

Infecció en el pacient immunocompromès.



Micobactèries no tuberculoses

Dra. Virginia Pomar

Unitat de Malalties Infeccioses

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

20 d'octubre de 2023



Índex

- Epidemiologia de les infeccions per micobacteris no tuberculosos (MNT)
- Clínica, criteris diagnòstics de les infeccions i tractament de les infeccions per MNT
- Pacients immunocompromesos
 - Adults vs pediàtrics
 - HIV, pacients amb malalties oncohematològiques
 - Tractaments immunosupressors-antiTNF
 - Pacients amb trasplantaments d'òrgan sòlid
- Conclusions



Epidemiologia de les infeccions per MNT

Les MNT són microorganismes àmpliament distribuïts en el medi ambient amb una distribució no homogènia i variacions regionals

- **aigua i terra** → inhalació de terra o pols, inhalació d'aerosols procedents d'aigua naturals o municipals
- exposició a equips o estris contaminats (cirurgia estètica, tinta de tatuatges, dispositius durant cirurgia cardíaca)

Entorns comunitaris o sanitaris

Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections and environmental factors: A review of the literature. *Respir Med* 2021

Epidemiology, of Pulmonary and Extrapulmonary Nontuberculous Mycobacteria Infections at 4 US Emerging Infections Program Sites: A 6-Month Pilot. *Clinical Infectious Diseases* 2023



SANT PAU

Disseminated *Mycobacterium chimaera* infection associated with heater-cooler units after aortic valve surgery without endocarditis

J Thorac Cardiovasc Surg 2018

Contamination during production of heater-cooler units by *Mycobacterium chimaera* potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016

www.eurosurveillance.org

Mycobacterium chimaera Infections Associated With Contaminated Heater-Cooler Devices for Cardiac Surgery: Outbreak Management *Clinical Infectious Diseases*® 2017;65(4):669–74

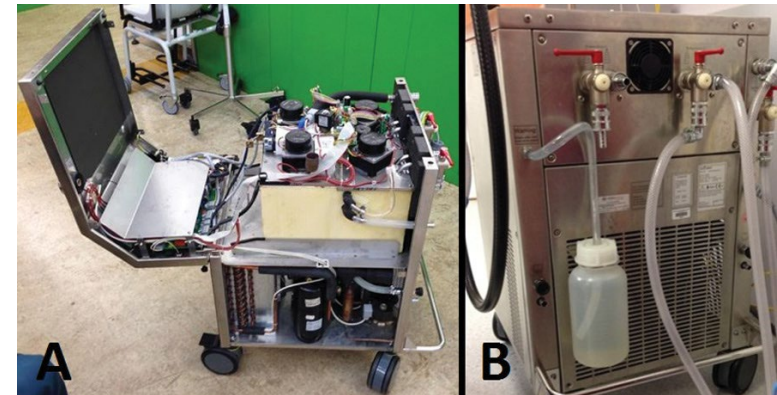
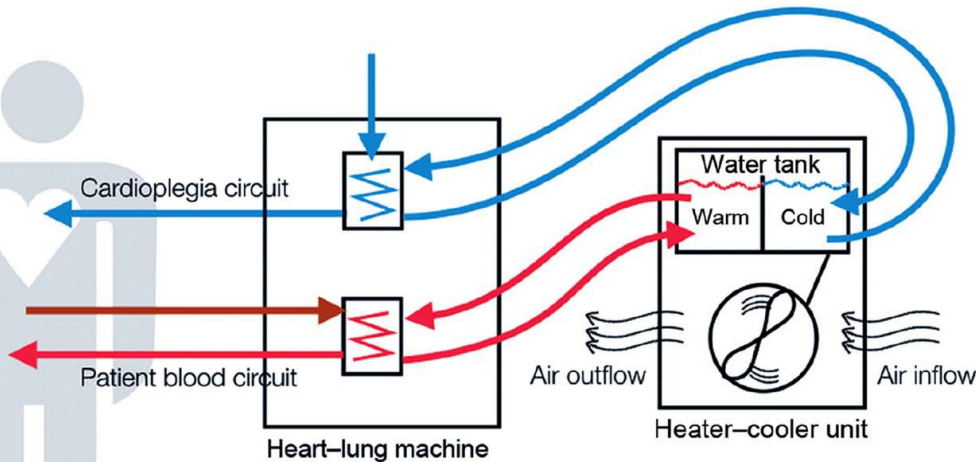


Figure 6: The LivaNova 3T heater-cooler unit . (A) Side view, opened, revealing the central water reservoir in the upper half of the device. (B) Rear view, with fan grill, tubing, and overflow bucket.



SANT PAU

Outbreak of Tattoo-associated Nontuberculous Mycobacterial Skin Infections

Isabel Griffin,¹ Ann Schmitz,^{2,3} Christine Oliver,⁴ Scott Pritchard,² Guoyan Zhang,¹ Edhelene Rico,¹ Emily Davenport,⁵ Anthoni Llau,¹ Emily Moore,¹ Danielle Fernandez,¹ Alvaro Mejia-Echeverry,¹ Juan Suarez,¹ Pedro Noya-Chaveco,¹ Samir Elmir,⁴ Reynald Jean,¹ James B. Pettengill,⁶ Katherine A. Hollinger,⁶ Kyson Chou,⁶ Donna Williams-Hill,⁶ Sherif Zaki,⁷ Atis Muehlenbachs,⁷ M. Kelly Keating,⁷ Julu Bhatnagar,⁷ Marie-Claire Rowlinson,⁸ Calin Chiribau,⁸ and Lillian Rivera¹

Clinical Infectious Diseases[®] 2019;69(6):949–55



Figure 3. Pustules located in the black- and gray-shaded areas of a patient's tattoo (culture positive for *Mycobacterium abscessus*).

BRIEF REPORT

Open Forum Infectious Diseases[®]

Nontuberculous Mycobacterial Infections After Silicone Breast Implant Reconstruction Emphasize a Diversity of Infecting Mycobacteria

Fabian A. Romero,¹ Eleanor A. Powell,² N. Esther Babady,² Anna Kaltsas,^{1,3} Cesar J. Figueroa,^{1,3} Melissa Pulitzer,⁴ Babak J. Mehrara,³ Michael S. Glickman,¹ and Sejal Morjaria¹



SANT PAU

Gènere *Mycobacterium*

M. Tuberculosis complex

- *M. Tbc*
- *M. bovis*,
M. africanum,
M. microti,
M. canetti,
M. caprae,
M. pinnipedii,
M. suricattae
i *M. mungi*

Lepra

- *M. leprae*
- *M. lepromatosis*

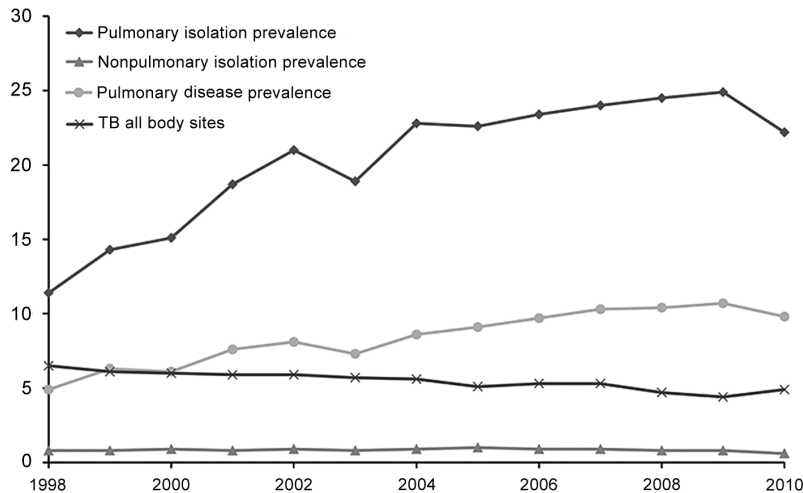
Classificació de Runyon

M. no tuberculosos

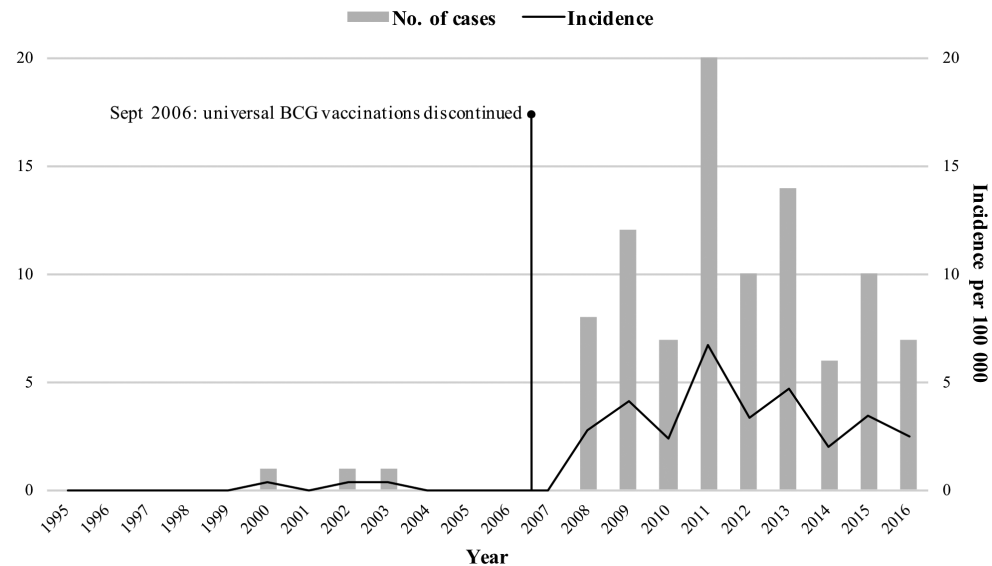
- **De creixement lent:**
 - *M. kansasii*,
M. marinum
 - *M. scrofulaceum*
 - *M. avium complex (MAC)*: *M. avium*,
M. intracellulare,
M. chimaera
 - *M. ulcerans*
 - *M. xenopi*
 - *M. simiae*
 - *M. malmoense*
 - *M. szulgai*
 - *M. haemophilum*
- **De creixement ràpid:**
 - *M. abscessus*,
M. fortuitum grup,
M. chelonae,
M. mucogenicum, ...



- No són molt freqüents, si bé **sembla** que està augmentant la incidència i prevalença en alguns països.
 - > pacients amb factors predisponents
 - > capacitat diagnòstica
 - Disminució de la protecció per TB



Pulmonary vs nonpulmonary NTM, Canada. Emerg Infect Dis 2017



Increase in childhood nontuberculous mycobacterial infections after bacille calmette-guerin coverage drop: a nationwide population-based retrospective study, Finland 1995-2016. CID 2018

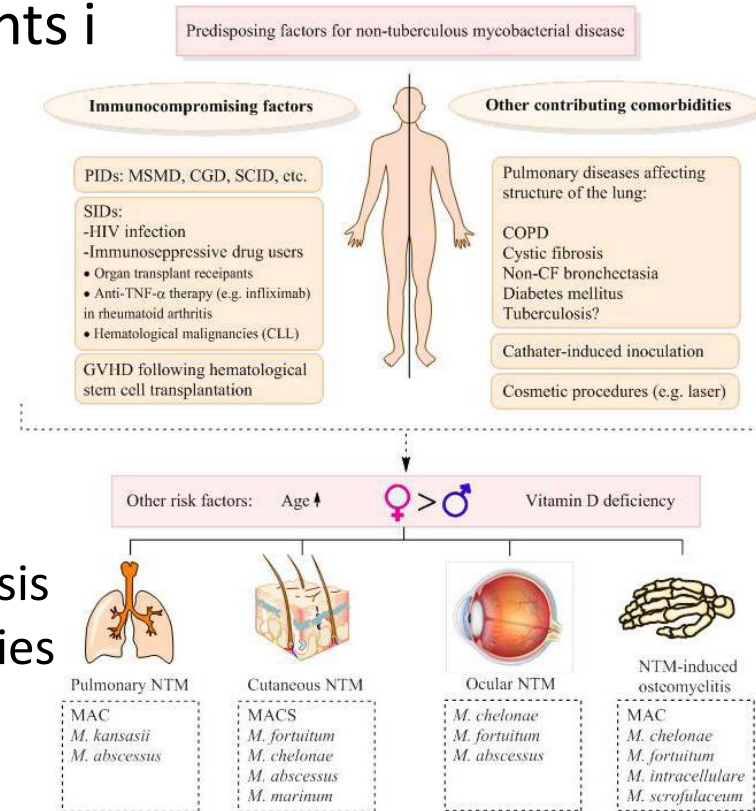


- Es consideren menys virulentes que *M.tuberculosis*.
 - *M.kansasii*
- No s'ha descrit transmissió de persona a persona excepte en *M.abscessus* entre persones amb fibrosis quística.



Clínica de les infeccions per MNT

- Pot afectar a pacients immunocompetents i immunodeprimits.
- Factors de risc:
 - Malaltia pulmonar prèvia
 - Immunodepressió: 1ria o 2àries
 - Factors ambientals: sòl, dutxes, jacuzzis, biofilms de les piques, neveres, piscines...
 - Altres: traumatisme, cirurgia estètica, pròtesis articulars o implants, procediments o cirurgies dentals, puncions i-m o s-c,...



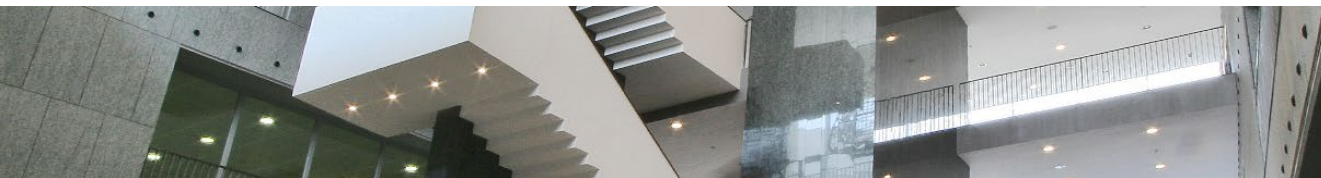
- L'afectació **pulmonar** és la més freqüent (90%)
 - Pacients amb afectació pulmonar prèvia
 - **MAC**, *M.kansasii*, *M.xenopi*, *M.abscessus*, *M.malmoense*, *M.fortuitum* *M. simiae*
- ≥ 1 dels següents símptomes: dolor toràcic, tos, dispnea, astènia, febre, hemoptisi, sudoració nocturna, pèrdua de pes durant al menys 14 dies



- L'afectació **extrapulmonar** més freqüent és la ganglionar
 - **Única** (submandibular o cervical) o múltiple: adenopatia indolora i dura → fluctuació i supuració + afectació de l'estat general
 - MAC

També afectació cutània:

- úlcera: *M. ulcerans* → úlcera de *Buruli*; úlcera de *Bairnsdale*
- lesió granulomatosa: *M. marinum* x inoculació a piscines, peixeres...
- pell i parts toves: *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum* a ferides o punts de punció (instrumental quirúrgics, implants-malles, agulles contaminades, tatuatges amb tinta xinesa contaminada, etc.)





Cutaneous mycobacteriosis by *Mycobacterium fortuitum*, similar to lupus vulgaris

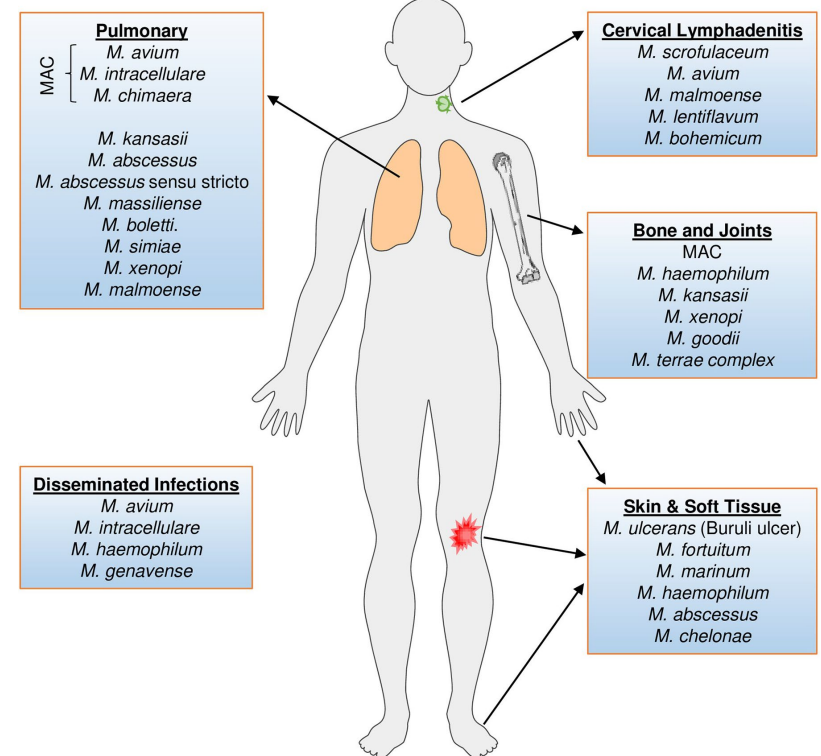
M.chenolae pre i posttractament



Non-tuberculous cutaneous mycobacteriosis. Polymerase chain reaction was positive for *Mycobacterium* spp. And negative for *Mycobacterium tuberculosis* specific primers. Thegenetic sequencing was inconclusive.



- L'afectació **disseminada** és poc freqüent
 - IMD congènita o adquirida (VIH amb <50 cèl/ μ L CD4; trasplantats d'òrgans sòlids o medul·lars)
 - MAC (*M.avium*)



The complexities and challenges of preventing and treating nontuberculous mycobacterial diseases. PLoS Negl Trop Dis 2019.



Diagnòstic de les infeccions per

MNT

Epidemiology, of Pulmonary and Extrapulmonary Nontuberculous Mycobacteria Infections at 4 US Emerging Infections Program Sites: A 6-Month Pilot. CID 2023

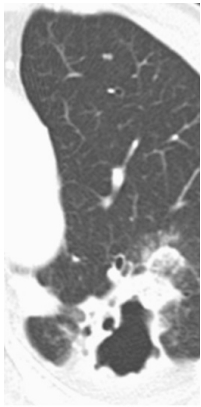
Criteria clínic

a) detection of NTM in ≥ 2 separate **sputum**, tracheal, or endotracheal specimens; or b) detection of NTM in ≥ 1 bronchial **wash**, **bronchoalveolar lavage**, or lung tissue specimen; or c) detection of NTM in ≥ 1 pulmonary specimen plus identification of granulomatous inflammation or acid-fast bacilli in a **lung biopsy** specimen

Criteria microbiològic

Criteria radiològic

chest radiograph or CT imaging with **nodules** or **cavities** or **bronchiectasis**, in the 90 days before or after the date of index specimen collection.



Diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales

1. Criterios clínicos
 - a) Signos o síntomas compatibles (tos y astenia, los más frecuentes; en enfermedad avanzada puede haber fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, disnea) con deterioro de la situación clínica si hay enfermedad de base, y
 - b) Descartar otra enfermedad que justifique la clínica o tratamiento adecuado de otra enfermedad con empeoramiento de los signos/síntomas
2. Criterios radiológicos
 - a) Cualquiera de las siguientes alteraciones (con evidencia de progresión si hay alteraciones de más de un año de evolución):
 - Infiltrados con/sin nódulos
 - Cavitación
 - Nódulos múltiples
 - b) Cualquiera de las siguientes alteraciones en TACAR
 - Nódulos pequeños múltiples
 - Bronquiectasias multifocales con/sin nódulos pulmonares pequeños
3. Criterios microbiológicos
 - a) Al menos 3 muestras (esputos/aspirado bronquial) en un año
 - 3 cultivos positivos con baciloscopia negativa
 - 2 cultivos positivos si 1 baciloscopia positiva
 - b) Si sólo hay un aspirado bronquial sin posibilidad de obtener esputos
 - Cultivo positivo con 2+, 3+ o 4+ de crecimiento (con 1+ es suficiente en inmunodepresión grave. Lo mismo en VIH positivo con CD4 < 200 y excluyendo *M. avium* complex)
 - Cultivo positivo con 2+, 3+ o 4+ en baciloscopia; 0 a 4+ según grado de crecimiento en cultivo o de número de bacilos en baciloscopia
 - c) Biopsia tisular
 - Crecimiento de biopsia bronquial o pulmonar
 - Granuloma o baciloscopia positiva en biopsia pulmonar con 1 o más cultivos positivos en esputo o aspirado bronquial
 - Crecimiento de tejido extrapulmonar

Para el diagnóstico se han de cumplir los 3 criterios (clínico, radiológico y microbiológico)

TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomada de la American Thoracic Society¹.

Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales.
Arch Bronconeumol. 2005

Table 2. Clinical and Microbiologic Criteria for Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease^a

Clinical	Pulmonary or Systemic Symptoms	
Radiologic	Nodular or cavitary opacities on chest radiograph, or a high-resolution computed tomography scan that shows bronchiectasis with multiple small nodules	Both Required
and	Appropriate exclusion of other diagnoses	
Microbiologic ^b	1. Positive culture results from at least two separate expectorated sputum samples. If the results are nondiagnostic, consider repeat sputum AFB smears and cultures or 2. Positive culture results from at least one bronchial wash or lavage or 3. Transbronchial or other lung biopsy with mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and positive culture for NTM or biopsy showing mycobacterial histologic features (granulomatous inflammation or AFB) and one or more sputum or bronchial washings that are culture positive for NTM	

Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical. Practice Guideline CID 2020.



Tractament de les infeccions per MNT

- 3-4 antibiòtics
- Diàriament o 3 cops a la setmana
- 3 mesos - Mínim 12 mesos
- Monitorització dels efectes secundaris

Biopel·lícules

- Cirurgia:

Table X. Durations of treatment for different non-tuberculous mycobacteria (NTM) diseases

Site of NTM infection	Treatment duration/adjunct therapies
Pulmonary	Twelve months after sputum culture becomes negative.
Disseminated disease*	Twelve months after blood culture becomes negative. Secondary prophylaxis is required after this till CD4 count is >100 cells/ μ l for three months.
Lymphadenitis [†]	Surgery alone may be curative in children with NTM cervical lymphadenitis (<i>i.e.</i> , MAC). Combination drug therapy is recommended when surgical debridement is not complete or in the setting of disseminated disease in an immunocompromised host. Duration of treatment is variable. In patients with single peripheral lymph node, surgical excision is the treatment of choice. In patients with disseminated disease, treatment duration is longer.
Skin and soft tissue	Four to six months of combination therapy and adjunctive surgery may be done.
Vertebral disease	Twelve months of drug treatment preferred and adjunctive surgery may be done.
Other bone disease	Six to nine months of drug therapy and adjunctive surgery may be done.
Catheter-associated bloodstream infection	Remove iv catheter, if possible. Treatment should be given 1-3 months depending on the immune status of the individual and NTM species.

*Disseminated disease: Involvement of two or more organs through hematogenous spread. Lung involvement may or may not be present and pulmonary involvement occurs in 2.5-8% of patients with disseminated MAC disease in advanced HIV/AIDS. [†]In high TB burden countries, *Mtb* is the commonest cause of lymphadenitis. iv, intravenous. *Source*: Reproduced with permission from Ref. 144



Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in the US Bronchiectasis and NTM registry: treatment patterns, adverse events, and adherence to American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America Treatment Guidelines. CID 2023.

Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical. Practice Guideline CID 2020.

Tractament de les infeccions per MNT

Table 4. Recommended Treatment Regimens for *Mycobacterium avium* complex, *M. kansasii*, and *M. xenopi* Pulmonary Disease

Organism	No. of Drugs	Preferred Drug Regimen ^a	Dosing Frequency
<i>M. avium</i> complex			
Nodular-bronchiectatic	3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	3 times weekly
Cavitary	≥3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)
Refractory ^c	≥4	Amikacin IV (streptomycin) ^b Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin liposome inhalation suspension or amikacin IV (streptomycin) ^b	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)
<i>M. kansasii</i>			
	3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	Daily
	3	Azithromycin (clarithromycin) Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	3 times weekly
	3	Isoniazid Rifampicin (rifabutin) Ethambutol	Daily
<i>M. xenopi</i>			
	≥3	Azithromycin (clarithromycin) and/or moxifloxacin Rifampicin (rifabutin) Ethambutol Amikacin ^b	Daily (3 times weekly may be used with aminoglycosides)

Table 5. Treatment Regimens for *Mycobacterium abscessus* by Macrolide Susceptibility (Mutational and Inducible Resistance)

Macrolide Susceptibility Pattern		No. of Drugs ^c	Preferred Drugs	Frequency of Dosing
Mutational ^a	Inducible ^a			
Susceptible	Susceptible	Initial phase ≥ 3	Parenteral (choose 1–2) Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline Oral (choose 2) Azithromycin (clarithromycin) ^d Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ≥ 2	Oral/inhaled (choose 2–3) Azithromycin (clarithromycin) ^d Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	
Susceptible	Resistant	Initial phase ≥ 4	Parenteral (choose 2–3) Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline Oral (choose 2–3) Azithromycin (clarithromycin) ^e Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation phase ≥ 2	Oral/inhaled (choose 2–3) Azithromycin (clarithromycin) ^e Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	
Resistant	Susceptible or resistant	Initial phase ≥ 4	Parenteral (choose 2–3) Amikacin Imipenem (or Cefoxitin) Tigecycline Oral (choose 2–3) Azithromycin (clarithromycin) ^e Clofazimine Linezolid	Daily (3 times weekly may be used for aminoglycosides)
		Continuation Phase ≥ 2	Oral/inhaled (choose 2–3) Azithromycin (clarithromycin) ^e Clofazimine Linezolid Inhaled amikacin	

Tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018



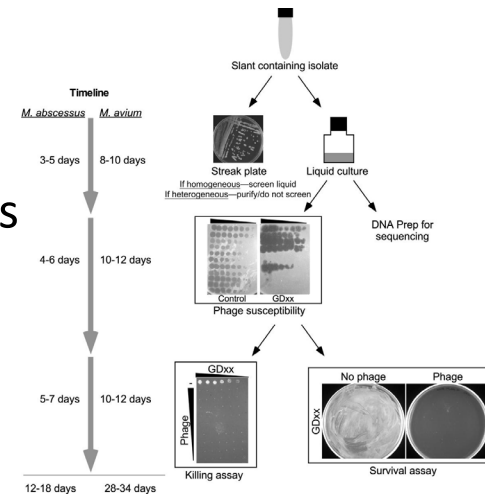
Phage Therapy of *Mycobacterium* Infections: Compassionate Use of Phages in 20 Patients With Drug-Resistant Mycobacterial Disease

Tractament de les infeccions per MNT

Rebekah M. Dedrick,¹ Bailey E. Smith,¹ Madison Cristinziano,¹ Krista G. Freeman,¹ Deborah Jacobs-Sera,¹ Yvonne Belessis,^{2,3} A. Whitney Brown,⁴ Keira A. Cohen,⁵ Rebecca M. Davidson,⁶ David van Duin,⁷ Andrew Gainey,⁸ Cristina Berastegui Garcia,⁹ C. R. Robert George,¹⁰ Ghady Haidar,¹¹ Winnie Ip,¹² Jonathan Iredell,¹³ Ameneh Khatami,^{14,15} Jessica S. Little,¹⁶ Kirsi Malmivaara,¹⁷ Brendan J. McMullan,¹³ David E. Michalik,¹⁸ Andrea Moscatelli,¹⁹ Jerry A. Nick,²⁰ Maria G. Tupayachi Ortiz,²¹ Hari M. Polenakovik,²² Paul D. Robinson,²³ Mikael Skurnik,^{24,25} Daniel A. Solomon,¹⁶ James Soothill,¹⁷ Helen Spencer,²⁶ Peter Wark,²⁷ Austen Worth,¹² Robert T. Schooley,²⁸ Constance A. Benson,^{28,a} and Graham F. Hatfull^{1,a,®}

Clinical Infectious Diseases® 2023;76(1):103–12

- Escàs repertori de fags terapèuticament útil
 - *M. smegmatis* ★
 - *M. abscessus*
- 200 mostres de pacients simptomàtics amb cultius positius per MNT
 - Panel de 25 fags
 - 20 pacients (17 *M. abscessus*)
 - e-v o nebulitzats



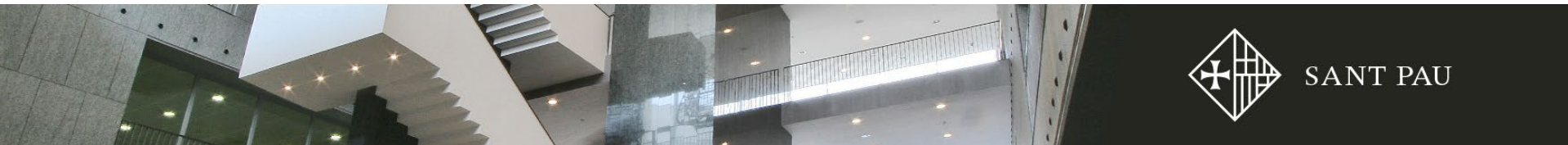
Phage administration was well-tolerated, and phage resistance was not observed even when using a single phage. Favorable responses were observed in more than half of the patients, including complete resolution of some infections, and successful lung transplantation in 1 patient. However, some patients saw little clinical benefit, and the basis for this variability in response is unclear. Although phage treatment of mycobacterial infections shows promise, this cohort illustrates some key limitations and lessons.



SANT PAU

MNT en patients immunocompromesos

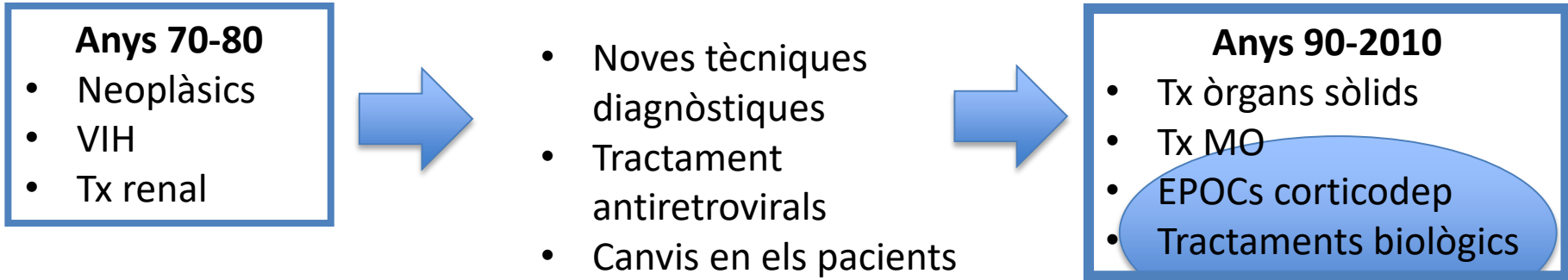
- Nontuberculous mycobacteria infections in immunosupressed hosts. Clin Chest Med 2015
- Clinical Characteristics and Mortality of Non-tuberculous Mycobacterial Infection in Immunocompromised vs. Immunocompetent Hosts. Frontiers in Medicine 2022
- CT findings of pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection in non-AIDS immunocompromised patients: a case-controlled comparison with immunocompetent patients. Br J Radiol 2013
- A systematic review and meta-analysis of mycobacterial infections in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Rheumatology 2022
- Risk factors and outcomes of nontuberculous mycobacterial disease among rheumatoid arthritis patients: a case control study in a TB Endemic area. Scientific reports 2016
- *Mycobacterial* infections in solid organ transplant recipients. Review. Clin Microbiol Infect 2014
- Risk Factors for Nontuberculous Mycobacteria Infections in Solid Organ Transplant Recipients: A Multinational Case-Control Study. CID 2023.



Nontuberculous Mycobacteria Infections in Immunosuppressed Hosts

Clin Chest Med 2015

Emily Henkle, PhD, MPH¹ and Kevin Winthrop, MD, MPH^{2,3}



8-50 vegades més risc que població gral

- VIH < 5%
- 67% pacients en tractament biològic i malalties autoimmunes
- Infecció disseminada o cutània o de catèter
- MAC → *M. abscessus* → *M. chelonae* → *M. fortuitum*
- La prevenció és encara difícil (≠ *M. tuberculosis*)

	Pulmonary	Disseminated	Skin/soft tissue/catheter-related
Slow growers	MAC ⁺ <i>M. kansasii</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. malmoense</i>	MAC ⁺ <i>M. kansasii</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. marinum</i> <i>M. genavense</i> (R)	MAC ⁺ <i>M. marinum</i> <i>M. haemophilum</i> (R)
Rapid growers	<i>M. abscessus</i>	<i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i> (R) <i>M. fortuitum</i> (R)	<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. mucogenicum</i> (R)



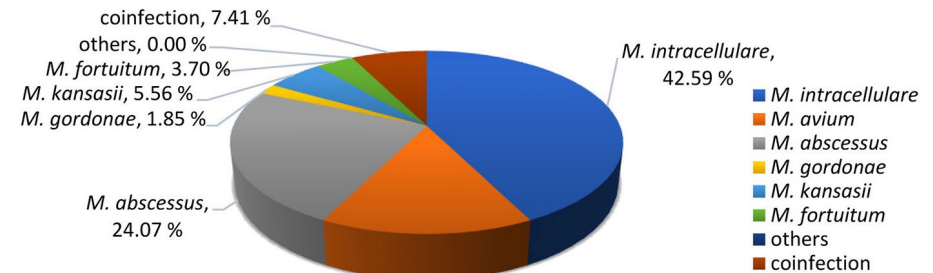
Clinical Characteristics and Mortality of Non-tuberculous Mycobacterial Infection in Immunocompromised vs. Immunocompetent Hosts

Jingjing Chai¹, Xu Han¹, Qimin Mei¹, Tao Liu², Joseph Harold Walline³, Jia Xu⁴, Yecheng Liu^{1*} and Huadong Zhu^{1*}

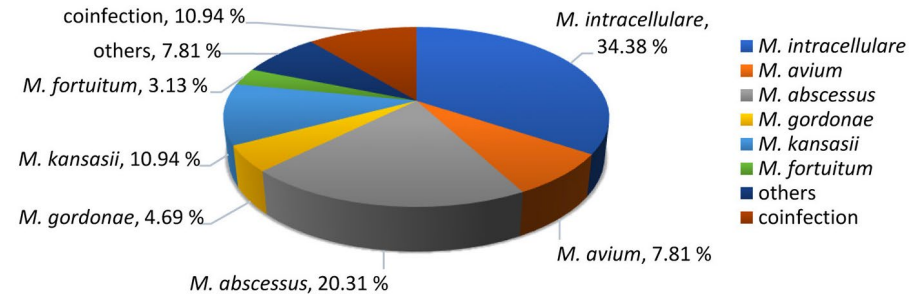
Frontiers in Medicine 2022

- Període: 2013-2020
- Criteris segons les guies de l' American Thoracic Society i la Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA), publicades al 2007 i actualitzades al 2020.
- 1 any de seguiment
- Retrospectiu
- IMD: primàries, infecció per VIH, >3m de corticoides o altes dosis, tt immunosupressor, Tx òrgan sòlid, malaltia onco/hematològica en tt els darrers 5 anys, malalties autoimmunes en tt.

IMC: 54 pacients



IMD: 64 pacients



There was no significant difference in NTM species identification between immunosuppressed and immunocompetent patients ($p = 0.224$)



SANT PAU

• Diferències en característiques i clínica

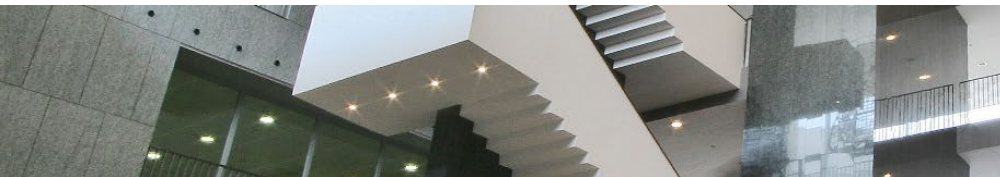
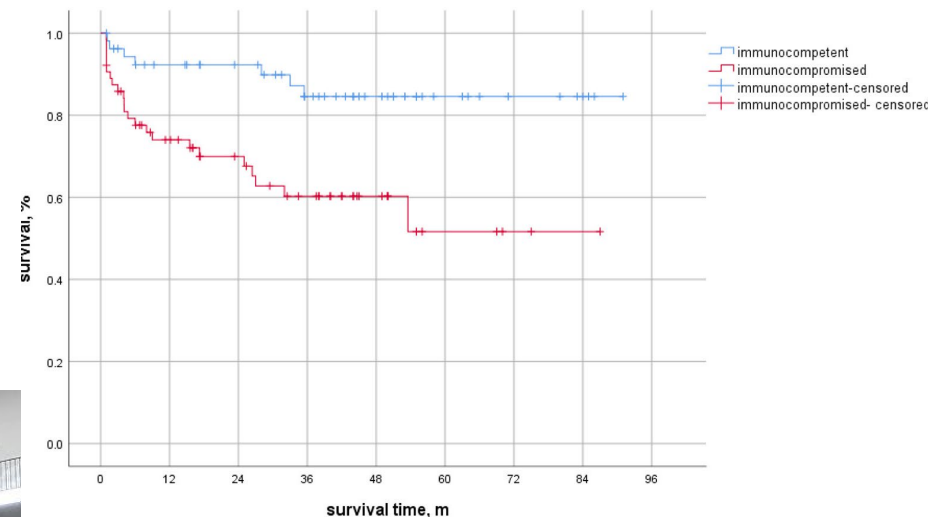
TABLE 2 | Comparison of characteristics and clinical manifestations between Immunocompetent and Immunocompromised patients with NTM infections.

Variables	Total (n = 118)	Immune status		P-value
		Immunocompetent (n = 54)	Immunocompromised (n = 64)	
Age, mean ± SD	49.4 ± 15.6	45.8 ± 15.2	52.6 ± 15.2	0.017
Gender, n (%)				
Female	57 (48.3)	27 (50.0)	30 (46.9)	0.735
Male	61 (51.7)	27 (50.0)	34 (53.1)	0.735
BMI, mean ± SD (kg/m ²)	20.9 ± 3.4	21.5 ± 3.6	20.4 ± 3.1	0.067
Time from onset to diagnosis (m), median (IQR)	13.0 (4.7–35)	12.1 (4.1–42.6)	14.5 (5.0–32.0)	0.785
Smoking, n (%)				
Smoker	45 (38.1)	21 (38.9)	24 (37.5)	0.877
Ex-smoker	31 (26.3)	15 (27.8)	16 (25.0)	0.103
Comorbidity, n (%)				
previous tuberculosis	36 (30.5)	17 (31.4)	19 (29.7)	0.973
Bronchiectasis	25 (21.2)	16 (29.6)	9 (14.1)	0.137
COPD	4 (3.4)	1 (1.8)	3 (4.7)	0.394
DPLD	14 (11.9)	4 (7.4)	10 (15.6)	0.132
Diabetes mellitus	13 (11.0)	3 (5.6)	10 (15.6)	0.082
Cardiovascular disease	2 (1.7)	1 (1.9)	1 (1.6)	0.903
Chronic kidney disease	13 (11.0)	2 (3.7)	11 (17.2)	0.020**
Chronic liver disease	11 (9.3)	4 (7.4)	7 (10.9)	0.511
AIDS	4 (3.4)	0 (0)	4 (6.3)	0.063
Medication, n (%)	35 (29.7)	0 (0)	35 (54.7)	0.000**
Clinical symptoms, n (%)				
cough	86 (72.9)	38 (70.4)	48 (75)	0.573
Sputum	76 (64.4)	33 (61.1)	43 (67.2)	0.492
hemoptysis	22 (18.6)	13 (24.1)	9 (14.1)	0.164
chest pain	19 (16.1)	8 (14.8)	11 (17.2)	0.727
chest tightness	41 (34.7)	16 (29.6)	25 (39.1)	0.284
dyspnea	56 (47.5)	23 (42.6)	33 (51.6)	0.331
fever	92 (78.0)	36 (66.7)	56 (87.5)	0.007**
astiguis	34 (28.8)	14 (25.9)	20 (31.2)	0.737
weight loss	58 (49.2)	29 (53.7)	29 (45.3)	0.364
night sweats	14 (11.9)	6 (11.1)	8 (12.5)	0.816
bone and joint pain	19 (16.1)	3 (5.6)	16 (25.0)	0.004**
enlarged lymph nodes	32 (27.1)	12 (22.2)	20 (31.3)	0.249
Pulmonary NTM	105 (89.0)	50 (92.6)	55 (85.9)	0.250
Extrapulmonary NTM	13 (11.0)	4 (7.4)	9 (14.1)	0.250
Disseminated NTM Infection	29 (24.6)	6 (11.1)	23 (35.9)	0.002**



- **Morbimortalitat**

- 30 (25%) pacients van morir durant el seguiment: 8 (15%) en IMC i **22 (34%) en IMD**
 - Dels 30, 23 (77%) la causa es va atribuir la infecció per MNT
- Mortalitat global: 9,6 per 100 persones i any.
- Mortalitat acumulada:
 - Global: 16,9% al 1r any, 24,5% als 3 anys i 25,4% al 5 anys
 - IMC: 7,4% al 1r any, 12,9% als 3 anys i 12,9% als 5 anys
 - **IMD: 25% al 1r any, 34,3% als 3 anys i 35,9% als 5 anys**
- La taxa de mortalitat és major i més precoç en els pacients IMD
- Corba de Sv de Kaplan Meier: mortalitat global en IMD és significativament major.



CT findings of pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection in non-AIDS immunocompromised patients: a case-controlled comparison with immunocompetent patients

Br J Radiol 2013

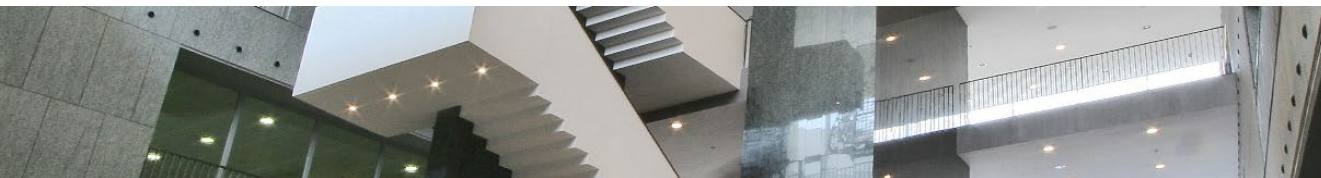
- Període: 2000-2007. Retrospectiu
- Criteris segons les guies de l' American Thoracic Society i la Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA), publicades al 2007.
- Imatges revisades per 3 radiòlegs: extensió de la lesió, afectació pulmonar, BQ
- IMD: DM, >3m de corticoides o altes dosis, tt immunosupressor, Tx òrgan sòlid, malaltia onco/hematològica en tt els darrers 5 anys, malalties autoimmunes en tt

Micobactèries aïllades

Troballes radiològiques

	IMD (n=24)	IMC (n=24)
<i>M.avium</i>	8 (33.3)	8 (33.3)
<i>M.intracellulare</i>	8 (33.3)	7 (29.2)
<i>M.abscessus</i>	5 (20.8)	7 (29.2)
<i>M.kansasii</i>	3 (12.5)	2 (8.3)

- 187 TC en 48 pacients
- Interval des del Dx a la realització del TC 0-695 dies (Mitjana 22 dies)
≠ IMD/IMC



SANT PAU

• Troballes radiològiques

Findings		ICPs	Controls	p-value
Lesion extent		10.1	7.8	0.04
Bronchiectasis	Severity	4.5	4.3	0.71
	Extent	6.0	4.6	0.08
	Score	9.8	7.3	0.23
<i>Small opacity</i>				
Ill-defined nodule				
Cavity (-)	Extent	4.58	4.16	0.64
Cavity (+)	Extent	0.75	0.04	0.03
Well-defined nodule				
Cavity (-)	Extent	1.17	1.42	0.92
Cavity (+)	Extent	0.04	0.00	0.33
<i>Large opacity</i>				
1-2 cm				
Cavity (-)	Extent	1.79	1.75	0.92
Cavity (+)	Extent	0.25	0.17	0.53
>2 cm				
Cavity (-)	Extent	1.75	0.54	0.04
Cavity (+)	Extent	2.50	0.58	0.02

ICP, immunocompromised patients.

- La mitjana d'extensió global lleument superior en el pacient IMD (p=0,04).
- La puntuació de les BQ lleument superior en els IMD, sense significació estadística.
- L'afectació parenquimatosa, la presència de nòduls mal definits amb cavitació i de nòduls >2cm amb/sense cavitació va ser més freqüent en IMD.
- La presència de nòduls mal definits sense cavitació o nòduls ben definits amb/sense cavitació no van ser diferents en IMD vs IMC.

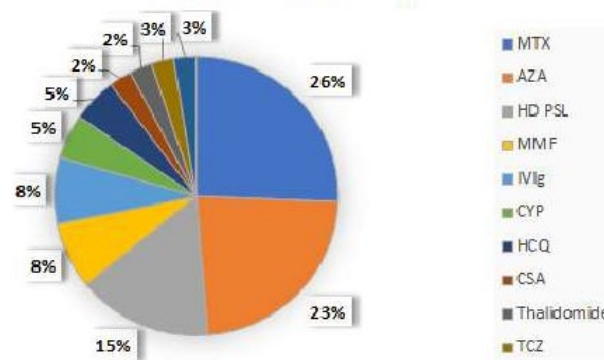


A systematic review and meta-analysis of mycobacterial infections in patients with idiopathic inflammatory myopathies

Rheumatology 2022

- Prevalença de la infecció tuberculosa (TB i MNT)
- Període: 2015-2020
- 5120 estudis → 19 estudis: 17 cohorts, 1 casos-contròls i 1 estudi prospectiu → 14.043 pacients.
- Àsia (n=10), Europa (n=5), llatino-amèrica (n=3) i Sud-Africa (n=1)
- Malalties: dermatomiositis, polimiositis, sdr antisintetasa...
- 26,5% tractament amb corticoides
- Prevalença d'infecció per micobactèries: 3,58% (95% CI: 2.17%, 5.85%, $p < 0.01$)
 - Disseminada i extrapulmonar (46,58% i 54,31%) = Pulmonar (49,07%)
- *M.tuberculosis*: 28,84%
 - Infecció pulmonar: 49,07%
 - Infecció extrapulmonar: 46,58%
- NMT: MAC 3,25%

Adjuvant immunosuppressants



taken from studies where details were specified



SANT PAU

Risk factors and outcomes of non-tuberculous mycobacterial disease among Rheumatoid arthritis patients: a case-control study in a TB endemic area

Scientific Reports 2016

- Període: 2001-2014
- Criteris segons les guies de l' American Thoracic Society i la Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA), publicades al 2007.
- Casos-contròls. Taiwan

	AR NTM (n=50)	Controls (n=500)	p
Edat	57,6 ± 15,4	57,4 ± 15,3	0,96
Sexe (femení)	27 (54%)	270 (54%)	1
Anys evolució AR	10,4 ± 3,7	10,3 ± 3,7	0,86
Tabaquisme	12 (24%)	120 (24%)	0,86
H ^a TB prèvia	17 (34%)	42 (8,2%)	<0,001
Comorbiditat			
- HTA	26 (52%)	124 (24,8%)	<0,001
- DM	15 (30%)	56 (11,2%)	<0,001
- I Renal C	12 (24%)	53 (10,6%)	0,01
- N. intersticial	11 (22%)	19 (3,8%)	<0,001
- EPOC	9 (18%)	13 (2,6%)	<0,001

OR = 5.58, 95% CI 2.47–12.62, p < 0.001

OR = 2.55, 95% CI 1.22–5.34, p = 0.013

OR = 3.31, 95% CI 1.43–7.65, p = 0.005

OR = 8.22, 95% CI 3.05–22.10, p < 0.001

OR = 8.59, 95% CI 2.77–26.64, p < 0.001



SANT PAU

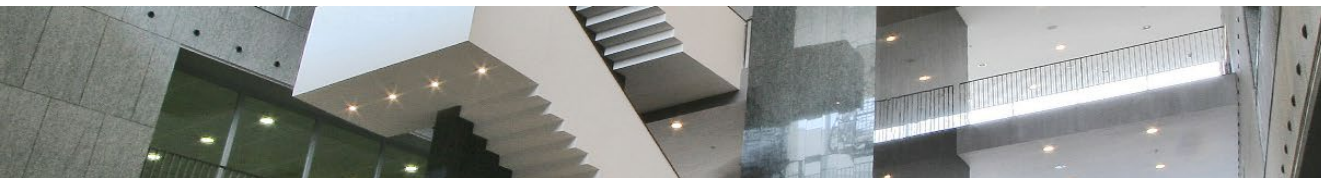
	AR NTM (n=50)	Controls (n=500)	p
Anti TNF	15 (30%)	56 (11,2%)	<0,001
Corticoids previs	40 (80%)	268 (53,6%)	<0,001
<5mg/día	8 (16%)	70 (14%)	
5-10mg/día	23 (46%)	162 (32,4%)	
>10mg/dia	9 (18%)	36 (7,2%)	

OR = 2.03, 95% CI 0.85–4.86, p= 0.111
 Només associat a > risc dosis si > 5mg/dia:
 OR 1.97, 95% CI 0.61-6.33, p= 0,256
OR = 2.51, 95% CI 1.00–6.28, p = 0.049
OR = 4.87, 95% CI 1.51–15.67, p = 0.008

- Etiologia: *Mycobacterium avium complex*: 27 (54%)
M.abscessus complex: 10 (20%)
- Localització: Infecció pulmonar: 39 (78%)
 Infecció extrapulmonar: 11 (22%)

	AR NTM (n=50)	Controls (n=500)	p
Outcomes			
Hospitalització	36 (72%)	157 (31,4%)	<0,001
Mortalitat	8 (16%)	11 (2,2%)	<0,001

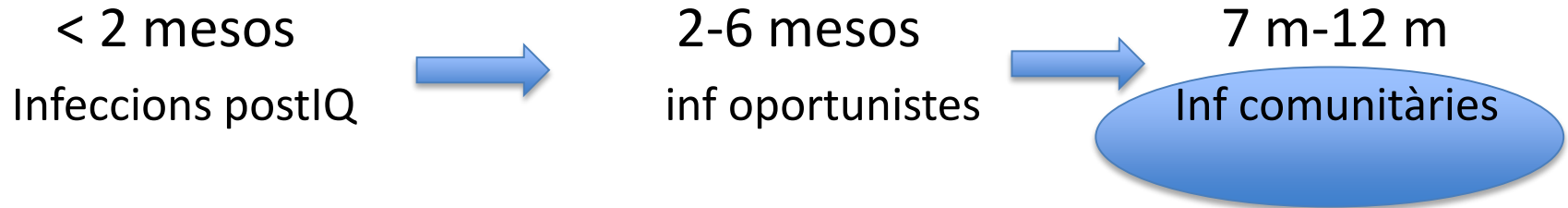
Sexe masculí i edat > 65 anys



Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients

Y. Meije¹, C. Piersimoni², J. Torre-Cisneros³, A. G. Dilektasli⁴ and J. M. Aguado⁵, on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH)

Clin Microbiol Infect 2014

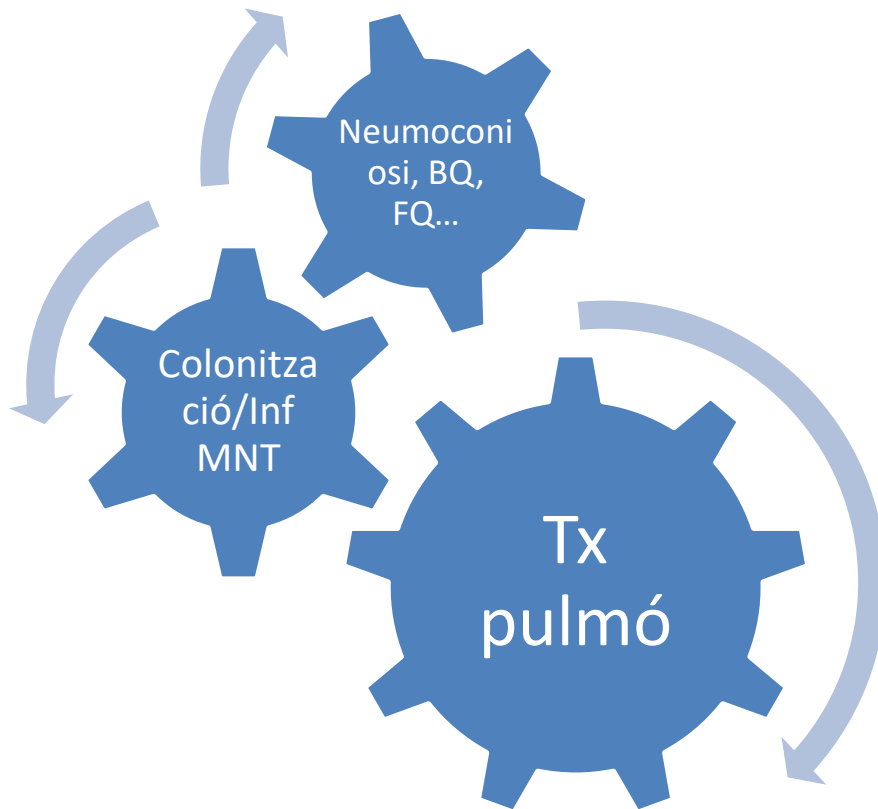


- En receptors d'òrgans sòlids la incidència d'infeccions per NTM és molt major:
 - 0,16-0,38% en trasplantats renals
 - 0,24-2,8% en trasplantats de cor
 - 0,46-2,3% en trasplantats de pulmó
 - 0,04% en trasplantats hepàtics



- Clínica cutània, tenosinovitis i artritis o disseminada, excepte en Tx de pulmó: pleuropulmonar
 - mitjana 48 mesos postTx
 - trasplantats hepàtics : 10 mesos
 - Trasplantament pulmonar: 15 mesos
 - Trasplantament renal: 24 mesos
 - Trasplantament cardíac: 30 mesos
- Mateixos criteris diagnòstics: Criteris segons les guies de l' American Thoracic Society i la Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA), publicades al 2007 i actualitzades al 2020.





- Mateix tractament:
 - interaccions/ > efectes secundaris
- Pronòstic:
 - Tipus de trasplantament
 - Grau d'IMS
 - Espècie de la MNT
 - Lloc i grau d'afectació
- Pacients colonitzats pre-trasplantament tenen > risc d'infectar-se i > mortalitat
 - M creixement ràpid: profilaxis
 - MAC: tractament

5%



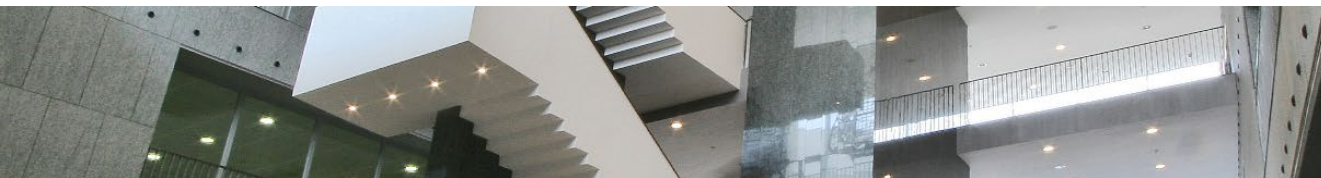
Risk Factors for Nontuberculous Mycobacteria Infections in Solid Organ Transplant Recipients: A Multinational Case-Control Study

Clinical Infectious Diseases 2023

- La incidència depèn de l'òrgan trasplantat.
- Factors de risc dels pacients trasplantats no està ben definits.
 - Trasplantament pulmonar:
 - Evidència de rebuig
 - Antecedent de fibrosi quística, d'infecció per MNT



Estudis unicèntrics, limitats a Tx pulmonars o limitats a determinades espècies de MNT

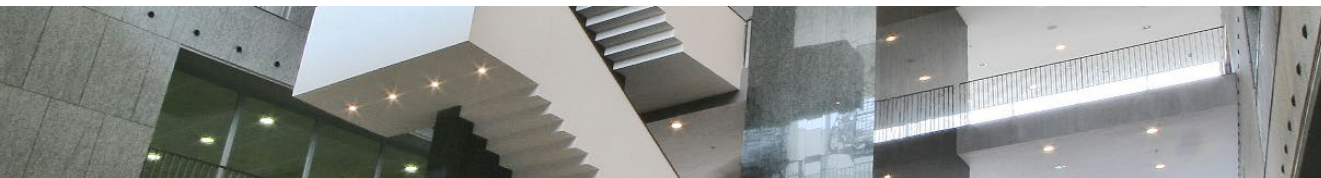


SANT PAU

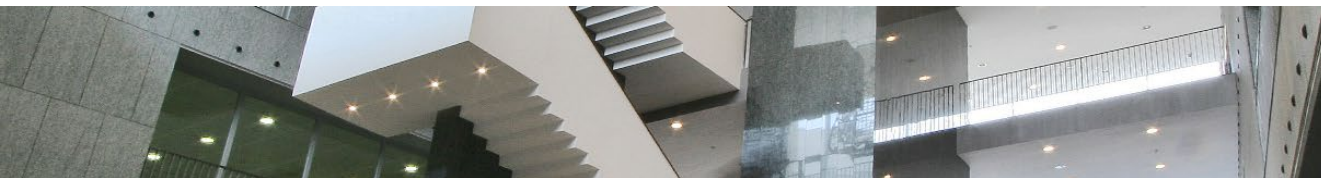
- Estudi retrospectiu. Multicèntric (Europa i EEUU).
- 2008-2018
- Mateixos criteris diagnòstics: segons les guies de l' American Thoracic Society i la Infectious Disease Society of America (ATS/IDSA), publicades al 2007 i actualitzades al 2020.
- 85 casos i 169 controls (1:2):
 - Mitja edat 54 (IQR 40-62)
 - Tx renal 42%
 - Tx pulmó 35%
 - Tx hepàtic 11% i cor 11%
 - Tx pàncrees 1%



- M. creixement lent 56% vs M. de creixement ràpid 44%
 - *M.avium complex* n=27 (32%)
 - *M.abscessus* n= 18 (21%)
 - *M.fortuitum* n= 9 (10%)
- Afectació:
 - Pulmó (58%)
 - Pell i teixit (21%)
 - Endovascular i disseminat (16%)
- Mitjana de temps des del Tx fins la infecció: 21,6 mesos
 - Renal 34m i hepàtic 21m
 - Pulmonar 11m i cardíac 3m
 - Extrapulmonar 30,6m i Pulmonar 20,2m
- Clínica:
 - Pulmonar: tos (69%), dispnea (38%) i febre (35%).
 - Extrapulmonar: cutània (46%)



- Més hospitalitzacions: 32% vs 18% $p=0,006$
- Infecció concomitant 90 dies previs: 36% vs 5% $p<0.001$
 - pneumònia 32% vs 11% $p<0.001$ i ITU 11% vs 3% $p=0,016$
 - infecció fúngica 15%, bacteriana 13% i vírica 8%
- Corticoides 85% vs 75% $p=0,027$ i major limfopènia $0.8-103/\mu\text{L}$ vs $1.2-103/\mu\text{L}$; $p<0.001$
- Major risc d'infecció per MNT:
 - Rebre tractament amb basiliximab or alemtuzumab (adjusted odds ratio [aOR], 7.73; 95% CI, 1.07–56.14; $p=0.043$),
 - Rebre antifúngics (aOR, 5.35; 95% CI, 1.7–16.91; $p=0.004$),
 - Hospitalització previa (aOR 3.14; 95% CI, 1.41–6.98; $p=0.005$)
durant els 90 dies al diagnòstic de la infecció per MNT.



Conclusions

- La infecció per MNT estava relacionada amb la infecció pel VIH i actualment està més relacionada amb els pacients sotmesos a tractaments biològics i trasplantats.
- En el pacient immunodeprimit és més freqüent la infecció extrapulmonar, excepte en el pacient trasplantat de pulmó que és la pleuropulmonar.
- *Mycobacterium avium* complex és el més freqüent, seguit de *M.abscessus*. No hi ha diferències en l'etiologia entre pacients immunocompromesos i els immunodeprimits.
- El tractament és el mateix, però el pacient immunodeprimit pot tenir més interaccions i més efectes adversos.
- La mortalitat global en el pacient immunodeprimit és significativament major.
- Excepte en els pacients amb baixos CD4, la profilaxis com a prevenció és difícil i no està encara establerta.



BIBLIOGRAFIA

- Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections and environmental factors: A review of the literature. *Respir Med* 2021
- Epidemiology, of Pulmonary and Extrapulmonary Nontuberculous Mycobacteria Infections at 4 US Emerging Infections Program Sites: A 6-Month Pilot. *Clinical Infectious Diseases* 2023
- Disseminated Mycobacterium chimerae infection associated with heater-cooler unit valve surgery without endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018.
- Contamination during production of heater-cooler units by Mycobacterium chimerae for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in Germany, April 2015. *Clinical Infectious Diseases* 2016.
- Mycobacterium chimerae infections associated with contaminated heater-cooler units during cardiac surgery: outbreak management. *CID* 2017.
- Outbreak of tattoo-associated nontuberculous mycobacteriosis. *Clinical Infectious Diseases* 2017.
- Nontuberculous mycobacterial infections after silicone breast implant surgery emphasize a diversity of infecting micobacteria. *Open Forum inf Diseases*.
- Pulmonary vs nonpulmonary NTM, Canada. *Emerg Infect Dis* 2017.
- Increase in childhood nontuberculous mycobacteriosis in Finland after rifampin and isoniazid coverage drop: a nationwide population-based retrospective study, Finland 1997-2014. *Clinical Infectious Diseases* 2017.
- What Immunological Defects Predispose to Nontuberculous Mycobacterial Infections? . *Iran J Allergy Asth,a Immunol* 2018
- The complexities and challenges of preventing nontuberculous mycobacterial diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2019.
- Epidemiology, diagnosis & treatment of nontuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res* 2020
- Non-tuberculous cutaneous mycobacteriosis. *Actas Dermato-sifiliográficas* 2021
- Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical. Practice Guideline *CID* 2020.
- Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in the US Bronchiectasis and NTM registry: treatment patterns, adverse events, and adherence to American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America Treatment Guidelilnes. *CID* 2023.

GRÀCIES



BIBLIOGRAFIA

- Nontuberculous mycobacteria infections in immunosuppressed hosts. Clin Chest Med 2015
- Clinical Characteristics and Mortality of Non-tuberculous Mycobacterial Infection in Immunocompromised vs. Immunocompetent Hosts. Frontiers in Medicine 2022
- CT findings of pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection in non-AIDS immunosuppressed patients: a case-controlled comparison with immunocompetent patients. Br J Radiol 2013
- A systematic review and meta-analysis of mycobacterial infections in non-tuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology 2022
- Risk factors and outcomes of nontuberculous mycobacterial disease in immunocompromised patients: a case control study in a TB Endemic area. Scientific reports 2016
- Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study. BMC Infect Dis 2012
- *Mycobacterial* infections in solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 2014
- Risk Factors for Nontuberculous Mycobacteria Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Multinational Case-Control Study. CID 2023.

GRÀCIES

