentru acest scop. Un regim cu două medicamente, care include o macrolidă și Ethambutolum, reprezintă combinația minimă necesară pentru tratamentul MAC. Rolul Rifampicinum* sau al unui al treilea medicament rămâne neclar. Adăugarea unui al treilea medicament poate oferi protecție suplimentară împotriva apariției rezistenței la macrolide. Într-un studiu controlat randomizat, adăugarea Rifabutinum* la combinația Clarithromycinum + Ethambutolum în tratamentul infecției MAC diseminate a demonstrat rate de răspuns similare, însă dezvoltarea rezistenței la macrolide a fost mai mică la pacienții care au primit regimul cu trei medicamente ($P = 0,055$). Experții au considerat că datele disponibile nu sunt suficiente pentru a evalua pe deplin riscul de rezistență dobândită cu regimurile cu două medicamente, recomandând astfel utilizarea unui regim cu trei medicamente care include macrolide.

Administrarea intermitentă a medicamentelor antimicobacteriene a fost o practică standard în tratamentul tuberculozei sensibile la medicamente în America de Nord timp de peste două decenii. Pe această bază, se consideră rezonabil că boala pulmonară MAC sensibilă la macrolide poate fi, de asemenea, tratată eficient prin administrarea intermitentă a antibacterienelor.

În ghidul anterior, regimul de administrare de trei ori pe săptămână a fost recomandat pacienților cu boală pulmonară MAC nodulară/bronșiectatică. Totuși, această abordare nu a fost recomandată pentru pacienții cu boală cavitară, pentru cei tratați anterior sau pentru pacienții cu formă moderată sau severă a bolii.

Caseta 8. Administrarea zilnică versus intermitentă a regimurilor pe bază de macrolide în tratamentul bolii pulmonare MAC	
Recomandări	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), nodulară/bronșiectatică noncavitară sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim pe bază de macrolide administrat de trei ori pe săptămână, mai degrabă decât unul administrat zilnic.

	<i>(Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).</i> • Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), cavităară sau nodulară/bronșiectatică severă/avansată sensibilă la macrolide, se recomandă utilizarea unui regim zilnic pe bază de macrolide, mai degrabă decât unul administrat de trei ori pe săptămână. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Terapia intermitentă (de 3 ori pe săptămână) poate fi utilizată pentru boala pulmonară MAC nodulară/bronșiectatică, având rate de conversie a sputei comparabile cu terapia zilnică și fiind mai bine tolerată. Terapia intermitentă nu este recomandată pentru boala pulmonară MAC cavităară, din cauza lipsei de dovezi privind eficacitatea și prevenirea rezistenței la macrolide.

Deși speciile MAC sunt cele mai frecvente cauze ale bolii pulmonare MNT, durata optimă de tratament pentru boala pulmonară MAC nu a fost stabilită prin studii clinice prospectiv randomizate. Durata necesară pentru obținerea vindecării fără recidivă poate varia semnificativ între pacienți, însă este necesară stabilirea unor recomandări clinice generale privind durata tratamentului.

Caseta 9. Durata recomandată a tratamentului la pacienții cu boală pulmonară MAC sensibilă la macrolide	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), sensibilă la macrolide, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 12 luni după conversia culturii. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Durata optimă a tratamentului pentru boala pulmonară MAC nu este în prezent cunoscută. Scorurile semicantitative ale culturii de spută începând cu luna a treia sunt predictive pentru conversia susținută la 12 luni, motiv pentru care se recomandă monitorizarea regulată a culturilor (de exemplu, lunar). Bronhoscopia nu este recomandată în mod rutină pentru a determina durata terapiei. Pacienții care nu ating negativarea culturilor după 6 luni de tratament sau cei cu boală extinsă trebuie evaluați de un expert în domeniu.

Tratamentul bolii pulmonare MAC- rezumat

- Se recomandă un regim de 3 medicamente pe bază de macrolide pentru pacienții cu boală pulmonară MAC sensibilă la macrolide (vezi Tabelele 9 și 10).
- Pentru pacienții cu boală cavităară sau cu forme avansate/severe bronșiectatice ori rezistente la macrolide, se recomandă includerea Amikacinum sau Streptomycinum* parenterale în regimul inițial de tratament, administrate de obicei timp de cel puțin 2–3 luni.
- Se recomandă un regim intermitent (3 ori pe săptămână) la pacienții cu boală nodulară/bronșiectatică, iar pentru pacienții cu boală cavităară se recomandă un regim zilnic pe bază de macrolide.

- Tratamentul trebuie administrat timp de cel puțin 12 luni după conversia culturilor. Dacă culturile de spută rămân pozitive după 6 luni de tratament conform ghidului, se recomandă utilizarea Amikacinum liposomalum* (ALIS) ca parte a regimului de continuare.
- În cazul bolii cauzate de MAC rezistent la macrolide, se recomandă consultarea unui expert.

Tabelul 9

Dozele medicamentelor utilizate în tratamentul BP MNT

Medicament	Dozare zilnică	Dozare de trei ori pe săptămână	Insuficiență hepatică	Insuficiență renală
<i>Peroral</i>				
Azithromycinum	250-500 mg pe zi	500 mg pe zi	N/A	N/A
Ciprofloxacinum	500-750 mg de două ori pe zi	N/A	N/A	250–500 mg cu ajustarea intervalului de administrare în funcție de CrCl
Clarithromycinum	500 mg de două ori pe zi	500 mg de două ori pe zi	N/A	Reduceți doza cu 50% dacă CrCl < 30 ml/min
Clofaziminum ^a	100–200 mg pe zi	N/A	Atenție în insuficiența hepatică severă	N/A
Doxycyclinum	100 mg de 1–2 ori pe zi	N/A	N/A	N/A
Ethambutolum	15 mg/kg pe zi	25 mg/kg pe zi	N/A	Creșteți intervalul dintre administrări, de exemplu: 15–25 mg/kg, de 3 ori pe săptămână.
Isoniazidum*	5 mg/kg până la 300 mg pe zi	N/A	Precauție	N/A
Linezolidum	600 mg o dată sau de două ori pe zi ^b	N/A	N/A	N/A
Moxifloxacinum	400 mg pe zi	N/A	N/A	N/A
Rifabutinum*	150–300 mg pe zi (150 mg pe zi cu Clarithromycinum)	300 mg pe zi	Precauție	Reduceți doza cu 50% dacă CrCl < 30 ml/min
Rifampicinum*	10 mg/kg (450 mg sau 600 mg) pe zi	600 mg pe zi	Precauție	N/A
Sulfamethoxazolum+ Trimethoprimum	Un comprimat 800 mg/160 mg de două ori pe zi	Precauție	N/A	Reduceți doza cu 50% dacă CrCl < 30 ml/min
<i>Parenteral</i>				
Amikacinum (IV)	10–15 mg/kg pe zi ^c , ajustat în funcție de monitorizarea nivelului de medicament ^d	15–25 mg/kg pe zi ^c , ajustat în funcție de monitorizarea nivelului de medicament ^d	N/A	Reduceți doza sau creșteți intervalul de administrare (de exemplu, 15 mg/kg, de 2-3 ori pe săptămână)
Cefoxitinum* (IV)	2–4 g de 2–3 ori pe zi (doza zilnică)	N/A	N/A	Reduceți doza sau măriți intervalul de dozare

	maximă este de 12 g/zi)			
Imipenemum* (IV)	500-1000 mg, de 2-3 ori pe zi	N/A	N/A	Reduceți doza sau măriți intervalul de dozare
Streptomycinum* (IV sau IM)	10–15 mg/kg pe zi, ajustate în funcție de monitorizarea nivelului de medicament	15–25 mg/kg pe zi, ajustate în funcție de monitorizarea nivelului de medicament	N/A	Reduceți doza sau creșteți intervalul de administrare (de exemplu, 15 mg/kg, de 2-3 ori pe săptămână)
Tigecyclinum (IV)	25-50 mg o dată sau de două ori pe zi ^b	N/A	25 mg o dată sau de două ori pe zi în cazul insuficienței hepatice severe	N/A
<i>Inhalator</i>				
Amikacinum liposomalum*	590 mg pe zi	N/A	N/A	N/A
Amikacinum, forma parenterală	250–500 mg pe zi	N/A	N/A	N/A
Abrevieri: CrCL, clearance-ul creatininei; IM, intramuscular; IV, intravenos; N/A, nu se aplică. ^a Disponibilitatea Clofaziminum variază în funcție de țară. ^b Majoritatea experților recomandă administrarea Linezolidum și Tigecyclinum o dată pe zi, datorită incidenței ridicate a reacțiilor adverse asociate cu administrarea de două ori pe zi. ^c Utilizarea regimurilor descrise timp de 15 săptămâni a fost asociată cu ototoxicitate permanentă la aproximativ o treime dintre pacienți, riscul fiind corelat cu vârsta și doza cumulativă. Având în vedere această rată ridicată de ototoxicitate, riscurile și beneficiile trebuie evaluate cu atenție în raport cu obiectivele terapiei. Clinicienii ar trebui să ia în considerare utilizarea unor intervale de dozare mai mari și, eventual, să se bazeze pe dozarea intermitentă atunci când se planifică o terapie prelungită.^d Monitorizarea nivelurilor plasmatice ale medicamentului: minim: <5 mg/L; vârf cu dozare zilnică: 35–45 µg/mL; vârf cu dozare intermitentă: 65–80 µg/mL.				

**Regimuri de tratament recomandate pentru boala pulmonară cauzată de complexul
Mycobacterium avium, *M. kansasii* și *M. xenopi***

Organism	Nr. de medicamente	Regimul de medicamente preferat ^a	Frecvența de dozare
Complexul <i>M. avium</i>			
Nodulară/bronșiectatică	3	Azithromycinum (Clarithromycinum) Rifampicinum* (Rifabutinum*) Ethambutolum	de 3 ori pe săptămână
Cavitară	≥3	Azithromycinum (Clarithromycinum) Rifampicinum* (Rifabutinum*) Ethambutolum Amikacinum IV (Streptomycinum*) ^b	Administrare zilnică; pentru aminoglicozide se poate utiliza și administrarea de 3 ori pe săptămână.
Refractară ^c	≥4	Azithromycinum (Clarithromycinum) Rifampicinum* (Rifabutinum*) Ethambutolum Amikacinum liposomalum* sau Amikacinum IV (Streptomycinum*) ^b	Zilnic (de 3 ori pe săptămână poate fi utilizat cu aminoglicozide)
<i>M. kansasii</i>			
	3	Azithromycinum (Clarithromycinum) Rifampicinum* (Rifabutinum*) Ethambutolum	Zilnic
	3	Azithromycinum (Clarithromycinum) Rifampicinum* (Rifabutinum*) Ethambutolum	de 3 ori pe săptămână
	3	Isoniazidum* zilnic Rifampicinum* (Rifabutinum*) Ethambutolum	Zilnic
<i>M. xenopi</i>			
	≥3	Azithromycinum (Clarithromycinum) și/sau Moxifloxacinum Rifampicinum* (Rifabutinum*) Ethambutolum Amikacinum ^b	Administrare zilnică; pentru aminoglicozide se poate utiliza și administrarea de 3 ori pe săptămână.
^a Consultați Tabelul 9 pentru dozele recomandate. Pentru pacienții intoleranți sau cu izolate rezistente la medicamentele de primă linie, alternativele includ Clofaziminum, Moxifloxacinum și Linezolidum. Unii experți pot lua în considerare și Bedaquilinum sau Tedizolidum. ^b În cazurile cu boală cavitară, nodulară/bronșiectatică extinsă sau MAC rezistent la macrolide, se poate administra Amikacinum sau Streptomycinum de 3 ori pe săptămână. ^c Boala refractară se definește prin persistența culturii de spută pozitive după 6 luni de terapie conform ghidului. Amikacinum liposomalum (ALIS) a demonstrat îmbunătățirea ratei de conversie a culturilor atunci când este adăugat terapiei standard la pacienții cu boală pulmonară MAC refractară.			

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium kansasii*

M. kansasii a fost una dintre primele micobacterii nontuberculoase recunoscute ca agent patogen pulmonar. Inițial, s-au utilizat regimuri similare celor pentru *M. tuberculosis*, inclusiv Isoniazidum*, însă ratele de succes au fost nesatisfăcătoare până la introducerea Rifampicinum*. Odată inclusă Rifampicinum*, rezultatele tratamentului s-au îmbunătățit semnificativ, motiv pentru care se recomandă un regim pe bază de Rifampicinum*. Datorită eficacității limitate a Isoniazidum* și activității bune in vitro a macrolidelor, unii clinicieni recomandă înlocuirea Isoniazidum* cu o macrolidă în regimurile care conțin Rifampicinum*.

Caseta 10. Regimuri recomandate pentru tratamentul bolii pulmonare cauzată de <i>M. kansasii</i> sensibilă la Rifampicinum	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium kansasii</i>, sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă utilizarea unui regim cu Rifampicinum*, Ethambutolum și Isoniazidum* sau macrolidă. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	La pacienții cu boală pulmonară cu <i>M. kansasii</i> sensibilă la Rifampicinum*, tratamentul de primă linie poate include Rifampicinum* și Ethambutolum, în combinație cu Isoniazidum* sau cu o macrolidă. Alegerea între Isoniazidum* și macrolidă poate fi ghidată de disponibilitate, tolerabilitate și considerente clinice.”

Amikacinum sau Streptomycinum* pot fi uneori utilizate în tratamentul bolii pulmonare cauzate de *M. kansasii*. Studiile care au adăugat 2–3 luni de Streptomycinum* la un regim peroral cu mai multe medicamente au arătat rate ridicate de conversie a culturii și vindecare. Totuși, odată cu introducerea regimurilor foarte eficiente pe bază de Rifampicinum*, utilizarea aminoglicozidelor nu mai este recomandată de rutină în boala pulmonară cauzată de *M. kansasii*.

Caseta 11. Rolul agenților parenterali (Amikacinum și Streptomycinum*) în tratamentul bolii pulmonare cauzate de <i>M. kansasii</i> sensibilă la Rifampicinum	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium kansasii</i>, se recomandă ca nici Amikacinum parenterală, nici Streptomycinum* parenterală să nu fie utilizate în mod obișnuit. (Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor).”
Observații	Regimurile de tratament cu 3 agenți perorali – Rifampicinum*, Ethambutolum și fie Isoniazidum*, fie o macrolidă – asigură rate ridicate de conversie susținută a culturii și succes terapeutic în boala pulmonară cu <i>M. kansasii</i> . Având în vedere eficacitatea acestor regimuri și riscul ridicat de efecte adverse asociate cu Amikacinum sau Streptomycinum* parenterală, comitetul consideră că utilizarea agenților parenterali nu este justificată, exceptând cazurile în care un regim pe bază de Rifampicinum* nu poate fi utilizat sau în prezența bolii severe.

Testarea in vitro indică că izolatele clinice de *M. kansasii* sunt sensibile la fluorochinolone. În prezent, fluorochinolonele sunt recomandate ca parte a unui regim cu mai multe medicamente pentru tratamentul bolii pulmonare cu *M. kansasii* rezistentă la Rifampicinum*. Totuși, nu este clar dacă activitatea in vitro se traduce în succes clinic al

tratamentului și, prin urmare, nu justifică modificarea recomandărilor actuale.

Caseta 12. Rolul fluorochinolonelor în tratamentul bolii pulmonare cauzate de <i>M. kansasii</i> sensibilă la Rifampicinum	
Recomandări	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium kansasii</i> , sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă utilizarea unui regim cu Rifampicinum*, Ethambutolum și Isoniazidum* sau macrolidă în locul unui regim cu fluorochinolonă. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium kansasii</i> , rezistentă la Rifampicinum* sau cu intoleranță la unul dintre antibacteriene de primă linie, se recomandă utilizarea unei fluorochinolone (de exemplu, Moxifloxacinum) ca parte a unui regim de linia a doua. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Succesul tratamentului bolii pulmonare cu <i>M. kansasii</i> folosind un regim pe bază de Rifampicinum* este, de obicei, excelent. Totuși, alegerea medicamentelor însoțitoare optime nu este clar stabilită. Ethambutolum este recomandat în mod obișnuit ca medicament însoțitor principal, iar alegerea unui medicament suplimentar poate include Isoniazidum*, o macrolidă sau o fluorochinolonă. Având în vedere experiența mai mare și dovezile clinice mai solide pentru regimurile care includ Isoniazidum* sau o macrolidă, aceste medicamente sunt preferate ca agenți însoțitori. Pentru boala rezistentă la Rifampicinum*, un regim format din Ethambutolum, Azithromycinum și o fluorochinolonă poate constitui o opțiune eficientă de tratament.

Un regim de tratament cu mai multe medicamente pe bază de *Rifampicinum** pentru boala pulmonară cu *M. kansasii* este asociat cu o rată ridicată de vindecare atunci când este administrat zilnic timp de cel puțin 12 luni. Terapia de trei ori pe săptămână, utilizată cu succes în boala pulmonară MAC noncavitară, poate fi considerată la pacienții cu boală pulmonară cauzată de *M. kansasii*, deoarece poate reduce efectele adverse și crește tolerabilitatea, fără a compromite succesul tratamentului.

Caseta 13. Administrarea zilnică versus intermitentă a tratamentului în boala pulmonară cauzată de <i>M. kansasii</i>	
Recomandări	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium kansasii</i> , nodulară/bronșiectatică noncavitară, tratați cu un regim de Rifampicinum*, Ethambutolum și macrolide, se recomandă administrarea tratamentului fie zilnic, fie de trei ori pe săptămână. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium kansasii</i> , cavitară, tratați cu un regim pe bază de Rifampicinum*, Ethambutolum și macrolide, se recomandă administrarea tratamentului zilnic, mai degrabă decât de trei ori pe săptămână. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).

	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium kansasii</i>, tratați cu un regim de Isoniazidum*, Ethambutolum și Rifampicinum*, se recomandă administrarea tratamentului zilnic, în locul tratamentului de trei ori pe săptămână. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	În absența unor studii randomizate și având în vedere dimensiunea mică a studiului unic care a evaluat terapia de 3 ori pe săptămână, comitetul nu recomandă terapia intermitentă pentru pacienții cu boală pulmonară cavitara cu <i>M. kansasii</i> până la obținerea unor dovezi suplimentare. De asemenea, nu există date care să susțină utilizarea Isoniazidum* de 3 ori pe săptămână în acest context.

Ghidul ATS din 2007 recomandă administrarea unui regim pe bază de Rifampicinum* pentru boala pulmonară cauzată de *M. kansasii* timp de cel puțin 12 luni după obținerea culturilor de spută negative. Datele disponibile din mai multe studii sugerează că această durată fixă de 12 luni poate fi suficientă pentru vindecarea majorității pacienților.

Caseta 14. Durata recomandată a tratamentului la pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium xenopi</i> sensibilă la Rifampicinum*	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>M. kansasii</i>, sensibilă la Rifampicinum*, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 12 luni. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Schemele de tratament pe bază de Rifampicinum* pentru boala pulmonară <i>M. kansasii</i> sunt asociate cu rate ridicate de succes atunci când sunt utilizate timp de cel puțin 12 luni. În prezent nu există studii randomizate care să compare regimuri mai scurte. Deși unii experți recomandă continuarea tratamentului timp de 12 luni după negativarea culturilor, datele disponibile sugerează că o durată fixă de 12 luni poate fi adecvată. Conversia sputei apare de obicei în primele 4 luni; dacă culturile rămân pozitive după această perioadă, se recomandă consultarea unui expert.

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium kansasii*—Rezumat

- Se recomandă un regim de tratament cu Rifampicinum*, Ethambutolum și Isoniazidum* sau o macrolidă pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de *M. kansasii* sensibilă la Rifampicinum* (vezi Tabelele 9 și 10).
- Amikacinum și Streptomycinum* parenterale nu sunt recomandate pentru utilizarea de rutină la acești pacienți.
- Pentru pacienții cu boală nodulară/bronșiectatică, regimul poate fi administrat zilnic sau de 3 ori pe săptămână atunci când include Rifampicinum*, Ethambutolum și o macrolidă.
- La pacienții cu boală cavitara sau atunci când se utilizează un regim cu Rifampicinum*, Ethambutolum și Isoniazidum*, tratamentul trebuie administrat zilnic.
- La pacienții cu boală rezistentă la Rifampicinum* sau cu intoleranță la medicamentele de primă linie, se recomandă adăugarea unei fluorochinolone (de exemplu, Moxifloxacinum) ca parte a unui regim de linie a doua.
- Toți pacienții trebuie să fie tratați cel puțin 12 luni.

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium xenopi*

Boala pulmonară cauzată de *M. xenopi* este dificil de tratat și este asociată cu o mortalitate ridicată, mai mare decât în cazul altor specii de MNT. Studiile de populație din Danemarca și Canada au raportat o mortalitate la 5 ani de 51% și, respectiv, 43%. Mortalitatea crescută poate fi legată de boala pulmonară de bază, prezența frecventă a aspergilozei pulmonare cronice concomitente și cavitația frecventă întâlnită la pacienții cu boala cauzată de *M. xenopi*.

Datele in vitro sugerează valori scăzute ale CMI pentru fluorochinolone în cazul *M. xenopi*, iar activitatea in vitro a Moxifloxacinum este comparabilă cu cea a Clarithromycinum. Modelele murine indică că adăugarea fie a Moxifloxacinum, fie a Clarithromycinum la combinația Rifampicinum*–Ethambutolum generează regimuri medicamentoase cu eficacitate comparabilă.

Caseta 15. Rolul fluorochinolonei în tratamentul bolii pulmonare cauzate de <i>Mycobacterium xenopi</i>	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium xenopi</i>, se recomandă utilizarea unui regim de tratament cu mai multe medicamente care să includă Moxifloxacinum sau macrolide. (Recomandare condiționată, certitudine scăzută a dovezilor).
Observații	Datele in vitro arată că macrolidele și fluorochinolonele sunt active împotriva <i>M. xenopi</i> , în timp ce Rifampicinum* și Ethambutolumul sunt inactive atât singure, cât și în combinație. Studiile clinice preliminare, inclusiv un studiu francez randomizat în care pacienții au primit fie Moxifloxacinum, fie Clarithromycinum în combinație cu Ethambutolum și Rifampicinum*, nu au arătat diferențe semnificative în succesul tratamentului între grupuri.

Deși boala pulmonară cu *M. xenopi* are un prognostic rezervat, există puține dovezi privind tratamentul optim. Similar altor infecții cu MNT, se utilizează o terapie cu mai multe medicamente pentru a preveni apariția rezistenței la antibiotice, însă numărul optim și combinația exactă de agenți antimicobacterieni nu sunt încă stabilite.

Caseta 16. Numărul minim de medicamente recomandat în regimul de tratament pentru boala pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium xenopi</i>	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium xenopi</i> , se recomandă un regim zilnic care să includă cel puțin trei medicamente: Rifampicinum*, Ethambutolum și fie o macrolidă, fie o fluorochinolonă (de exemplu, Moxifloxacinum). (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Având în vedere mortalitatea ridicată asociată cu boala pulmonară cu <i>M. xenopi</i> , membrii grupului consideră că un regim cu doar 2 medicamente prezintă un risc prea mare de eșec al tratamentului. Prin urmare, se recomandă utilizarea unui regim de cel puțin 3 medicamente. Totuși, accesul limitat la Moxifloxacinum și datele reduse pentru alte fluorochinolone trebuie luate în considerare la alegerea medicamentelor.

Pacienții cu boală pulmonară cu *M. xenopi* prezintă frecvent boală cavitară, răspund adesea slab la tratament și au o mortalitate mai mare comparativ cu alte specii de MNT. Conform recomandărilor Ghidului din 2007, adăugarea Streptomycinum* la un regim peroral cu mai multe medicamente poate fi rezonabilă. Totuși, există o incertitudine semnificativă privind alegerea optimă a regimurilor de tratament pentru această specie.

Caseta 17. Utilizarea agenților parenterali (Amikacinum și Streptomycinum) în tratamentul bolii pulmonare cauzată de <i>M. xenopi</i>	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cavitară sau bronșiectatică avansată/severă cauzată de <i>Mycobacterium xenopi</i> , se recomandă adăugarea Amikacinum parenterale la regimul de tratament și consultarea unui expert. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Cu excepția dovezilor convingătoare care să sugereze altceva, pacienții cu boală pulmonară cu <i>M. xenopi</i> trebuie tratați agresiv, având în vedere mortalitatea ridicată. Decizia trebuie să țină cont și de fezabilitatea terapiei parenterale, acceptabilitatea acesteia, precum și de costuri și riscurile de toxicitate, pe baza experienței clinice.

Durata optimă a tratamentului pentru boala pulmonară cu *M. xenopi* nu este cunoscută, la fel ca și efectul acesteia asupra frecvenței recidivei. Ghidul din 2007 a recomandat o durată de tratament de 12 luni după conversia culturii, subliniind că durata optimă rămâne necunoscută.

Caseta 18. Durata recomandată a tratamentului la pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>M. xenopi</i>	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium xenopi</i> , se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 12 luni după conversia culturii. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	La pacienții cu boală pulmonară cu <i>M. xenopi</i> , tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 12 luni după conversia culturii, având în vedere că durata mai lungă a terapiei îmbunătățește rezultatele tratamentului.

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium xenopi* — Rezumat

- La pacienții cu boală pulmonară cauzată de *M. xenopi*, se recomandă un regim zilnic care să includă cel puțin trei medicamente: Rifampicinum*, Ethambutolum, macrolidă și/sau fluorochinolonă (de exemplu, Moxifloxacinum) (vezi Tabelele 9 și 10).
- Se recomandă adăugarea Amikacinum parenterale la regimul de bază.
- Consultații de specialitate pentru optimizarea tratamentului, având în vedere rezultatele adesea slabe.
- Continuarea tratamentului timp de ≥ 12 luni după conversia culturii.
- Administrarea zilnică este preferată, mai ales la pacienții cu boală cavitara sau severă.
- Monitorizarea atentă a efectelor adverse și ajustarea regimului după necesitate.

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium abscessus*

Macrolidele au activitate puternică împotriva *M. abscessus* și efecte imunomodulatoare. Rezistența la macrolide poate apărea prin: mutații cromozomiale ale genei 23S rDNA (rrl) → rezistență mutațională de nivel înalt și inducerea genei erm(41) → rezistență inducibilă în prezența unei macrolide. *M. abscessus subsp. abscessus*, *bolletii* și *massiliense* sunt micobacterii cu creștere rapidă și prezintă diferențe în susceptibilitatea la macrolide, în funcție de funcționalitatea genei erm(41). Mecanismele variate de rezistență fac dificilă decizia privind utilizarea macrolidelor în tratamentul bolii pulmonare cu *M. abscessus*.

Caseta 19. Utilizarea macrolidelor în tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium abscessus*

Recomandări	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium abscessus</i> , cauzată de tulpini fără rezistență inductibilă sau mutațională, se recomandă un regim de tratament cu mai multe medicamente care să includă macrolide. (Recomandare puternică, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium abscessus</i> , cauzată de tulpini cu rezistență la macrolide inductibilă sau mutațională, se recomandă un regim care conține macrolide utilizate pentru proprietățile lor imunomodulatoare, chiar dacă acestea nu sunt considerate medicamente active în regimul cu mai multe medicamente. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Infecțiile cu <i>M. abscessus</i> pot fi severe și pun viața în pericol. Macrolidele oferă beneficii semnificative și sunt foarte active in vitro împotriva tulpinilor fără genă erm funcțională. La pacienții cu boală cauzată de <i>M. abscessus</i> sensibil la macrolide, se recomandă includerea macrolidelor în regimul de tratament. Este esențial să se efectueze teste de sensibilitate la macrolide, inclusiv evaluarea funcționalității genei erm.

Izolatele de *M. abscessus* sunt, în general, rezistente in vitro la majoritatea antibacterienelor perorale și sensibile la un număr limitat de agenți parenterali, inclusiv Tigecyclinum, Imipenemum*, Cefoxitinum* și Amikacinum. Se recomandă utilizarea unui regim cu mai multe medicamente, incluzând cel puțin două dintre agenții la care organismul este sensibil in vitro. În practică, regimurile variază între 2 și 5 medicamente în faza inițială a tratamentului, reflectând lipsa consensului în rândul clinicienilor.

Caseta 20. Numărul minim de medicamente recomandat în regimul de tratament pentru boala pulmonară cauzată de <i>M. abscessus</i>	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium abscessus</i>, se recomandă un regim cu mai multe medicamente care să includă cel puțin trei medicamente active, ghidate de sensibilitatea in vitro, în faza inițială a tratamentului. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Având în vedere severitatea bolii pulmonare cu <i>M. abscessus</i> , sensibilitatea limitată la antibiotice, riscul de dezvoltare a rezistenței și progresia rapidă a bolii, se recomandă utilizarea unui regim cu trei sau mai multe medicamente active. Planificarea regimului de tratament trebuie realizată în colaborare cu specialiști în managementul infecțiilor complicate cu <i>M. abscessus</i> .

Ghidul din 2007 a subliniat că nicio schemă de tratament nu garantează obținerea a 12 luni de culturi de spută negative pentru *M. abscessus*. S-au propus tratamente periodice sau scheme agresive, inclusiv utilizarea mai multor agenți parenterali pe câteva luni, ca potențiale strategii. În prezent, durata optimă a tratamentului bolii pulmonare cauzate de Complexul *M. abscessus* rămâne necunoscută.

Caseta 21. Durata recomandată a tratamentului în boala pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium abscessus</i>	
Recomandare	Pentru pacienții cu boală pulmonară cauzată de <i>Mycobacterium abscessus</i>, se recomandă utilizarea unui regim de tratament fie mai scurt, fie mai lung și consultarea unui specialist în tratamentul bolii. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Determinarea duratei terapiei în boala pulmonară cu <i>M. abscessus</i> este dificilă din cauza lipsei studiilor, a variației disponibilității medicamentelor și a resurselor. Durata tratamentului trebuie individualizată în funcție de tipul bolii (nodulară/bronșiectatică vs. cavitară), subspecia <i>M. abscessus</i> și sensibilitatea la macrolide și Amikacinum. Consultarea unui expert în managementul acestei boli este recomandată.

Tratamentul bolii pulmonare cauzate de *Mycobacterium abscessus*— Rezumat

- Medicamentele, regimurile și durata optimă nu sunt bine stabilite. Pacienții cu boală pulmonară cauzată de tulpini fără rezistență la macrolide (de obicei *M. massiliense*) trebuie tratați cu un regim multimediment care include macrolide și cel puțin 3 medicamente active, ghidate de sensibilitatea in vitro, în faza inițială (inclusiv medicamente intravenoase) (vezi Tabelele 9 și 11).
- Pacienții cu boală cauzată de tulpini cu rezistență inductibilă sau mutațională la macrolide (de obicei *M. abscessus* sau *M. bolletii*) necesită un regim cu cel puțin 4 medicamente active, dacă este posibil. Macrolidele pot fi incluse pentru efectele lor imunomodulatoare, chiar dacă nu mai sunt considerate active.

- În faza de continuare a terapiei (după componenta parenterală), se recomandă administrarea a cel puțin 2–3 medicamente active. Pot fi utilizate cursuri intermitente în locul unei faze mai lungi de continuare.
- Durata optimă a tratamentului nu este cunoscută; majoritatea studiilor au tratat pacienți mai mult de 12 luni. Consultarea unui expert este recomandată înainte de inițierea terapiei pentru a decide regimul și durata optimă a tratamentului.

Tabelul 11

Regimuri de tratament pentru *Mycobacterium abscessus* în funcție de sensibilitatea la macrolide (rezistență mutațională și inductibilă)

Modelul de sensibilitate la macrolide		Nr. de droguri ^c	Medicamente preferate	Frecvența dozării
Mutațional ^a	Inductibil ^b			
Sensibil	Sensibil	Faza inițială ≥ 3	Parenteral (alegeți 1–2) Amikacinum Imipenemum* (sau Cefoxitinum*) Tigecyclinum peroral (alegeți 2) Azithromycinum (Clarithromycinum) ^d Clofaziminum Linezolidum	Administrare zilnică; pentru aminoglicozide se poate utiliza și administrarea de 3 ori pe săptămână.
		Faza de continuare ≥ 2	Peroral/inhalat (alegeți 2-3) Azithromycinum (Clarithromycinum) ^d Clofaziminum Linezolidum Amikacinum	
Sensibil	Rezistent	Faza inițială ≥ 4	Parenteral (alegeți 2-3) Amikacinum Imipenemum* (sau Cefoxitinum*) Tigecyclinum peroral (alegeți 2-3) Azithromycinum (Clarithromycinum) ^e Clofaziminum Linezolidum	Administrare zilnică; pentru aminoglicozide se poate utiliza și administrarea de 3 ori pe săptămână.
		Faza de continuare ≥ 2	Peroral/inhalat (alegeți 2-3) Azithromycinum (Clarithromycinum) ^e Clofaziminum Linezolidum Amikacinum	

Rezistent	Sensibil sau rezistent	Faza inițială ≥ 4	Parenteral (alegeți 2-3) Amikacinum Imipenemum* (sau Cefoxitinum*) Tigecyclinum peroral (alegeți 2-3) Azithromycinum (Clarithromycinum) ^e Clofaziminum Linezolidum	Administrare zilnică; pentru aminoglicozide se poate utiliza și administrarea de 3 ori pe săptămână.
		Faza de continuare ≥ 2	Peroral/inhalator (alegeți 2-3) Azithromycinum (Clarithromycinum) ^e Clofaziminum Linezolidum Amikacinum	

^a Rezistență la mutație: Nu este prezentă - Izolatul s-a determinat a fi sensibil din punct de vedere fenotipic la 3-5 zile de incubare în cultură. Prezentă - Izolarea determinată a fi rezistentă fenotipic la 3-5 zile de incubare sau secvențiere identifică mutația rrl care conferă rezistență.

^b Rezistență inductibilă: gena funcțională *erm(41)* - Izolarea determinată a fi rezistentă după 14 zile de incubare sau secvențiere identifică secvența genei funcționale. Gena *erm(41)* nefuncțională - Izolatul determinat a fi susceptibil după 14 zile de incubare sau secvențiere identifică secvența trunchiată sau mutația C28 (la subspecia *abscessus*).

^c Faza inițială se referă la timpul în care sunt administrați agenții parenterali. Faza de continuare se referă la faza ulterioară a terapiei care include de obicei agenți antimicrobieni perorali, uneori asociați cu agenți inhalatori.

^d Azithromycinum (Clarithromycinum) este activă în această situație și trebuie utilizată ori de câte ori este posibil.

^e Activitatea Azithromycinum (Clarithromycinum) este puțin probabilă, dar poate fi adăugată pentru efectele sale imunomodulatoare, dar nu trebuie considerată activă împotriva *M. abscessus* cu o genă *erm(41)* funcțională. În acest context, trebuie obținute culturi frecvente de spută pentru a detecta organisme potențial noi, cum ar fi *M. avium complex*.

Rezecție chirurgicală în tratamentul bolii pulmonare MNT

Boala pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase (MNT) este adesea dificil de vindecat numai prin terapie antimicrobiană. Pacienții selectați care prezintă:

- eșec al managementului medical;
- leziuni cavitare;
- izolate rezistente la medicamente;
- complicații precum hemoptizie sau bronșiectazie severă;

pot fi candidați pentru **rezecție chirurgicală a plămânului afectat**.

Decizia privind intervenția chirurgicală trebuie să fie luată după evaluarea atentă a **riscurilor și beneficiilor** pentru pacient.

Caseta 22. Rolul chirurgiei în tratamentul bolii pulmonare cauzate de micobacterii nontuberculoase (MNT)	
Recomandare	Pentru pacienții selectați cu boală pulmonară cauzată de micobacterii nontuberculoase (MNT), se recomandă rezecția chirurgicală ca adjuvant al terapiei medicale, după consultarea unui expert. (Recomandare condiționată, certitudine foarte scăzută a dovezilor).
Observații	Pacienții selectați care prezintă eșec al terapiei medicale, boli cavitare, izolate rezistente la medicamente sau complicații precum hemoptizie sau bronșiectazii severe pot beneficia de rezecție chirurgicală a plămânului afectat. Decizia privind efectuarea rezecției chirurgicale trebuie să echilibreze riscurile și beneficiile intervenției. Panelul recomandă ca intervenția să fie efectuată de un chirurg cu experiență în chirurgia bolilor micobacteriene.

Intervenții non-farmacologice în boala pulmonară MNT

Pe lângă terapia antimicrobiană, intervențiile non-farmacologice sunt o componentă esențială a managementului general al pacienților cu infecții cu micobacterii nontuberculoase (MNT). Acestea contribuie la ameliorarea simptomelor și la îmbunătățirea calității vieții.

1. Renunțarea la tutun:

- Se recomandă renunțarea la fumat la toți pacienții, acolo unde este cazul, pentru a reduce riscul de progresie a bolii și afectarea funcției pulmonare.

2. Terapie respiratorie și drenaj bronșic:

- Pacienții cu bronșiectazii pot beneficia de intervenții active pentru drenajul căilor respiratorii, cu scopul de a facilita eliminarea MNT și prevenirea infecțiilor suprapuse.
- Metode posibile: dispozitive pentru curățarea mucusului (ex. supape flutter, veste toracică) și soluții inhalabile (ex. nebulizări cu soluție salină hipertonică).
- Terapie respiratorie trebuie individualizată și supravegheată de un terapeut respirator sau asistent cu experiență.
- Bronhodilatatoarele cu acțiune scurtă trebuie administrate înaintea nebulizărilor cu soluție salină hipertonică la pacienții cu hiperreactivitate a căilor respiratorii.

3. Exerciții terapeutice de respirație și fizice:

- Programele de exerciții fizice, inspirate din studiile pacienților cu bronșiectazii, pot îmbunătăți capacitatea fizică, calitatea vieții și pot reduce frecvența exacerbărilor.
- Durata și modul de implementare pot varia (3–8 săptămâni, internat sau ambulatoriu, cu sau fără supraveghere).

4. Suport nutrițional:

- Scăderea în greutate și deficitul de vitamine (ex. vitamina A) sunt frecvente și pot agrava boala pulmonară MNT.
- Dieteticienii și nutriționiștii trebuie implicați în managementul pacienților pentru:
 - ✓ Asigurarea aportului adecvat de proteine și calorii;
 - ✓ Recomandarea de suplimente nutritive, vitamine, micronutrienți și antioxidanți, după necesitate.

Aceste intervenții trebuie integrate într-un plan individualizat de management, complementând terapia antimicrobiană pentru a optimiza rezultatele tratamentului și calitatea vieții pacientului.

MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA REZULTATELOR TRATAMENTULUI

Monitorizarea răspunsului la terapie

Pentru a evalua dacă un pacient răspunde adecvat la tratament, este necesară colectarea și analiza integrată a datelor **clinice, radiologice și microbiologice**.

- **Imagistică:** radiografia toracică sau tomografia computerizată (CT) pot contribui la definirea răspunsului radiologic. Totuși, interpretarea trebuie făcută cu prudență, având în vedere variabilitatea mare a constatărilor și frecvența bolilor pulmonare asociate.
- **Microbiologie:** durata terapiei se stabilește în funcție de momentul conversiei culturilor. Este recomandată colectarea periodică a probelor de spută, la interval de 1–2 luni, până la documentarea culturilor negative.
 - ✓ Dacă pacientul nu poate produce spută spontană, se recomandă inducerea sputei cu soluție salină hipertonică.
 - ✓ Bronhoscopia se rezervă pentru situații excepționale, când nu se poate documenta altfel conversia culturilor.
- **Evaluare clinică:** ameliorarea simptomelor respiratorii și generale trebuie integrată în aprecierea răspunsului la tratament.
- **Evaluare radiografică:** modificările imagistice, coroborate cu datele clinice și microbiologice, completează evaluarea răspunsului terapeutic.

În concluzie, monitorizarea răspunsului la tratament trebuie să includă o abordare combinată: **clinică + imagistică + microbiologică**, cu accent pe determinarea momentului conversiei culturilor de spută.

Rezultate clinice

În prezent, nu există studii prospective care să definească obiectivele clinice cele mai relevante în timpul și după tratamentul bolii pulmonare MNT. Totuși, date provenite din serii mari de cazuri retrospective, în special la pacienți cu boală pulmonară MAC, oferă informații utile:

- **Simptome frecvente:** aproape toți pacienții au prezentat tuse productivă și oboseală la momentul inițial.
- **Corelație cu răspunsul microbiologic:** ameliorarea tusei pe durata tratamentului s-a asociat cu o probabilitate mai mare de conversie a culturilor de spută ($p < 0,001$).
- **Alți indicatori clinici:** oboseala, hemoptizia și febra au prezentat corelații semnificative cu rezultatele semicantitative ale culturilor atunci când au fost evaluate lunar ($p < 0,003$; coeficient de corelație 0,1–0,2).

Deși markerii clinici singuri nu sunt suficienți pentru a evalua răspunsul la tratament, monitorizarea periodică a simptomelor respiratorii și generale, împreună cu datele microbiologice și radiologice, poate aduce informații suplimentare privind evoluția pacientului.

Recomandare: Se recomandă ca simptomele pulmonare și sistemice să fie evaluate și documentate detaliat la fiecare vizită clinică. (*Grad D*)

Punct de bună practică: Evaluarea clinică detaliată poate fi completată prin: măsurarea greutatei corporale, efectuarea spirometriei, determinarea markerilor inflamatori sistemici (VSH, CRP).

Rezultate microbiologice

Evaluarea microbiologică convențională include: starea frotiului, conversia culturii, recidiva (caseta 23).

Caseta 23. Definiții pentru rezultatele microbiologice

Conversia culturii:

- Trei culturi consecutive de spută micobacteriene negative, colectate pe o perioadă de cel puțin 3 luni.
- Data conversiei este considerată data primei culturi negative.
- La pacienții care nu pot expectora, o singură cultură micobacteriană negativă obținută prin lavaj bronșic ghidat CT indică conversia culturii.

Recidivă:

- Două culturi micobacteriene pozitive după documentarea conversiei culturii.
- Genotiparea, atunci când este disponibilă, poate diferenția între recidivă și reinfecție.

Boală refractară:

- Lipsa conversiei culturii după 12 luni de tratament antimicobacterian.

Recomandări:

- Probele de spută trebuie trimise pentru cultură micobacteriană la fiecare 4–12 săptămâni pe durata tratamentului și timp de 12 luni după încheierea acestuia, pentru evaluarea răspunsului microbiologic. (*Grad D*)
- Dacă există suspiciuni privind persistența infecției MNT, în ciuda culturilor de spută negative, se recomandă efectuarea unei spălări bronșice dirijate CT. (*Grad D*)
- La pacienții care nu pot expectora spută, evaluarea microbiologică poate fi realizată prin: scanare CT urmată de spălare bronșică dirijată CT la 6 luni și 12 luni de tratament. (*Grad D*)

Punct de bună practică: La pacienții care nu pot expectora spontan spută și la care spălarea bronșică dirijată CT nu este fezabilă, se recomandă colectarea de spută indusă pentru cultură micobacteriană la fiecare 4–12 săptămâni în timpul tratamentului și timp de 12 luni după terminarea acestuia, pentru evaluarea răspunsului microbiologic.

Rezultate radiologice

Radiografia toracică și tomografia computerizată (CT) pot fi utilizate pentru a evalua dinamica modificărilor pulmonare, inclusiv:

- bronșiectazii (severitate și distribuție),
- îngroșarea peretelui bronșic,
- blocarea prin mucus,
- aspect de „arbore înmugurit”,
- consolidări,
- modificări ale nodulilor și cavităților (număr, dimensiune, grosimea peretelui, resturi intracavitare).

La radiografia toracică simplă, anomaliile persistente – inclusiv cavitățile – sunt raportate la până la **75% dintre pacienți** la sfârșitul tratamentului, chiar și în rândul celor cu răspuns clinic satisfăcător și conversia culturii.

Recomandare: O scanare CT trebuie efectuată imediat înainte de inițierea tratamentului MNT și la sfârșitul tratamentului, pentru documentarea răspunsului radiologic. (*Grad D*)

Punct de bună practică: În timpul tratamentului pentru boala pulmonară MNT, la pacienți selectați pot fi indicate monitorizări radiologice mai frecvente.

Monitorizarea reacțiilor adverse la medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor cu MNT

- Medicamentele utilizate pentru tratamentul bolii pulmonare cu MNT sunt frecvent asociate cu reacții adverse. Un studiu clinic randomizat a raportat că peste 90% dintre pacienți au prezentat reacții adverse pe parcursul terapiei. Prin urmare, educarea pacienților privind potențialele reacții adverse și monitorizarea atentă a acestora reprezintă componente esențiale ale managementului.
- Identificarea și gestionarea rapidă a reacțiilor adverse: reduce riscurile asociate tratamentului, crește șansele de finalizare a terapiei.
- Tabelul 6 prezintă reacțiile adverse frecvente asociate medicamentelor utilizate în tratamentul bolii pulmonare MNT și strategiile de monitorizare recomandate.
- În prezent, nu există studii care să fi stabilit frecvența optimă sau abordarea cea mai rentabilă pentru monitorizarea reacțiilor adverse medicamentoase.
- Frecvența monitorizării trebuie individualizată în funcție de vârstă comorbidități medicația concomitentă, toxicitățile suprapuse ale medicamentelor, resursele disponibile.

Tabelul 12

Reacții adverse frecvente la medicamente și recomandări de monitorizare

Medicament	Reacții adverse	Monitorizare
Azithromycinum	Tulburări gastrointestinale	Monitorizare clinică
	Tinitus / pierderea auzului	Audiogramă
	Hepatotoxicitate	Analize funcție hepatică
	Prelungirea intervalului QTc	ECG (QTc)
Clarithromycinum	Tulburări gastrointestinale	Monitorizare clinică
	Tinitus / pierderea auzului	Audiogramă
	Hepatotoxicitate	Analize funcție hepatică
	Prelungirea intervalului QTc	ECG (QTc)
Clofaziminum	Înălbirea / bronzarea pielii, uscăciune	Monitorizare clinică
	Hepatotoxicitate	Analize funcție hepatică
	Prelungirea intervalului QTc	ECG (QTc)
Doxycyclinum	Tulburări gastrointestinale	Monitorizare clinică
	Fotosensibilitate	Monitorizare clinică
	Tinitus / vertij	Monitorizare clinică
Ethambutolum	Toxicitate oculară	Acuitate vizuală și discriminare culori
	Neuropatie	Monitorizare clinică

Isoniazidum*	Hepatită	Analize funcție hepatică
	Neuropatie periferică	Monitorizare clinică
Linezolidum	Neuropatie periferică	Monitorizare clinică
	Neurită optică	Acuitate vizuală și discriminare culori
	Citopenii	Hemoleucogramă completă
Moxifloxacinum	Prelungirea intervalului QTc	ECG (QTc)
	Hepatotoxicitate	Analize funcție hepatică
	Tendinopatie	Monitorizare clinică
Sulfamethoxazolum+Trimethoprimum	Tulburări gastrointestinale	Monitorizare clinică
	Citopenii	Hemoleucogramă completă
	Hipersensibilitate	Monitorizare clinică
	Fotosensibilitate	Monitorizare clinică
Amikacinum, Streptomycinum*, Tobramycinum	Toxicitate vestibulară	Monitorizare clinică
	Ototoxicitate	Audiogramă
	Nefrotoxicitate	BUN, creatinină
	Tulburări electrolitice	Calciu, magneziu, potasiu
Amikacinum liposomalum*	Disfonie	Monitorizare clinică
	Toxicitate vestibulară	Monitorizare clinică
	Ototoxicitate	Audiogramă
	Nefrotoxicitate	BUN, creatinină
	Tuse	Monitorizare clinică
	Dispnee	Monitorizare clinică
Cefoxitinum*	Citopenii	Hemoleucogramă completă
	Hipersensibilitate	Monitorizare clinică
Imipenemum*	Erupții cutanate	Monitorizare clinică
	Citopenii	Hemoleucogramă completă
	Nefrotoxicitate	BUN/creatinină
Tigecyclinum	Greață / vărsături	Monitorizare clinică
	Hepatită / pancreatită	Analize funcție hepatică, amilază/lipază
Hemoleucogramă completă, analize funcție hepatică și profil metabolic: la fiecare 1–3 luni pentru terapia perorală și săptămânal pentru terapia intravenoasă. Frecvența monitorizării trebuie individualizată în funcție de regimul de tratament, vârstă, comorbidități, medicamente concomitente, suprapunerea toxicităților și resurse disponibile.		

Monitorizarea terapeutică a medicamentelor

Monitorizarea terapeutică a medicamentelor (TDM) constă în măsurarea concentrațiilor serice ale medicamentului la un moment specific după administrare, pentru a evalua dacă este atinsă o **concentrație țintă** prestabilită (vezi Tabelul 9).

Dovezi disponibile:

- Nu există studii randomizate care să stabilească utilitatea clinică a TDM în tratamentul infecțiilor cu MNT.
- Studii farmacocinetice au arătat:
 - ✓ Clarithromycinum: reducere semnificativă a concentrațiilor plasmatice în prezența Rifampicinei și, într-o măsură mai mică, a Rifabutinum*.
 - ✓ Macrolidele: rezultate neconcludente; un studiu nu a evidențiat corelație între concentrația serică a Clarithromycinum și rezultatele clinice; alt studiu a arătat o asociere între C_{max} a Azithromycinum și rezultate favorabile la administrarea zilnică (250 mg), dar nu la schema intermitentă (500 mg).

Indicații practice

Experții recomandă luarea în considerare a TDM în următoarele situații:

- Suspiciune de malabsorbție sau subdozare a medicamentului.
- Interacțiuni medicamentoase cu impact clinic semnificativ.
- Conversie întârziată a culturilor de spută sau eșec al tratamentului neexplicat prin neaderență sau rezistență.
- Pacienți aflați sub terapie cu Amikacinum sau Streptomycinum* (risc de ototoxicitate și nefrotoxicitate).
- Pacienți cu afecțiuni medicale (ex. insuficiență renală) care pot determina concentrații subterapeutice sau toxice ale medicamentelor.

Monitorizarea tratamentului

Timpul	Modalitatea
La inițierea tratamentului	• Consiliați pacientul privind efectele secundare și posibilele interacțiuni medicamentoase. • Efectuați hemoleucogramă completă, teste de funcție hepatică, uree și electroliți. • Testați acuitatea vizuală și discriminarea culorilor. • Testare audiometrică la momentul inițial; repetați dacă apar simptome. • Electrocardiogramă (ECG) la inițiere, repetată după 2 săptămâni, apoi la fiecare 3 luni și după introducerea medicamentelor care pot prelungi intervalul QT.
Monitorizare la 2 săptămâni	• Repetați hemoleucograma completă, testele hepatice, uree și electroliți; repetați dacă apar simptome. • Repetați testarea acuității vizuale și discriminarea culorilor; ulterior, la fiecare 6 luni sau mai frecvent dacă apar simptome. • Repetați ECG; ulterior, la fiecare 3 luni și după introducerea medicamentelor care prelungesc intervalul QT. • Asigurați monitorizare suplimentară până la stabilizarea pacientului în tratament.
Monitorizare la 8 săptămâni	• Evaluați efectele adverse, conformitatea și disponibilitatea medicamentelor. • Solicitați probe de spută pentru cultură micobacteriană la fiecare 4–12 săptămâni în timpul tratamentului și la 12 luni după finalizarea acestuia.
Monitorizare la 3 luni	• Consultație medicală: efectuarea radiografiei toracice și ECG, evaluarea efectelor adverse. • Revizuiți rezultatele culturilor și solicitați probe suplimentare dacă este necesar. • Verificați aprovizionarea cu medicamente și mențineți datele de contact ale pacientului actualizate.
Monitorizare ulterioară	• Consultație la fiecare 3–4 luni. • Evaluări și suport suplimentar conduse de asistente, în funcție de starea pacientului.
ECG = electrocardiograma. Sursa: Adaptare din Royal College of Nursing (2019)	

Încheierea tratamentului

Decizia privind încheierea tratamentului trebuie individualizată pentru fiecare pacient. Pacienții care prezintă: regresia simptomelor, ameliorarea sau stabilitatea radiologică, și conversia culturii micobacteriene sunt candidați pentru sistarea tratamentului după cel puțin 12 luni de tratament post-conversie.

- Pentru boala pulmonară cauzată de MAC și *M. abscessus*, tratamentul trebuie continuat cel puțin 12 luni după obținerea culturii negative.
- Aproximativ 48% dintre pacienții cu forma nodulară/bronșiectatică MAC pot prezenta recidivă, predominant prin reinfecție; pacienții trebuie informați cu privire la această posibilitate.

În cazurile în care conversia culturii nu este realizată – frecvent în boala extinsă, rezistența la macrolide sau infecția cu *M. abscessus* – probabilitatea de vindecare este scăzută. În aceste situații, obiectivele principale sunt: reducerea simptomelor, limitarea progresiei bolii, și maximizarea calității vieții.

Riscurile și beneficiile continuării sau intensificării terapiei trebuie discutate cu pacientul, familia acestuia și cu medicul de familie. Uneori, pacienții pot alege întreruperea temporară a terapiei pentru reevaluarea simptomelor și a calității vieții.

Managementul bolilor micobacteriene nontuberculoase (MNT) poate fi dificil, cu răspuns suboptimal la tratament. În cazul lipsa răspunsului sau al necesității unui regim non-standard, este recomandată consultarea unui specialist sau obținerea unei a doua opinii.

Rezultatul tratamentului se evaluează pe baza criteriilor de eficacitate, iar documentația corespunzătoare trebuie întocmită corespunzător. Controlul eficacității tratamentului se realizează în cadrul Consiliului medical al IMSP Institutul de Pneumologie „Chiril Draganiuc”.

Criterii de eficacitate a tratamentului pacienților cu infecție cu MNT:

- dispariția semnelor clinice și de laborator al inflamației cauzate de MNT;
- debacilarea confirmată prin examene microscopice și conversia culturilor MNT;
- regresia manifestărilor radiologice (noduli, infiltrații, distrucții);
- restabilirea funcționalității și a capacității de lucru.

Definițiile rezultatelor tratamentului în boala pulmonară micobacteriană nontuberculoasă [5, 11]

Conversia culturii^a	Trei culturi consecutive de spută micobacteriene negative, colectate pe o perioadă de cel puțin 3 luni. Data conversiei este considerată data primei culturi negative. La pacienții care nu pot expectora, o singură cultură micobacteriană negativă obținută prin lavaj bronșic ghidat CT indică conversia culturii.
Vindecarea microbiologică^b	Obținerea mai multor culturi consecutive negative pentru speciile cauzale din probele respiratorii, după conversia culturii și până la sfârșitul tratamentului antimicobacterian, fără apariția culturilor pozitive.
Vindecarea clinică^b	Îmbunătățirea simptomelor raportată de pacient și/sau obiectivă, menținută cel puțin până la sfârșitul tratamentului, în absența culturilor disponibile pentru a confirma conversia sau vindecarea microbiologică.
Recidivă^a	Două culturi micobacteriene pozitive după documentarea conversiei culturii. Genotiparea, atunci când este disponibilă, poate diferenția între recidivă și reinfecție.
Boală refractară^a	Lipsa conversiei culturii după 12 luni de tratament antimicobacterian.
Eșecul tratamentului^b	Reapariția culturilor pozitive multiple sau persistența culturilor pozitive cu speciile cauzatoare din probe respiratorii după ≥ 12 luni de tratament, în timp ce pacientul continuă terapia.
Reinfecție^b	Apariția a cel puțin două culturi pozitive cu o tulpină diferită a speciei cauzatoare sau cu o specie diferită, după inițierea episodului de tratament.
Deces^b	Deces din orice cauză în timpul tratamentului bolii pulmonare MNT.
Rezultat necunoscut^b	Situația în care pacientul nu mai este monitorizat de medicul curant, astfel încât urmărirea rezultatului tratamentului nu este posibilă. Aceasta include cazurile de „pierdut din supraveghere” și „transfer afară” (pacient mutat în altă unitate medicală fără informații privind continuarea tratamentului).
Deces din cauza bolii pulmonare MNT^b	Decesul atribuit direct bolii pulmonare MNT, adică toate cauzele decesului care nu ar fi apărut dacă pacientul nu ar fi avut boala pulmonară MNT.
Tratamentul a fost întrerupt^b	Întreruperea prematură a tratamentului antimicobacterian, inițiată fie de medic, fie de pacient.
^a Definițiile din ghid „Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline”. ^b Definițiile rezultatelor tratamentului în boala pulmonară micobacteriană nontuberculoasă: o declarație de consens MNT-NET. Note și considerente practice: - Definițiile „vindecării” sunt dificil de aplicat în MNT datorită riscului de reinfecție și expunerii frecvente la micobacterii în mediu. - Spre deosebire de tuberculoză, unde vindecarea presupune o perioadă specifică fără boală după tratament, la MNT se utilizează sfârșitul tratamentului ca moment de referință. - Tipizarea moleculară pentru diferențierea recidivei de reinfecție nu este încă disponibilă pe scară largă și nu este standardizată. - În viitor, definițiile ar putea include o perioadă de supraviețuire fără boală, confirmată prin culturi negative și biomarkeri validați.	

Supravegherea pacientului după finalizarea tratamentului

Pacienții care au finalizat cu succes tratamentul pentru boala pulmonară prin micobacterii nontuberculoase (MNT) necesită supraveghere activă pentru depistarea precoce a recidivelor sau a reinfecțiilor.

Responsabilitate: supravegherea activă va fi efectuată de către medicul ftiziopneumolog.

Durata: 12 luni după finalizarea tratamentului.

Criterii de supraveghere activă:

- **Examen clinic:** la fiecare vizită, cu evaluarea simptomelor respiratorii și generale.
- **Examen bacteriologic (cultural):** lunar, timp de 12 luni după finalizarea tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului microbiologic.
- **Examen radiologic:**
 - ✓ CT toracic se recomandă la finalizarea tratamentului, pentru documentarea răspunsului radiologic.
 - ✓ Radiografie toracică de control la 6 și 12 luni după finalizarea tratamentului.

Notă: În prezența indicațiilor clinice sau microbiologice, frecvența examinării poate fi ajustată, inclusiv efectuarea mai frecventă a investigațiilor.

Planificarea și asigurarea suportului pentru pacienții cu MNT

- **Dezvoltați parteneriatul cu pacientul**, bazat pe comunicare deschisă și încredere.
- **Prioritizați preocupările și nevoile pacientului**, pentru a ghida planificarea tratamentului.
- **Aplicați procedee structurate** de evaluare, recomandare, consiliere, asistare și suport continuu.
- **Conectați pacientul cu un „suporter DOT”**, pentru a asigura respectarea regimului de tratament.
- **Sprijiniți automanagementul pacientului**, incluzând autoîngrijirea și gestionarea nevoilor personale.
- **Organizați monitorizarea** conform protocoalelor existente.
- **Implicați „pacienți experți”, educatori între egali și personal auxiliar**, pentru suport suplimentar.
- **Aliniați pacientul la resursele și serviciile comunitare**, pentru continuitatea suportului.
- **Utilizați informații scrise** – registre, planuri de tratament, carduri și materiale informative – pentru documentare, monitorizare și reamintire a instrucțiunilor.
- **Lucrați în echipă multidisciplinară**, asigurând o abordare coordonată a pacientului.
- **Asigurați continuitatea asistenței**, inclusiv prin urmărirea evoluției și ajustarea tratamentului după necesitate.

Prevenirea și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale și igienei

1. Prevenirea focarelor și pseudo-focarelor MNT asociate asistenței medicale

a. Catetere intravenoase:

- Pacienții cu catetere centrale, în special cei care au suferit transplant de măduvă osoasă, trebuie să evite contactul sau contaminarea cateterului cu apă de la robinet. (B, II)

b. Endoscoape cu fibre optice:

- Evitați utilizarea apei de la robinet în mașinile automate de spălat endoscopice sau la curățarea manuală a instrumentelor.
- Asigurați clătirea terminală cu alcool.

c. Injecții locale:

- Nu utilizați Benzalkonii chloridum pentru dezinfectarea pielii, deoarece poate permite proliferarea micobacteriilor, inclusiv *M. abscessus*.
- Evitați flacoanele multidoze.

d. Practici de medicină alternativă:

- Evitați injecțiile cu substanțe necunoscute sau neaprobate.

e. Chirurgie:

1. Nu folosiți apă de la robinet sau gheață preparată din apă de la robinet în sălile de operație, în special pentru intervenții cardiace sau mamoplastie de augmentare.
2. Nu spălați și nu contaminați rănilor deschise cu apă de la robinet.
3. Instituțiile de ambulatoriu care efectuează proceduri de chirurgie plastică trebuie să respecte ghidurile stricte de sterilizare.

f. Recoltarea sputei:

- Pacienții nu trebuie să bea sau să se clătească cu apă de la robinet înainte de colectarea probelor expectorate.

2. Recunoașterea și intervenția în focare

- Familiarizați-vă cu setările și organismele implicate în focarele și pseudo-focarele asociate serviciilor medicale (de obicei micobacterii rapide – RGM).
- Intervenți prompt pentru a întrerupe transmiterea.

3. Piscine interioare și căzi cu hidromasaj

- Urmați procedurile de întreținere recomandate: scurgerea, curățarea temeinică a căzii și a sistemului de filtrare.
- Îmbăierea înainte de utilizare este obligatorie.

4. Considerații privind prevenirea infecției pulmonare MNT

- Recomandările rămân limitate, iar identificarea surselor de mediu este dificilă din cauza diversității tulpinilor clinice (de exemplu, MAC).
- Populațiile susceptibile, inclusiv pacienți cu fibroză chistică și femei postmenopauză, pot fi expuse la reinfecție.
- Capurile de duș și alte surse de apă aerosolizată pot reprezenta un risc pentru pacienții cu boală pulmonară sau bronșiectazie cunoscută.
- Sistemele publice sau spitalicești de apă pot fi contaminate cu *M. xenopi*, *M. avium*, *M. kansasii* și *M. simiae*. La gazdele susceptibile, aceste specii pot provoca boală, dar problema nu a fost complet evaluată de autoritățile de sănătate publică.

5. Profilaxia bolii diseminate MAC

- Indicație: adulți cu SIDA și CD4+ <50 celule/μl.
- **Medicamente recomandate:**
 - ✓ Azithromycinum 1.200 mg/săptămână sau Clarithromycinum 1.000 mg/zi.
 - ✓ Rifabutinum* 300 mg/zi – eficient, dar mai puțin bine tolerat.

6. Screening-ul MNT la pacienții cu fibroză chistică (FC)

- Pacienții adulți și adolescenți trebuie să fie supuși anual la culturi pentru MNT.
- În perioadele de declin clinic, toți pacienții cu FC, inclusiv copiii, trebuie evaluați pentru MNT dacă nu răspund la tratamentul standard pentru alți agenți patogeni. (A, II)
- Pacienții evaluați pentru monoterapie cu macrolide ca imunoterapie trebuie să aibă culturi de spută înainte de inițierea terapiei și periodic după aceea.
- Pacienții cu izolări repetate de MNT nu trebuie să primească monoterapie cu macrolide. (C, III)

Documentația medicală de evidență a cazului cu MNT

Se vor completa similar cazului de TB.

1. Formular 058/e: Fișa de notificare urgentă despre depistarea bolilor infecțioase, intoxicațiilor și toxiinfecțiilor alimentare și profesionale acute, reacții adverse la administrarea preparatelor imunobiologice”
2. Formular Nr 089-1/e: Aviz despre notificarea cazului de MNT stabilit caz nou/recidivă MNT și de reîncepere a tratamentului și rezultatele acestuia
 - Partea A - Aviz despre cazul de MNT stabilit caz nou/recidivă și de reîncepere a tratamentului
 - Partea B - Aviz de monitorizare a tratamentului și rezultatele acestuia
3. Fișa de monitorizare post tratament. Partea D din SIME TB
4. Fișa de spitalizare. Partea F din SIME TB
5. Fișa de monitorizare a tratamentului MNT prescris. Partea G din SIME TB
6. Reacții adverse. Partea H din SIME TB
7. Fișa-Comunicare despre reacțiile adverse ale medicamentelor și altor produse farmaceutice
8. TB 01: Fișa de tratament al bolnavului de MNT
9. TB 03: Registrul pentru înregistrarea cazurilor de MNT
10. TB 04: Registrul de evidență a examenelor bacteriologice de laborator.
11. TB 06: Formular de solicitare a examenelor microbiologice pentru diagnosticul MNT, însoțit de solicitarea pentru identificarea moleculară prin metoda LPA
12. TB 09: Formular de trimitere / transfer al pacientului cu tuberculoză
13. Bon de Comandă-Livrare a medicamentelor
14. Registrul de evidență al medicamentelor
15. Raport trimestrial de evidență a medicamentelor
16. Raport despre timpul lipsei setului medicamentelor.

BIBLIOGRAFIE:

1. Akanksha Mimi Malhotra, Mauricio Arias, Matthijs Backx, Jessica Gadsby, Anna Goodman, Ysobel Gourlay, Heather Milburn, Olga Lucia Moncayo-Nieto, Deirdre Shimmin, Martin Dedicoat, Heinke Kunst. Extrapulmonary nontuberculous mycobacterial infections: a guide for the general physician. *Clinical Medicine*, Volume 24, Issue 1, 2024, 100016, ISSN 1470-2118, <https://doi.org/10.1016/j.clinme.2024.100016>.
2. Brown-Elliott BA, Woods GL. Antimycobacterial susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *J Clin Microbiol* 2019; 57: e00834-19.
3. Calcagno, A., Coppola, N., Sarmati, L. et al. Drugs for treating infections caused by non-tubercular mycobacteria: a narrative review from the study group on mycobacteria of the Italian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine. *Infection* 52, 737–765 (2024). <https://doi.org/10.1007/s15010-024-02183-3>
4. Conyers LE and Saunders BM (2024) Treatment for non-tuberculous mycobacteria: challenges and prospects. *Front. Microbiol.* 15:1394220.doi: 10.3389/fmicb.2024.1394220
5. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000535.
6. Domínguez J, Boettger EC, Cirillo D, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for *Mycobacterium tuberculosis*: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 24–42.
7. George M. Cutaneous non-tuberculous mycobacterial infections: An update. *J Skin Sex Transm Dis* 2023;5:90-7. <https://jsstd.org/cutaneous-non-tuberculous-mycobacterial-infections-an-update/>
8. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>
9. Haworth CS, Banks J, Capstick T, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (MNT-PD). *Thorax* 2017; 72 (suppl 2): ii1–64.
10. Hamed, K. A., & Tillotson, G. (2023). A narrative review of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: microbiology, epidemiology, diagnosis, and management challenges. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 17(11), 973–988. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2283135>
11. van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an MNT-NET consensus statement. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800170.
12. Kumar K, Ponnuswamy A, Capstick TG, Chen C, McCabe D, Hurst R, Morrison L, Moore F, Gallardo M, Keane J, Harwood S, Sinnett T, Bryant S, Breen R, Kon OM, Lipman M, Loebinger MR, Dhasmana DJ. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (MNT-PD): Epidemiology, diagnosis and multidisciplinary management. *Clin Med (Lond)*. 2024 Jan;24(1):100017. doi: 10.1016/j.clinme.2024.100017. Epub 2024 Jan 17. PMID: 38387207; PMCID: PMC11024839.
13. Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, Thomson CC. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Sep;17(9):1033-1039. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-222CME. PMID: 32870060.
14. Lange C, Böttger EC, Cambau C et, al. Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Lancet Infect Dis* 2022; published online Jan 25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00586-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00586-7)
15. Moro H, Kikuchi T. Clinical Aspects of Pulmonary Nontuberculous Mycobacteriosis. *Intern Med*. 2022 Jan 1;61(1):23-27. doi: 10.2169/internalmedicine.4361-19. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33840690; PMCID: PMC8810255.
16. Munteanu O., Botnaru V., Micobacterii nontuberculoase și bronșiectazii. *Buletinul AȘM. CZU:* 616.233-007.64-022.7:579.873.21 <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.40>
17. Pennington K.M. et al. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. Volume 24, August 2021, 100244. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100244>