

# Swimming pool granuloma, prehľad a kazuistika

## Swimming pool granuloma, a review and the case report

Hurtová, T.<sup>1</sup>, Péčová, K.jr.<sup>1</sup>, Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>, Nováková, E.<sup>3</sup>, Péč, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Ústav lekárskej mikrobiológie a imunológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: juraj.pec@uniba.sk

### Súhrn

Autori popisujú prípad pacientky liečenej kortikosteroidmi na sarkoidózu pľúc III. štádia. Po čistení akvárií sa na jej ľavej ruke vytvorila nodozita, ktorá progredovala s regionálnou lymfadenitídou. V priebehu dvoch týždňov sa vytvorili na dorze ruky viaceré nodozity s inflamovaným povrchom. Klinický nález bol klasifikovaný ako swimming pool granuloma. Biopticky bol diagnostikovaný granulomatózny proces s negatívnym nálezom atypických mykobaktérií, ktoré nedokázala ani kultivácia. Mykobaktérie však dokázalo až vyšetrenie PCR. Pacientka mala tiež pozitívny Quantiferonový test. Liečbou klaritromycínom 1000 mg denne v trvaní 12 týždňov došlo ku kompletnej regresii klinických prejavov ochorenia.

**Kľúčové slová:** *Mycobacterium marinum*, infekcia kože, PCR, swimming pool granuloma, klaritromycín

### Abstract

The authors describe the case of a patient treated with corticosteroids for pulmonary sarcoidosis stage III. A nodosity developed on the left arm after cleaning an aquarium, which progressed with regional lymphadenitis. Over 2 weeks, several nodules with an inflamed surface formed on the dorsum of the hand. The clinical finding was classified as a swimming pool granuloma. By the biopsy, a granulomatous process was diagnosed with a negative finding of atypical mycobacteria, which had not been confirmed even by culture. Mycobacteria was only proven by PCR. The patient also had a positive Quantiferon test. Treatment with clarithromycin 1000 mg per day for 12 weeks resulted in a complete regression of the clinical manifestations of the disease.

**Key words:** *Mycobacterium marinum*, skin infection, PCR, swimming pool granuloma, clarithromycin

### Úvod

Atypické mykobaktérie boli definované ako humánne patogény v roku 1938 (*Mycobacterium fortuitum*), v roku 1984 (*Mycobacterium ulcerans*). V roku 1954 Linellom a Nordonom bolo identifikované *Mycobacterium marinum* ako patogén schopný vyvolať lézie po kontakte kože ľudí s vodou v bazénoch [1]. Ochorenie bolo pomenované ako swimming pool granuloma, alebo rybí akvagénny granulóm [2]. Vďaka prevažujúcemu podielu infekciami *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium leprae* nebol dlho ich patogénny potenciál plne rozpoznávaný. Nakoľko často napodobňujú infekciu *M. tuberculosis* a vyžadujú špecifické podmienky na kultiváciu, pravdepodobne je veľa nesprávne diagnostikovaných prípadov.

Diagnostika závisí od identifikácie patogénu. Využívajú sa na to špeciálne laboratória, schopné zabezpečiť podmienky pre ich rast na kultivačných médiách. Existujú antigény aj na intradermálne kožné

testovanie mykobakteriálnych infekcií analogicky k testovaniu *M. tuberculosis*, avšak v klinickej praxi nie sú využívané kvôli obmedzenej dostupnosti [3].

Mykobaktérie sú v prírode rozšírené väčšinou ako komenzály alebo saprofyty. Atypické mykobaktérie sú obvyčajne získané z prírodných zdrojov ako voda alebo pôda. Prípady sú zvyčajne sporadické, ale určité typy expozícií môžu viesť k prepuknutiu vo väčších komunitách. Môže byť postihnutý ktorýkoľvek orgán alebo orgánový systém, ale existuje oveľa menšie riziko diseminácie než u *M. tuberculosis*, a infekcie mávajú benígnejší a limitovaný priebeh.

Len dve mykobaktérie, *M. ulcerans* a *M. marinum*, majú charakteristický klinický obraz. Imunosupresia hostiteľa alebo poškodenie orgánu sú facilitujúce faktory pre tieto infekcie [3].

Prezentujeme prípad swimming pool granuloma u pacientky liečenej na sarkoidózu pľúc, kde ku infikovaniu došlo čistením akvárií.

## Popis prípadu

45-ročná pacientka (hmotnosť 64 kg, výška 169 cm, BMI 22,4), pracujúca ako zdravotná sestra na oddelení pediatrie, sa dostavila so suspektnou diagnózou swimming pool granuloma. Po dovolenke v Egypte a následne doma po čistení akvárií sa na ľavej ruke vytvorila nodozita, ktorá progredovala s regionálnou lymfadenitídou. V priebehu dvoch týždňov sa vytvorili na dorze ruky a aj prstov viaceré ďalšie nodozity s inflamovaným povrchom, s tendenciou fluktuácie (Obr. 1-4). V mieste trvalého bydliska pacientky bola jedna z nich bioptizovaná v histologickom obraze s podozrením nálezu atypických mykobaktérií. V priebehu nasledujúcich 3 rokov boli odobraté ďalšie 4 biopsie, ktorých nálezy popisuje Tabuľka 1 a zobrazujú Obr. 5 - 8. Pre neúspech liečby ciprofloxacínom bola zahájená liečba klaritromycínom v dávke 1000 mg denne. Liečba trvala 6 týždňov za kompletnej regresie kožného nálezu, aby tento v priebehu 6 mesiacov opakovane recidivoval. Nasledovala ďalšia liečba klaritromycínom v dennej dávke 1000 mg 12 týždňov s úplnou regresiou kožného nálezu. Na diagnózu sarkoidózy pľúc III. štádia, verifikovanú z transbronchiálnej biopsie, v priebehu posledných 20 rokov bola pacientka 7 rokov liečená prednisonom v dávke 30 mg denne v kombinácii s 20 mg omeprazolu denne. Pre pozitivitu Quantiferon Gold testu a na základe podozrenia na latentnú TBC pľúc bola liečená zaistovacou profylaktickou antituberkulóznou liečbou hydrazidom kyseliny izonikotínovej 300 mg denne v kombinácii s rifampicínom 450 mg denne. Po tejto liečbe sa už nijaké problémy pacientky neobjavili. V súčasnosti pacientka pracuje ako zdravotná sestra v zahraničí. V priebehu sledovaného obdobia bola pacientka opakovane vyšetovaná metodikou ELISA aj PCR na Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, cytomegalovírus, tiež herpetické vírusy, vírus Epstein-Barrovej, Borélia burgdorferi a aj vírus HIV a TPHA. Všetky parametre autoimunity mala v rámci referenčných hodnôt, rovnako ako ASLO, CRP, parametre mineralogramu, hepatálne enzýmy, imunoglobulíny IgG, IgA, IgM, IgE, ako aj krvný obraz diferenciál z periférnej krvi.



**Obr. 1** • Swimming pool granuloma pred liečbou, lokalizácia na predlaktí



**Obr. 2** • Hyperpigmentácia po liečbe nodóznej lézie swimming pool granuloma klaritromycínom



**Obr. 3** • Swimming pool granuloma pred liečbou, lézie lokalizované na dorze ruky a na prstoch



**Obr. 4** • Lézie swimming pool granulomatóza po liečbe klaritromycínom

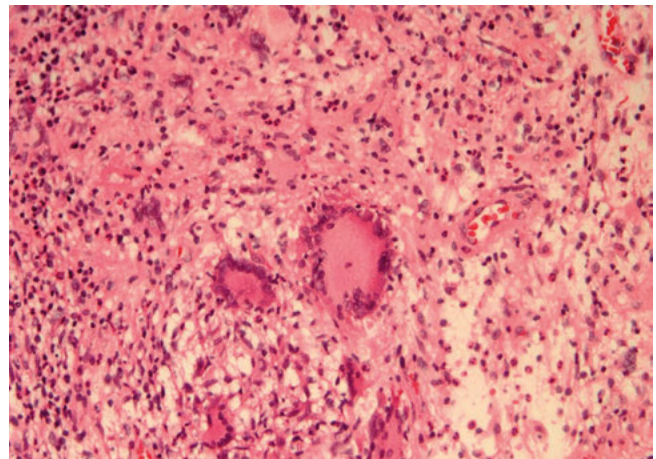
Pacientka bola 4-krát biopticky vyšetrená na Ústave patologickej anatómie JLF UK a UNM v Martine v priebehu 3 rokov. Dátum vyšetrenia, klinické diagnózy a záverečné histopatologické diagnózy uvádzame v Tabuľke 1.

V prvých dvoch vyšetreniach išlo o histopatologický obraz abscedujúcich granulomatóznych zápalov kože a podkožia, s prítomnosťou prevažnej väčšiny CD68+ a CD163+ histiocytov a monocytov s ojedinelými obrovskými Langhansoidnými bunkami, a s prímiesou CD3+T-lymfocytov, ako aj malého počtu eozinofilov v okolí centra. Abscedujúce centrá granulómov boli vyplnené akumulovanými neutrofilmi a ich rozpadnutými fragmentami (Obr. 5 a 6). Špeciálnymi metódami - PAS, Gramovým farbením, Warthin-Starryho impregnačnou metódou, Ziehl-Neelsenovou metódou, auramínom T sme žiadne intracelulárne ani extracelulárne mikroorganizmy nedokázali. Taktiež

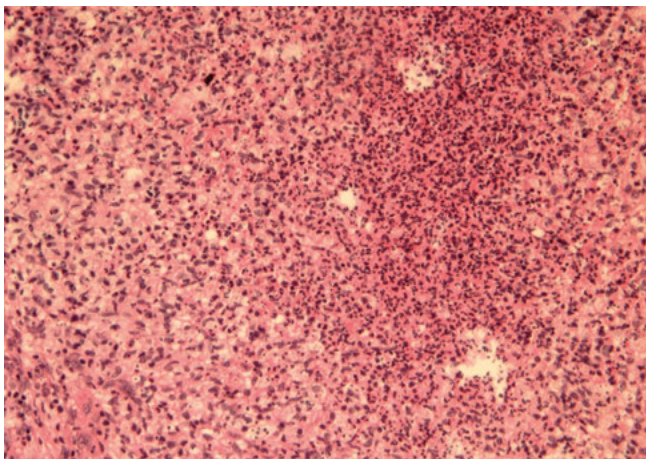
polarizovaným svetlom a ďalšími imunohistochemickými metódami sme vylúčili prítomnosť cudzích telies, malígnych štruktúr, akumuláciu patologických metabolitov, či iných histologicky dokázateľných látok, pre potvrdenie či vylúčenie iných foriem infekčných a/alebo neinfekčných granulomových ochorení kože (Tabuľka 2). Nález sme dva razy po sebe uzavreli ako atypickú mykobakteriózu bez dokázaného mikrobiálneho agens. V ďalších dvoch vyšetreniach sa histopatologický obraz zmenil na disperzný granulomatózny zápal s ojedinelými ložiskami degenerovaného kolagénu dermy (Obr. 7), a v poslednom vyšetrení aj s náznakom palisádovania okolitých histiocytov. V ložiskách zápalu, najmä v jeho okrajoch sme detegovali prevahu CD3+ T-lymfocytov. Nález sme uzavreli ako nešpecifický granulomatózny zápal dermy s fenotypom disperzného aj ložiskového granuloma annulare (Obr. 8).

**Tabuľka 1** • Prehľad bioptických vyšetrení

Mesiac a rok vyšetrenia	Klinická dg.	Bioptická dg.
5/2010	Bolestivé uzly na predlaktí	Histiocytový granulomatózny abscedujúci zápal kože, ako jedna z foriem atypickej mykobakteriózy (nemôžno vylúčiť „cat scratch disease“) bez dôkazu etiologického agens
6/2010	Sarkoidóza	Atypická mykobakterióza
9/2012	Dif. Dg: sarkoidóza, latentná TBC pľúc, swimming pool granuloma	Nešpecifické inveterované granulomatózne ochorenie kože
1/2013	Sarkoidóza	Disperzné granuloma annulare



**Obr. 6** • Obrovské Langhansoidné bunky v leme histiocytov granulómu (HE, obj. 40x)



**Obr. 5** • Granulóm s abscedujúcim centrom (HE, obj. 20x)

**Tabuľka 2** • Zjednodušené rozdelenie granulómov kože podľa pôvodu

Infekčný pôvod	Neinfekčný pôvod
Protozoa	Cudzie telesá
Baktérie	Malignity
Mykobaktérie (vrátane atypických foriem)	Metabolity
Sexuálne prenosné granulomatózne ochorenia	Chemické látky
Iné bakteriálne choroby	Neznáme príčiny (imunologické?)
Spirochéty	
Hlboké plesňové infekcie	
Parazity	

## Diskusia

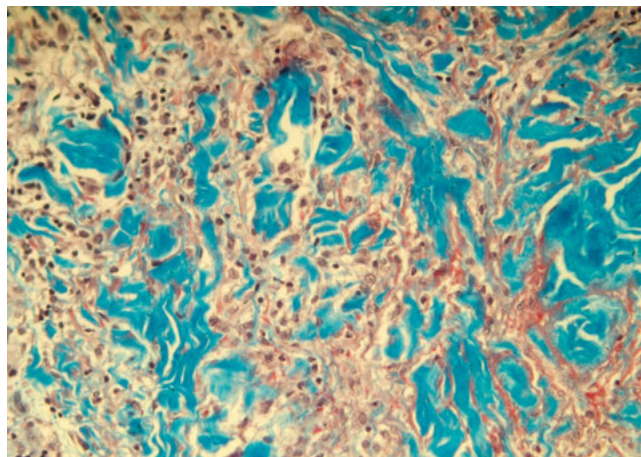
Ročná incidencia ochorení vyvolaných *Mycobacterium marinum* je v Európe 0,04 - 0,27 na 100 000 obyvateľov [4].

*Mycobacterium marinum* je netuberkulózne fotochromogénne *Mycobacterium species* patriace do 1. skupiny Runyonovej klasifikácie [5]. *Mycobacterium marinum* rastie na Löwenstein-Jensenovej pôde v priebehu 2 - 3 týždňov pri teplote 30 °C za produkcie žltého pigmentu, ktorý sa vizualizuje za expozície svetlom.

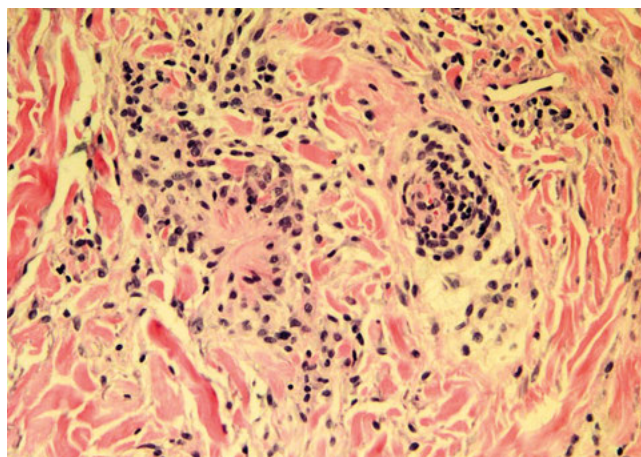
Využitím najnovších poznatkov z imunológie a molekulej biológie a genetiky je v súčasnosti možné okrem tuberkulózy skúšky požiť aj nové sérologické *en vivo* testy, tzv. IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) testy na diagnostiku hlavne latentnej TBC infekcie. Nakoľko je už dávnejšie známy genóm *M. tuberculosis*, bolo možné syntetizovať peptidové antigény – stimulujúci sekrečný antigén ESAT-6 (*Early Secretory Antigenic Target-6*), proteínový filtrát CFP-10 (*Culture Fibrate Protein-10*), ako aj a TB7.7 (p4), ktoré sa nachádzajú len v *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. szulgai*, *M. marinum*. Nie sú prítomné v *M. BCG bovis* a iných netuberkulózných mykobaktériách (*M. avium complex*, atď.). Testy využívajú skutočnosť, že jedinci infikovaní *M. tuberculosis complex*, ev. *M. kansasii*, *M. marinum* a *M. szulgai*, majú v krvi senzibilizované T-lymfocyty. Ak sú tieto lymfocyty vystavené účinku vyššie uvedených antigénov, uvoľňujú efektorové T-lymfocyty cytokín interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Už dávnejšie sa zistilo, že stimulácia a pomnožovanie efektorových T-lymfocytov vyžaduje trvalú prítomnosť mykobaktériových antigénov. Ak sú tieto antigény odstránené vlastnou obranou organizmu, alebo účinnou liečbou antituberkulotikami, väčšina efektorových buniek podľahne apoptóze a prežívajú len pamäťové T-bunky, ktorých je len 10 %. Navyše efektorové T-lymfocyty produkujú IFN- $\gamma$  už behom niekoľkohodinovej stimulácie, ale pamäťové bunky až po dostatočnej diferenciácii, trvajúcej viac ako 24 hodín.

V súčasnosti máme u nás k dispozícii dva druhy IGRA testov: QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (vyrábaný firmou Cellestis, Victoria, Austrália) a T-SPOT.TB test (vyrábaný firmou Oxford, Immunotec, Veľká Británia). Pri T-SPOT.TB teste sa z odobratej periférnej krvi najskôr separujú mononukleárne bunky, inkubujú sa s antigénmi (ESAT-6 a CFP-10) a následne sa zisťuje počet buniek, ktoré produkujú IFN- $\gamma$  metódou ELISPOT, test využíva aj pozitívnu kontrolu, kde sa lymfocyty inkubujú spolu s mitogénom (fytohemaglutinín) a negatívnu kontrolu s fyziologickým roztokom.

*M. marinum* sa celosvetovo vyskytuje tak v sladkej, ako aj v slanej vode, vrátane kúpalísk a akvárií, čím najčastejšie vyvoláva aquagénne lymfokutánne a nelymfokutánne lokalizované lézie [6]. Rizikovými faktormi pre infekciu sú anamnéza traumy, akvaristika, rybárčenie, prípadne práca vo vode, eventuálne aj s výlovom rýb, potápanie. Klinicky



**Obr. 7** • Disperzný granulomatózný zápal v derme typu disperzného granuloma annulare (Massonov modrý trichróm, obj. 20x)



**Obr. 8** • Granulómové ložisko s centrálnou degeneráciou kolagénu ohraničené histiocytmi s naznačeným palisádovaním a s riedkym lymfo-histiocytovým zápalom v derme. Nález podporuje dg. granuloma annulare (HE, obj. 20x)

sa prejavuje ako livídna až fialová papula zjavujúca sa po 2 – 3 týždňoch v mieste inokulácie, s ďalším vývojom psoriaziformných alebo verukózných ložísk, ktoré neskôr môžu exulcerovať. Predilekčné lokalizácie (viac ako 80 %) sú ruky, chodidlá, kolená alebo lakty predovšetkým u mužov (Obr. 1 – 4) [7]. V zriedkavých prípadoch však môžu byť okrem mäkkých tkanív postihnuté aj šlachy, kĺby a kosti [8]. Ku diseminácii infekcie môže dôjsť u imunosprimovaných osôb (HIV, lymfoproliferatívne ochorenia) [9].

Lézie sú zvyčajne solitárne, môže sa však vyskytnúť aj lymfokutánne šírenie. Môže dôjsť k spontánnemu vyhojeniu v priebehu 1 – 2 rokov s následnou tvorbou jazvy. Príležitostne môžu byť ložiská skôr supuratívne než granulomatózne, a to rovnako u imunokompetentných, ako aj u imunosuprimova-

ných pacientov [3, 10]. Infekcia vyvolaná *M. marinum* podľa závažnosti ochorenia so zreteľom na postihnutie tkanív je možné klasifikovať na:

- **typ I** – samo hojivú nodulárnu léziu, spontánna regresia trvá mesiace až roky;
- **typ II** – jeden alebo niekoľko granulómov;
- **typ III** – závažná infekcia postihujúca hlboké tkanivo vyúsťujúce do tendosynovitídy;
- **typ IV** – diseminovaná infekcia postihujúca pľúca, alebo iné systémové orgány [11, 12].

*Mycobacterium marinum* je prirodzene rezistentné proti tuberkulostatickým liekom, ako je isoniazid a pyrazinamid [13], stredne citlivé je na antibiotiká, ako streptomycín, doxycyklín a minocyklín [2]. *Mycobacterium marinum* je citlivé na rifampicín, rifabutín, klaritromycín, sulfonamidy a kotrimoxazol [14, 15]. Liečba je prolongovaná v trvaní 4 – 6 týždňov,

v niektorých prípadoch až rok. Dramatické zlepšenie lézií swimming pool granuloma možno pozorovať po aplikácii streptomycínu a imunoglobulínov. V štádiu vývoja je aj anti *M. marinum* vakcína. Je potrebné uviesť, že jednotná liečebná schéma swimming pool granuloma nie je známa. Každý prípad je jedinečný a je na terapeutovi, ktorú molekulu ako monoterapiu alebo kombinovanú liečbu si zvolí.

### Záver

Diagnostika a liečba ochorení atypickými mykobaktériami môže byť komplikovaná, musí byť prolongovaná. Možná je aj zriedkavá kombinácia sarkoidózy a latentnej TBC. Problematiku môže komplikovať aj pozitivita Quantiferon Gold testu v prípade prítomnosti *Mycobacterium marinum* v organizme.

### Literatúra

1. Linell F, Norden A. *Mycobacterium balnei*, a new acid-fast bacillus occurring in swimming pools and capable of producing skin lesions in humans. *Acta Tuberc Scand Suppl* 1954; 33: 1-84.
2. Aubry A, Mougari F, Reibel F, et al. In *Mycobacterium marinum* Schlossberg D, editor *Microbiol Spectr*. 2017;52: 5.2.22. DOI:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0038-2016.
3. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, et al. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 8th ed. McGraw Hill 2012. ISBN 978-0-07-166904-7.
4. Holden IK, Kehrler M, Andersen AB, et al. *Mycobacterium marinum* infections in Denmark from 2004 to 2017: a retrospective study of incidence, patient characteristics, treatment regimens and outcome. *Sci Rep* 2018;8(1): 6738.
5. Runyon E. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1959; 43: 273-290.
6. Bartralot R, Garcia-Patos V, Sitjas D, Rodríguez-Cano L, Mollet J, Martin-Casabona N, Coll P, Castells A, Pujol RM. Clinical patterns of cutaneous nontuberculous mycobacterial infections. *Brit J Dermatol* 2005; 152: 727-734.
7. Canetti D. *Mycobacterium marinum*: a brief update for clinical purposes. *Eur J Internal Med* 2022;105:15-19.
8. Petrini B. *Mycobacterium marinum*: ubiquitous agent of waterborne granulomatous skin infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:609-613.
9. Enzensberger R, Hunfeld KP, Elshorst-Schmidt T, Boer A, Brade V. Disseminated cutaneous *Mycobacterium marinum* infection in a patient with non-Hodgkin's infection. 2002;30:393-395.
10. Solovič I. Latentná tuberkulózná infekcia a biologická liečba. *LDVO* 2016;4(1):18-25.
11. Hashish E, Merwad A, Eigami S, et al. *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management, a review. *Veterinary Quarterly* 2018;38(1):35-46.
12. Bhatta Ma, Turner DPJ, Chamberlain ST. *Mycobacterium marinum* and infection: case reports and review of literature. *Br J Plast Surg* 2000;53(2):161-165.
13. Guz L, Puk A. Antibiotic susceptibility of mycobacteria isolated from ornamental fish. *J Vet Res* 2022;66(1):69-76.
14. Griffith DE, Aksamit T, Brown Elliott BA, et al. An official ATS/DSA statement: diagnosis, treatment and prevention nontuberculous mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(4):367-416.
15. Mendel-Plaza M, Esteban J. Current treatment options for *Mycobacterium marinum* cutaneous infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2211258>