

Bezpieczeństwo wstrzykiwania insuliny przez ubranie: przypadek skórniego zakażenia *Mycobacterium immunogenum* i przegląd piśmiennictwa

Rabia A. Ahmed, MD, Cary Shandro, BSc, MLT, Gregory J. Tyrrell, PhD, Meenu K. Sharma, PhD, Lil J. Miedzinski, MD

Clinical Diabetes 2013; 31(2): 76-78

Opis przypadku

L.S., 47-letnia biała kobieta chora na cukrzycę typu 1, ze skazą krwotoczną i niedokrwistością z niedoboru żelaza, została skierowana do lekarza chorób zakaźnych w celu oceny bolesnej, niegojącej się zmiany skórnej. Przed skierowaniem lekarz rodzinny leczył ją kilkoma kursami doustnych antybiotyków, w tym cefaleksyną, klindamycyną i amoksyliną, bez skutku. W wywiadzie pacjentka nie podawała urazu, nie odbyła w ostatnim czasie podróży zagranicznej, nie miała kontaktu ze zwierzętami przebywającymi w środowisku wodnym, nie korzystała z jacuzzi. Zapytana, czy zmiana mogła powstać w miejscu wstrzyknięcia insuliny, twierdziła, że jest to możliwe, ponieważ od młodości wstrzykiwała insulinę w różne miejsca przez ubranie zgodnie z instrukcjami.

W badaniu przedmiotowym stan ogólny pacjentki wydawał się dobry. Badanie skóry wykazało 5-centymetrową zmianę rumieniową, tkliwy guzek na przedniej powierzchni środkowej części prawego uda (rycina). Nie stwierdzono wycieku ze zmiany ani nie wykazano cech zapalenia skóry otaczającej zmianę. W badaniu nie stwierdzono powiększenia węzłów chłonnych ani innych odchyłeń.

Rutynowe badania laboratoryjne, w tym morfologia z rozmazem krwinek białych, liczba płytek krwi, elektrolity, stężenie kreatyniny i enzymów wątrobowych pozostały w granicach normy. Wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) była zwiększona do 10,8%.

Badanie histopatologiczne zmiany wykazało nieswoisty stan zapalny z ujemnym barwieniem na prątki kwasooporne (acid-fast bacilli, AFB) i grzyby. W posiewie, po przedłużonym

okresie inkubacji do 63 dni (w porównaniu do konwencjonalnego 49-dniowego) uzyskano jednak wzrost *Mycobacterium* sp.). Sekwencjonowanie 16S rRNA pozwoliło na zidentyfikowanie patogenu jako *Mycobacterium immunogenum*. Patogen wrażliwy był jedynie na klarytromycynę i tygecyklinę z pośrednią wrażliwością na amikacynę. Organizm patogenny był oporny na cyprofloksacynę, doksycyklinę, cefoksytynę, imipenem, kotrimoksazol i linezolid.

Pytania

1. W jaki sposób pacjentka została zakażona?
2. Jakie są zalecenia dotyczące leczenia tego typu zakażenia?

Komentarz

Prątki niegruźlicze (non-tuberculous mycobacteria, NTM) są szeroko rozpowszechnione w środowisku, wywołując raczej zakażenie z niewiadomego środowiskowego źródła niż przenoszone z człowieka na człowieka. Prątki niegruźlicze klasyfikowane są na podstawie szybkości wzrostu: szybko rosnące (tworzą kolonie w ciągu 7 dni) i wolno rosnące (tworzą kolonie w ciągu 2-3 tygodni).

Wraz z nadejściem zakażeń HIV i terapii immunosupresyjnych, a także postępem technik diagnostycznych, takich jak wysokosprawną chromatografię cieczową i sekwencjonowanie 16S rRNA, niegruźlicze prątki są coraz częściej rozpoznawane jako ważne patogeny. Dotąd zidentyfikowano ponad 125 gatunków, które zwykle związane są z występowaniem jednego z sześciu zespołów, w tym zakażeń płucnych, węzłów chłonnych, skóry i tkanek miękkich, kości i stawów, zmian rozsianych oraz związanych z cewnikami.

Po raz pierwszy *M. immunogenum* opisali Wilson i wsp.¹ jako szybko rosnące prątki i przyczynę zapalenia płuc z nadwrażliwości u szlifierzy po wyizolowaniu jej z płynów wykorzystywanych przy obróbce metali. Od czasu tego opisu wykazano związek *M. immunogenum* z wieloma zakażeniami, w tym z chorobami skóry.

Rabia A. Ahmed, MD i Lil J. Miedzinski, MD są specjalistami chorób zakaźnych w Department of Medicine na University of Alberta w Edmonton, Alberta, Kanada. Cary Shandro, BSc, MLT jest technikiem mykobakteriologii w Provincial Laboratory for Public Health (Microbiology) na University of Alberta. Meenu K. Sharma, PhD jest naukowcem zajmującym się badaniami nad prątkami gruźlicy w National Reference Centre for Mycobacteriology, National Microbiology Laboratory of the Public Health Agency of Canada w Winnipeg, Manitoba, Kanada.

W piśmiennictwie angielskojęzycznym odnotowano cztery dodatkowe zakażenia skórne wywołane przez *M. immunogenum*. Pierwszy przypadek dotyczył 55-letniego mężczyzny, u którego doszło do rozwoju nieogojącego się owrzodzenia kończyny dolnej po kontakcie z wodami powierzchniowymi w Belize.² Kolejne opisy dotyczyły 28-letniej kobiety, u której po korzystaniu z jacuzzi powstał guzek na skórze,³ zakażenia skórne po usunięciu znamienia dysplastycznego u 82-letniego mężczyzny otrzymującego leki immunosupresyjne z powodu szpiczaka mnogiego,³ a także guzka w miejscu niedawno wykonanego tatuażu u 18-letniej kobiety.⁴ Co ciekawe, tylko jeden z opisanych pacjentów otrzymywał leki immunosupresyjne, co mogłoby tłumaczyć zakażenie tym patogenem u ludzi. Co więcej, w raporcie z prywatnej kliniki medycyny estetycznej z Buenos Aires w Argentynie opisano kumulację 19 potwierdzonych przypadków zakażenia *M. immunogenum* związanych z mezoterapią.⁵

Skórne zakażenia związane z prątkami niegruźliczymi występują często w miejscu drażącego urazu z następowym zakażeniem z gleby lub wody zawierającej te patogeny. Już wcześniej opisywano skórne zakażenia związane ze wstrzyknięciem insuliny wywołane prątkami niegruźliczymi, takimi jak *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium abscessus* i *Mycobacterium peregrinum*.⁶⁻⁸

Przypuszczamy, że w przypadku naszej pacjentki podawanie insuliny przez ubranie może wiązać się z rozwojem zakażenia, gdyż patogen mógł znajdować się na jej ubraniu, a następnie zostać wstrzyknięty do skóry. Ten sposób podawania insuliny może być wygodny podczas pobytu poza domem. Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z pojedynczych, krótkotrwałych badań randomizowanych, podczas których nie wykazano żadnych niepożądanych działań związanych ze skórą.⁹ Aktualne wytyczne dotyczące podawania insuliny nie zalecają opcjonalnego wykonywania wstrzyknięć przez ubranie.¹⁰

Obraz kliniczny zakażenia skóry obejmuje miejscowy stan zapalny, guzki, ropnie i owrzodzenia. Po wycięciu obserwuje się różne obrazy histopatologiczne, takie jak naciek ziarninny zapalnej, ropień skóry lub podskórny, rozsiany skórny lub podskórny naciek histiocytozy, ostry lub przewlekły naciek zapalny tkanki podskórnej (panniculitis) lub nieswoiste przewlekłe zapalenie.¹¹

Ponieważ nie istnieje żaden patognomoniczny obraz kliniczny ani histologiczny, główną metodą diagnostyczną pozostaje posiew. Częstość występowania zakażeń prątkami niegruźliczymi może być niedoszacowana, ponieważ zalecany obecnie czas inkubacji mykobakterii ograniczony jest do 6-8 tygodni. Obserwowano wzrost w posiewach po 43 dniach, jednak barwienie metodą Ziehla-Neelsena (ZN) po zakończeniu tej hodowli okazało się nieprzydatne w uwidocznieniu któregośkolwiek z prątków. Izolowany materiał był ponownie reinkubowany i w 63 dniu inkubacji barwienie ZN było dodatnie w kierunku prątków niegruźliczych. Bez przedłużenia okresu inkubacji nie udało się zidentyfikować patogenu. Dlatego też przedstawiony przypadek odnosi się do rosnącej liczby pozycji piśmiennictwa sugerujących, że przy podejrzeniu, iż potencjalnym patogenem wywołującym zakażenie mogą być mykobakterie, należy rozważyć przedłużony okres inkubacji.^{12,13}



RYCINA. Guzek na udzie powstały w wyniku zakażenia *M. immunogenum*.

Odnosi się to szczególnie do próbek pochodzących ze skóry, gdzie dla istotnych klinicznie mykobakterii niegruźliczych, takich jak *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium ulcerans*, *Mycobacterium immunogenum* i *Mycobacterium haemophilum* optymalna temperatura dla wzrostu wynosi $<30^{\circ}\text{C}$. Może to często przedłużyć czas wykrywania w automatycznych systemach, takich jak BD BACTEC MGIT 960 (BD Diagnostics, Franklin Lakes, N.J.), które inkubują kultury bakterii w stałej temperaturze $35-37^{\circ}\text{C}$.

Optymalne leczenie szybko rosnących prątków niegruźliczych nie zostało ustalone. Aktualne rekomendacje obejmują połączenie przedłużonego leczenia przeciwdrobnoustrojowego z chirurgicznym oczyszczeniem, jeśli istnieje taka konieczność.¹⁴ Oporność na leki przeciwdrobnoustrojowe jest powszechna, a algorytmy leczenia powinny obejmować przynajmniej dwa leki, które wykazują odpowiednią skuteczność, w celu uniknięcia rozwoju oporności. Jeśli to tylko możliwe, do schematu leczenia należy włączać makrolid.¹⁴

EPILOG

Przed włączeniem leczenia przeciwdrobnoustrojowego u pacjentki L.S. nastąpiło pogorszenie stanu klinicznego z narastającą gorączką, nocnymi potami, utratą masy ciała i pogorszeniem tolerancji glukozy. Kobieta została poddana zabiegowi chirurgicznego oczyszczenia w trybie podostrym. Opis operacyjny wykazał stan zapalny do głębokości powięzi. Pacjentka pooperacyjnie miała być zgodnie z planem leczona tygocykliną i azytromycyną przez 6 tygodni. W 5 tygodniu zaprzestano stosowania tygocykliny ze względu na działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Zgodnie z planem utrzymano leczenie azytromycyną przez 6 miesięcy. Objawy zakażenia ustąpiły w trzecim miesiącu leczenia.

Wskazówki kliniczne

- Prątki niegruźlicze coraz częściej uważane są za patogeny wywołujące poważne zakażenia u ludzi.
- Przedstawiony przypadek wzmacnia przekonanie o konieczności uwzględniania zakażenia prątkami niegruźliczymi w przypadku zakażenia skórnoego, szczególnie u chorych pozostających w immunosupresji.
- Istnieje związek między wstrzyknięciami insuliny a skórnyimi zakażeniami prątkami niegruźliczymi, należy zatem ponownie omówić z chorymi techniki wstrzyknięć insuliny, aby skuteczniej zapobiegać tym zakażeniom.
- W zakażeniach skórnych, w których prątki niegruźlicze mogą stanowić czynnik etiologiczny, istotne może być poinformowanie laboratorium o konieczności ponownej inkubacji wszystkich podłoży w temperaturze 25-30°C przez dodatkowe 2-5 tygodni w celu optymalizacji środowiska wzrostu. Jest to szczególnie istotne, jeśli posiew pozostaje ujemny po konwencjonalnej 6-8-tygodniowej inkubacji, a obraz kliniczny silnie wskazuje na zakażenie prątkami niegruźliczymi.

Podziękowania

Autorzy składają podziękowania National Reference Centre for Mycobacteriology w Winnipeg w Kanadzie za identyfikację patogenu i rozszerzone badania wrażliwości. Wyrażają także uznanie dla pracy Marthy Gable, Brendy Beaudin, Cindy Fraser, Pauli Paziuk, Tracey Elliot i Donny Fillion.

Copyright 2013 American Diabetes Association. Clinical Diabetes, Vol. 31, No. 2, 2013, p. 76: Safety of injecting insulin through clothes: a case of *Mycobacterium immunogenum* cutaneous infection and review of the literature. Reprinted with permission from The American Diabetes Association.

Piśmiennictwo

1. Wilson RW, Steingrube VA, Bottger EC, Springer B, Brown-Elliott BA, Vincent V, Jost KC, Zhang Y, Garcia MJ, Chiu SH, Onyi JO, Rossmoore H, Nash DR, Wallace RJ: *Mycobacterium immunogenum* sp. nov., a novel species related to *Mycobacterium abscessus* and associated with clinical disease, pseudooutbreaks and contaminated metalworking fluids: an international cooperative study on mycobacterial taxonomy. *Int J Syst Evol Microbiol* 51:1751–1764, 2001
2. Loots MA, de Jong MD, van Soolingen D, Wetsteyn JC, Faber WR: Chronic leg ulcer caused by *Mycobacterium immunogenum*. *J Travel Med* 12:347–349, 2005
3. Shedd AD, Edhegard KD, Lugo-Somolinos A: *Mycobacterium immunogenum* skin infections: two different presentations. *Int J Dermatol* 49:941–944, 2010
4. Mitchell CB, Isenstein A, Burkhardt CN, Groben P, Morrell DS: Infection with *Mycobacterium immunogenum* following a tattoo. *J Am Acad Dermatol* 64:e70–e71, 2011
5. del Castillo M, Palmero DJ, Lopez B, Paul R, Ritacco V, Bonveli P, Clara L, Ambroggi M, Barrera L, Vay C: Mesotherapy associated outbreak caused by *Mycobacterium immunogenum*. *Emerg Infect Dis* 15:357–359, 2009
6. Sousa TS, Matherne RJ, Wilkerson MJ: Case report: cutaneous nontuberculous mycobacterial abscesses associated with insulin injections. *J Drugs Dermatol* 9:1439–1442, 2010
7. Gazeroglu I, Borenstein M, Solano MP: Case study: skin infection in a diabetic patient related to contamination of an insulin bottle. *Clinical Diabetes* 22:137–145, 2004
8. Finucane K, Ambrey P, Narayan S, Archer C, Dayan C: Insulin injection abscesses caused by *Mycobacterium chelonae*. *Diabetes Care* 26:2469–2486, 2003
9. Fleming DR, Jacober SJ, Vandenberg MA, Fitzgerald JT, Grunberger J: The safety of injecting insulin through clothing. *Diabetes Care* 20:244–247, 1997
10. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, Letondeur C, Sauvanet JP, Tubiana-Rufi N, Strauss K: New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab* 36 (Suppl. 2):S3–S18, 2010
11. Dodiuk-Gad R, Dyachenko P, Ziv M: Nontuberculous mycobacterial infections of the skin: a retrospective study of 25 cases. *J Am Acad Dermatol* 57:413–420, 2007
12. Ahmed RA, Shandro C, Miedzinski LJ: *Mycobacterium heckeshornense* infection in HIV-infected patient. *Emerg Infect Dis* 16:1801–1803, 2010
13. Piersimoni C, Domenico N, Bornigia S, Giancarlo G: Unreliable detection of *Mycobacterium xenopi* by the nonradiometric BACTEC MGIT 960 culture system. *J Clin Microbiol* 47:804–806, 2009
14. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huiitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss, Fordham von Reyn C, Wallace RJ, Winthrop K: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175:367–416, 2007