

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Σ.Η. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΑΤΥΠΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΕΥΑΓ. ΔΑΣΚΑΛΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1991



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000345717

"Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική  
Σχολή, δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα"  
(Νόμος 5343/32, άρθρο 202 παραγ. 2)



---

Στην ιερή μνήμη της μητέρας μου Ευγενίας  
και στον πατέρα μου Βαγγέλη  
με ευγνωμοσύνη

---

---

Στη γυναίκα μου Κατερίνα  
και στο παιδί μου Βάκη.

---



-	ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	5
-	ΕΡΓΑΣΙΕΣ - ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ .....	6
-	ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ .....	9
-	ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	11

Α' ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΑΤΥΠΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ (AM) .....	14
2.	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ AM .....	16
3.	ΠΗΓΕΣ ΜΟΛΥΝΣΕΩΣ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΤΥΠΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ .....	27
3.1	Πηγές μόλυνσεως από AM .....	27
3.2	Επιδημιολογία μόλυνσεων από AM .....	30
3.3	Επιδημιολογία / Κύρια χαρακτηριστικά νοσήσεων από AM .....	34
4.	ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΝΟΣΟΥ ΑΠΟ AM .....	37
4.1	Βασικά κλινικά και λοιπά διαγνωστικά ευρήματα .....	38
4.2	Κριτήρια για τη διάγνωση νόσου από AM .....	38
4.3	Εργαστηριακά ευρήματα - κριτήρια .....	40
4.4	Ειδικοί τρόποι διερευνήσεως νόσου από AM .....	41
4.5	Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις και ευρήματα .....	42
5.	ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΟΣΟΣ .....	43
5.1	Παράγοντες κινδύνου κλινική - ακτινολογική εικόνα .....	43
5.2	Θεραπεία .....	45
6.	ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΤΙΔΑ .....	51
7.	ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΣΕ ΑΛΛΑ ΟΡΓΑΝΑ .....	52
8.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΠΟ AM .....	54
9.	ΑΤΥΠΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ ΚΑΙ AIDS .....	56
9.1	Επιδημιολογία .....	56
9.2	Κλινικά χαρακτηριστικά .....	56
9.3	Διάγνωση .....	57
9.4	Θεραπεία νόσου από AM και AIDS .....	57
9.5	Άλλα μυκοβακτηρίδια που συνδέονται με AIDS .....	58



Β' ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σελίδα

1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	61
1.1	Σκοπός .....	62
1.2	Μέθοδοι - Πληθυσμός .....	62
1.3	Κριτήρια προηγούμενης μόλυνσης .....	63
1.4	Στατιστική ανάλυση - επεξεργασία .....	65
2.	ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	67
2.1	Μέθοδοι - πληθυσμός .....	67
2.2	Αποτελέσματα από PPD RT - 23 και PPD - A (Avium) .....	69
2.3	Αποτελέσματα από PPD RT - 23 και PPD - B (Intracellulare) .....	69
2.4	Αποτελέσματα από PPD RT - 23 και PPD - Y (Kansasii) .....	69
2.5	Αποτελέσματα από PPD RT - 23 και PPD - G (Scrofulaceum) .....	70
2.6	Αποτελέσματα με 5 sensitines ουχρόνως .....	70
2.7	Συμπεράσματα πρώτης φάσεως μελέτης .....	71
3.	ΔΕΥΤΕΡΗ ΦΑΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	73
3.1	Μέθοδοι - Πληθυσμός .....	73
3.2	Αποτελέσματα Β' φάσεως μελέτης .....	74
3.2.1	Ο δείκτης διαμόλυνσης από M.scrofulaceum στον Ελλαδικό χώρο...	74
3.2.2	Ο δείκτης διαμόλυνσης από M.scrofulaceum, σε σχέση με τη γεωγραφική διαμόρφωση της χώρας .....	76
4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	83
5.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	87
6.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	88
7.	SUMMARY .....	89
8.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....	91
9.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	117



## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα το 1947 στο Ζευγολατιό Κορινθίας. Τη μέση εκπαίδευση διδάχθηκα στο 2<sup>ο</sup> Γυμνάσιο και στο 10<sup>ο</sup> Πρακτικό Αρρένων Αθηνών.

Εισήλθα στη Στρατιωτική Ιατρική Σχολή μετά από εξετάσεις το Νοέμβριο του 1967 και έλαβα το πτυχίο της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης το Νοέμβριο του 1973 με βαθμό "Λίαν καλώς".

Για ένα χρόνο έκανα στο 401 ΓΣΝΑ ειδικά προγράμματα εκπαίδευσως στη Γενική Ιατρική και παρακολούθησα όλες τις δραστηριότητες των Κλινικών και εργαστηρίων του. Στη συνέχεια τοποθετήθηκα στη Παθολογική Κλινική του 401 ΓΣΝΑ για έξι μήνες ως εσωτερικός βοηθός.

Απο τον Αύγουστο του 1975 και για χρονικό διάστημα δύο ετών υπηρέτησα στις πλέον επίλεκτες Μονάδες των Ενόπλων Δυνάμεων ως Ιατρός, προσφέροντας συγχρόνως τις υπηρεσίες μου για ένα χρόνο ως άμισθος βοηθός της Παθολογικής Κλινικής του Κρατικού Θεραπευτηρίου Ψυχικών Παθήσεων Αθηνών.

Ασκήθηκα στη συνέχεια στη Παθολογία στη Α' Παθολογική Κλινική του ΝΙΜΤΣ από 3-10-77 μέχρι 31-10-78 και στη συνέχεια από 1-11-78 μέχρι 31-12-80 στη Πανεπιστημιακή Κλινική του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών. Κατόπιν επιτυχών εξετάσεων έλαβα το τίτλο Πνευμονολογίας - Φυματιολογίας το Φεβρουάριο του 1981.

Υπηρέτησα στη Β' Πνευμονολογική Κλινική του 414 Στρατιωτικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος από το Φεβρουάριο του 1981 μέχρι το Δεκέμβριο του 1982 ως Επιμελητής και από τον Ιανουάριο του 1983 μέχρι τον Αύγουστο του 1984 ως Διευθυντής αυτής.

Από τον Αύγουστο του 1984 μέχρι το Δεκέμβριο του 1986 υπηρέτησα ως Διευθυντής της Παθολογικής Κλινικής του 406 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, ενώ από τον Ιούλιο του 1985 ήμουν και Διευθυντής του παραπάνω Νοσοκομείου.

Από τον Ιανουάριο του 1987 που άλλαξε η οργανωτική δομή του 406 ΓΣΝ μέχρι σήμερα, είμαι υπεύθυνος του Παθολογικού και Ακτινολογικού τμήματος καθώς και Διευθυντής του παραπάνω Νοσοκομείου.

Καθ' όλη τη διάρκεια της υπηρεσίας μου στα Ιωάννινα (1984 - σήμερα) συνεργάστηκα με το Πνευμονολογικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και μετείχα ενεργώς στις δραστηριότητές του. Ετσι με άδεια της Στρατ. Υπηρεσίας εκπαιδεύθηκα στη βρογχοσκόπηση και κατά καιρούς αντικατέστησα το Διευθυντή του Τμήματος στη διενέργεια βρογχοσκοπήσεων.

Η διατριβή αυτή έγινε υπό την εποπτεία του Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας - Πνευμονολογίας Σ. Η. Κωνσταντόπουλου, Διευθυντού της Πνευμονολογικής Κλινικής του Τομέα Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων που Διευθύνεται από τον Καθηγητή Χ.Μ. Μουτσόπουλο.



## ΕΡΓΑΣΙΕΣ - ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Αντιμετώπισης υπό του Ιατρού της Μονάδος των κακώσεων των αλεξιπτωτιστών. Δ.Γ. Μπούκης, Γ.Ε. Δασκαλόπουλος: Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων 12 : 413 - 416, 1978.

2. Φυματιώδης Μηνιγγίτιδα. Ε. Ανευλαβής, Κ. Τσιρογιάννης, Γ. Δασκαλόπουλος, Γ. Διονέλλης, Ι. Ιορδάνογλου: Νοσοκομειακά Χρονικά. Τόμος 42, Τεύχος 3, σελ. 211, 1980.

3. Η χρήση των αντιβιοτικών φαρμάκων σε δύο μεγάλα Νοσοκομεία των Αθηνών. Ε. Ανευλαβής, Α. Σταθάκης, Γ. Δασκαλόπουλος, Κ. Τσιρογιάννης, Γ. Τάτσης, Ε. Ποντιδάς, Ι. Ιορδάνογλου: Νοσ. Χρονικά. Τόμος 43, Τεύχος 2, σελ. 87, 1981.

4. Η διάγνωση της Φυματιώδους Πλευρίτιδος (εμπειρία από 104 περιπτώσεις). Σ. Κωνσταντόπουλος, Γ. Δασκαλόπουλος, Αγ. Βερυκάκη, Γ. Δαλαβάγκα, Μ. Δημάδη, Γ. Μακρυγιώργου, Φ. Σκάττη, Α.Ε. Ποντικάκης: Ιατρικά Χρονικά. Τόμος 4, Τεύχος 12, σελ. 903-910.1981.

5. Το Διαγνωστικό εύρος της βρογχοσκοπήσεως με εύκαμπτο βρογχοσκόπιο στη πνευμονική φυματίωση. Σ. Κωνσταντόπουλος, Γ. Δαλαβάγκα, Ι. Κατσένης, Γ. Δασκαλόπουλος, Α. Βερυκάκη, Σ. Γκούντρας, Α.Ε. Ποντικάκης: Γαληνός. Τόμος 23<sup>ος</sup>, τεύχος 4<sup>ο</sup>, 1981.

6. Παρατηρήσεις απο τη δοκιμαστική εφαρμογή του αντιφυματικού εμβολιασμού στο Στράτευμα. Ι. Δημοηλιόπουλος, Α. Μήτσιος, Ι. Ελευθεριάδης, Γ. Δασκαλόπουλος, Δ. Πάπιστας, Γ. Παπαδόπουλος: Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων. Τόμος 16, Τεύχος 2, 1982.

7. Οι χίλιες πρώτες βρογχοσκοπήσεις στα Γιάννενα (1981-1986) ή η ενηλικίωση του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου στην Ελλάδα (1977-87) Γ.Δασκαλόπουλος, Σ.Κωνσταντόπουλος: 13<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 1987 περίληψη ανακοινώσεων σελ. 92.

8. Ακτινολογική αξιολόγηση της ενδημικής αμιάντωσης στη περιοχή Μετσόβου. Η αξία της υπολογιστικής τομογραφίας. Χ. Κακκινάκης, Α. Καραντάνας, Δ. Κοντογιάννης, Γ. Δασκαλόπουλος, Ι. Γουδέβενος, Σ. Κωνσταντόπουλος: 13<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο. Αθήνα 1987 περίληψη ανακοινώσεων σελ. 63.

9. Ενδημική μη Επαγγελματική Αμιάντωση στο Δίαιτρατο Κονίτισης. Ομοιότητες και διαφορές με τη περίπτωση Μετσόβου. Κήττα Μ., Δασκαλόπουλος Γ., Κωνσταντόπουλος Σ.: 4<sup>ο</sup> Πνευμονολογικό Συνέδριο Αθήνα 1988 περιλ. Ανακοινώσεων αρ.23.



10. A: Ατυπα Μυκοβακτηρίδια στην Ελλάδα.  
Γ. Δασκαλόπουλος, Σ.Η. Κωνσταντόπουλος. 15° Ετήσιο Πανελλήνιο  
Ιατρικό Συνέδριο Αθήνα 1989 περίληψη ανακοινώσεων σελ. 121.

10. B: Πνεύμων 1:176-188, 1988.

10. Γ: G. Dascalopoulos, S.H. Constantopoulos  
Mycobacteria other than tuberculosis in Greece  
8th congress of the European society of Pulmology  
Freiburg September 1989.

European Respiratory journal Abstract book p.758 S

11. A. Έλεγχος φυματινικής ευαισθησίας μετά από  
αποδεδειγμένως επιτυχή εμβολιασμό με BCG. Γ. Δασκαλόπουλος,  
Σ.Η. Κωνσταντόπουλος: 15° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συ-  
νέδριο. Αθήνα 1989 περίλ. ανακοινώσεων σελ.28.

11. B. G.Daskalopoulos, S.H.Constantopoulos  
Tuberculin sensitivity after successful BCG vaccination. 8th  
congress of the European society of Pulmonogy Freiburg Sep-  
tember 1989.

European Respiratory Journal. Abstract book p.756 S

12. Incidence of tuberculosis in the Greek armed  
forces. Yatromanolakis, J.Demoiliopoulos, G.Dascalopoulos,  
D. Bouras, D.Diennis, A.Paraskevopoulos, D.Demoiliopoulos,  
M.Moschos. World Conference on Lung Helth IUATLD, ALA, ATS,  
Abstr. p. A 256, April 1990.

13. Tuberculin index in the Greek Army during the  
period 1981-1988. J. Demoiliopoulos, D. Bouras, G. Das-  
calopoulos, D. Demoiliopoulos, N. Yiatromanolakis, D. Dien-  
nis, J. Lalos, S.H. Constantopoulos: World Conference on  
Lung Helth IUATLD, ALA, ATS, Abstr. p. 259 April 1990.

14. Συσχέτιση κλινικής/ακτινολογικής εικόνας με  
βρογχοσκοπικά ευρήματα διαφόρων τύπων βρογχογενούς καρκι-  
νώματος. Γ.Δασκαλόπουλος, Κ. Σακελλαρίου, Σ.Η. Κωνσταντό-  
πουλος: 16° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Αθήνα 1990.

15. Hemoptysis with "negative" chest roentgenogram; when  
is bronchoscopy indicated? G. Dascalopoulos, K. Sakellariou,  
S.H. Constantopoulos:

9th Congress of the European society of Pulmonogy  
London 1990

European Respiratory Journal. Abstract book Vol.3, p. 106 S

16. Dual skin tests in patients treated for Tuber-  
culosis. M. Dimadi, S. Kapetanias, P. Theodoropoulos, G.  
Dascalopoulos, C. Costopoulos, E. Marinis, S.H. Constanto-  
poulos:

9th Congress of the European society of Pulmonogy  
London 1990

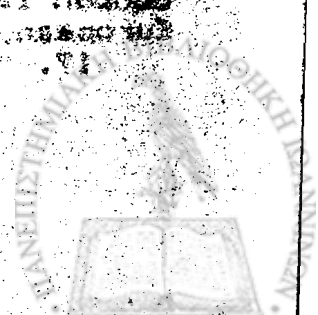
European Respiration Journal Abstract book Vol.3,p.397-398 S

17. "Metsovo Lung outside Metsovo; Endemic pleural cal-





cifications in the ophiolite belts of Greece": S.H. Constantinopoulos, P. Theodoracopoulos, N. Saratzis, G. Dascalopoulos, K. Sideris:  
Chest V. 99: p. 1158-1161, 1991.



## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ - ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. ΣΤ' Πανελλήνιο Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων.  
Βεσσαλονίκη 1977, Εργασία 1.
2. Czechoslovak Congress of Phthisiology and Pneumology.  
Prague 1980, Εργασία 4.
3. Czechoslovak Congress of Phthisiology and Pneumology.  
Prague 1980, Εργασία 5.
4. 13° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο.  
Αθήνα 1987, Εργασία 7.
5. 4° Πνευμονολογικό Συνέδριο.  
Αθήνα 1988, Εργασία 11.
6. 13° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο.  
Αθήνα 1987, Εργασία 8.
7. 8th Congress of the European Society of Pulmonogy.  
Freiburg 1989, Εργασία 9 Γ.
8. 8th Congress of the European Society of Pulmonogy.  
Freiburg 1989, Εργασία 10 Β.
9. Ειδικό Σεμινάριο: "Θέσεις ομοφωνίας για τη φυματίωση στην Ελλάδα" ως εκπρόσωπος της Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.  
Αθήνα 6-7 Μαΐου 1990: 251 ΓΝΑ
10. Α° Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων:  
α. "Ατυπα Μυκοβακτηρίδια"  
β. "Ατυπα Μυκοβακτηρίδια στην Ελλάδα"  
Μέτσοβο 4-7 Οκτωβρίου 1990
11. World Conference on lung Health. American Thoracic Society/IUATLD.  
Boston 1990, Εργασία 12.
12. World Conference on lung Health. American Thoracic Society/IUATLD.  
Boston 1990, Εργασία 13.
13. 16° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο.  
Αθήνα 1990, Εργασία 14.
14. Joint Meeting SEP - SEPCR.  
London 1990, Εργασία 15.



15. Joint Meeting SEP - SEPCR.  
London 1990, Έργασία 16.

16. 7° Μεταπτυχιακό Σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής  
Εταιρείας:

- α. Θεραπεία νόσων από Άτυπα Μυκοβακτηρίδια
  - β. Θεραπεία φυματιώσεως / Άτυπων Μυκοβακτηριδίων σε  
ασθενείς με AIDS.
- Αθήνα 8-10 Μαρτίου 1991



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μελέτη των μυκοβακτηριδίων στον Ελλαδικό χώρο παρουσιάζει ενδιαφέρον για δύο κυρίως λόγους.

1. Επειδή θεωρητικά η Πατρίδα μας λόγω των εκτεταμένων ακτών της, αποτελεί χώρο που ευνοεί την ανάπτυξη των Ατυπων Μυκοβακτηριδίων (AM).

2. Επειδή υπάρχει ακόμη πρόβλημα φυματιώσεως και η παράλληλη ύπαρξη AM, μπορεί να επηρεάζει το πρόβλημα π.χ. στην ερμηνεία της φυματινοαντιδράσεως και στην προφυλακτική αξία του εμβολιασμού με BCG.

Πιστεύουμε ότι η μελέτη είναι αντιπροσωπευτική του συνολικού Ελληνικού χώρου διότι:

α. το προσωπικό που εξετάστηκε, προερχόταν από κάθε γωνιά της Ελλάδος

β. ο αριθμός εξετασθέντων (32.000 περίπου) ήταν αρκετά μεγάλος

γ. η δερμοαντίδραση όλων αυτών των περιπτώσεων με σενοϊτίνες από AM έγινε από το ίδιο άτομο, ειδικό πνευμονολόγο, με σύγχρονη επίβλεψη, για την *lege artis* εκτέλεση των δερμοαντιδράσεων με PPD-RT 23.

Η ολοκλήρωση της ερευνητικής αυτής εργασίας, η οποία στην αρχική φάση της διεξαγωγής της τιμήθηκε με το πρώτο βραβείο καλύτερης ερευνητικής εργασίας στο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο του 1987, δεν θα ήτο δυνατή, χωρίς την αστείρευτη δημιουργικότητα και έφεση για παραπέρα γνώση και έρευνα που χαρακτηρίζει τον δασκαλό μου από παλιά, Αναπληρωτή Καθηγητή Σταύρο Κωνσταντόπουλο, στον οποίο εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου για ότι έχει κάνει για μένα.

Στον Καθηγητή της Παθολογίας κ. Χαράλαμπο Μουτσόπουλο, εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου, για την ανάθεση της εργασίας αυτής, καθώς και για το αδιάπτωτο ενδιαφέρον του για την εξέλιξη της, σε όλη τη μακρά και δύσκολη διαδρομή της (Ιανουάριος 1987 - Μάρτιος 1991).

Θεωρώ χρέος μου να ευχαριστήσω από τη θέση αυτή, τον σεβαστό ερευνητή κ. Σωτήριο Τσαμπάρα του Public Health Service Food and Drug Administration των ΗΠΑ και τον Καθηγητή Μικροβιολογίας κ. Γρηγόριο Αντωνιάδη, για τις πραγματικά καθοριστικής σημασίας υποδείξεις τους.

Την κ. Αντιγόνη Σισμοπούλου Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής, την κ. Ευγενία Μπεζιρτζόγλου Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας, τον Λέκτορα της Υγιεινής κ. Ιωάννη Δημολιάτη Πνευμονολόγο και το Μικροβιολόγο Αν. Μαυρίδη Επιμελητή Α' Μικρ. Εργαστηρίου Ν. Χατζηκώστα, παλληπλά ευχαριστώ για τις πάντοτε εύστοχες επισημάνσεις τους. Τον Επίκουρο Καθηγητή του Μαθηματικού Τμήματος Ιωαννίνων κ. Σωτήριο Λουκά ευχαριστώ θερμά για τη στατιστική επεξεργασία της μελέτης.

Η εκπόνηση της έρευνας αυτής έγινε σε προσωπικό των τριών κλάδων των Ενόπλων μας Δυνάμεων (Στρατός, Αεροπορία, Ναυτικό) κατόπιν αδείας του Υπουργείου Εθνικής Αμυνας, με τη συμπαράσταση της Διευθύνσεως Υγειονομικού του Γενικού Επιτελείου Στρατού και ιδιαίτερα του τέως Διευθυντού της, Στρατη-



γού-Πνευμονολόγου κ. Ιωάννη Δημοηλιόπουλου. Προς όλους εκφρά-  
ζω τις θερμότερες ευχαριστίες μου.

Επίσης επιθυμώ να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου  
στους συναδέλφους-πνευμονολόγους κ. Νέαρκο Γιατρομανωλάκη,  
Ανδρέα Παρασκευόπουλο, και Μιχάλη Σοϊλεμετζίδη, για την πο-  
λύτιμη συμπαράστασή τους.

Τους συναδέλφους και συνεργάτες κ.κ. Σπύρο Παπίρη Πνευ-  
μονολόγο, Σήφη Αυθεντόπουλο, Σωτήρη Μπότα, Δημήτρη Κασίμο,  
Δημήτρη Παπαδόπουλο, Δημήτρη Χρήστου Κασίμο, ευχαριστώ θερμά  
για την πολύπλευρη συμπαράστασή τους και τους εύχομαι καλή  
σταδιοδρομία.

Τέλος ευχαριστώ τη Δάδα Παρασκευή Γεροδήμου για την  
επιμελημένη δακτυλογράφηση του κειμένου.



... 1951 ...

... 1952 ...

... 1953 ...

... 1954 ...

... 1955 ...

... 1956 ...

... 1957 ...

... 1958 ...

... 1959 ...

... 1960 ...



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

"Άτυπα" μυκοβακτηρίδια ονομάζονται οξεάντοχοι μικροοργανισμοί, οι οποίοι μορφολογικά είναι περίπου όμοιοι, αλλά βιολογικά διαφέρουν σημαντικά από το μυκοβακτηρίδιο της φυματιώσεως (ΜΦ) των θηλαστικών.

Την ονομασία τους την σφείλουν στον Finner από το 1935 ο οποίος για πρώτη φορά χρησιμοποίησε τον χαρακτηρισμό "άτυπα μυκοβακτηρίδια" (111).

Επίσης ονομάστηκαν σταξινόμητα (unclassified) από αδυναμία να ενταχθούν σε μια από τις τότε γνωστές κατηγορίες τύπων μυκοβακτηριδίων.

Επι πλέον εκλήθησαν "ανώνυμα" καθώς και MOTT (Mycobacteria Other Than Tuberculosis) αλλά και NTM (Non Tuberculous Mycobacteria) (20).

Η ύπαρξη των AM αναγνωρίσθηκε σχεδόν ταυτόχρονα με την απομόνωση του μυκοβακτηριδίου της φυματιώσεως (M.tuberculosis) το 1882 από τον Robert Koch.

Καθοριστικής σημασίας για την περαιτέρω αναγνώριση και απομόνωση νέων στελεχών AM υπήρξε η διαπίστωση από το 1930, ότι η μόλυνση με ορισμένα μυκοβακτηρίδια (M.avium, M.bovis, M.timothy, M.grass-bacillus) ήτο δυνατό να δώσει διασταυρούμενες αντιδράσεις (cross-reactions) με φυματινή ανερώπειου τύπου (40).

Από το 1889 όταν ο Maffucci πέτυχε να διαφοροποιήσει τον βόειο (bovis) και τον πτηνείο (avian) τύπο, από το μυκοβακτηρίδιο της φυματιώσεως, οι ανακοινώσεις για την ανακάλυψη νέων στελεχών AM υπήρξαν συνεχείς σε όλα τα μέρη του κόσμου γεγονός που δείχνει την εκτεταμένη παρουσία τους (92). Έτσι ο Cruz (26) το 1938 απομόνωσε στο Rio De Janeiro της Βραζιλίας το M.fortuitum από πάσχοντα άνθρωπο, η παρουσία του όμως ήταν γνωστή από το 1932 και είχε απομονωθεί από τον Minnet (98) στην Αγγλία από αποστήματα αγελάδων. Ακολούθησε το 1953 η απομόνωση του M.kansasii, όπως το ονόμασε ο Handuroy (59) ή κίτρινο βάκιλλο (Yellow bacillus) όπως το αποκάλεσαν οι Pollak και Buhler (113).

Με αυτά τα δεδομένα οι Edwards και συνεργάτες από το 1953 έως το 1959 έκαναν μια πολύ σημαντική ερευνητική εργασία στο Αμερικανικό Ναυτικό ελέγχοντας μεγάλο αριθμό Νεοσυλλέκτων. Βασικό στοιχείο της έρευνας ήταν η παρατήρηση της συνεχώς αυξανόμενης "μη ειδικής φυματινικής υπερευαισθησίας", η οποία παρουσιάζεται σαν συνέπεια της μόλυνσεως με AM (40).

Οι Linell και Morden το 1954 βρήκαν στα τοιχώματα τεχνητών κολυμβητηρίων (πισίνες) στις ΗΠΑ το M.marinum (88). Ο Crow (25) το 1957 διαφοροποιεί το M.battey από ασθενείς του Νοσοκομείου της ομώνυμης πόλης. Το 1959 από πτύελα ανθρώπων και από υλικό τραχηλικών λεμφαδένων σε παιδιά, απομονώθηκαν μυκοβακτηρίδια του τύπου M.scrofulaceum. Οι Charman και συνεργάτες στην Αγγλία το 1965 αναγνωρίζουν



νέα στελέχη AM στο γάλα αγελάδων (21). Οι Wolinsky και Rypearson το 1966 απομόνωσαν AM, σε δείγματα κώματος διαφόρων περιοχών (158).

Τέλος οι Yamamoto και συνεργάτες το 1967, καθώς και οι Kiewiet και Thompson στην Αυστραλία το 1970, απομόνωσαν AM από υγιείς και μη ανερόπους αλλά και από ζώα (164).





## 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΤΥΠΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

Ο Runyon (124) το 1959 εξετάζοντας τους μέχρι τότε αναγνωρισμένους μικροοργανισμούς, ανακοίνωσε τα αποτελέσματα μιας μελέτης, η οποία έγινε με την οικονομική υποστήριξη της Μικροβιολογικής Επιτροπής του Συστήματος Παροχής Περιθάλψεως στους παλαιμάχους (Veterans Administration). Σκοπός της μελέτης ήταν η συλλογή στοιχείων από τη καλλιέργεια των οξεάντοχων μυκοβακτηριδίων, πλην του μυκοβακτηριδίου της φυματιώσεως. Ακόμη στη μελέτη αυτή περιγράφεται η ποικιλία των αναγνωρισμένων μυκοβακτηριδίων, η ευρεία διαδοσή τους στη φύση, καθώς επίσης και η αντοχή τους στην αντιφυματική θεραπεία.

Στη συνέχεια επεχείρησε τη ταξινόμηση των AM με βάση:

1. τη διάκριση του ΜΦ από τα AM ή μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια με τη δοκιμασία του νικοτινικού οξέος (Niacin test).
2. το ρυθμό ανάπτυξεως και τη μορφολογία των αποικιών στις καλλιέργειες.
3. την ικανότητα ορισμένων να αντιδρούν στο φως και να παράγουν χρωστικές.
4. τη παραγωγή καταλάσης.
5. την ανάγκη παρουσίας ορισμένης θερμοκρασίας για να αναπτυχθούν σε καλλιέργεια.
6. την αδυναμία τους να αναπτύξουν νόσο σε ινδοχοίρους.

Τελικά τα κατέταξε σε τέσσερες ομάδες όπως φαίνεται στο πίνακα 1.



Πίνακας 1: Ταξινόμηση AM κατά Runyon

- ΚΛΑΣΗ	ΟΜΑΔΑ I
- ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΠΟΙΚΙΩΝ	ΦΩΤΟΧΡΩΜΟΓΟΝΑ PHOTOCHROMOGENS
- ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	1. Υδρολύουν το Tween-80 2. Παράγουν εξωκυττάριο καρωτίνη 3. Στο φως εμφανίζουν κίτρινο χρώμα 4. Σχηματίζουν άχρες αποικίες στο σκοτάδι 5. Σχηματίζουν λείες αποικίες 6. Αναπτύσσονται μέσα σε 2-4 εβδομάδες 7. Ενίοτε σχηματίζουν ταινιοειδή μορφώματα
- ΠΟΥ ΑΝΕΥΡΙΣΚΟΝΤΑΙ	1. Ανερώπο ( <i>M. kansasii</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. asiaticum</i> ) 2. Ψάρις ( <i>M. marinum</i> ή <i>M. balnei</i> ) 3. Ψυχρόαιμα ( " ) 4. Πισίνες ( <i>M. marinum</i> )
- ΕΙΔΗ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ	1. <i>M. kansasii</i> (καλή απόκριση στην αντι-Tbc αγωγή) 2. <i>M. marinum</i> 3. <i>M. luciflavum</i> 4. <i>M. asiaticum</i> 5. <i>M. simiae</i>
- ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΠΑΘΗΣΗ	1. Πάθηση όμοια με τη Tbc πνευμονική και αδενική μορφή ( <i>M. kansasii</i> ) 2. Πνευμονική νόσος ( <i>M. simiae</i> , <i>M. asiaticum</i> ) 3. Δερματοπάθεια ( <i>M. marinum</i> )



Πίνακας 1 - συνέχεια

- ΚΛΑΣΗ

ΟΜΑΔΑ II

- ΑΝΑΠΤΥΞΗ  
ΑΠΟΙΚΙΩΝ

ΣΚΟΤΟΧΡΩΜΟΓΟΝΑ  
(SKOTOCHEMOMOGENS)

- ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

1. Στο φως αναπτύσσονται αποικίες χρώματος μάλλον ερυθρού
2. Στο σκοτάδι κίτρινες ή πορτοκαλόχρωες
3. Αναπτύσσονται πολύ αργά
4. Αποικίες λείες χωρίς σχηματισμό ταινιοσειδών μορφωμάτων
5. Μερικά δεν υδρολύουν το Tween-80
6. Είναι τα πλέον συχνά απαντώμενα AM

- ΠΟΥ  
ΑΝΕΥΡΙΣΚΟΝΤΑΙ

1. Πτύελα ανθρώπου
2. Γαστρικό υγρό
3. Σαπρόφυτα σε ζώα και ανθρώπους
4. Χώμα-οκόνη μολυσμένα από απεκρίμματα πτηνών-ζώων.

- ΕΙΔΗ  
ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

1. *M. scrofulaceum* (Gause)
2. *M. szulgai*
3. *M. lateum*
4. *M. xenopi* (ευαίσθητο στην αντι Tbc αγωγή)
5. *M. lunning*
6. *M. gordonae* (μη παθογόνο)
7. *M. flavescens* ( " " )

- ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ  
ΠΑΘΗΣΗ

1. Πνευμονική νόσος (*M. scrofulaceum*,  
*M. xenopi*, *M. szulgai*)
2. Τραχηλική αδενίτιδα  
(*M. scrofulaceum*)



Πίνακας 1 - συνέχεια

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| - ΚΛΑΣΗ                   | ΟΜΑΔΑ III  |
| - ΑΝΑΠΤΥΞΗ<br>ΑΠΟΙΚΙΩΝ    | ΜΗ ΦΩΤΟΧΡΩΜΟΓΟΝΑ<br>(NON PHOTOCROMOGENS)   |
| - ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ          | 1. Σχηματίζουν άχρες ή κίτρινες αποικίες άσχετα με τη παρουσία φωτός<br>2. Υδρολύουν το Tween - 80<br>3. Παρουσιάζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα καταλάσης<br>4. Ορισμένα ομοιάζουν αντιγονικά (M.avium-M.battey)<br>5. Αποικίες είναι λείες και μικρές<br>6. Κυκλικές, βραδέως αναπτυσσόμενες   |
| - ΠΟΥ<br>ΑΝΕΥΡΙΣΚΟΝΤΑΙ    | 1. Εδαφος<br>2. Νερό<br>3. Ζώα<br>4. Πτηνά (M.battey)<br>5. Πύελα<br>6. Ιστοί  |
| - ΕΙΔΗ<br>ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ | 1. M.battey (M.intracellulare)<br>2. M.malmoense<br>3. M.gastri<br>4. M.terrae (μη παθογόνο)<br>5. M.haemophilum<br>6. M.ulcerans<br>7. M.avium (AIDS)<br>8. M.johneii<br>9. M.triviale<br>10. M.nonchromogenicum  |
| - ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ<br>ΠΑΘΗΣΗ  | 1. Ενοφθαλμισμός ενδοφλεβίως σε κουνέλια, ποντικούς, κοτόπουλα, έχει μορφή εξέλιξη<br>2. Πνευμονική νόσος (M.avium, M.intracellulare, M.malmoense)<br>3. Εντερίτιδα σε ζώα (M.johneii)<br>4. Δερματική νόσος (M.haemophilum, M.ulcerans, M.nonchromogenicum)<br>5. Αδενική νόσος (M.avium, M.intracellulare)<br>6. Διάσπαρτη νόσος ( " " ) |



Πίνακας 1 - συνέχεια

- ΚΛΑΣΗ ΟΜΑΔΑ IV
- ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΠΟΙΚΙΩΝ ΤΑΧΕΙΑΣ ΑΝΑΠΤΥΞΕΩΣ (FAST GROWNING)
- ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
1. Αναπτύσσονται σε χρόνο μικρότερο της μιας εβδομάδος
  2. Καλλιέργεια μετά από 3-4 εβδομάδες μοιάζει με Tbc
  3. Αναπτύσσονται σε 37°C, αλλά και 24°C
  4. Δεν παράγεται κατά κανόνα χρωστική
  5. Οι αποικίες είναι λείες ή τραχείες
- ΠΟΥ ΑΝΕΥΡΙΣΚΟΝΤΑΙ
1. Πάσχοντες ανθρώπους
  2. Ζώα
  3. Ποντικούς
  4. Ούρα
  5. Σμήγμα γεννητικών οργάνων (*M. smegmatis*)
  7. Μηχανές παγωτού (*M. fortuitum*, *M. gordonae*)
- ΕΙΔΗ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ
1. *M. fortuitum* (Αντοχή στην αντι-Tbc αγωγή)
  2. *M. minetti*
  3. *M. smegmatis*
  4. *M. phlei*
  5. *M. acapulcesis*
  6. *M. borstelence* (πιθανόν *M. chelonae*)
  7. *M. vaccae*
  8. *M. chelonae* (Αντοχή στην αντι-Tbc αγωγή)
  9. *M. thermoresistible*
  10. *M. abscessus*
  11. *M. neoaurum* (μη παθογόνο)
- ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΠΑΘΗΣΗ
1. Πνευμονική νόσος (*M. fortuitum*-*M. chelonae*)
  2. Μαλακοί ιστοί και οστά (*M. fortuitum*-*M. chelonae*)



Με την παραπάνω ταξινόμηση κατέστη δυνατό να γίνουν οι εξής διαπιστώσεις:

α. η επικράτηση των δυο βασικών παθογόνων ομάδων για τον άνθρωπο, δηλαδή των φωτοχρωμογόνων (ομάδα I) και των μη φωτοχρωμογόνων (ομάδα III)

β. η σχετική συνήθης απομόνωση των σκοτοχρωμογόνων (ομάδα II), από άτομα χωρίς ενδείξεις πνευμονικής νόσου, ή με μόλυνση με μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

γ. η σποραδική απομόνωση των ταχέως αναπτυσσομένων οξεάντοχων μυκοβακτηριδίων (ομάδα IV), από άτομα με πνευμονική νόσο.

δ. Ειδικότερα η κάθε ομάδα διακρίνεται από τα εξής χαρακτηριστικά.

#### ΟΜΑΔΑ I (Φωτοχρωμογόνα)

Παράγουν κίτρινο-πορτοκαλόχρουν έως ζωηρώς ερυθρά χρωστική, 6-12 ώρες από την έκθεση στο φως επί μια ώρα (124). Αν οι καλλιέργειες αναπτυχθούν στο σκοτάδι, ουσιαστικά δεν παράγεται χρωστική. Ο ρυθμός αναπτύξεώς των ενδέχεται να είναι ελαφρώς ταχύτερος, σε σχέση με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στους 37°C.

Οι αποικίες είναι συνήθως λείες, μερικές φορές όμως είναι τραχείες, όπως και του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης. Η αντοχή στους αντιμικροβιακούς παράγοντες, κυμαίνεται αναλόγως του μικροβιακού στελέχους που απομονώνεται. Οι μικροοργανισμοί είναι σε κάποιο βαθμό παθογόνοι για τα ινδικά χοιρίδια και τους επίμους.

#### ΟΜΑΔΑ II (Σκοτοχρωμογόνα)

Οι αποικίες τους παράγουν κίτρινη ή πορτοκαλόχρουν χρωστική, αν αναπτυχθούν στο σκοτάδι, ενώ γίνεται περισσότερο ερυθρά αν αναπτυχθούν στο φως.

Η αναπτυξή τους είναι λίγο ταχύτερη, σε σχέση με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, στους 37°C, βραδύτερη όμως, στους 20-25°C. Οι αποικίες τους είναι πρακτικά πάντοτε λείες. Η αντοχή στους αντιμικροβιακούς παράγοντες κυμαίνεται. Τα μυκοβακτηρίδια αυτά δεν είναι παθογόνα για τα πειραματόζωα.

#### ΟΜΑΔΑ III (Μη Χρωμογόνα ή μη Φωτοχρωμογόνα)

Δεν παράγουν χρωστική παρά μόνο ελαφρώς κίτρινη, η οποία δεν επηρεάζεται από το φως. Οι αποικίες τους είναι λείες και κυκλικές. Εμφανίζουν γενικά αντοχή στους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Η παθογόνος δράση τους στα πειραματόζωα δεν είναι σταθερή. Από τα πτύελα ενός ασθενούς, στο Αντιφυματικό Νοσοκομείο Battey της Γεωργίας, απομονώθηκε



(1957) κάποιος μικροοργανισμός ο οποίος θεωρήθηκε ως μέλος της ομάδας αυτής και ονομάσθηκε "μυκοβακτηρίδιο Battey" (25)

#### ΟΜΑΔΑ IV (Ταχέως αναπτυσσόμενα)

Τα μυκοβακτηρίδια αυτά απομονώθηκαν τη δεκαετία του 1930, αλλά μόνο το 1957 αποδείχθηκε ότι είναι παθογόνα για τον άνθρωπο. Οι αποικίες τους αναπτύσσονται εντός 7-14 ημερών, σε θερμοκρασία 20-25 °C, σε αντίθεση με τα προσαναφερθέντα AM τα οποία χρειάζονται 3-4 εβδομάδες για να αναπτυχθούν. Περί τη τρίτη εβδομάδα, οι αποικίες αυτές μοιάζουν πολύ με εκείνες του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης (50).

Δεν παράγουν χρωστική. Ορισμένες είναι τραχείες και σχηματίζουν ταινιοειδή ή σχοινοειδή μορφώματα (όπως και το ΜΦ) στα οποία τα μυκοβακτηρίδια διατάσσονται παράλληλα, σε αλυσίδες φερόμενες οφιοειδώς (serpentine cords) ενώ άλλες είναι λείες και δεν σχηματίζουν τα μορφώματα αυτά.

Συχνά οι μικροοργανισμοί αυτοί δεν είναι εύκολο να καταταγούν στη μια ή στην άλλη ομάδα, με βάση τα κριτήρια του Runyon.

Εκτός της κατά Runyon κατατάξεως ο Wayne και συνεργάτες, του εργαστηρίου San Fernando για τη διάκριση των AM, χρησιμοποίησαν εκτός από τα κριτήρια του ρυθμού ανάπτυξεως, παραγωγής χρωστικών, δερμοαντιδράσεων, και τις παρακάτω δοκιμασίες.

#### 1. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ (NIACIN TEST)

Αυτή εκτελείται σύμφωνα με τη μέθοδο Runyon και ανευρίσκεται θετική μόνο στο ΜΦ (151).

#### 2. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΥΔΡΟΛΥΣΕΩΣ ΤΟΥ TWEEN - 80

Η ιδιότητα μερικών μυκοβακτηριδίων να υδρολύουν αυτό, τα διαχωρίζει από τα υπόλοιπα.

#### 3. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΤΑΛΑΣΗΣ

Εκφράζεται σε ύψος στήλης νεφελώματος που μετρείται σε mm και παράγεται 5 min μετά τη προσθήκη μίγματος H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> και Tween - 80 σε καλλιέργεια στερεού υποστρώματος (152). Η αντίχνευση του ενζύμου καταλάση είναι χρήσιμη γιατί έλλειψη αυτού παρατηρείται σε στελέχη ανθεκτικά στην ισονιαζίδη (INH) και εμφανίζει μειωμένη λοιμογόνο δύναμη για τον ινδόχοιρο.



#### 4. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΡΟΣΛΗΨΕΩΣ ΣΙΔΗΡΟΥ (IRON UPTAKE)

Αυτή χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη βακτηριδίων με τη παρουσία 2-5% κιτρικού εναμμώνιου σιδήρου, οπότε εμφανίζεται σκωριόχρομο ίζημα, όταν οι αποικίες μυκοβακτηριδίων που σ-ναπτύσσονται, ανήκουν στην ομάδα II κατά Runyon (137).

#### 5. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΑΡΥΛ-ΣΟΥΛΦΑΤΑΣΗΣ

Με αυτή γίνεται δυνατή η διάκριση των *M. flavescens*, *M. chelonae*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. fortuitum* από τα υπόλοιπα μυκοβακτηρίδια, τα οποία δεν είναι σε θέση να τη παράγουν (153).

#### 6. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΝΙΤΡΙΚΩΝ

Ορισμένα από τα AM ανάγουν τα νιτρικά προς νιτρώδη. Η δοκιμασία διενεργείται με ταινίες που είναι εμποτισμένες με άχρωμο αντιδραστήριο, το οποίο χρωματίζεται ροζ, παρουσία των νιτρώδων.

#### 7. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΟΥΡΕΑΣΗΣ

Η παρουσία τού ενζύμου ανιχνεύεται με την εμφάνιση ροζ ή κόκκινου χρώματος. Τα περισσότερα μυκοβακτηρίδια δίδουν θετική την αντίδραση αυτή.

#### 8. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΟ ΧΛΩΡΙΟΥΧΟ ΝΑΤΡΙΟ

Η δοκιμασία είναι θετική αν αναπτυχθεί το μυκοβακτηρίδιο σε υλικό Löwenstein - Jensen που περιέχει χλωριούχο Νάτριο (NaCl). Είναι γεγονός ότι η ταξινόμηση κατά Runyon έτυχε ευρείας αποδοχής και εξακολουθεί ίσως να χρησιμεύει "ως σημείο αναφοράς" στις περιπτώσεις που αναπτύσσονται πνευμονικές νόσοι από AM. Όμως και πολλοί άλλοι οξεάντοχοι μικροοργανισμοί περιλαμβάνονται σε κάποια από τις ομάδες της ταξινομήσεως αυτής. Επι πλέον οι βελτιωμένες μέθοδοι απομόνωσής τους, έδωσαν τη δυνατότητα του ακριβέστερου προσδιορισμού τους. Επομένως, είναι προτιμότερο να αναφέρεται κάθε μυκοβακτηρίδιο με την ονομασία του και όχι με βάση την ταξινόμηση του Runyon.

Η κατά Runyon ομαδοποίηση έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί, επειδή τώρα έχει γίνει πλήρης ταυτοποίηση των διαφόρων στελεχών AM και η ταξινόμησή τους γίνεται σήμερα με βάση:

- α. το ρυθμό αναπτύξεως των αποικιών
- β. τη παθογενειά τους.

Μάλιστα η ταυτοποίησή των AM έχει επιτευχθεί σε τέτοιο βαθμό, ώστε υπάρχουν στη διάθεση για χρήση των κλινικών και





των ερευνητών ιατρών. αντιδρασίμες (sensitins) των πλέον γνωστών AM όπως: *M. abscessus*, *M. africanum*, *M. avium*, *M. bors-telense*, *M. bovis*, *M. fortuitum*, *M. goodii*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. simiae*, *M. szulgai*, *M. parafortuitum complex*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. terrae complex*, *M. chelonae* κ.λ.π.

Για την επίτευξη μιας ταξινομήσεως κοινής αποδοχής των AM, δημιουργήθηκε μια διεθνής ομάδα εργασίας με τίτλο International Working Group on Mycobacterial Taxonomy (80), (95), (126), (154).

Το σύστημα της ταξινομήσεως των ειδών των AM καθώς επίσης και των συμπλεγμάτων τους, στηρίχθηκε στη διάκριση της συγγενειάς τους για χημικές και φυσικές ανάγκες και απαιτήσεις. Η διάκριση λοιπόν σήμερα επιτυγχάνεται με μεθόδους:

- α. βιοχημικές (ανάλυση λιπιδίων κ.λ.π.)
- β. ανοσοφθορισμού
- γ. ανοσοδιαχύσεως
- δ. ορολογικές (αιμοσυγκάλυψη, σύνδεση συμπληρώματος, ELISA test κ.λ.π.)
- ε. διπλές ή πολλαπλές δερματικές δοκιμασίες
- στ. μορφολογίας μυκοβακτηριδίων - αποικιών.
- ζ. γενετικές (τεχνική αλυσωτής αντιδράσεως - PCR - με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων)

Νεότερες μελέτες πάνω στις γενετικές μεθόδους, με την εφαρμογή της τεχνικής PCR στο γονιδιακό DNA των μικροβιακών σωμάτων αναφέρουν ότι είναι δυνατή η διάκριση μέσα σε τρεις ώρες του ΜΦ από το *M. avium*.

Η βελτίωση όμως των γνώσεών μας, πάνω στη ταξινόμηση υποομάδων και ομάδων των AM έχει μικρή κλινική σημασία και περισσότερο διευκολύνει τις απαιτήσεις μας από την άποψη της παθογενέσεως και κυρίως της επιδημιολογίας.

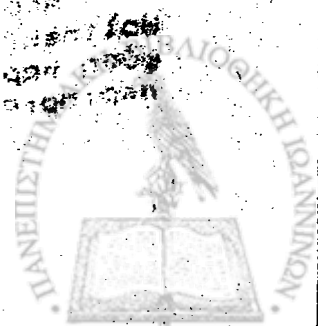
Ο πίνακας που ακολουθεί, δείχνει μια εύχρηστη ταξινόμηση από κλινικής πλευράς, με κύριους συντελεστές:

1. το ρυθμό αναπτύξεως
2. τη παθογένεια ορισμένων ειδών - συμπλεγμάτων AM (119), (156).





είναι δυνατόν να δημιουργήσουν σημαντικά προβλήματα υγείας. Εισέρχονται στον οργανισμό μέσα από τραυματισμούς του δέρματος, που στην προκειμένη περίπτωση παίζουν ρόλο πύλης εισόδου των μικροβίων αυτών και προκαλούν λοιμώξεις (119).



### 3. ΠΗΓΕΣ ΜΟΛΥΝΣΕΩΣ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΤΥΠΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

#### 3.1. Πηγές μολύνσεως

Όλα σχεδόν τα είδη των ΑΜ που προαναφέρθηκαν ευρίσκονται σε μεγάλη ποικιλία σε πηγές του περιβάλλοντος όπως:

- α. σκόνη των σπιτιών
- β. φρέσκο νερό
- γ. νερό ακτών λιμνών, θαλασσών και ποταμών
- δ. διακόπτες της βρύσης
- ε. έδαφος αγροτικών κυρίως περιοχών
- στ. απόβλητα των υπονόμων (125) (156)
- ζ. γάλα (μη παστεριωμένο κυρίως) (21) (54) (57) (67) (91) (43)

Το *M. kansasii* εξαιρείται από τις μεγάλες αυτές πηγές και είναι το ολιγότερο κοινά διαδεδομένο είδος μυκοβακτηριδίου (44). Με τη μέθοδο αναλύσεως λιπιδίων, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει στενή σχέση, χωρίς να έχει αποδειχθεί, μεταξύ του *M. goodii* και *M. kansasii* και ότι πηγή μολυνσεώς από αυτά είναι οι φυσικές δεξαμενές. Επίσης είναι ευρέως γνωστό ότι το *M. kansasii*, ανευρίσκεται στους διακόπτες της βρύσης νερού, οι οποίοι αποτελούν τις περισσότερο συχνές πηγές μολύνσεως (90) (91) (161).

Γενικά είναι αποδεκτή από το σύνολο των ερευνητών η ύπαρξη διαφοράς στο τρόπο μεταδόσεως του ΜΦ από αυτόν των ΑΜ. Η μόλυνση με ΑΜ, σε αντίθεση με τη φυματίωση, δεν μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο. Την άποψη αυτή ενισχύει το γεγονός ότι δεν έχει παρατηρηθεί μετάδοση μολύνσεως με ΑΜ, μεταξύ ατόμων που βρίσκονται σε στενό συγχρωτισμό, όπως βρεφονηπιακοί σταθμοί, στρατώνες, σχολεία, φυλακές, ψυχιατρεία κ.λ.π. (63). Πιστεύεται ότι η εμφάνιση περισσότερων κρουσμάτων με ΑΜ οφείλεται μάλλον σε επαφή με κάποια κοινή εστία μολύνσεως του περιβάλλοντος. Υποτίθεται ότι η κυριότερη πύλη εισόδου των ΑΜ στον οργανισμό είναι οι αεροφόροι ροές, χωρίς αυτό να έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Ορισμένοι μικροοργανισμοί έχουν απομονωθεί από ζώα, ψάρια, πουλερικά και ερπετά.

Απο πολύ παλιά οι Edwards και Palmer (39) αναφέρουν ότι απομόνωσαν ΑΜ, από φαρυγγικά εκκρίματα, πτύελα ή σίελο σε υψηλή αναλογία σε υγιείς ενήλικες του πληθυσμού μικρής αγροτικής περιοχής στο Ν.Δ τμήμα της Georgia των ΗΠΑ. Ο Charman (19) αναφέρει ότι το 9,8% παστεριωμένου γάλακτος σε χάρτινα κουτιά περιέχει σποικίες μικροβίων με καλλιιεργητικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ΑΜ κυρίως της ομάδας II κατά Runyon (σκοτοχρωμόγωνα). Ο Charman επίσης (21) αναφέρει απομόνωση μυκοβακτηριδίων από άβραστο γάλα και ο Ellis (42) από ιστούς αγελάδων και γαστρικών εκπλυμάτων ανθρώπου.

Πιστεύεται λοιπόν ότι η κύρια πηγή μολύνσεως με ΑΜ είναι οι φυσικές δεξαμενές και κυρίως τα μολυσμένα νερά. Μια άλλη τεράστια πηγή, είναι το χώμα κυρίως των νότιων και θερμών περιοχών.

Ο Songer (134) συγκέντρωσε βιβλιογραφικά δεδομένα πάνω στο αντικείμενο αυτό, από τα οποία διαπιστώνεται η ικανότητα των ΑΜ να επιζούν στο χώμα, για μεγάλο χρονικό διάστημα.



Ο Kubica και οι συνεργάτες (79), ευρήκαν AM (*M. avium-intracellulare*) σε ποσοστό 5% σε δείγματα κόματος προερχόμενων από τη περιοχή της Georgia. Επιπλέον απέδειξαν ότι η μετάδοση στα ζώα και στον άνθρωπο, μπορεί να συμβεί με σταγονίδια νερού, που παίζουν ρόλο στη περίπτωση αυτή ενδιάμεσου κομιστή των AM. Επίσης οι Wolinsky και Rypearson (153) σε εξετασθέντα δείγματα κόματος για μυκοβακτηρίδια, διαπίστωσαν μια υψηλού βαθμού επικράτηση των οργανισμών του MAIS, σε δείγματα προερχόμενα από την ίδια περιοχή.

Ο Reznikov (117) και Dawson στην Αυστραλία ευρήκαν οργανισμούς του MAIS σε δείγματα κόματος και έχουν δείξει την ύπαρξη αμοιβαίας σχέσεως μεταξύ των απομονώσεων που επικρατούν και προέρχονται από το κόμα και της συχνότητας των απομονώσεων που προέρχονται από δείγματα πτυέλων, σε ασθενείς με πνευμονική νόσο. Τούτο είναι δηλωτικό, ότι οι οργανισμοί που υπάρχουν στο περιβάλλον, είναι η πρωταρχική πηγή της μόλυνσεως στον άνθρωπο. Οι ερευνητές αυτοί είχαν από νωρίς αναφέρει απομονώσεις του MAIS στη σκόνη του σπιτιού και είχαν δείξει την υπάρχουσα σχέση μεταξύ των οροτύπων της σκόνης του σπιτιού και εκείνης που ανευρίσκεται σε ασθενείς από MAIS. Οι Goslee (54) και Wolinsky (157) είχαν απομονώσει MAIS, σε ποικιλία από δείγματα νερού στο Ohio. Ο Gruft και συνεργάτες (58) έδειξαν ότι η ύπαρξη ευαισθησίας στη PPD-B (*M. battey*) και PPD-G (*M. scrofulaceum*) που διαπιστώθηκε με τη διενέργεια δερματικών δοκιμασιών που έγιναν στις ΗΠΑ σε Νεοσύλλεκτους Ναύτες, μπορεί να εξηγηθεί με την αερογενή μετάδοση σταγονιδίων. Στο πυρήνα των σταγονιδίων αυτών μεταφέρονται οργανισμοί του MAIS, οι οποίοι προερχόντουσαν από θαλάσσιες πηγές κατά μήκος των Ν.Α ακτών του Ατλαντικού στις ΗΠΑ. Επίσης οι παραπάνω ερευνητές εργαζόμενοι στις Ανατολικές περιοχές απομόνωσαν στελέχη του MAIS στο 25% περίπου των εξετασθέντων δειγμάτων νερού (58). Το υψηλότερο ποσοστό επικρατήσεως βρέθηκε κατά μήκος των ακτών της N. Carolina - Georgia και ειδικά σε υφάλμυρα νερά.

Ερευνες που έγιναν στις Ανατολικές πολιτείες των ΗΠΑ έχουν αποδείξει την ύπαρξη AM τόσο στο θαλάσσιο νερό όσο και στο νερό των λιμνών της ενδοχώρας (14). Κυρίως έχουν απομονωθεί AM του συμπλέγματος MAIS, τα χαρακτηριστικά των οποίων είναι ίδια με AM που ευρέθησαν σε πάσχοντες ανθρώπους (46) (52) (106) (109). Ο μηχανισμός της μεταδόσεως ή της επαφής από τις υδάτινες αυτές πηγές, φαίνεται ότι οφείλεται στα σταγονίδια των κυμάτων των ακτών και των άλλων αναταράξεων των νερών, τα οποία μεταφέρονται με τον αέρα, σε μακρινές αποστάσεις. Στο πυρήνα των σταγονιδίων αυτών, μετά την αφυδάτωσή τους απομονώνονται AM. Η εξάπλωση των μόλυνσεων με AM από μολυσμένα νερά, αποδεικνύεται με ειδικές δερματικές δοκιμασίες (57).

Παρόμοιες μελέτες στην Αργεντινή (45) καθώς επίσης και στη Ν.Αφρική δείχνουν την παρουσία του MAIS σε σκόνη σπιτιών, κόμα, ξηραμένα φυτά, στρώματα φύλλων που έχουν πέσει. Έχουν ακόμη αποδείξει ότι οι οργανισμοί του περιβάλλοντος αποτελούν τις πηγές των περισσότερων μόλυνσεων στον άνθρωπο



(73), (78), (79), (103).

Οι Meissner και Anz (94) με έρευνές τους που αφορούσαν στις επιπτώσεις MAIS πάνω στον άνθρωπο, τα ζώα και το περιβάλλον στη Δ.Γερμανία, έχουν δείξει μια σχετικά υψηλή επικράτηση της ανθρωπίνης νόσου, από ορότυπους του M.avium, με μια τάση ελαττώσεως με το χρόνο. Αυτοί υποστηρίζουν ότι πρωτοπαθείς πηγή των απομονώσεων του M.avium (στις οποίες αφείλεται η νόσος στον άνθρωπο) είναι τα πουλιά καθώς και οι άγριες κόττες που βοηθούν στην εξάπλωσή της.

Τα AM έχουν ανευρεθεί σε παγκόσμια κλίμακα. Οι ανακοινώσεις μελετών από διάφορες περιοχές του κόσμου διαφέρουν. Φαίνεται ότι για ορισμένα τουλάχιστον από αυτά υπάρχει κάποια σαφής και καθορισμένη γεωγραφική κατανομή.

Το M.kansasii (φωτοχρωμογόνο) επικρατεί στην περιοχή του Κάνσας, στο Σικάγο, το Τέξας, την Αγγλία, και την Ιταλία. Η προκαλούμενη από το MAIS (μη φωτοχρωμογόνο) νόσος φαίνεται ότι επικρατεί στις Ν.Α Πολιτείες των ΗΠΑ, Ενώ τα σκοτοχρωμογόνα και τα ταχέως αναπτυσσόμενα AM έχουν μικρότερη κλινική σημασία (166). Η απομόνωση του M.χενορί από ασθενείς, έχει ανακοινωθεί κυρίως στη Βρετανία και Γαλλία. Παρά την υπόθεση ότι η προκαλούμενη νόσος έχει κάποια σχέση με το νερό, τα θαλασσοπούλια και με τη ζωή στη θάλασσα (αλιείς κ.λ.π.), εν τούτοις έχουν ανακοινωθεί περιπτώσεις από το Αρκάνσας, τη Μοντάνα και τη Δυτική Βιργίνια, δηλαδή πολιτείες όχι παραθαλάσσιες (23), (125).



### 3.2 Επιδημιολογία μολύνσεως

Αν και η νόσος στα ζώα που οφείλεται στο *M. avium* έχει περιγραφεί πριν από έναν αιώνα και κλινικές εκδηλώσεις στον άνθρωπο οφειλόμενες στο ΜΑΙΣ, άρχισαν να περιγράφονται πριν από 35 περίπου χρόνια, υπάρχουν ακόμη σημαντικά κενά στις γνώσεις μας, σε ότι αφορά την επιδημιολογία αυτής της νόσου.

Τα περιστατικά της φυματιώσεως στις ΗΠΑ μειώνονταν, φαινόμενο που έτεινε να παγιωθεί στις προηγμένες χώρες, προ της εμφάνισης του AIDS. Τελευταία η νόσος που οφείλεται στα ΑΜ έχει προσλάβει μεγαλύτερη σημασία και σε ορισμένες περιοχές των ΗΠΑ είναι πιο κοινή από τη φυματίωση. Η νόσος από ΑΜ, δεν είναι από τις πρώτες σε σημασία που αναφέρονται στις ΗΠΑ. Επίσης είναι συχνά δύσκολο να διακριθεί η νοσηρή οντότητα από τη κατάσταση της ανενεργού νόσου (φορέας) που βασίζεται μόνο σε εργαστηριακά στοιχεία. Η νόσος που οφείλεται στα ΑΜ απάνια αναφέρεται σαν μια κατ' ευθείαν αιτία θανάτου, με αποτέλεσμα μελέτες που στηρίζονται πάνω σε στοιχεία θνησιμότητας δεν είναι πολύ διευκρινιστικές.

Το σημαντικότερο όμως είναι ότι τα ΑΜ είναι ελάχιστα λοιμογόνα συγκρινόμενα με το μυκοβακτηρίδιο της φυματιώσεως. Γι αυτό και η νόσος από ΑΜ είναι σχετικά σπάνια παρά την ύπαρξη ΑΜ σε τόσες κοινές πηγές όπως χώμα, νερό, βρύσες κ.λ.π. όπως προαναφέρθηκε. Υπάρχουν περιορισμένης εκτάσεως πληροφορίες πάνω στην εξέλιξη της μολύνσεως και παθογένειας της νόσου στον άνθρωπο, που οφείλεται στα ΑΜ, ενώ η σχέση της νόσου στα ζώα και νόσου στον άνθρωπο δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί πλήρως.

Αποτελεί όμως πεποίθηση ότι η νόσος δεν μεταδίδεται από ανθρώπου σε άνθρωπο ή από ζώα σε άνθρωπο, αλλά από την επαφή με κάποια εστία μολύνσεως του περιβάλλοντος (συνήθως εισπνοή σταγονιδίων που περιέχουν ΑΜ). Το κλειδί λοιπόν για τη καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας της νόσου, ευρίσκεται σε οικολογικές έρευνες αυτών των μικροοργανισμών και στη διερεύνηση ομάδων ανθρώπων που νοσούν ή είναι μολυσμένοι από ΑΜ.

Βασικές μέθοδοι ελέγχου των επιπτώσεων των ΑΜ στον άνθρωπο είναι:

- α. περιβαλλοντικές μελέτες
- β. οροτυπικές-ταυτοποιητικές μελέτες των απομονωθέντων ΑΜ
- γ. ειδικές δερμοαντιδράσεις με το αντίστοιχο αντιγόνο.

Η εξακρίβωση του υπεύθυνου μυκοβακτηριδίου στις νοσήσεις από ΑΜ έχει αποφασιστική σημασία, για το καθορισμό της ορθής θεραπείας. Αρκετές συγκριτικές μελέτες απέδειξαν, ότι οι δερμοαντιδράσεις αποτελούν ικανοποιητικό επιδημιολογικό μέσο, όχι όμως και αξιόπιστο για τη διάγνωση (69), (75), (93).

Είναι γνωστό ότι όταν το μυκοβακτηρίδιο εισέλθει και εγκατασταθεί στον οργανισμό, συνηθέστατα στους πνεύμονες, τότε επισυμβαίνουν εκείνες οι βιολογικές διεργασίες οι οποίες ευαισθητοποιούν τον ανοσολογικό μηχανισμό του ξενιστή και το διεγείρουν σε κυτταρικό επίπεδο. Το φαινόμενο αυτό διαπιστώνεται με τη θετική φυματινοαντίδραση, υπό τη πρού-



νόθεση, ότι ο ανοσολογικός μηχανισμός του ξενιστή ευρίσκεται σε καλή κατάσταση.

Η φυματινοαντίδραση εκτός από τη κλινική της σημασία, δίνει τη δυνατότητα επιδημιολογικής ερεύνης των φυματιωδών μολύνσεων στο γενικό πληθυσμό, σε ότι αφορά το βαθμό και την έκταση του προβλήματος της νόσου. Κατά τα πρώτα χρόνια της εφαρμογής των φυματινοαντιδράσεων, πιστευόταν ότι οι θετικές δερματικές αντιδράσεις ήσαν αποτέλεσμα φυματικής μόλυνσης και ότι το μέγεθος αυτών ήταν αδιάφορο. Μέχρι το 1953 η φυματινοαντίδραση, κυρίως κατά τη μέθοδο Mantoux, θεωρήθηκε αλάνεαστη μέθοδος στην ανασήτηση και ανακάλυψη της φυματιώδους λοίμωξης. Είναι δε μια εξαιρετικά εύχρηστη, συνηθισμένη μέθοδος. Ο Palmer (107) αναλύοντας δεδομένα πάνω στην ευαισθησία της φυματινοαντιδράσεως, μεταξύ αδελφών νοσοκόμων σπουδαστριών σε όλες τις ΗΠΑ, διαπίστωσε ότι υπάρχει ένα χαμηλό επίπεδο αντιδράσεως στη κεκαθαρμένη φυματίνη PPD-S (δηλαδή αντίδραση 5-9 mm) ήταν δε συχνό εύρημα κυρίως μεταξύ των κατοίκων των Νότιο-Ανατολικών Πολιτειών. Επειδή δεν υπήρχε συσχέτιση αυτού του χαμηλού βαθμού δερμοαντιδράσεως με έκθεση στη φυματιώδη μόλυνση, ο Palmer έδειξε τότε, ότι αυτό το φαινόμενο μπορεί να είχε ως αιτία, μόλυνση με μη παθογόνους οργανισμούς, αντιγονικά συγγενείς με το ΜΦ.

Από τότε οι Edwards και Palmer (39), (41), μελέτησαν και περιέγραψαν συστηματικά το φαινόμενο της μεγάλης συχνότητας της "μη ειδικής" όπως την απεκάλεσαν, φυματινικής ευαισθησίας και την οποία απέδωσαν στη μόλυνση με AM. Ακολούθησε σειρά εργασιών από την Edwards και τους συνεργάτες της, αλλά και άλλους ερευνητές, για τη διακρίβωση της φύσεως και του βαθμού με τον οποίο επηρεάζεται από τις μολύνσεις αυτές η φυματινοαντίδραση.

Η πιο εμπειριστατωμένη μελέτη, που παρουσιάζει κατ' ευθείαν τη μετάδοση, επικράτηση και γεωγραφική κατανομή της μόλυνσης που οφείλεται στο MAIS, ήταν αυτή του προγράμματος Νεοσυλλέκτων του Ναυτικού των ΗΠΑ (38). Σε αυτή την έρευνα, που διεξήχθη μεταξύ 1950-1962, πάνω από 270.000 λευκοί άνδρες νεοσύλλεκτοι, ηλικίας 17 έως 21 ετών που είχαν ζήσει για μεγάλο χρονικό διάστημα σε μια περιοχή, υποβλήθηκαν σε ενδοδερμική δοκιμασία, με χρήση κεκαθαρμένης φυματίνης PPD-S (Purified Protein Derivative from - Seibert) αφενός και αφετέρου με φυματίνη PPD-B που αντιστοιχεί στο M. battey, σε ίσες ποσότητες και σε ταυτόχρονη διπλή δοκιμασία (dual skin test).

Η αξιολόγηση κατόπιν του μεγέθους της διαμέτρου της σχηματιζόμενης "σκληρίας" από τη δερματική αντίδραση, στο σημείο εγχύσεως των αντιγόνων, βρέθηκε ότι είναι για τη PPD-B, μεγαλύτερη ή ίση με 4mm, σε ποσοστό 33%. Παράλληλα όμως αυτή παρουσίαζε μια σημαντική ποικιλία από πολιτεία σε πολιτεία, με ποσοστά διακυμάνσεως μεταξύ 10-80%. Η υψηλότερη τιμή βρέθηκε στις Ν.Α πολιτείες των Η.Π.Α, ενώ παντού σε όλη τη χώρα οι μετρήσεις ήσαν υψηλότερες στις αγροτικές περιοχές παρά στις αστικές. Σε ότι αφορά στη διαφορά της γεωγραφικής





κατανομής της τιμής της αντιδράσεως μεταξύ PFD-B και PFD-S διαπιστώθηκε ότι η αντίδραση στη PFD-B ήταν ανεξάρτητη της μόλυνσεως από το ΜΦ.

Το 1967 οι Palmer και Edwards σε νέα μεγάλη έρευνα που αφορούσε 250.000 άτομα χρησιμοποίησαν αυτή τη φορά για τη μελέτη τους πάνω στα ΑΜ, εκτός της PFD-S και άλλες 15 φυματίνες (sensitins) από διαφορετικά ΑΜ. Διαπιστώθηκε ότι κατά μέσον όρο το 43% αυτών που εξετάσθηκαν, έδωσαν θετικές αντιδράσεις προς την φυματίνη PFD-G που αντιστοιχεί στο *M. gausse*. Βρέθηκε επίσης ότι το φαινόμενο παρουσιάζοταν με μεγαλύτερη συχνότητα στις Νότιες Πολιτείες, ποσοστό 80%, από ότι στις Βόρειες Πολιτείες, ποσοστό 20%.

Παρόμοιες μεγάλης εκτάσεως μελέτες αντιπροσωπευτικές για ολόκληρη χώρα, δεν υπάρχουν εκτός των Η.Π.Α. Ειδικότερα στην Ευρώπη υπάρχουν δύο μελέτες, μια για την Ολλανδία και μία για τη Σουηδία, καθώς και τα προκαταρκτικά αποτέλεσμα μιας πολυκεντρικής μελέτης σε 13 χώρες (13α). Η μελέτη που έγινε στη Ολλανδία, χώρα με πολύ χαμηλή μόλυνση από ΜΦ, μεταξύ 1966-1985 στη πόλη Delft, από τον Bleiker και συνεργάτες (13), σε 4.379 παιδιά σχολικής ηλικίας που γεννήθηκαν από το 1972-1978, χρησιμοποιώντας PFD-RT 23 και PFD-G (*M. scrofulaceum*) είχε τα εξής αποτελέσματα:

α. Ο δείκτης διαμολύνσεως (δ.δ.) με PFD-G ήταν σαφώς μεγαλύτερος, από αυτόν της PFD-RT 23 για τα έτη 1980-85 (21% έναντι 1.2%, με κριτήριο σκληρία αντιδράσεως  $\geq 6$  mm).

β. Διαχρονικά διαπιστώνεται μία ανοδική πορεία του ποσοστού θετικών αντιδράσεων για το PFD-G, λαμβάνοντας ως κριτήριο σκληρία  $\geq 6$  mm (1966: 7,4%, 1975: 14,5%, 1980: 20,7%, 1985: 21,1% και για σκληρία  $\geq 10$  mm (1966: 4%), 1975: 9,5%, 1980: 13,3%, 1985: 12,9%). Αντίθετα το ποσοστό θετικών δερμοαντιδράσεων για τη PFD-RT 23 είχε μια πτωτική τάση. Για σκληρία  $\geq 6$  mm (1966: 3,1%, 1985: 1,2%) και για σκληρία  $\geq 10$  mm (1966: 1,3%, 1970: 0,6%, 1975: 0,9%, 1980: 0,8%, 1985: 0,5%).

Η Σουηδική μελέτη του Lind και συνεργατών (87) αναφέρεται επίσης σε παιδιά 8 έως 9 ετών του Goeteborg, μιας μεγάλης παραθαλάσσιας πόλεως της Σουηδίας. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι 25% των παιδιών ήσαν ευαίσθητα στη σенсиτίνη του *M. avium* και 32% σ' αυτή του *M. scrofulaceum* (αντίδραση  $\geq 6$  mm) στις ομόλογες σенсиτίνες. Για  $\geq 10$  mm τα αντίστοιχα ποσοστά ήσαν 10,2% και 13,2%. Αντίθετα, μόνο 3,4% είχαν αντίδραση  $\geq 6$  mm και μόνο 0,6%  $\geq 10$  mm στο ΜΦ (PFD-RT 23).

Τέλος στο XXV παγκόσμιο συνέδριο για τη φυματίωση οι Bleiker και Mislojenovic, ανακοίνωσαν τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μελέτης ΑΜ σε παιδιά 13 χρόνων της Ευρώπης. Από την ανακοίνωση αυτή (η οποία δεν έχει δημοσιευθεί σαν πλήρης εργασία) φαίνεται ότι ΑΜ ενδημούν στο Βέλγιο, την Ολλανδία και την Ιρλανδία (όλες χώρες παραθαλάσσιες). Επίσης γίνεται νύξη χωρίς περισσότερες λεπτομέρειες, ότι τα παιδιά παραθαλάσσιων περιοχών έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα μόλυνσεως με ΑΜ από τα παιδιά ορεινών περιοχών.



Στη χώρα μας υπάρχει η εργασία του Δημακόπουλου (1970) (34) ο οποίος σε μια σειρά από 3.555 Νεοσυλλέκτους, χρησιμοποίησε PPD-RT 23 και PPD-G (*M.scrofulaceum*) σε ταυτόχρονη διπλή δοκιμασία δέρματος. Τα 885 άτομα ή ποσοστό 25% ήταν μολυσμένα μόνο από ΜΦ, ενώ τα 209 ή ποσοστό 5,8% ήταν μολυσμένα μόνο από *M.scrofulaceum*. Τέλος σε 63 άτομα ή ποσοστό 1,8% διαπιστώθηκαν διπλές μολύνσεις (από ΜΦ και από *M.scrofulaceum*).

Επίσης ο Ωραιόπουλος και συνεργάτες σε δύο σειρές, τη πρώτη το 1971 και τη δεύτερη το 1974, έδειξαν τα παρακάτω αποτελέσματα (162), (163).

α. Στη πρώτη σειρά επί συνόλου 1082 ατόμων ηλικίας 7-21 ετών, στα οποία αφού διαχωρίσθηκαν σε ομάδες (1η 150 Νεοσύλλεκτοι από την Κέρκυρα, 2η 314 μαθητές Δημοτικού, 3η 318 μαθητές Τεχνικής Σχολής, 4η 300 μαθήτριες Γυμνασίου θηλέων) έγινε ταυτόχρονα PPD-RT 23 και τρία είδη AM (*M.avium*, *M.battey*, *M.kansasii*), ευρέθη δείκτης διαμολύνσεως σε καένα από αυτά: PPD-RT 23 11,6%, PPD-A 5,5%, PPD-B 11,6%, PPD-Y 1%.

β. Στη δεύτερη σειρά επί συνόλου 294 μαθητών ηλικίας 12-19 ετών, έγινε ταυτόχρονα PPD-RT 23 και τρία είδη AM (*M.battey*, *M.scrofulaceum*, *M.marinum*). Διαπιστώθηκε ότι ο δείκτης διαμολύνσεως για τα παραπάνω αντιγόνα ήταν: PPD-RT 23 12,2%, PPD-B 11,6%, PPD-G 27%, PPD-F 10,9%, ενώ 112 άτομα (ποσοστό 39,1%) ήταν αρνητικά σε όλα τα αντιγόνα. Από την παραπάνω επίσης σειρά φάνηκε ότι η συχνότητα των θετικών αντιδράσεων στα "μη ειδικά" αντιγόνα (AM) ανήλθε στο 50,6%.

Όπως διαπιστώνεται από όλες τις παραπάνω μελέτες οι συγκριτικές δοκιμασίες με δύο τουλάχιστον αντιγόνα από τα οποία το ένα είναι PPD-S, ενώ το άλλο κάποιο από τα AM, ως βασικό στόχο έχουν αφενός να διερευνηθεί η επιδημιολογία των AM και αφετέρου να διευκρινισθούν αμφίβολες ή διασταυρούμενες αντιδράσεις (cross reactions).



### 3.3 Επιδημιολογία / κύρια χαρακτηριστικά νοσηρώσεων από AM

#### 3.3.1. Νόσος στα ζώα

Η πτηνείου τύπου (avian) μυκοβακτηρίωση, είχε περιγραφεί στην Αγγλία από τα τέλη του 19ου αιώνα και έκτοτε αναγνωρίζεται ως μια σημαντική νοσηρή οντότητα στα πουλερικά (142).

Η κατανομή της νόσου που οφείλεται στα AM και κυρίως στο MAIS complex και η επίπτωσή τους στα πουλερικά είναι παγκόσμια, αλλά ειδικά υπερέχει στις νότιες θερμές ζώνες. Στις ΗΠΑ η προσβολή των πουλερικών από AM είχε δημιουργήσει μια σειρά οικονομικών προβλημάτων, με δυσμενείς επιπτώσεις στις Νότιες και Κεντρικές Πολιτείες όπου είχαν ευρεθεί τιμές μόλυνσεως πάνω από 50%. Η ελάττωση που πρόσφατα παρατηρήθηκε στη πτηνείου τύπου φυματιώδη νόσο, οφείλεται στην αλλαγή μεθόδων εκτροφής των πουλερικών.

Μυκοβακτηρίδια του MAIS περιέχονται στα περιττώματα μολυσμένων πουλιών και έχει διαπιστωθεί ότι παραμένουν στο έδαφος για μεγάλο χρονικό διάστημα (27). Ο έλεγχος της μόλυνσεως και η εξόντωση των μυκοβακτηριδίων από τα κοπάδια των μολυσμένων πουλιών, αποδεικνύεται εξαιρετικά δύσκολη υπόθεση. Έχει βρεθεί, ότι οι ορότυποι 1,2 και 3 του *M. avium* είναι σχετικά οι περισσότερο κοινοί μεταξύ των απομονωθέντων στελεχών σε ανθρώπους στις περιοχές όπου υπάρχουν πτηνοτροφεία. Παρ' όλα αυτά η πηγή μόλυνσεως με AM που προέρχεται από τα πουλιά, πιστεύεται ότι δεν αποτελεί σημαντική δεξαμενή μυκοβακτηριδίων για να μολύνει τον άνθρωπο.

Η δυσμενέστερη οικονομική συνέπεια της μόλυνσεως με AM στα ζώα είναι αυτή που επισυμβαίνει στους εκτρεφόμενους χοίρους και το MAIS αποτελεί τη κυριότερη και πλέον συχνή αιτία, μυκοβακτηριώσεως στα ζώα αυτά (1) (143).

Νόσος που οφείλεται στα AM με προσβολή των χοίρων, έχει περιγραφεί σε όλο το κόσμο, με περίπου ίδια γεωγραφική κατανομή που περιγράφεται και για τα πουλιά (6). Νόσος που οφείλεται στα AM έχει περιγραφεί επίσης ότι προσβάλλει μία ποικιλία από άλλα ζώα που περιλαμβάνει μη ανθρωπίνα θηλαστικά (πίθηκοι κ.λ.π.).

Μελέτη των Holmberg και συν. (64) με 42 περιπτώσεις της νόσου που οφείλεται στο MAIS και αφορούσε την παρακολούθηση μολυσμένων πιθήκων για χρονικό διάστημα πάνω από 9 χρόνια, έδειξε ότι η συνέχεια της εξαπλώσεως της νόσου από ζώο σε ζώο δεν ήταν σημαντική. Η διαπίστωση αυτή έγινε με τη παρακολούθηση 5 διαφορετικών ορότυπων του MAIS που είχαν απομονωθεί από αυτά τα ζώα. Η νόσος που παρατηρήθηκε είναι όμοια με τη διάσπαρτη νόσο που οφείλεται στο MAIS και έχει περιγραφεί σε ασθενείς με AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) (56) (167). Ορισμένες ανακοινώσεις υποδηλώνουν ότι η αρχική πηγή της νόσου που οφείλεται στο MAIS και αφορά τον άνθρωπο, ήταν ή μόλυνση στα ζώα (81), (131).

Επίσης μελέτες του Schaeffers (128) δείχνουν, ότι



υπάρχει οροτυπική απόκλιση των μολυσμένων ανδρών και ζώων με MAIS, δηλωτικό ότι η νόσος των ζώων δεν έχει μεγάλη συμμετοχή στη μετάδοση στον άνθρωπο.

Τα παραπάνω ευρήματα που επιβεβαιώθηκαν από άλλες μελέτες, οδήγησαν τους ερευνητές στη διαπίστωση, ότι οι οργανισμοί του MAIS που βρίσκονται στο περιβάλλον, αποτελούν τη πιο σημαντική πηγή μόλυνσως στον άνθρωπο με AM, όπως ήδη αναπτύχθηκε (100).

### 3.3.2. Νόσος στον άνθρωπο

Μια από τις πρώτες ανακοινώσεις που αφορούσαν νόσο που οφείλεται σε AM με πνευμονική εντόπιση, είναι και του Feldman και συνεργατών το 1943 (49). Σε ανακοίνωσή του 1954, παρουσιάζονται τρεις περιπτώσεις ασθενών με πνευμονική εντόπιση νόσου που οφείλεται σε AM, από τους Timpe και Runyon (141).

Στα επόμενα έτη ακολούθησαν μεγάλες σειρές απο ασθενείς με τέτοιας φύσεως πνευμονική νόσο στις ΗΠΑ, όπου διαπιστώθηκε μεγάλη επικράτηση στις Ν.Α πολιτείες της χώρας.

Από τα συμπεράσματα μελετών που έγιναν μέχρι το 1960 φαίνεται ότι υπάρχει σχετικά υψηλή επικράτηση στις Πολιτείες Georgia, Florida, Texas, S. California, δηλαδή σε πολιτείες Νότιου Ατλαντικού και Ειρηνικού.

Από τις παραπάνω μελέτες αλλά και από αυτές που ακολούθησαν βγήκαν ορισμένα διαφωτιστικά συμπεράσματα σχετικά με τη νόσο που οφείλεται στα μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια, που είναι τα εξής: (12), (156), (166).

1. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με πνευμονική νόσο οφειλόμενη στο MAIS complex κυρίως, ήταν λευκοί μεγάλης ηλικίας.

2. Ένας μεγάλος αριθμός από τους ασθενείς αυτούς, είχαν ως υπόστρωμα μια χρόνια πνευμονική νόσο όπως: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD), βρογχεκτασίες, ιστορικό φυματιώσεως, πυριτίωση κ.λ.π.

3. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς, προέρχονταν από την ύπαιθρο σε αντίθεση με τους ασθενείς με φυματίωση, οι περισσότεροι των οποίων είχαν ζήσει σε αστικές περιοχές (2).

4. Τυχόν προϋπάρχουσα επαγγελματική νόσος (πυριτίωση) δεν αποτελούσε παράγοντα κινδύνου αναπτύξεως νόσου από AM (127).

5. Μετάδοση από άτομο σε άτομο δεν διαπιστώθηκε σε καμιά από τις μελέτες.

6. Αρκετές φορές τα AM ήταν αιτία νόσου μη φυματιώδους αιτιολογίας, στα οστά και στους λεμφαδένες σε μικρής ηλικίας άτομα.

7. Μια πολύ σημαντική παρατήρηση είναι αυτή που έδειχνε ότι η ανταπόκριση στην αντιφυματική αγωγή ήταν πολύ φτωχή. Η εξέλιξη της νόσου όμως ήταν πολύ αργή και σπάνια αποτέλεσε κατ'ευθείαν αιτία θανάτου.

Τα τελευταία χρόνια όμως, παρουσιάσθηκε με πυξημένη



συχνότητα η μορφή της διάσπαρτης νόσου που οφείλεται στο MAIS, ενώ ήταν σπάνιο φαινόμενο πριν. Το φαινόμενο αυτό που συνδεόταν με καταστάσεις ανοσοκαταστολής παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών με σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) (49), (56).

Στη California διάσπαρτη νόσος αφειλόμενη στο MAIS είχε βρεθεί νεκροτομικά σε 8 από τους 9 πρώτους ασθενείς με AIDS που απεβίωσαν σε ένα μεγάλο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο. Μόλυνση με MAIS είχε βρεθεί επίσης σε 17 από τους 35 ασθενείς με AIDS στη Νέα Υόρκη δηλαδή ποσοστό 48% .



#### 4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΝΟΣΟΥ ΑΠΟ ΑΤΥΠΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ

Ο Yamamoto (165) σε μια προσπάθεια συστηματοποίησης των διαγνωστικών κριτηρίων για νόσους που οφείλονται στα ΑΜ περιγράφει την ομοιότητα των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών των νόσων αυτών και της νόσου που οφείλεται στο ΜΦ. Επίσης αναφέρει τη χαμηλού βαθμού λοιμογόνο δύναμη των ΑΜ και το σχετικά συχνό φαινόμενο της παρουσίας τους στα πτύελα υγιών ατόμων. Ο μεγάλος όμως αριθμός μυκοβακτηριδίων στα πτύελα, ασθενούς που εμφανίζει συμβατή παθολογική εικόνα, ή και άλλα κλινικά ευρήματα, μπορεί να αποτελεί παθολογικό στοιχείο για τη πάθηση. Η απομόνωση επίσης ΑΜ από δείγματα ιστών (πνευμόνων, υπεζωκότος, ΕΝΥ, σπυρτικού υγρού, λεμφαδένων κ.λ.π) είναι ενδεικτικό της νόσου, με τη προϋπόθεση ότι υπάρχουν ιστολογικές αλλοιώσεις που προκλήθηκαν από αυτά, γιατί υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να αποτελούν σπυρόφυτα.

Σύμφωνα λοιπόν με τις διαπιστώσεις του Yamamoto για να τεθεί διάγνωση πνευμονικής νόσου που οφείλεται στα ΑΜ, πρέπει να υπάρχουν "Μείζονα" και "Ελάσσονα" κριτήρια που είναι τα ακόλουθα:

##### 1. Μείζονα:

α. Η αποβολή πτυέλων με ΑΜ σε μεγάλο αριθμό, σε διαδοχικές εξετάσεις.

β. Η παρουσία αλλοιώσεων σε ένα όργανο ή ιστό με συμβατά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.

##### 2. Ελάσσονα:

α. Η αποβολή στα πτύελα ΑΜ σε αρκετό αριθμό και σε διαδοχικές εξετάσεις.

β. Η παρουσία ΑΜ σε ιστό ή όργανο, τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των οποίων δεν είναι διευκρινιστικά για νόσο από ΑΜ (πιθανότητα σπυρόφυτων).

γ. Ισχυρότερη αντίδραση στις φυματίνες των ΑΜ από τη φυματίνη του ΜΦ.

Τα συμπτώματα, τα σημεία και οι ακτινολογικές εικόνες της νόσου που οφείλεται στα ΑΜ δεν είναι ειδικά και η παρακολούθηση για αρκετό χρονικό διάστημα αυτών των ασθενών αποτελεί τη βάση της συλλογής των απαραίτητων διαγνωστικών στοιχείων. Τα στοιχεία αυτά θα πρέπει να τεθούν υπό παρατήρηση, προκειμένου να καθορισθεί η κατάσταση (σταθερότητα) της νόσου ή το στάδιο εξέλιξης (πορείας) εάν η νόσος επεκτείνεται, ή διαφορετικά να στραφεί η ιατρική σκέψη σε άλλα αίτια πνευμονικής λοιμώξεως.

Κατά το παραπάνω αυτό χρονικό διάστημα θα πρέπει ο κλινικός ιατρός, να συγκεντρώνει πληροφορίες από το ιστορικό, την αναζήτηση στοιχείων από παλαιότερες ακτινογραφίες και άλλες μικροβιολογικές εξετάσεις που έχουν προηγηθεί.

Επειδή οι οργανισμοί αυτοί είναι διαδεδομένοι στο περιβάλλον και επειδή η λοιμογόνο δύναμή τους είναι περιορισμένη και ποικίλης σημασίας, τα κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου που οφείλεται στα ΑΜ είναι μάλλον πιο αυστηρά, από



αυτά που απαιτούνται για να τεθεί διάγνωση της φυματίωσης.

#### 4.1 Βασικά κλινικά και λοιπά διαγνωστικά ευρήματα

Τα κλινικά και λοιπά διαγνωστικά ευρήματα της νόσου από AM είναι τα εξής:

##### 1. Κύρια συμπτώματα

- α. βήχας ξηρός ή παραγωγικός
- β. βλεννοπυώδης απόχρεμψη
- γ. αιμόπτυση ή αιμόφυρτα πτύελα
- δ. απώλεια βάρους - εύκολη κόπωση
- ε. δύσπνοια στη κόπωση και στην ηρεμία
- στ. διόγκωση λεμφαδένων (υπογνάθιων τραχηλικών, περιωτιαίων)
- ζ. νυκτερινοί ιδρώτες

##### 2. Προδιαθεσικές καταστάσεις

- α. χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD)
- β. εμφυσηματικές κύστες (bullae)
- γ. βραχυεκτασίες
- δ. πνευμονοκονίωση
- ε. προηγούμενη υπολειμματική φυματίωση
- στ. Ανοσοκαταστολή
- ζ. Άλλες νόσοι (διαβήτης, καρκίνος κ.λ.π)
- η. τραύματα δέρματος

##### 3. Ακτινολογικά ευρήματα

- α. ευρήματα που μοιάζουν με φυματίωση ή μυκητίαση
- β. σπηλαιώδεις διηθήσεις
- γ. τα παραπάνω ευρήματα σε συνδυασμό με εικόνα χρ. βρογχίτιδος, εμφυσήματος, πνευμονοκονίωσης, κυστικών μορφωμάτων, σιλικώσεως, καρκίνου, διαμέσου ινώσεως κ.λ.π.

#### 4.2 Κριτήρια για τη διάγνωση νόσου από AM

Με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του Yamamoto που προαναφέρθηκαν και λαμβάνοντας υπόψη τα κλινικά και λοιπά εργαστηριακά ευρήματα που περιλαμβάνονται στο προηγούμενο κεφάλαιο καθώς και τα διαγνωστικά κριτήρια του Davinson (30) στο κεφάλαιο που ακολουθεί, μπορούμε να προσεγγίσουμε το δυσχερέστατο πράγματι πρόβλημα της διαγνώσεως των νόσων από AM. Συγκεκριμένα:

1. Ο ασθενής πρέπει να εμφανίζει κλινικές ενδείξεις συμβατές με τη διάγνωση.

2. Ο αριθμός των αποικιών που απομονώνονται πρέπει να υπερβαίνει τις 100, σε 4 ή περισσότερες καλλιέργειες. Εξαιρέση αποτελεί το μυκοβακτηρίδιο *kansasii*, που σε αντί-



εση με τα άλλα μυκοβακτηρίδια δεν ανευρίσκεται κατά κανόνα στο περιβάλλον και επομένως όταν απομονωθεί, έστω και σε μικρό αριθμό, απαιτείται περαιτέρω έλεγχος του ατόμου, για το ενδεχόμενο νοσήσεως από το μυκοβακτηρίδιο αυτό.

3. Απομόνωση των μυκοβακτηριδίων από περιοχές του οργανισμού οι οποίες σε κανονικές συνθήκες είναι στείρες μικροβίων.

4. Καλλιέργεια των μικροοργανισμών, σε δείγμα που έχει ληφθεί με βιοψία.

Ενώ η ανεύρεση των μυκοβακτηριδίων της φυματιώσεως στα πτύελα θεωρείται παθολογικό εύρημα ενδεικτικό νοσήσεως, δεν ισχύει το ίδιο και στην περίπτωση των ΑΜ τα οποία ενδέχεται να απομονωθούν από τα πτύελα φυσιολογικών ατόμων, χωρίς ενδείξεις ότι τα άτομα αυτά νοσούν. Η απομόνωση ολίγων αποικιών ΑΜ από τα πτύελα φυσιολογικού ατόμου, δεν έχει ενδεχομένως κλινική σημασία. Εάν όμως οι μικροοργανισμοί αυτοί απομονωθούν από άτομο με παθολογική ακτινογραφία θώρακος, τότε επιβάλλεται περαιτέρω μελέτη.

Ο καλύτερος τρόπος για να τεθεί διάγνωση νόσου από ΑΜ είναι η βιοψία πνεύμονος και η καλλιέργεια του υλικού της βιοψίας. Από τη συνεκτίμηση των παραπάνω στοιχείων καταλήγουμε στη παραδοχή ότι προκειμένου να τεκμηριωθεί νόσος από ΑΜ θεωρείται απαραίτητη η παρουσία των εξής κριτηρίων (119).

α. Η παρουσία εξελικτικής νόσου που βασίζεται σε χαρακτηριστικά ακτινολογικά, κλινικά και άλλα παθολογικά ευρήματα.

β. Επαναλαμβανόμενη ανεύρεση ακριβώς ίδιων μυκοβακτηριδίων σε αφρονία ή ακόμη σε αρκετό αριθμό από κοινό δείγμα, όπως είναι τα πτύελα.

γ. Η ανεύρεση ΑΜ από διάφορους ιστούς ή όργανα όπως αρθρικό υγρό ή ιστοτεμάχια μετά χειρουργική εξαίρεση.

δ. Δείγματα από ενδιάμεσες πηγές, όπως βραγχικές αναρροφήσεις ή από υλικό που προέρχεται από καθετηριασμό της ουροδόχου κύστεως, είναι αντικείμενα που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον για μελέτη.

Η παρουσία έστω και μικρού αριθμού ΑΜ από αυτά τα δείγματα είναι μεγάλης σημασίας και είναι απαραίτητο να καλλιεργηθούν χωρίς προηγούμενη προετοιμασία σε άλκαλι.

Όταν τα ΑΜ έχουν απομονωθεί από τα πτύελα, είναι απαραίτητο να καθοριστεί αν και κατά πόσο οι μικροοργανισμοί αυτοί, αντιπροσωπεύουν ευκαιριακή μόλυνση που μεταδόθηκε από το περιβάλλον, παροδική ή μακροχρόνια αποίκηση (φορέας) της αναπνευστικής οδού, ή αποτελεί εισβολή πνευμονικής νόσου.

Η δερματική δοκιμασία συνήθως δεν βοηθά σημαντικά το κλινικό ιατρό. Σε περιπτώσεις ασθενών μεγάλης ηλικίας, η δερματική δοκιμασία έχει μικρή αξία. Αντίθετα όμως όταν πρόκειται για τα παιδιά, η δερμοαντίδραση όχι μόνο είναι σημαντικό διαγνωστικό κριτήριο, αλλά μερικές φορές είναι καθοριστικής σημασίας για τη διάγνωση κοκκιοματωδών νόσων των λεμφοσδεένων που οφείλονται σε ΑΜ. Επίσης είναι απαραίτητο να





διαχωριστούν οι λεμφαδενίτιδες που οφείλονται στο ΜΦ, από αυτές που οφείλονται στα ΑΜ, επειδή η θεραπευτική αντιμετώπισή τους είναι διαφορετική. Οι διπλές δερμοαντιδράσεις είναι δυνατόν να βοηθήσουν στη διάκριση αυτή.

#### 4.3 Εργαστηριακά ευρήματα-κριτήρια

Η διάκριση των ΑΜ με βάση τη μορφολογία των βακίλλων καθώς και την αντοχή τους στα οξέα (οξεάντοχα βακτηρίδια) είναι αρκετά δύσκολη και απαιτεί αρκετή εμπειρία από το μικροβιολόγο. Για το ΜΦ όμως και το *M. kansasii* η διάκριση είναι εύκολη μορφολογικά, επειδή τα μικροβιακά σώματα είναι μακρύτερα και διατάσσονται στο χώρο χιαστί ή σταυρωτά. Έτσι και με μια άμεση μικροβιολογική εξέταση είναι δυνατό να αναγνωρισθεί το *M. kansasii* και να δοθεί μια πρώτη πληροφορία στο κλινικό ιατρό, αλλά η επιβεβαίωσή του είναι απαραίτητο να γίνει με καλλιέργεια.

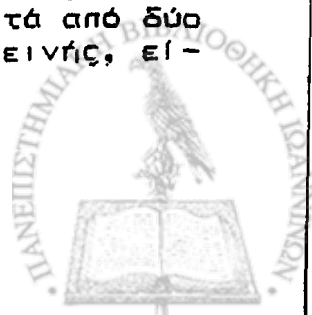
Η ανεύρεση του ΜΦ στα πτύελα θεωρείται καθοριστικής σημασίας παθολογικό εύρημα, ενδεικτικό νοσήσεως. Δεν ισχύει όμως το ίδιο και στη περίπτωση των ΑΜ, όπως αναπτύχθηκε προηγουμένως, αφού η απομόνωση ολίγων αποικιών ΑΜ από τα πτύελα φυσιολογικού ατόμου, δεν έχει ενδεχομένως κλινική σημασία. Αν όμως οι μικροοργανισμοί απομονωθούν από άτομα με παθολογική ακτινογραφία θώρακος, τότε επιβάλλεται περαιτέρω λεπτομερής έλεγχος. Η αναζήτηση των μυκοβακτηριδίων στα πτύελα ή στις βρογχικές εκκρίσεις θα πρέπει να έχει απαραίτητα, επαναλαμβανόμενο χαρακτήρα. Στη συνηθισμένη περίπτωση εισβολής της νόσου, τα πτύελα θα περιέχουν ένα μεγάλο αριθμό μικροβίων, με πυκνή ανάπτυξη στις καλλιέργειες. Η επίστρωση των πτυέλων και η χρώση για οξεάντοχα μικρόβια αποβαίνει συνήθως θετική, αλλά μπορεί να είναι λιγότερο αξιόπιστη από ότι στη φυματίωση, πιθανώς επειδή οι οργανισμοί των ΑΜ είναι μικρότεροι από τα περισσότερα άλλα μυκοβακτηρίδια, με αποτέλεσμα να είναι πιο δύσκολο να αναγνωρισθούν.

Η εξέταση των διαφόρων δειγμάτων πτυέλων ή βρογχικών εκκρίσεων, είναι ενδεχόμενο να δείξει μεγάλη ποικιλία μυκοβακτηριδίων, απαραίτητο όμως είναι οι καλλιέργειες που θα ακολουθήσουν να αποβαίνουν θετικές.

Εκτός από τη κατάσταση της πραγματικής νόσου που υπάρχει ανάγκη άμεσου ενάρξεως θεραπείας, σε απλώς ύποπτες καταστάσεις, μετά από τις αρχικές καλλιέργειες κρίνεται απαραίτητο ο ιατρός να επαναλάβει τις μικροβιολογικές εξετάσεις, μετά από μια έντονη εφαρμογή κανόνων υγιεινής του βρογχικού δένδρου όπως:

- α. Διακοπή του καπνίσματος
- β. Βροχοδιασταλτικά φάρμακα
- γ. Χορήγηση αντιβιοτικών φαρμάκων σ' αυτούς που έχουν πυώδη απόχρεμψη.
- δ. Φυσιοθεραπεία του θώρακα, όπου κρίνεται αναγκαία.

Η παρουσία μυκοβακτηριδίων που συνεχίζεται μετά από δύο εβδομάδων τουλάχιστον εφαρμογή τέτοιων κανόνων υγιεινής, εί-



ναι απόδειξη εισβολής νόσου μάλλον, παρά απλού αποικισμού. Αν όμως οι καλλιέργειες παρουσιάζουν μια προοδευτικά φθίνουσα πορεία, θα ήταν σκόπιμο να περιμένει κανείς για ένα χρονικό διάστημα, με την ελπίδα να επιτευχθεί αρνητικοποίηση των πτυέλων, με απλή παρακολούθηση, χωρίς τη χρήση χημειοθεραπευτικής αγωγής κατά των ΑΜ (3).

#### 4.4 Ειδικόί τρόποι διερευνήσεως νόσου από ΑΜ

Η αναζήτηση των ΑΜ μπορεί επίσης να γίνει από τα εξής δείγματα:

1. Από χειρουργικές εξαιρέσεις ιστών ή υλικά βιοψίας. Σε πνευμονικές πυκνώσεις (διηθήσεις) είναι δυνατόν να αναζητηθεί συμβατή παθολογοανατομική εικόνα από ΑΜ με ταυτόχρονη καλλιέργεια ενός μέρους του υλικού αυτού. Αν και είναι αρκετή για τη διάγνωση νόσου μία θετική καλλιέργεια ιστών, θα ήταν επιθυμητή επίσης για την επιβεβαίωση, η επανάληψη της καλλιέργειας από υλικά βρογχικών εκκρίσεων, που ελήφθη μετά από βρογχοσκόπηση, στη περίπτωση που επιχειρείται η διάγνωση με διαβρογχική βιοψία.

2. Σε ασθενείς με AIDS, η διάγνωση μυκοβακτηριδιακής νόσου, μπορεί να επιτευχθεί με την ανεύρεση οξεάντοχων μικροοργανισμών από βιοψία διαφόρων ιστών. Σε μια σειρά από 149 ασθενείς με ύποπτη εικόνα ή βεβαιωμένη νόσο που οφείλεται στο MAIS, οι οποίοι ελάμβαναν Amphotericin, λόγω διάσπαρτης νόσου, τα περισσότερα κοινά υλικά στα οποία ανευρέθηκαν μυκοβακτηρίδια ήταν τα εξής (100):

- α. μυελός των οστών 54%
- β. πτύελα ή πνευμονικός ιστός 46%
- γ. καλλιέργεια αίματος 23%
- δ. λεμφαδενικός ιστός 14%
- ε. γαστρεντερικό σύστημα, καλλιέργεια κοπράνων 14%
- ζ. βιοψία ήπατος 14%

Θα πρέπει να τονισθεί ότι η ιστολογική διαπίστωση κοκκιοματώδους ιστού δεν είναι συχνό εύρημα. Υπήρχαν πενιχρά στοιχεία ή τέλεια απουσία κοκκιοματώδους ιστού και οι επιστρώσεις σε πλακάκια έδειχναν την παρουσία αφρωδών μακροφάγων κυττάρων που περιείχαν οξεάντοχα βακτηρίδια. Αυτό ήταν το μάλλον συχνό εύρημα.

Η απάντηση στο ερώτημα αν η πιθανότερη αιτία μόλυνσεως είναι τα ΑΜ ή η φυματίωση, είναι ότι επικρατέστερος μικροβιακός παράγοντας είναι εκείνος που ενδημεί στη περιοχή και εξαρτάται από τη κατηγορία των ασθενών (η νόσος από ΑΜ προβάλλει συνήθως άτομα μεγάλης ηλικίας με προϋπάρχουσα βλάβη των πνευμόνων).

Σε ασθενείς με AIDS και διάρροια καθώς και σύνδρομο δυσαπορροφήσεως, στους οποίους δεν ανευρέθησαν οξεάντοχα μικρόβια στα κόπρανα σε άμεσο παρασκευάσμα, θα πρέπει να γίνει λήψη ενός ιστοτεμαχίου από τον εντερικό σωλήνα κατά την βιοψία, το οποίο θα σταλεί εκτός από ιστολογική εξέταση και



για καλλιέργεια προς ανύψηση AM. Οι πιο βελτιωμένες τεχνικές για απομόνωση των AM από το αίμα, περιλαμβάνουν και τη χρήση ραδιομετρικών μεθόδων, οι οποίες μπορεί να διευκολύνουν τη πρόιμη διάγνωση.

3. Η εντόπιση του MAIS στους λεμφαδένες, εκτός από τα παιδιά όπου συνήθως επικρατεί, έχει επεκταθεί τελευταία μεταξύ των θυμάτων του AIDS, κυρίως στις περιπτώσεις της διάσπαρτης νόσου.

4. Σε παιδιά με τραχηλική λεμφαδενίτιδα, χρησιμοποιείται PPD-RT 23 και PPD-B (M.battley) το οποίο αποτελεί ομόλογο αντιγόνο για MAIS. Κατ' αυτόν τον τρόπο υποβοηθείται συχνά η διάγνωση.

#### 4.5. Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις και ευρήματα

Τα ιστοπαθολογικά ευρήματα ασθενών από AM είναι παρόμοια με εκείνα που παρουσιάζονται στη φυματίωση και στις άλλες κοκκιοματώδεις νόσους, με αποτέλεσμα η ταυτοποίηση να είναι δυσχερής, είτε αυτά εντοπίζονται στους πνεύμονες, λεμφαδένες, δέρμα, όπου αποτελούν συνήθη εντόπιση, είτε σε άλλα όργανα.

Η δυσχέρεια λοιπόν σαφώς ιστοπαθολογικής ταυτοποίησης οδήγησε στην πρόταση να χαρακτηρίζονται όλες οι αλλοιώσεις στις οποίες ανευρίσκονται μυκοβακτηρίδια με τον όρο "μυκοβακτηριώσεις" (Mycobacterioses).

Μια παλιά αλλά αρκετά χρήσιμη διάκριση των ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων που προκαλούνται από AM είναι η ακόλουθη:

1. Αλλοιώσεις απόλυτα όμοιες με αυτές που προκαλούνται από ΜΦ (τυροειδοποιημένο φυμάτιο).

2. Αλλοιώσεις τελείως διαφορετικές από αυτές των γνήσιων μυκοβακτηριδίων, εικόνα δηλαδή "μη ειδικής φλεγμονής". Η διάγνωση στην περίπτωση αυτή είναι μόνο μικροβιολογική.

3. Αλλοιώσεις που μοιάζουν πολύ με αυτές που προκαλούνται από ΜΦ, αλλά παρουσιάζουν ποιοτικές και ποσοτικές (μικρός αριθμός αλλοιώσεων) διαφορές από εκείνες. Η εμπειρία του παθολογοανατόμου είναι καθοριστικής σημασίας στην περίπτωση αυτή, για την ορθή κατεύθυνση στα πραγματικά αίτια της λοιμώξεως, δεδομένου ότι σε πολλές περιπτώσεις νόσου από AM πιθανολογείται, αλλά δεν είναι εύκολο να τεθεί με βεβαιότητα η διάγνωση.



## 5. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΑΠΟ ΑΤΥΠΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ

### 5.1. Παράγοντες κινδύνου, κλινική, ακτινολογική εικόνα

Οι πιο συχνές και σοβαρές εκδηλώσεις που οφείλονται σε μόλυνση από AM είναι αυτές που εντοπίζονται στους πνεύμονες.

Το σύμπλεγμα MAIS και το *M.kansasii* ενοχοποιούνται στις περισσότερες περιπτώσεις, ενώ νοσήσεις που οφείλονται σε άλλα είδη είναι πιο σπάνιες και αναφέρονται σποραδικά.

Ιδιαίτερα χαρακτηριστική είναι η διαπίστωση ότι το MAIS εγκαθίσταται σε άτομα ηξημένου κινδύνου, οι πνεύμονες των οποίων παρουσιάζουν κάποια ανωμαλία ή εξασθενημένη άμυνα, με αποτέλεσμα την επιμόλυνση με τους παραπάνω παράγοντες, οι οποίοι όπως προαναφέρθηκε παρουσιάζουν χαμηλού βαθμού λοιμογόνο δύναμη (12) (121).

Η πιο κοινή προδιαθεσική κατάσταση είναι η αποφρακτική πνευμονοπάθεια και μόνο σε ένα μικρό ποσοστό της τάξεως του 20-30%, δεν προϋπάρχει εμφανής πνευμονική πάθηση. Αντίθετα μολύνσεις με *M.kansasii* παρατηρήθηκαν συχνά σε νεαρά κυρίως άτομα, χωρίς καμιά εμφανή προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο, πράγμα που δείχνει ότι, η λοιμογόνος δύναμη του *M.kansasii*, είναι μεγαλύτερη από αυτή του MAIS (35), (38).

Άλλες καταστάσεις οι οποίες συντελούν στη πτώση των αμυντικών δυνάμεων τοπικά και δρουν ευνοϊκά στις μολύνσεις από AM είναι, ο καρκίνος του πνεύμονα, αλλά και ο εξωπνευμονικός καρκίνος (32), (48), (106).

Επίσης σε ορισμένες άλλες νόσους που δεν είναι εύκολο να ταυτοποιηθούν, ενοχοποιείται η διαταραχή της κυτταρικής ή χυμικής ανοσίας του οργανισμού για την ανάπτυξη MAIS ή *M.kansasii*.

Τα ακτινολογικά ευρήματα των λοιμώξεων με AM διαφέρουν από τα αντίστοιχα της λοιμώξεως από ΜΦ. Ο Seibert και οι συνεργάτες του (129) μελέτησαν 91 ασθενείς με πνευμονική νόσο σφειλόμενη στο *M.kansasii* ή το στέλεχος Battey και στο 1/3 των περιπτώσεων διαπίστωσαν τα παρακάτω ευρήματα:

1. Κοιλότητα ή κοιλοότητες των άνω λοβών, με σαφώς αφοριζόμενα τοιχώματα, δυσανάλογα ευμεγέθη σε σχέση προς τη βαρύτητα της νόσου, με μικρή περιεσιακή διήθηση.

2. Απουσία βρογχογενούς επεκτάσεως της νόσου στις βάσεις των πνευμόνων καθώς και πλευριτικής αντιδράσεως.

3. Συνύπαρξη χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Ο Bates (12) ανακοίνωσε ότι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ήταν παρούσα στο 37% με νόσο από AM της ομάδας I και στο 51% της ομάδας II κατά Runyon. Στα υπόλοιπα 2/3 των περιπτώσεων, οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν ειδικά ευρήματα και η κατάστασή τους δεν ήταν δυνατό να διακριθεί από λοίμωξη με το ΜΦ ή τις πνευμονικές μυκητιάσεις. Σε 7 από 8 ασθενείς της μελέτης του Seibert με συνοδό πυριτίωση, υπήρχαν εκτεταμένες κοιλοότητες (σπήλαια) στους άνω λοβούς, σε αντίθεση με τις συνήθως μικρές κοιλοότητες που παρατηρούν-



ται, όταν συνυπάρχει πυριτίαση και φυματίωση.

Σε νόσο που μοιάζει με πρωτοπαθή φυματίωση είναι δύσκολο να διαγνωσθεί αν ο παθογενετικός παράγοντας είναι η φυματίωση ή τα ΑΜ, σε άτομα κατά τα άλλα υγιά (144). Η παρουσία μιας προοδευτικά αυξανόμενης κοιλοτικής εξεργασίας άνω λοβών σε άνδρες μέσης ηλικίας, στους οποίους προϋπήρχε αποφρακτικού τύπου πνευμονοπάθεια, με χρόνια βήχα και ασθενώς θετική ή αρνητική Μαντουκ με PPD-RT 23, είναι αρκετά συχνή και δημιουργεί στον έμπειρο κλινικό ιατρό υποψία ότι πρόκειται για μόλυνση με *M. kansasii* ή ΜΑΙΣ, πριν γίνουν ακόμη γνωστά τα αποτελέσματα της καλλιέργειας. Η αναζήτηση ιστορικού προϋπάρχουσας ή ενεργού μυκητιασικής μόλυνσεως ή ακόμη πηγής μόλυνσεως, αποβαίνει αρνητική.

Επειδή η λοιμογόνος δύναμη των ΑΜ είναι χαμηλού βαθμού, η εξέλιξη της νόσου γίνεται με βραδύ ρυθμό. Όμως υπάρχουν και περιπτώσεις κατά τις οποίες συμβαίνει ταχεία εξέλιξη και διασπορά αλλά και γρήγορη βελτίωση, με αποκατάσταση των ιστικών αλλοιώσεων. Αν λοιπόν αποκλεισθεί η περίπτωση ότι πρόκειται για λοίμωξη από ΜΦ ή μύκητες και ως πιθανότεροι μικροβιακοί παράγοντες θεωρηθούν το ΜΑΙΣ ή το *M. kansasii*, είναι απαραίτητο να ταυτοποιηθεί ο αιτιολογικός παράγοντας, επειδή το *M. kansasii* παρουσιάζει ευαισθησία στα αντιφυμαστικά φάρμακα.

Η χρήση της Ισονιαζίδης (ΙΝΗ) στις παραπάνω λοιμώξεις με *M. kansasii*, έδωσε αξιόπιστα αποτελέσματα, ενώ εξαιρετικά ήταν επίσης αυτά από τη χρήση της ριφαμπικίνης, το ίδιο καλά, με αυτά της φυματίωσης (4), (31), (60). Η αρνητικοποίηση των πτυέλων εμφανίστηκε σε ποσοστό 100% με μέση χρονική διάρκεια αρνητικοποίησης από την έναρξη της θεραπείας τους τρεις μήνες, ενώ το ποσοστό υποτροπής ήταν πολύ χαμηλό.

Τα πράγματα όμως στη περίπτωση λοιμώξεως με ΜΑΙΣ, όπως θα αναπτυχθεί στο επόμενο κεφάλαιο είναι δυστυχώς πολύ διαφορετικά. Η χρήση των αντιφυμαστικών φαρμάκων στη περίπτωση μόλυνσεως με ΜΑΙΣ πιθανόν να δείξει κάποια ωφέλεια, όμως τα αποτελέσματα είναι μέτρια και όχι τόσο αξιόπιστα. Είναι αρκετά συχνό φαινόμενο η πορεία της νόσου να μην ικανοποιεί το θεράποντα ιατρό, δίδοντας την εντύπωση, ότι αυτή παραμένει αθεράπευτη, χωρίς να παρουσιάζει διαφορά της ακτινολογικής εικόνας, είτε ευρίσκεται σε θεραπεία είτε όχι. Η φυσική εξέλιξη της νόσου τις περισσότερες φορές είναι ευνοϊκή ενώ μεγάλη σύγχυση δημιουργεί η ύπαρξη άλλων πνευμονικών παθήσεων και κυρίως αυτή της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Μελέτες από διαφορετικά κέντρα, που αφορούσαν περιπτώσεις νόσου από ΜΑΙΣ, έδωσαν ενδιαφέροντα στοιχεία (120). Στις περισσότερες περιπτώσεις προϋπήρχε άλλη πάθηση κυρίως πνευμονική και μόνο στο 31% από αυτές, δεν υπήρχε άλλη γνωστή νόσος.

Επίσης στο πλείστο των περιπτώσεων για μεγάλο χρονικό διάστημα η νόσος έδειξε στοιχεία αδράνειας (ανενεργός), μόνο το 18% έδειξε επιδείνωση και το 15% έδειξε σταθερότητα της ακτινολογικής εικόνας. Η αρνητικοποίηση των πτυέλων βέβαια



είναι βασική επιδίωξη, όμως και αυτοί που εξακολούθησαν να αποβάλουν MAIS από τα πτύελα σταθερά για μεγάλο χρονικό διάστημα, παρουσίασαν ικανοποιητική εξέλιξη.

Η ύπαρξη εκτεταμένης πνευμονικής παθήσεως και η παρουσία ιστορικού φυματιώσεως, θεωρούνται ευνοϊκό υπόστρωμα για την ανάπτυξη και επέκταση νόσου από MAIS.

Ο αριθμός των θανάτων που επισυνέβησαν ήταν εξαιρετικά μεγάλος (29 στις 90 περιπτώσεις). Όμως μόνο στις 4 περιπτώσεις θα μπορούσε κανείς να αποδώσει κατ' ευθείαν την αιτία θανάτου στο MAIS, σε άλλες 6 περιπτώσεις υπήρχε απλή συνέρχεια και στις υπόλοιπες 19 η αιτία ήταν άσχετες παθήσεις. Από αυτούς που επέζησαν, όλοι είχαν σταθερή πορεία ή συνεχή βελτίωση, εκτός από τρεις περιπτώσεις που έδειξαν επιδείνωση της καταστάσεώς τους.

Οι μετέπειτα μελέτες των Yeager και Raleigh (166), Dutt και Stead (37), του Davidson και άλλων (32), ανεβάζουν το ποσοστό των θανάτων σε 20% κατά προσέγγιση, αλλά οι λοιμώξεις αυτές ως κατ' ευθείαν αιτία θανάτου, έχουν ενοχοποιηθεί σε πολύ χαμηλότερο ποσοστό.

## 5.2. Θεραπεία πνευμονικής νόσου από AM

Η θεραπεία της πνευμονικής νόσου που οφείλεται στους διαφόρους τύπους AM είναι κυρίως φαρμακευτική αλλά και χειρουργική.

### 5.2.1 Φαρμακευτική θεραπεία

Τα διατιθέμενα αντιφυματικά φάρμακα ως γνωστόν διακρίνονται σε:

#### α. Πρωτεύοντα

- Ισονιαζίδη (INH)
- Ριφαμπικίνη (R/F)
- Εσαμβουτόλη (EMB)
- Πυραζιναμίδη (PZA)
- Στρεπτομυκίνη (S/M)

#### β. Δευτερεύοντα

- Παρα-αμινο-σαλικυλικό οξύ (PAS)
- Κυκλοσερίνη (C/S)
- Καπρομυκίνη (C/M)
- Καναμυκίνη (K/M)
- Βισμυκίνη (V/M)
- Εθιοναμίδη (ETA)
- Θειοσεμικαρβαζόνες (TSC)
- θειοκακεταζόνη (T/A), θειοκαρβανιλίδη (T/C)



Η φαρμακευτική αντιμετώπιση νόσου από MAIS δίνει αποτελέσματα από τα οποία είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί η ευνοϊκή επίδραση των αντιφυματικών φαρμάκων. Αντίθετα η νόσος που οφείλεται στο *M. kansasii*, ανταποκρίνεται στα φάρμακα αυτά εξίσου καλά με τη φυματίωση.

Κατά κανόνα *in vitro*, παρατηρείται σχεδόν πλήρης ανθεκτικότητα στους αντιφυματικούς παράγοντες, με συνέπεια η αποτελεσματικότητα των παραγόντων αυτών στη κλινική πράξη να αποδεικνύεται περιορισμένη.

Μελέτες που έχουν γίνει για την αντοχή των αντιφυματικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε νόσο από AM και συγκεντρώσεις στο αίμα, που χρησιμοποιούνται για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, αποκαλύπτουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα στα φάρμακα αυτά. Εν τούτοις κλινικές παρατηρήσεις σε ασθενείς με νόσο από AM δείχνουν ευνοϊκή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, ακόμη και σε φάρμακα στα οποία οι καλλιέργειες έδειχναν αντίσταση για το κάθε ένα χωριστά. Έτσι ετέθη το ερώτημα της συνεργικής δράσεως, μεταξύ των διαφόρων συνδυασμών φαρμάκων (119).

Κοινό χαρακτηριστικό δύο μελετών ήταν η θετική αλληλεπίδραση μεταξύ της R/F και EMB, EMB και ETA, καθώς επίσης και K/M ή S/M. Υπάρχει όμως και η σημαντική διαπίστωση που αφορά στη χαμηλού βαθμού σχετικά δράση της INH, σε αυτούς τους συνδυασμούς φαρμάκων (62).

Άλλη ερευνητική ομάδα έχει ανακοινώσει ότι υπάρχει συνεργική δράση μεταξύ πολλαπλής θεραπείας στον έλεγχο 75 περιπτώσεων με MAIS (82).

Η σταθερή χρήση 2-4 αντιφυματικών φαρμάκων, συντελεί στην αρνητικοποίηση των πτυέλων σε ποσοστό 40-60%, αλλά το ποσοστό αυτό είναι άγνωστο κατά πόσο υπερέχει της χρήσεως placebo φαρμάκων αφενός και αφετέρου σε ποιά βαθμό υπάρχει κίνδυνος αναπτύξεως δευτερογενούς αντιστάσεως στα χρησιμοποιούμενα αντιφυματικά φάρμακα (119).

Υπάρχουν όμως εργασίες (33) στις οποίες αναφέρεται ότι τελικά προκύπτει ένα χαμηλής συχνότητας ευνοϊκό αποτέλεσμα, σε ασθενείς που είχαν αντιμετωπισθεί αρχικά με ένα απλό αντιφυματικό σχήμα με 2-3 φάρμακα. Αντίθετα τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα, στους ασθενείς που είχαν λάβει σχήματα μέχρι και 5 φάρμακα από την αρχή (ποσοστό επιτυχίας 53% και 75% αντίστοιχα). Επίσης παράλληλα παρατηρήθηκε μια αυξανόμενη αντίσταση στα φάρμακα μετά από εφαρμογή απλής θεραπείας με 2-3 αντιφυματικούς παράγοντες.

Μετά από τα εκτεθέντα όταν τεθεί θέμα θεραπείας πνευμονικής νόσου που οφείλεται στα AM, προκύπτουν τα εξής ερωτήματα στα οποία είναι υποχρεωμένος να απαντήσει ο ιατρός:

- ποιός και πότε θα χρειαστεί να θεραπευθεί;
- ποιά φάρμακα ή συνδυασμός φαρμάκων θα απαιτηθεί;
- ποιός αριθμός των φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν;
- πόσο θα διαρκέσει η θεραπεία;
- πως θα γίνει η υπεύνη εκτίμηση της θεραπείας;
- και πότε θα χρειασθεί χειρουργική επέμβαση;



Η απάντηση θα δοθεί ανάλογα με την υπάρχουσα κατάσταση:

1. Η απλούστερη περίπτωση πνευμονικής νόσου που οφείλεται στα ΑΜ είναι αυτή που αφορά ασθενείς με καλώς περιγεγραμμένη μονήρη πνευμονική εστία. Η βλάβη αυτή που έχει αφαιρεθεί για διαγνωστικούς σκοπούς και έχει δείξει ότι πρόκειται για κοκκιοματώδη ιστό που οφείλεται π.χ. στο ΜΑΙΣ μετά από καλλιέργεια, αν δεν υπάρχει άλλο σημαντικό εύρημα και ο ανοσολογικός μηχανισμός είναι φυσιολογικός, δεν χρειάζεται θεραπεία αλλά απλή παρακολούθηση.

2. Σε περιπτώσεις περιορισμένης εκτάσεως διηθήσεων, στις οποίες η διάγνωση δεν είναι εύκολο να επιβεβαιωθεί (μη σπηλαιώδεις διηθήσεις, έλλειψη εμφανών αποτελεσμάτων καλλιέργειών, ήπια ή καθόλου συμπτώματα) η προσπάθεια διατήρησης σε καλή υγιεινή κατάσταση του βρογχικού δένδρου, η παρακολούθηση και η επανεκτίμηση, αποτελούν το πιο ενδεδειγμένο τρόπο αντιμετώπισης.

3. Η χημειοθεραπεία θα μπορούσε να έχει ένδειξη στη προηγούμενη περίπτωση σε δεύτερη φάση, αν η προϊούσα νόσος αρχίσει να δίνει εμφανή στοιχεία και συμπτώματα.

4. Στη τυπική μέσης βαρύτητας περίπτωση (μέτριας εκτάσεως διήθηση σε ακτινολογικό έλεγχο) με μέτρια και σταθερά συμπτώματα από τους πνεύμονες, χρησιμοποιείται συνήθως αγωγή με ΙΝΗ, R/F, ΕΜΒ ή ΡΖΑ για 18 έως 24 μήνες, με χρήση S/M κατά τη διάρκεια των 2-3 πρώτων μηνών (43), (61).

Η κορήγηση 5-6 φαρμάκων απολήγει συχνά σε φαρμακοτοξικές καταστάσεις. Έτσι φαίνεται ότι αρχική κορήγηση 5-6 φαρμάκων για περιορισμένης έκτασης νόσο από ΑΜ δεν έχει ένδειξη. Πλήρως επιτυχή αποτελέσματα θα προκύψουν από τη θεραπεία με 3-4 φάρμακα σε ποσοστό 40-60% των περιπτώσεων. Το υπόλοιπο ποσοστό θα δείξει μία χρόνια ανεργό, αλλά σταθερή κατάσταση με πολύ βραδεία εξέλιξη, που απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση για μεγάλο χρονικό διάστημα.

5. Σε βαριές περιπτώσεις με σοβαρές παθήσεις, όπως οριακές καταστάσεις της πνευμονικής λειτουργίας, εκτεταμένες ακτινολογικές διηθήσεις, ή σαφώς προϊούσα νόσο που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πάνω από 80% αρχικά παρουσιάζουν ανταπόκριση στα φάρμακα αυτά. Ωστόσο η υποτροπή είναι ένα συνηθισμένο πρόβλημα, που περιορίζει το ποσοστό της τελικής επιτυχίας. Η επιλογή των φαρμάκων είναι εμπειρική. Τα κλασσικά αντιφυματικά φάρμακα ΙΝΗ, R/F, ΕΜΒ, S/M, ΡΖΑ, ΡΑΣ, ΕΤΑ, Κ/Μ, Ο/Μ, V/M κ.λ.π. είναι οι πλέον χρησιμοποιούμενοι παράγοντες.

6. Στις διάσπαρτες, βαριές καταστάσεις όπως σ' αυτές που παρατηρούνται σε άτομα με ανοσοκαταστολή και AIDS, στα παραπάνω φάρμακα προστίθενται και δύο νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες, η Rifabutin (ansamycin LM 427) και η Clofazimine, οι οποίοι όμως χρησιμοποιούνται στις σπληνιστικές καταστάσεις λόγω του ότι δεν έχει γίνει ευρεία χρήση τους.

Ο ρόλος των δοκιμασιών της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα για την επιτυχή εκλογή τους είναι αβέβαιος, λόγω πρωτοπαθούς αντιστάσεως. Και στη περίπτωση των ΑΜ η επιλογή





των κατάλληλων φαρμάκων γίνεται με βάση την ευαισθησία *in vitro*, καθώς και στη χρήση των παραγόντων εκείνων που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν, στους ασθενείς αυτούς.

7. Σε ασθενείς με περιορισμένη πνευμονική νόσο και επαρκή καρδιοαναπνευστική εφεδρεία, η χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία μπορεί να επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα από μόνη τη χημειοθεραπεία.

8. Τέλος η ομάδα I AM κατά Runyon (βραδέως αναπτυσσόμενα) με κύριο εκπρόσωπο το *M. kansasii* δείχνει μεγαλύτερη ευαισθησία στην αντιφυματική αγωγή σε αντίθεση με την ομάδα III (MAIS) στην οποία η αντιφυματική αγωγή έχει αμφίβολη αποτελεσματικότητα. Αυτό έχει μια λογική εξήγηση γιατί η ομάδα I (*M. kansasii*) έχει μεγαλύτερη βιολογική συγγένεια με το μυκοβακτηρίδιο της φυματιώσεως.

Συμπερασματικά όταν βριακόμαστε μπροστά στη περίπτωση ασθενούς με κλινική εικόνα συμβατή με μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη και πτύελα θετικά για οξεάντοχους μικροοργανισμούς, πρέπει κατ' αρχήν να τίθεται η διάγνωση της φυματιώδους νοσήσεως και ο ασθενής να τεθεί στη κλασική αντιφυματική αγωγή. Ακολούθως στέλνεται στο εργαστήριο επαρκής ποσότητα πτυέλων, συνήθως τρία πρωίνα δείγματα για καλλιέργεια, βιοχημικές εξετάσεις και έλεγχο της ευαισθησίας του μικροοργανισμού στους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Εάν τα αποτελέσματα της καλλιέργειας δείξουν τη παρουσία AM πρέπει να γίνει επανεκτίμηση της χορηγούμενης θεραπείας, ενώ επιδιώκεται η ταυτοποίηση του υπεύθυνου AM. Συχνά παρέρχονται 2-6 εβδομάδες, από την εξακρίβωση του υπεύθυνου μικροοργανισμού, μέχρις ότου γίνει γνωστό το αποτέλεσμα της δοκιμασίας ευαισθησίας. Στη προκειμένη περίπτωση συνεχίζεται η θεραπεία εμπειρικά και αναμένεται το test ευαισθησίας.

Ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου μπορεί να απαιτηθεί η χορήγηση 5-6 φαρμακευτικών παραγόντων, οπότε προστίθενται ένας ή περισσότεροι από τους δευτερεύοντες παράγοντες (ETA, PAS, T/C, V/M, C/S, S/M) για χρονικό διάστημα 18-24 μηνών. Η θεραπεία θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή μέσα στο νοσοκομείο, μέχρις ότου παρέλθει ο κίνδυνος σοβαρής τοξικής επιδράσεως. Μερικές φορές κρίνεται σκόπιμη η προσπάθεια απευαισθητοποίησεως, όταν η χορήγηση κάποιου φαρμάκου κρίνεται αναγκαία. Η νόσος ανταποκρίνεται συνήθως στη θεραπεία (αρνητικοποίηση των πτυέλων με καλλιέργεια, βελτίωση της ακτινολογικής εικόνας) μέσα σε 6 μήνες και συχνά μέσα σε 3 μήνες. Αν δεν υπάρξει ανταπόκριση η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Εάν επιτευχθεί στασιμότητα στην εξέλιξη της νόσου που να αποδεικνύεται κλινικά ή ακτινολογικά, η θεραπεία ενδέχεται να συνεχισθεί (θεραπεία συντηρήσεως της κλινικής καταστάσεως).

Εάν η νόσος εντοπισθεί ικανοποιητικά σε μια θέση και ο ασθενής δεν διατρέχει ιδιαίτερους εγχειρητικούς κινδύνους, η δε φαρμακευτική αγωγή δεν δύναται πλέον να βοηθήσει άλλο, τότε θα πρέπει να επιχειρηθεί η χειρουργική αποκατάσταση.

Η φαρμακευτική αγωγή επιβάλλεται προ και μετά την χειρουργική επέμβαση, για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα.



### 5.2.2. Χειρουργική θεραπεία νόσου από AM

Υπάρχουν αντικρουόμενες γνώμες, σχετικά με το ρόλο της χειρουργικής θεραπείας στη πνευμονική νόσο που οφείλεται στα AM. Σαφώς φαίνεται ότι η αντιμετώπιση της νόσου μόνο με φάρμακα παρουσιάζει ένα μεγάλο ποσοστό αποτυχίας. Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται ότι δύο μόνον εργασίες αναφέρονται στα μακροχρόνια αποτελέσματα μεταξύ ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε συνδυασμό χημειοθεραπείας και χειρουργικής αντιμετώπισης (91). Στις σειρές αυτές είχαν περιληφθεί ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν εντοπισμένη νόσο, καλή καρδιοαναπνευστική λειτουργία και ήταν απαλλαγμένοι από άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες.

Παρά την επιλογή αυτή, στη πρώτη εργασία (Νοσοκομείο Battey) αναφέρεται ποσοστό 7% (9 στους 131) περιχειρουργικής ενητότητας. Επί πλέον 18% (22 στους 122) από τους επιζήσαντες ασθενείς, παρουσίασαν ασαφείς μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ 7 χρειάστηκαν άμεση θωρακοπλαστική για να ελεγχθούν προβλήματα του υπεζωκοτικού χώρου. Πάντως από 122 επιζήσαντες, μόνο δύο ασθενείς απέθαναν από προϊύσα πνευμονική νόσο οφειλόμενη στα AM.

Οι σειρές από το Πανεπιστήμιο του Duke ήταν μικρότερες με πιο αυστηρά κριτήρια επιλογής και αναφέρουν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό νοσηρότητας και καθόλου ενητότητα. Μεταξύ 33 ασθενών στη μελέτη του Duke με μακρά παρακολούθηση (15 μήνες το ελάχιστο και 94 το μέγιστο) μόνο δύο παρουσίασαν υποτροπή και θεραπεύθηκαν με νέα χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία. Η διαφορά που δείχνουν τα αποτελέσματα στη νοσηρότητα και ενητότητα, ανάμεσα στις δύο αυτές εργασίες πιθανόν να οφείλονται στο γεγονός ότι η εργασία που προέρχεται από το Νοσοκομείο Battey είναι σημαντικά παλαιότερη από την εργασία του Duke. Στην εργασία του Duke εφαρμόστηκαν πιο σύγχρονες μέθοδοι στην προεγχειρητική εκτίμηση, αναισθησία, διαχειρουργική τακτική, μετεγχειρητική φροντίδα, ενώ η χημειοθεραπεία και η προεγχειρητική θεραπεία με φάρμακα που προηγήθηκε, συνετέλεσαν στο καλύτερο αποτέλεσμα. Για να ληφθεί απόφαση χειρουργικής επεμβάσεως, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένες οδηγίες - κανόνες (119).

1. Η χειρουργική αφαίρεση αποδίδει τα καλύτερα αποτελέσματα και παρουσιάζει ελάχιστες υποτροπές όταν έχει προηγηθεί προσεκτική επιλογή των ασθενών.

2. Οι ασθενείς πρέπει να επιλεγούν με βασικό κριτήριο τη μονόπλευρη σπηλαιώδη νόσο και η χειρουργική επέμβαση πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα την εκρίζωση όλων ή των σημαντικότερων ακτινολογικώς ορατών διηθήσεων της νόσου.

3. Οι ασθενείς θα πρέπει να επιλεγούν για επέμβαση με βάση την καρδιοαναπνευστική εφεδρεία και την ύπαρξη ή όχι επιβαρυντικών καταστάσεων.

4. Θα πρέπει προ της χειρουργικής επεμβάσεως να κορηγηθεί χημειοθεραπεία. Αν δεν σημειωθεί αρνητικοποίηση των πτυέλων μετά από 20 εβδομάδες θεραπείας ή αν μετά 10 εβδομά-



δες θεραπείας δεν μετρηθεί ελάττωση του αριθμού των μικροβίων, τότε η χειρουργική θεραπεία, θα πρέπει να αποτελέσει το επόμενο βήμα.

5. Σε χειρουργηθέντες ασθενείς οι οποίοι δείχνουν ταχεία κλινική, ακτινολογική και βακτηριολογική ανταπόκριση, θα πρέπει να συνεχισθεί για μακρό χρονικό διάστημα η φαρμακευτική αγωγή.

6. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να καθορίζουν τη διάρκεια της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας, για να προληφθεί υποτροπή. Μερικοί πιστεύουν ότι αν δεν υπάρχει υπολειπόμενη ανωμαλία μετά την επέμβαση, 6 μηνών θεραπεία με φάρμακα είναι αρκετή. Άλλοι συνιστούν συνολική διάρκεια θεραπείας 24 μηνών, ασχέτως του είδους της χειρουργικής επεμβάσεως. Συμφωνία υπάρχει στο ότι η αγωγή θα πρέπει να είναι απλή και να λαμβάνεται από το στόμα μεταξύ των χειρουργημένων ασθενών.

7. Για τους ασθενείς με ένα περιγεγραμμένο μονήρη όζο, ο οποίος οφείλεται στο MAIS, που θα αποδεικνύεται από το αφαιρεθέν υλικό με καλλιέργεια, δεν συνιστάται η μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή.



## 6. ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΤΙΔΑ

Η μυκοβακτηριδιακή λεμφαδενίτιδα, που οφείλεται στα ΑΜ συναντάται κυρίως σε παιδιά ηλικίας 1-5 ετών (135). Ως νοσολογική οντότητα είναι γνωστή από 40 και πλέον χρόνια, όμως ως αιτία κοκκιωματώδους λεμφαδενίτιδας, τουλάχιστον για τις ΗΠΑ, τον Καναδά και ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες, όπου η φυματίωση είναι σπάνια, ενοχοποιούνται τα ΑΜ σε 10/πλάσιο αριθμό από το ΜΦ (89), (122). Τα ΑΜ που προκαλούν λεμφαδενίτιδα είναι αυτά του συμπλέγματος ΜΑΙS, ενώ το *M. kansasii* και άλλα, περιστασιακά μόνο εμφανίζονται (160).

Γιατί στα παιδιά παρατηρείται σε μεγαλύτερο ποσοστό η λεμφαδενική εντόπιση και στους ενήλικες η πνευμονική, δεν είναι γνωστό. Μια λογική εξήγηση είναι ότι για μεν τους ενήλικες πύλη εισόδου των μικροβίων είναι η αναπνευστική οδός, για δε τα παιδιά η στοματική κοιλότητα (120). Από το στόμα δια των λεμφαγγείων η μόλυνση, μεταδίδεται στους λεμφαδένες της περιοχής (υπαγνάθιους, περιωτιαίους, κατά πρώτο λόγο και υπερκλείδιους κατά δεύτερο). Η μόλυνση αυτή εκδηλώνεται συνήθως με ανώδυνη διόγκωση των λεμφαδένων, χωρίς γενικά συμπτώματα. Αν συμβεί αυτό, σχετικά γρήγορα οι αδένες μαλακώνουν, διανοίγονται, συρριγγοποιούνται και αποστραγγίζονται με έκκριση φλεγμονώδους υλικού ενώ προοδευτικά ινοποιούνται και με το πέρασμα του χρόνου αβεστοποιούνται (89), (156), (157).

Η διάγνωση συνήθως στηρίζεται στην ανεύρεση των παραπάνω κλινικών ευρημάτων. Στη περίπτωση των παιδιών η ειδική φυματινική ευαισθησία μπορεί να είναι πάρα πολύ διευκρινιστική, σε αντίθεση με τους ενήλικες που δεν έχει διαγνωστική αξία. Μια λοιπόν έντονη φυματινική αντίδραση στις PPD-A, PPD-B, PPD-G από ότι στη PPD-S, είναι κάτι που περιμένουμε να συμβεί στη περίπτωση μόλυνσεως με ΜΑΙS (96). Αν πρόκειται για διασταυρούμενη αντίδραση, μη ειδική δηλαδή, είναι δυνατό στην αρχή να είναι μεγάλη, μετά μερικούς μήνες όμως αν επαναληφθεί θα ευρεθεί ότι έχει εξασθενήσει σημαντικά (40), (156).

Άλλος τρόπος διαγνωστικής προσεγγίσεως είναι η βιοψία, αν και τα παθολογοανατομικά ευρήματα είναι δύσκολο να διακριθούν από αυτά της φυματίωσης.

Η θεραπεία εκλογής για την αδενίτιδα από ΑΜ είναι η χειρουργική διάνοιξη και παροχέτευση. Με αυτήν επέρχεται γρήγορα ίαση και αποφεύγονται ρικνώσεις και παραμορφώσεις.

Η χημειοθεραπεία ακόμα και σε περίπτωση μόλυνσεως με *M. kansasii*, δεν προσφέρει σημαντικά αποτελέσματα, επειδή συνήθως αρκεί μόνο η χειρουργική θεραπεία.



## 7. ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΣΕ ΆΛΛΑ ΟΡΓΑΝΑ

### 1. Δέρμα και υποδόριος ιστός - άλλα όργανα

Οι εντοπίσεις λοιμώξεων που οφείλονται στα ΑΜ εκτός από τους πνεύμονες και τους λεμφαδένες είναι πολύ σπάνιες. Είναι όμως δυνατό να συμβεί εντόπιση από ΑΜ και ειδικά από *M. ulcerans* και *M. marinum* στο δέρμα και τον υποδόριο ιστό (9), (23), (68), (71).

Το *M. kansasii* ενοχοποιείται για λοιμώξεις στα εξής όργανα: α. οστά β. αρθρώσεις γ. θήκες τενόντων δ. νεφρούς ε. μήνιγγες στ. κεκροειδείς μορφές. Για τις κεκροειδείς μορφές καθώς και για την μηνιγγική εντόπιση, σοβαρό ρόλο παίζει ο ίδιος ο ξενιστής με την κατάσταση του ανοσολογικού συστήματός του. Τα κλινικά και τα εργαστηριακά ευρήματα από τις λοιμώξεις με ΑΜ είναι δύσκολο να διακριθούν από αυτά της φυματώσεως. Ένα χρήσιμο θεραπευτικό σχήμα είναι ο συνδυασμός αντιφυματικών φαρμάκων, που περιλαμβάνει συνήθως R/F, INH, EMB, ή FZA, το οποίο αποδεικνύεται αποτελεσματικό.

### 2. Προσθετικές βαλβίδες - Μόσχεύματα

Μολύνσεις από μυκοβακτηρίδια ταχείας αναπτύξεως (IV κατηγορία κατά Wolinsky) όπως *M. fortuitum complex*, *M. chelonae*, *M. phlei*, *M. vaccae* κλπ, δεν αναφέρονται συνήθως, επειδή λοιμώξεις από αυτούς τους μικροβιακούς παράγοντες είναι πολύ σπάνιες. Από αρκετά χρόνια έχουν περιγραφεί περιπτώσεις πνευμονικής εντοπίσεως μολύνσεων από τους παραπάνω παράγοντες σε υπερήλικες και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ενώ σπάνια έχουν απομονωθεί σε μολύνσεις οφθαλμών (κερατίτιδα κ.λ.π.) (10), (84), (85).

Περισσότερο γνωστά είναι όμως αυτά τα μυκοβακτηρίδια σε ορισμένους κλάδους της χειρουργικής. Συγκεκριμένα στο χώρο της καρδιοχειρουργικής έχει αναφερθεί μια σειρά σοβαρών μολύνσεων πάνω σε τραύματα στερνικής τομής (123), (149). Σε εγχειρήσεις μερικής αντικαταστάσεως βαλβίδων της καρδιάς με βαλβίδες προερχόμενες από χοίρους, έχουν συμβεί μολύνσεις από *M. chelonae* και 2 από μια μελέτη 24 ασθενών, ανέπτυξαν σοβαρές λοιμώξεις, όπως περικαρδίτιδα, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας κ.λ.π. (5), (83), (86), (116).

Το *M. fortuitum complex* το οποίο περιλαμβάνει και το *M. chelonae* εμφανίζει αντοχή στην αντιφυματική αγωγή και ευαισθησία κατά το πλείστον στην ερυθρομυκίνη. Οι μικροοργανισμοί αυτοί έχουν απομονωθεί από προσθετικές βαλβίδες 3 ασθενών και αναφέρονται σε μια μελέτη (104).

Παρόμοια προβλήματα παρουσιάζουν οι προσθετικοί μαστοί. Από 21 μολύνσεις σε γυναίκες που είχαν κάνει επέμβαση προσθετικού μαστού, απομονώθηκαν *M. fortuitum* και *M. chelonae*, με συνέπεια την δημιουργία σοβαρών προβλημάτων που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με χειρουργική επέμβαση (51).

Επίσης έχει παρατηρηθεί διασπορά μολύνσεων με *M. chelonae* σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρών. Από τις 5 περιπτώσεις θεωρήθηκε υπεύθυνο αποκλειστικά το μόσχευμα στις δύο (47), (55).

Το *M. fortuitum* λοιπόν, πιστεύεται ότι στο μέλλον είναι



δυνατόν να δημιουργήσει σημαντικά προβλήματα και η άποψη αυτή εξετάζεται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον (67).

Η χρήση της αντιφυματικής θεραπείας για τους δύο αυτών τύπους μυκοβακτηριδίων ταχείας αναπτύξεως (*M. fortuitum*, *M. chelonae*) δεν δίνει καλά αποτελέσματα. Όμως θα πρέπει να γίνει διάκριση (ταυτοποίηση) μεταξύ των δύο αυτών παραγόντων γιατί υπάρχουν φάρμακα που *in vitro* τουλάχιστον δίνουν καλύτερα αποτελέσματα για το *M. fortuitum*. Πρόκειται για φαρμακευτικούς παράγοντες εκτός των αντιφυματικών, όπως:

- α. αμινογλυκοσίδες (αμικασίνη κ.λ.π.)
- β. τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη κ.λ.π.)
- γ. κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη)
- δ. σουλφοναμίδες
- ε. μακρολίδια (ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, ροξυερομυκίνη κ.λ.π.)
- στ. κινολόνες (οιπροφλοξασίνη, σφλοξασίνη κ.λ.π.)
- ζ. β-λακτάμες (κεφοξιδίνη, αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ κ.λ.π.)

Οι παραπάνω παράγοντες έχουν δείξει, ότι δίνουν πολύ κακά αποτελέσματα σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε εντοπίσεις στους αφθαλμούς που τα αποτελέσματα είναι ευκολότερα να φανούν (28), (140) αλλά και σε άλλες εντοπίσεις. Τα *M. fortuitum*, *M. chelonae* και *M. simiae* *in vitro* τουλάχιστον, έχουν δείξει μεγάλη αντοχή στα αντιφυματικά φάρμακα (148). Το *M. chelonae* αλλά και το *M. avium* ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη χορήγηση μακρολιδίων (τα ευαίσθητα στη ερυθρομυκίνη), αμινογλυκοσιδών και β-λακταμών, κυρίως στη διάσπαρτη νόσο. Τέλος τα μυκοβακτηρίδια *M. xenopi* και *M. szulgai*, είναι περισσότερο ευαίσθητα *in vitro* στα αντιφυματικά φάρμακα από τα προαναφερθέντα. Κλινικά οι αντίστοιχες λοιμώξεις που προκαλούνται εμφανίζουν ικανοποιητική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (30), (114), (139).



## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η εξωπνευμονική νόσος που οφείλεται στα ΑΜ παρουσιάζει ένα αριθμό από ευρήματα που ποικίλουν, από τη καλοήγη αυτοϊόμενη τραχηλική αδενίτιδα στα παιδιά, μέχρι την εξαντλητική διάσπαρτη νόσο σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Μεταξύ αυτών των ακραίων καταστάσεων, βρίσκονται μια ποικιλία από ενδιάμεσες παθήσεις, που περιλαμβάνει εντοπισμένες διηθήσεις μαλακών μορίων, με περιοχική οστεομυελίτιδα ή αερίτιδα, καθώς και πολυεστιακή οστεομυελίτιδα.

Η αντιμετώπιση των ασθενών με αυτές τις διαφορετικές εκδηλώσεις, λογικά ποικίλουν ανάλογα με το τύπο της νόσου.

1. Για εντοπισμένη λεμφαδενίτιδα στα παιδιά, φαίνεται ότι η χειρουργική διάνοιξη και παρακολούθηση χωρίς χημειοθεραπεία θα αποτελούσε τη πλέον κατάλληλη αντιμετώπιση, γιατί ακόμη και στη περίπτωση της αδενίτιδος που οφείλεται στο *M. kansasii*, η χημειοθεραπεία δεν προσφέρει σημαντικά αποτελέσματα.

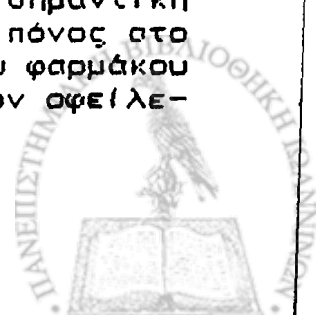
2. Σε άτομα με καλή γενική κατάσταση και εντοπισμένη μόλυνση μαλακών μορίων, αερίτιδα ή οστεομυελίτιδα, ο συνδυασμός τοπικού καθαρισμού και παροχετεύσεως, με τη προσθήκη 3-4 φαρμάκων, φαίνεται γενικά ως η πλέον επιτυχής αντιμετώπιση (5).

3. Για τις καταστάσεις εκείνες με πολυεστιακή ή διάσπαρτη νόσο και καταφανή διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος, απαιτείται μια περισσότερο επιθετική χημειοθεραπεία. Στις περιπτώσεις όπου είναι εφικτό, καλό θα ήταν να γίνεται προσπάθεια προς τη κατεύθυνση της αποκαταστάσεως της ανοσολογικής ικανότητας, στην οποία θα περιλαμβάνεται και η ελάττωση στο ελάχιστο, τυχόν θεραπείας που καταστέλλει τον ανοσολογικό μηχανισμό.

4. Τέλος στο χώρο της διάσπαρτης νόσου, σε ανοσοκατασταλμένα άτομα και καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή, η χρήση δύο νέων παραγόντων, της Clofazimine και της Ansamycin σε συνδυασμούς με άλλα αντιφυματικά φάρμακα δίνει πολύ αισιόδοξα αποτελέσματα.

α. Η Clofazimine είναι ένας αντιλεπρικός παράγοντας που ανήκει στις ριμινο-φαιναζίνες και συνδυάζεται με σημαντική *in vitro* δράση εναντίον του MAIS (53). Είναι μια καλώς απορροφούμενη φαρμακευτική ουσία από το επιθήλιο, το μυελό των οστών και από το δίκτυοσενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ), όπου η συγκέντρωση είναι πολύ υψηλή στους ιστούς και στα κύτταρα. Η δραστηριότητα και η τοξικότητα του φαρμάκου είναι παράλληλες και η τοξικότητα οφείλεται συνήθως στη συσσώρευση του, στους ιστούς του σώματος.

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται η υπέρχρωση του δέρματος, η οποία προοδευτικά βελτιώνεται και τελικά εξαφανίζεται μετά τη πλήρη διακοπή της θεραπείας. Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της Clofazimine είναι ο πόνος στο υπογάστριο, που συνοδεύεται από τη κατακράτηση του φαρμάκου στο ενδιάμεσο επιθήλιο. Το παραπάνω φαινόμενο μάλλον οφείλεται στη συσσώρευση του φαρμάκου.



β. Η Ansamycin (LM 427) αποτελεί τον άλλο νέο φαρμακευτικό παράγοντα που χρησιμοποιείται στη διάσπαρτη νόσο που οφείλεται στο MAIS. Αυτή αποτελεί μια σπιροπιπεδύλ-ριφαμικίνη, η οποία στατιστικά παρουσιάζει μεγαλύτερη in vitro δράση, εναντίον του MAIS από τη ριφαμικίνη.

Η συγκέντρωση της Ansamycin στο αίμα 2 µg/ml, αποδείχθηκε δραστική σε ποσοστό 85% σε μια σειρά περιπτώσεων ασθενών με διάσπαρτη νόσο. Αντίθετα η ριφαμικίνη, αποδείχθηκε δραστική μόνο σε 5% των περιπτώσεων σε συγκεντρώσεις στο αίμα 1 µg/ml που επιτυγχάνεται με τις συνηθισμένες δόσεις χορηγήσεως (159). Η Ansamycin θεωρείται σαν ένα υπό έρευνα ακόμη φάρμακο και κατά τη διάρκεια της ευρείας χρήσεώς της τον τελευταίο καιρό σε περιπτώσεις AIDS που οφείλονταν σε MAIS, δεν έχει εμφανίσει σημαντικά τοξικά φαινόμενα, εκτός από την αύξηση της τιμής των τρανσαμινασών και της προκλήσεως θρομβοκυττοπενίας.

Ο συνδυασμός της χρήσεως Ansamycin και Clofazimine, έχει δείξει με σαφήνεια μια μέγιστη δράση, εναντίον της διάσπαρτης νόσου απο MAIS. Η παραπάνω δράση υπερέχει από τη χρήση των αντιφυματικών φαρμάκων μόνων, αλλά και από τον συνδυασμό Ansamycin και αντιφυματικών φαρμάκων.





## 9. ΑΤΥΠΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ ΚΑΙ AIDS

Μέχρι να προκύψει το πρόβλημα του AIDS, η διάσπαρτη νόσος που οφείλεται στο σύμπλεγμα MAIS, ήταν πολύ σπάνια (103), (109) και αφορούσε ανοσοκατασταλαμμένα άτομα.

Με την έκρηξη της επιδημίας του AIDS στις ΗΠΑ, μολύνσεις από ΜΦ αλλά κυρίως από το MAIS, αποτελούν κοινές μορφές νόσου μεταξύ των θυμάτων του ιού του HIV (Human Immunodeficiency Virus).

### 9.1 Επιδημιολογία

Οι πρώτες ανακοινώσεις διάσπαρτης νόσου από MAIS σε ομοφυλόφιλους άνδρες και χρήστες τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως αναφέρθηκαν το 1982 (45), (150), (167). Εκτοτε το MAIS έχει αποδειχθεί ότι είναι μια από τις πιο συχνές αιτίες ευκαιριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με AIDS και έχει απομονωθεί από άτομα όλων των ομάδων υψηλού κινδύνου για AIDS.

Ασθενείς με AIDS παρουσίασαν νόσο οφειλόμενη στο MAIS σε ποσοστό 17-28% (101), (102). Τα νεκροτομικά ευρήματα ανέβασαν το ποσοστό σε 50-56%.

Η πιθανή πηγή μόλυνσης, ο τρόπος μεταδόσεως, η παθογένεια και η λοιμογόνος δύναμη των AM, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην απόφαση της θεραπείας.

Μεγάλος αριθμός μυκοβακτηριδίων είναι δυνατόν να ανευρίσκεται στα κόπρανα ενοχοποιώντας το γαστρεντερικό σύστημα, ως πύλη εισόδου μόλυνσης του MAIS (29), (77).

### 9.2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Συμπτώματα τα οποία αποδίδονται στη μόλυνση με *M. avium* είναι πολυάριθμα και μη ειδικά. Λόγω του ότι αυτοί οι ασθενείς με διάσπαρτη νόσο είναι εξασθενημένοι, τα συμπτώματα αυτά μπορεί να συγχέονται με εκδηλώσεις άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων. Ως κυριότερα συμπτώματα αναφέρονται τα εξής:

1. εμμένων ή διαλείπων πυρετός
2. απώλεια βάρους και καχεξία που παρατηρούνται για μήνες (56)
3. συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα
  - α. πόνος στο υπογάστριο
  - β. εμμένουσα διάρροια
  - γ. σύνδρομο δυσαπορροφήσεως (μιμούμενο τη νόσο Whipple, όπου όμως ανευρίσκονται AM) (22)
4. συμπτώματα από το αναπνευστικό προέχουν στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου με MAIS, σε θύματα του AIDS (108). Πολλές φορές οι βρογχικές εκκρίσεις αποτελούν το πρώτο στοιχείο απομονώσεως του MAIS.
5. γενικά συμπτώματα
  - α. πυρετός
  - β. καχεξία
  - γ. γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
  - δ. ηπατοσπληνομεγαλία



- ε. αναιμία ορεόχρωμη ή νορμοκυτταρική (97)
- 6. διήθηση που διαπιστώνεται στη βιοψία μεσεντερίων λεμφαδένων (7)
- 7. ψευδώς αρνητική δερματική δοκιμασία PPD-S (σύνηθες εύρημα) (112)

Η πρόγνωση είναι πενιχρή και οι επιζώντες, από λοίμωξη με AM και AIDS είναι λιγότεροι από 10%. Οι ασθενείς που πέθαναν με διάσπαρτη νόσο από MAIS συχνά είχαν και άλλη ευκαιριακή λοίμωξη (150).

### 9.3 Διάγνωση νόσου AM σε άτομα με AIDS

Το σύμπλεγμα *M. avium* έχει απομονωθεί από διαφόρους ιστούς σε ασθενείς με AIDS όπως: μυελός των οστών, ήπαρ, σπλήνας, λεμφαδένες, πνεύμονες, γαστρεντερικό σύστημα. Η διάγνωση μπορεί να γίνει με καλλιέργειες αίματος, ούρων, κοπράνων (29), (75), (101), (130), (150), από την αναπνευστική οδό (πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις, υλικό διαβρογχικής βιοψίας, BAL) και βιοψία/καλλιέργεια λεμφαδένων (132).

### 9.4 Θεραπεία νόσου από AM και AIDS

Δεν υπάρχει καμιά θεραπεία μέχρι σήμερα για ασθενείς με διάσπαρτη νόσο από *M. avium* και AIDS, που να ελαττώνει τον αριθμό των βακτηριδίων στο αίμα ή πολύ περισσότερο να επιδρά στην επιβίωση, σε αντίθεση με τη πολύ ευνοϊκή ανταπόκριση της αντιφυματικής αγωγής σε νόσο από ΜΦ και AIDS.

Θεραπευτικοί παράγοντες όπως η Rifabutin (ansamycin LM 427), INH, EMB και η Clofazimine έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεγάλη κλίμακα, αλλά και άλλοι συνδυασμοί οι οποίοι περιλαμβάνουν άλλα αντιφυματικά φάρμακα όπως, R/F, Amicacin, PZA και Cycloserine (10), (150). Με τη χρήση των φαρμάκων αυτών σημειώνεται μόνο περιορισμός της βακτηριαιμίας, προσωρινή βελτίωση και όχι παρατεταμένα καλά αποτελέσματα (150).

Επιδιώκεται επίσης η αναβάθμιση της ανοσολογικής κατάστασης του οργανισμού, με διακοπή τυχόν κορηγούμενης θεραπευτικής αγωγής που προκαλεί καταστολή (κορτικοειδή, φάρμακα αποφυγής απορρίψεως μοσχεύματος κ.λ.π.), καθώς και χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (Immunomodulators) όπως, Ιντερφερόνη-γ, Ιντερλευκίνη-2, TNF (παράγων νεκρώσεως των όγκων), GSF (παράγων διεγείρων τα μεγάλα μονοκύτταρα κύτταρα), ASF (παράγων διεγείρων τα ειδικά αντιγόνα).

Η τοξικότητα των φαρμάκων είναι δύσκολο να ελεχθεί, επειδή οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν συγχρόνως και άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες. Τέλος επειδή ηπατικές και αιματολογικές διαταραχές είναι δυνατό να έχουν ως αιτία τη μυκοβακτηριδιακή νόσο, το AIDS ή άλλα φάρμακα και παθολογικές καταστάσεις, η παρουσία τέτοιων διαταραχών, δεν είναι απόλυτη αντένδειξη για τη χρησιμοποίηση των παραπάνω θεραπευτικών παραγόντων.



## 9.5 Άλλα μυκοβακτηρίδια που συνδέονται με AIDS

Αν και κατ' εξοχήν από τα μυκοβακτηρίδια που απομονώνονται από ασθενείς με AIDS, το *M. avium* και το ΜΦ είναι τα πλέον συνήθη, έχουν απομονωθεί και ορισμένα άλλα, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. asiaticum*, *M. flavescens*, *M. fortuitum*, *M. goodii*, *M. malmoense* (16), (17), (138).

Ορισμένοι από αυτούς τους μικροοργανισμούς (*M. goodii*, *M. flavescens*) έχουν απομονωθεί χωρίς τη μέχρι τώρα εμφάνιση σημαντικών παθολογικών εκδηλώσεων (φορείς). Τα άτομα αυτά θεωρούνται πάσχοντα όταν η απομόνωση των ΑΜ συνοδεύεται από κλινικές εκδηλώσεις.

Συμπερασματικά σε ασθενείς με AIDS, όταν ανευρίσκονται ΑΜ θα πρέπει να θεωρούνται δυνητικά παθογόνα.

Η θεραπεία βασίζεται πάνω στην εμπειρία που υπάρχει σε ασθενείς χωρίς AIDS με νόσο που οφείλεται στο *M. kansasii*. Οι ασθενείς αυτοί αναμένεται να ανταποκριθούν καλύτερα με τα κλασσικά αντιφυματικά φάρμακα, όπως R/F, INH, EMB ή PZA, με προσθήκη S/M για τους πρώτους 3 μήνες. Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να συνεχισθεί 24 μήνες μετά την αρνητικοποίηση της καλλιέργειας.



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας πάνω στο θέμα των Μικροβακτηρίδιων, διαπιστώνεται ότι υπάρχουν αρκετές χαρακτηριστικές διαφορές μεταξύ ΕΟ ΝΑ και των ΑΠ. Οι πιο σημαντικές και ενδιαφέρουσες είναι αυτές που ακολουθούν:

1. Η πάθηση με ΑΠ είναι πολύ συχνή, ενώ από το μεγάλο αριθμό ΑΠ, λιγότερα είναι παθογόνα για τον άνθρωπο.

2. Σε κρισιμότητα δεν αναφέρεται μερκόζωο ΑΠ από άγρια ζώα ή άνθρωπο, κατά όμοιο τουλάχιστον τρόπο, όπως συμβαίνει με το ΚΟ σε συγχρωτισμένα άτομα.

3. Η μετάδοση ΑΠ γίνεται κυρίως με ε. σ. σ. σταγόνες υγρίων, που μεταφέρονται με τον αέρα από τις διακινούμενες και σταματητές των κερών των μεγάλων δεξαμενών της φύσης (θάλασσες, λίμνες, ποταμιά κ.λ.π.).

4. Η κλινική εικόνα των νοσησών με ΑΠ είναι πιο ελαφριά μερικές από τη σύμβαση, αλλά η θεραπευτική αντιμετώπιση τους, αποδεικνύεται πολύ πιο δύσκολη ενόχως ανέφικτη, με τη χρήση των κλασσικών αντιψυσιτικών φαρμάκων.

Υποκαθίζονται οι παραπάνω παρατηρήσεις με τα ελληνικά δεδομένα, ως μισθ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ όπου οι μολύνσεις με ΑΠ ενδεδιαικώς τη χώρα μας είναι:

α. Η χώρα μας με τις γεωμετρικές αυτές της, καθώς και το μεγάλο αριθμό των υψίσων της, ταύζεται κυρίως με τακτικά από θαλάσσια κέρη. Το γεγονός αυτό, καθώς και το σχετικά παρ. κλίμα θα μπορούσαν να ευνοήσουν τη μετάδοση της μόλυνσης από ΑΠ.

β. Το γεγονός ότι δείχνει μολύνσεων από ΑΠ επηρεάζει στην επιλογή βάσει τη διακοσμητική οδία της παρ. τους. Αυτό σημαίνει χώρα μας η επιμοτιμολογία ορισμένων και ορισμένων ορισμένων πρέζαπια. Επίσης κερνάει τη παραδοσιακή οδία του συγχρωτιστικού εμφιάλου με ΒΟΒ, ορισμού μολύνει το άτομο με ΑΠ, όπως ορισμένα είναι προσαρμοσμένα, τουλάχιστον στην ίδια βάση με αυτά που έχουν εμφιαλωθεί με ΒΟΒ (16).



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας πάνω στο θέμα των Μυκοβακτηριδίων, διαπιστώνεται ότι υπάρχουν ορισμένες χαρακτηριστικές διαφορές μεταξύ ΜΦ και των ΑΜ. Οι πιο σημαντικές και ενδιαφέρουσες είναι αυτές που ακολουθούν:

1. Η μόλυνση με ΑΜ είναι πολύ συχνή, αλλά από το μεγάλο αριθμό ΑΜ, ελάχιστα είναι παθογόνα για τον άνθρωπο.

2. Σε καμιά μελέτη δεν αναφέρεται μετάδοση ΑΜ από άνθρωπο σε άνθρωπο, κατά άμεσο τουλάχιστον τρόπο, όπως συμβαίνει με το ΜΦ σε συγχρωτιζόμενα άτομα.

3. Η μετάδοση ΑΜ γίνεται κυρίως με εισπνοή σταγονιδίων, που μεταφέρονται με τον αέρα από τις διακυμάνσεις και αναταράξεις του νερού των μεγάλων δεξαμενών της φύσεως (θάλασσες, λίμνες, ποταμοί κ.λ.π.).

4. Η κλινική εικόνα των νοσησεων με ΑΜ είναι πιο ελαφράς μορφής από τη φυματίωση, αλλά η θεραπευτική αντιμετώπιση τους, αποδεικνύεται πολύ πιο δύσκολη αν όχι ανέφικτη, με τη χρήση των κλασικών αντιφυματικών φαρμάκων.

Συσχετίζοντας τις παραπάνω παρατηρήσεις με τα ελληνικά δεδομένα, θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι μολύνσεις με ΑΜ ενδιαφέρουν τη χώρα μας διότι:

α. Η χώρα μας με τις τεράστιες ακτές της, καθώς και το μεγάλο αριθμό των νησιών της, λούζεται κυριολεκτικά από θαλάσσια νερά. Το γεγονός αυτό καθώς και το σχετικά θερμό κλίμα θα μπορούσαν να ευνοήσουν τη μετάδοση της μόλυνσεως από ΑΜ.

β. Τυχόν υψηλός δείκτης μόλυνσεων από ΑΜ επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη διαγνωστική αξία της Μαντουχ. Αυτό σε μια χώρα που η φυματίωση αποτελεί ακόμη και σήμερα σημαντικό πρόβλημα. Επίσης επηρεάζει τη προφυλακτική αξία του αντιφυματικού εμβολίου ΒCG, αφού μολυσμένα άτομα με ΑΜ θεωρείται ότι είναι προφυλαγμένα, τουλάχιστον στον ίδιο βαθμό με αυτά που έχουν εμβολιαστεί με ΒCG (18).



### 1.1. Σκοπός

Σκοπός της εργασίας ήταν η επιδημιολογική μελέτη των AM, και ειδικότερα η απάντηση στα παρακάτω ερωτήματα:

α. Με ποιά συχνότητα εμφανίζεται η μόλυνση με AM στην Ελλάδα;

β. Ποιά από τα AM απαντάται πιο συχνά στο τόπο μας;

γ. Ποιά είναι η γεωγραφική κατανομή των AM στον Ελλαδικό χώρο;

δ. Σε ποιά βαθμό επηρεάζεται η δερμοαντίδραση Mantoux από αυτά;

### 1.2. Μέθοδοι-Πληθυσμός

Εχοντας υπόψη τα παραπάνω, το Πνευμονολογικό Τμήμα του Τομέα Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων, σε συνεργασία με τις Υγειονομικές Υπηρεσίες των Ενόπλων Δυνάμεων (Στρατός, Ναυτικό, Αεροπορία) προέβει στον έλεγχο 32.026 ατόμων, ανδρών των Ενόπλων Δυνάμεων, από όλα τα μέρη της Ελλάδος ηλικίας 19 έως 21 ετών. Μόνη εξαίρεση αποτέλεσαν όσοι είχαν προηγουμένως εμβολιαστεί με BCG.

Εγινε ταυτόχρονα δερμοαντίδραση Mantoux (0,1 ml PPD-RT 23 2 IU (διεσνείς μονάδες φυματίνης) ισοδύναμη με 5 IU της PPD-S) του Ελληνικού Ινστιτούτου Pasteur και 0,1 ml αντιγόνου από τα AM PPD-Avium, PPD-Battley (M. Intracellulare) PPD-Gause (M. scrofulaceum) και PPD-Y που αντιστοιχεί στο M. kansasii, του Statens Serum Institute Copenhagen.

Κάθε ένα από τα παραπάνω άτομα υποβλήθηκε σε δύο ταυτόχρονες ενδοδερμικές ενέσεις, στα όρια του μέσου και άνω τριτημορίου της καμπτικής επιφάνειας των αντιβραχίων, με το σχηματισμό επάρματος (πομφού) διαμέτρου 0,5-0,6 mm, στο ένα με PPD-RT 23 και στο άλλο με ένα από τα AM που προαναφέρθηκαν.

Σε 508 άτομα έγιναν συγχρόνως και οι 5 παραπάνω δερμοαντιδράσεις.

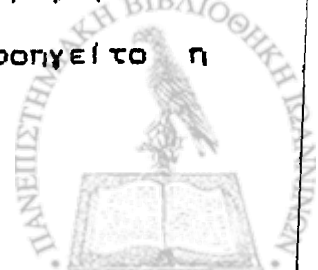
Η ανάγνωση των δερμοαντιδράσεων έγινε μετά από 48-72 ώρες από την διενέργεια των ενέσεων από το γράφοντα, με μέτρηση της εγκάρσιας διαμέτρου ψηλαφητής σκληρίας, όπου αναστήθηκε άνω των 5 mm, με τη βοήθεια υποδεκάμετρου (μέθοδος Sokal).

Θα πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι η διενέργεια των δερμοαντιδράσεων έγινε από ιατρούς, με βάση το εγχειρίδιο "Προτυποποίησης Τεχνικής Φυματινοαντιδράσεως και Εμβολιασμού δια BCG" που έχει εκδόσει το τμήμα αντιφυματικού αγώνα της Γενικής Διευθύνσεως του Υπουργείου Κοινωνικών Υπηρεσιών.

Επίσης τηρήθηκαν οι κανόνες-οδηγίες της American Thoracic Society Committee on Diagnostic Skin Testing και της WHO.

Ο γράφων διενεργούσε υποχρεωτικά το ένα αντιγόνο στο ένα αντιβράχιο, με ταυτόχρονο έλεγχο της διενέργειας στο άλλο αντιβράχιο του ετέρου αντιγόνου, από άλλο ιατρό, για τη lege artis εκτελεσή τους.

Κατά την ανάγνωση των δερμοαντιδράσεων, προηγείτο η



εκτίμηση από ένα τουλάχιστον ιατρό, ενώ η τελική εκτίμηση γινόταν από ιατρό Πνευμονολόγο το γράφοντα, με τον τρόπο που προαναφέρθηκε.

Η ερευνητική αυτή μελέτη διεξήχθη σε δύο φάσεις από τον Ιανουάριο του 1987 μέχρι το Μάρτιο του 1991 οπότε και ολοκληρώθηκε.

### 1.3. Κριτήρια προηγούμενης μόλυνσεως με AM

Η προηγούμενη μόλυνση από ΜΦ (Φ) ή από μη Φυματιώδη Μυκοβακτηρίδια (AM) με βάση τις δερμοαντιδράσεις ορίσθηκε με κριτήριο τη διάμετρο της σκληρίας (Φ) και (AM) όπως στο πίνακα που ακολουθεί. Κλειδί της αξιολογήσεως των διπλών δερμοαντιδράσεων ήταν η θέση, ότι γενικά τα AM είναι πολύ ασθενέστερα αντιγονικά από το ΜΦ (18). Έτσι, όταν η αντίδραση στα AM ήταν μεγαλύτερη από αυτή στη Φ, θεωρείτο ότι είχαμε μόλυνση από AM. Αντίθετα όταν η αντίδραση στη Φ ήταν μεγαλύτερη, θεωρήσαμε ότι είχαμε μόλυνση από Φ, μόνο όταν:

- α. η διαφορά ήταν μεγαλύτερη από 5 mm
- β. η Φ ήταν μεγαλύτερη από 10 mm και η AM μικρότερη από 10 mm
- γ. η Φ ήταν 5-9 mm και η AM μικρότερη από 5 mm.

Όταν οι διαφορές υπέρ της Φ ήσαν μικρότερες, θεωρήσαμε ότι είχε υπάρξει μια από τις δύο ή και οι δύο μόλυνσεις (κατηγορίες 3 και 5).

Ατομα αυτών των περιπτώσεων δεν υπολογίστηκαν ούτε ως AM ούτε ως Φ. Με τα κριτήρια αυτά που χρησιμοποιούνται συνολικά για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, είμαστε βέβαιοι ότι ούτε υπερ- ούτε υπο- εκτιμήσαμε αμιγή μόλυνση από AM. Δεν αποκλείεται να υποεκτιμούμε ελαφρά τη μόλυνση από Φ, επειδή κατατάσσαμε τις περιπτώσεις κατηγορίας 3 και κατηγορίας 5 στις απροσδιόριστες, αν και η αντίδραση στη Φ ήταν μεγαλύτερη από αυτή των AM.

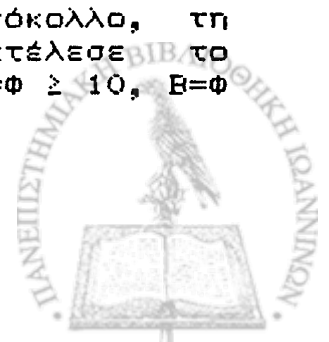
#### Πίνακας 3: Κριτήρια προηγούμενης μόλυνσεως

- A. PPD-RT 23  $\geq$  10: 1.  $\Phi > AM < 10 = \Phi$   
 2.  $\Phi > AM \geq 10$  Διαφορά  $\geq 5\text{mm} = \Phi$   
 3.  $\Phi \geq AM \geq 10$  Διαφορά  $< 5\text{mm} = \Phi$  ή / + AM  
 4.  $\Phi < AM \geq 10 = AM$

- B. PPD-RT 23  $< 10$  : 5.  $\Phi 5-9 \geq AM \geq 5 = \Phi$  ή / + AM  
 6.  $\Phi 5-9 > AM < 5 = \Phi$   
 7.  $\Phi 5-9 < AM = AM$   
 8.  $\Phi < 5 < AM \geq 5 = AM$

- Γ. PPD-RT 23  $< 5$  : 9. AM  $< 5$  όχι μόλυνση.

Όπως φαίνεται από το παραπάνω πίνακα-πρωτόκολλο, τη βάση διαιρέσεως σε τρεις μεγάλες ομάδες αποτελέσεως το κριτήριο διαμέτρου της Mantoux PPD-RT 23 (Φ), A=Φ  $\geq 10$ , B=Φ



$\leq 10$  και  $\Gamma = \Phi \leq 5$ .

Ακολούθως έγινε διαχωρισμός σε 9 συνολικά υποομάδες με βάση τη σχέση  $\Phi$  προς  $AM$  ως εξής:

**ΟΜΑΔΑ:** 1. Θεωρήθηκε μόλυνση με  $M\Phi$ , η περίπτωση αυτή κατά την οποία, η αντίδραση  $\Phi$  ήταν μεγαλύτερη ή ίση με 10 mm και μεγαλύτερη από την αντίδραση  $AM$  που ήταν μικρότερη από 10 mm.

2. Όταν η αντίδραση  $\Phi$  ήταν μεγαλύτερη από αυτή των  $AM$ , η οποία ήταν μεγαλύτερη ή ίση των 10 mm και η διαφορά μεγαλύτερη από 5 mm (το κριτήριο αυτό ελήφθη αυθαίρετα) θεωρήθηκε μόλυνση από  $M\Phi$ .

3. Η περίπτωση κατά την οποία η  $\Phi$  ήταν ίση ή μεγαλύτερη από τα  $AM$ , των οποίων η αντίδραση ήταν επίσης μεγαλύτερη ή ίση με το 10, η διαφορά όμως των αντιδράσεων μικρότερη από 5mm, θεωρήθηκε μόλυνση με  $M\Phi$  ή/και με  $AM$ , δηλαδή πιθανή διπλή μόλυνση, ή άγνωστο από ποιά εκ των δύο ( $AM$  ή  $\Phi$ ).

4. Στη περίπτωση αυτή κατά τη οποία η αντίδραση από  $M\Phi$  ήταν μικρότερη από αυτή των  $AM$  και ίση ή μεγαλύτερη από 10 mm, θεωρήθηκε μόλυνση με  $AM$ .

**ΟΜΑΔΑ:** 5. Η υποομάδα αυτή περιλαμβάνει τη περίπτωση κατά την οποία, η αντίδραση  $\Phi$  κυμαίνεται μεταξύ 5-9 mm και είναι μεγαλύτερη ή ίση με αυτή των  $AM$ , η οποία όμως είναι μεγαλύτερη ή τουλάχιστον ίση με 5mm. Τότε θεωρήθηκε ότι υπάρχει μόλυνση με  $M\Phi$  ή/και με  $AM$  αυχρόνως, δηλαδή πιθανή διπλή μόλυνση, ή μόλυνση άγνωστο με ποιά από τα δύο ( $AM$  ή  $\Phi$ ).

6. Η υποομάδα αυτή περιλαμβάνει τη περίπτωση κατά την οποία, η αντίδραση  $\Phi$  είναι μεταξύ 5-9 mm και είναι μεγαλύτερη από αυτή των  $AM$ , η οποία με τη σειρά της είναι μικρότερη από 5 mm. Αυτή θεωρήθηκε μόλυνση από  $M\Phi$ .

7. Όταν η αντίδραση  $\Phi$  ήταν μεταξύ 5-9 mm και ήταν μικρότερη από αυτή των  $AM$ , η περίπτωση αυτή θεωρήθηκε μόλυνση με  $AM$ .

8. Η περίπτωση κατά την οποία η αντίδραση  $\Phi$  ήταν μικρότερη από 5 mm και αυτή των  $AM$  μεγαλύτερη ή ίση των 5 mm, θεωρήθηκε μόλυνση με  $AM$ .

**ΟΜΑΔΑ:** 9. Τέλος η υποομάδα αυτή αφορά τη περίπτωση εκείνη κατά την οποία και οι δύο αντιδράσεις ήταν μικρότερες από 5 mm, οπότε θεωρήθηκε ότι δεν υπάρχει καμία μόλυνση.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα θεωρήσαμε σαν αμιγή μόλυνση με  $AM$  τις περιπτώσεις 4, 7 και 8, όπου είχαμε αντίδραση σε  $AM$  μεγαλύτερη από την αντίδραση σε  $\Phi$  και μεγαλύτερη από 5 mm. Η έρευνα διεξήχθη σε δύο φάσεις.





#### 1.4 Στατιστική ανάλυση - επεξεργασία

Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων των διπλών δερμοαντιδράσεων (PPD-RT 23 και PPD-AM) χρησιμοποιήθηκαν οι εξής μέθοδοι:

α. Μέθοδος γνωστή ως Z - test, όπου 
$$Z = \frac{\hat{P}_1 - \hat{P}_2}{\sqrt{\hat{P}(1-\hat{P})(1/n_1 + 1/n_2)}}$$

με κατανομή  $N(0,1)$ ,  $\hat{P}_1 = X_1/n_1$ ,  $\hat{P}_2 = X_2/n_2$ ,  $\hat{P} = \frac{X_1 + X_2}{n_1 + n_2}$

Με τη μέθοδο αυτή γίνεται σύγκριση δύο ποσοστών "χωρίς ζεύγη", για δεδομένα που προέρχονται από δύο ανεξάρτητους πληθυσμούς (κάτοικοι ορεινών και πεδινών περιοχών).

β. Μέθοδος γνωστή ως  $\chi^2$  - test, "καλής προσαρμογής".

Η μέθοδος αυτή θεωρείται κατάλληλη στο να ελέγχει κατά πόσο ορισμένα δεδομένα, προέρχονται από κάποια γνωστή κατανομή (σύγκριση ποσοστών μεταξύ τους τα οποία αφορούν κοινό πολυωνυμικό πληθυσμό).

γ. Επίσης για περαιτέρω ειδική ανάλυση απαιτήθηκε η χρήση ενός κατάλληλα διαμορφωμένου Z - test, το οποίο θεωρείται ενδεδειγμένο για τον έλεγχο δύο ποσοστών, όταν τα δεδομένα προέρχονται από (πολυωνυμικό) πληθυσμό (π.χ. υπεροχή M. scrofulaceum συγκρινόμενο με κάθε ένα χωριστά από τα άλλα AM σε μια συγκεκριμένη ομάδα). Όπου:

$$Z = \frac{\hat{P}_1 - \hat{P}_2}{\sqrt{2\hat{P}/n}} \text{ με κατανομή } N(0,1), \quad \hat{P}_1 = X_1/n_1,$$

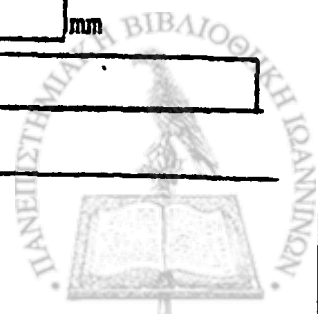
$$\hat{P}_2 = X_2/n_2 \text{ και } \hat{P} = \frac{X_1 + X_2}{2n}$$



ΜΗ ΦΥΜΑΤΙΩΔΗ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ (NTM)

α/α

- 1) ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : \_\_\_\_\_
- 2) ΜΟΝΑΔΑ : \_\_\_\_\_
- 3) ΗΛΙΚΙΑ : \_\_\_\_\_
- 4) ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ : \_\_\_\_\_  
 α) Ορεινό  
 β) Πεδινό  
 γ) Παραθαλάσσι
- 5) ΤΟΠΟΣ ΔΙΑΜΟΝΗΣ : α) Από  Έως   
 β) Από  Έως
- 6) ΔΙΑΜΟΝΗ ΕΚΤΟΣ ΕΛΛΑΔΟΣ : Χώρα-Περιοχή Από  Έως
- 7) ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ : Δημοτικό  Γυμνάσιο  Λύκειο  ΤΕΙ  ΑΕΙ
- 8) ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ : \_\_\_\_\_
- 9) ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ : Τbc: \_\_\_\_\_ Άλλα: \_\_\_\_\_
- 10) ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ: Τbc: \_\_\_\_\_ Άλλα: \_\_\_\_\_
- 11) ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΜΑΝΤΟΥΧ : Ναι  Θετική  Αρνητική  Ημερομ   
 Όχι   
 Δεν θυμάται:
- 12) ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ BCG : Όχι  Ναι  πού  Ημερομ
- 13) ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ : \_\_\_\_\_
- 14) ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ :
- 15) ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ : α) PPD-S (Tuberculin RT-23)  mm  
 β) PPD-A (Avium)  mm  
 γ) PPD-D (Battey-Intracel)  mm  
 δ) PPD-G (Gause-Scrofulae)  mm  
 ε) PPD-Y (Kansasti)  mm
- 16) ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ BCG : Όχι  Ναι  Ημερομηνία



## 2. ΠΡΩΤΗ ΦΑΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

### 2.1. Μέθοδοι-Πληθυσμός

Κατά την πρώτη φάση μελέτης ελέγχθηκαν συνολικά 19.490 άτομα ηλικίας 19-21 ετών, προερχόμενα από όλα τα μέρη της Ελλάδος, με διπλή δερμοαντίδραση 0,1 ml PPD-RT 23 2 TU, ισοδύναμη με 5 TU PPD-S στο ένα αντιβράχιο και 0,1 ml με ένα από τα AM PPD-A, PPD-B, PPD-Y και PPD-G σε αριθμό περίπου 5.000 ατόμων από κάθε είδος AM.

Η τεχνική που εφαρμόστηκε καθώς και οι συνθήκες εργασίας, είναι αυτές που αναπτύχθηκαν στην παράγραφο 1.2.

Ο έλεγχος έγινε με όλα αυτά τα AM προκειμένου να διαπιστωθεί αν κάποιο από αυτά θα μπορούσε να αποτελέσει αντιπροσωπευτικό τύπο για όλα, ώστε η έρευνα να συνεχιστεί μόνο με αυτό. Αναλυτικότερα για κάθε εξεταζόμενο συμπληρώθηκε καρτέλλα (πίνακας 4) με ερωτήσεις σχετικά με τον τόπο γεννήσεως/διαμονής, επάγγελμα, αναμνηστικό Tbc, προηγούμενη Μαντουχ ή BCG και καταχωρήθηκαν τα αποτελέσματα των δερμοαντιδράσεων.

1. Σε 4.742 άτομα της κατηγορίας που προαναφέρθηκε, έγινε χρήση ευαισθησίνης (sensitin) PPD-A (Avium).

2. Σε 4.551 άτομα έγινε PPD-B (Battey) με τη χρησιμοποίηση της ομόλογης sensitin προερχόμενης από *M. intracellulare*.

3. Σε 5.330 άτομα έγινε PPD-Y, με τη χρησιμοποίηση sensitin από *M. kansasii*.

4. Σε 4.867 άτομα έγινε PPD-G (Gause) με τη χρησιμοποίηση sensitin προερχόμενη από *M. scrofulaceum*.

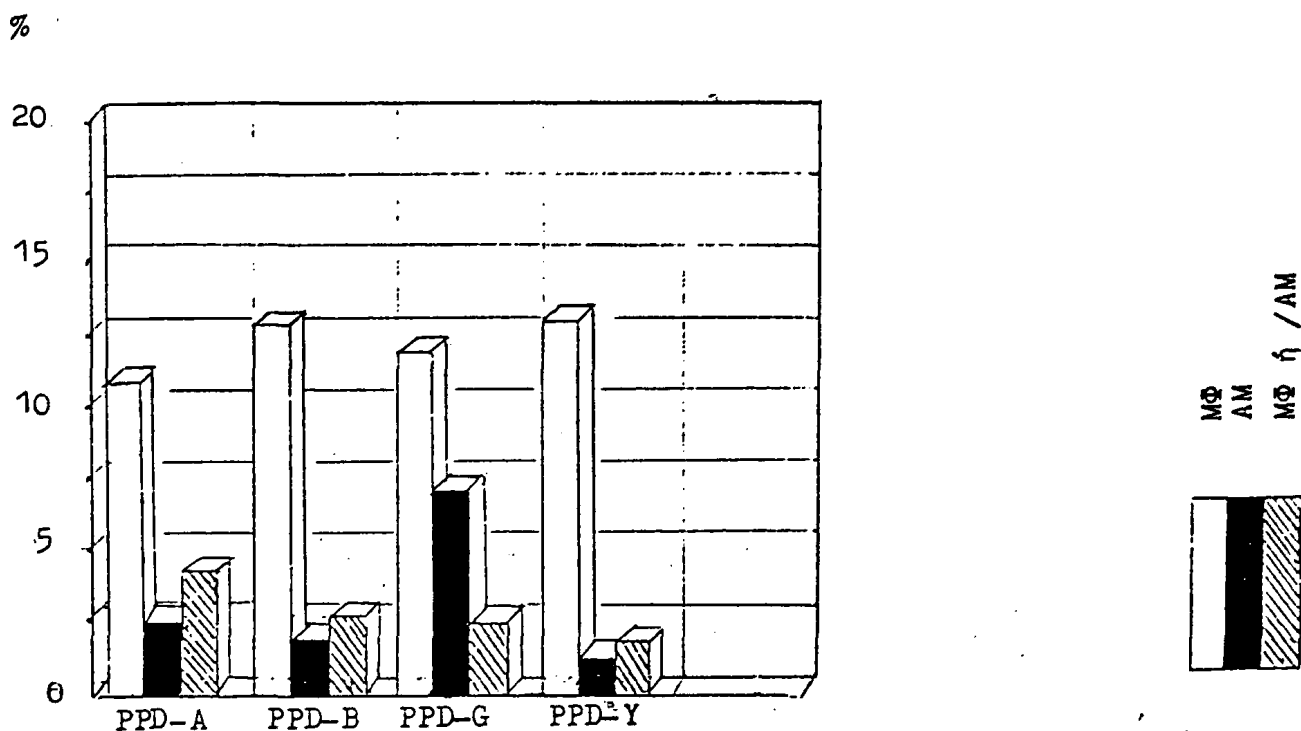
5. Σε 508 άτομα έγιναν ταυτόχρονα PPD-RT 23 και όλα τα παραπάνω αντιγόνα των AM (PPD-A, PPD-B, PPD-Y, PPD-G).

Όπως προαναφέρθηκε, σε όλους έγινε PPD-RT 23, και τα ελεγχθέντα άτομα προήρχοντο από όλα τα μέρη της Ελλάδος.



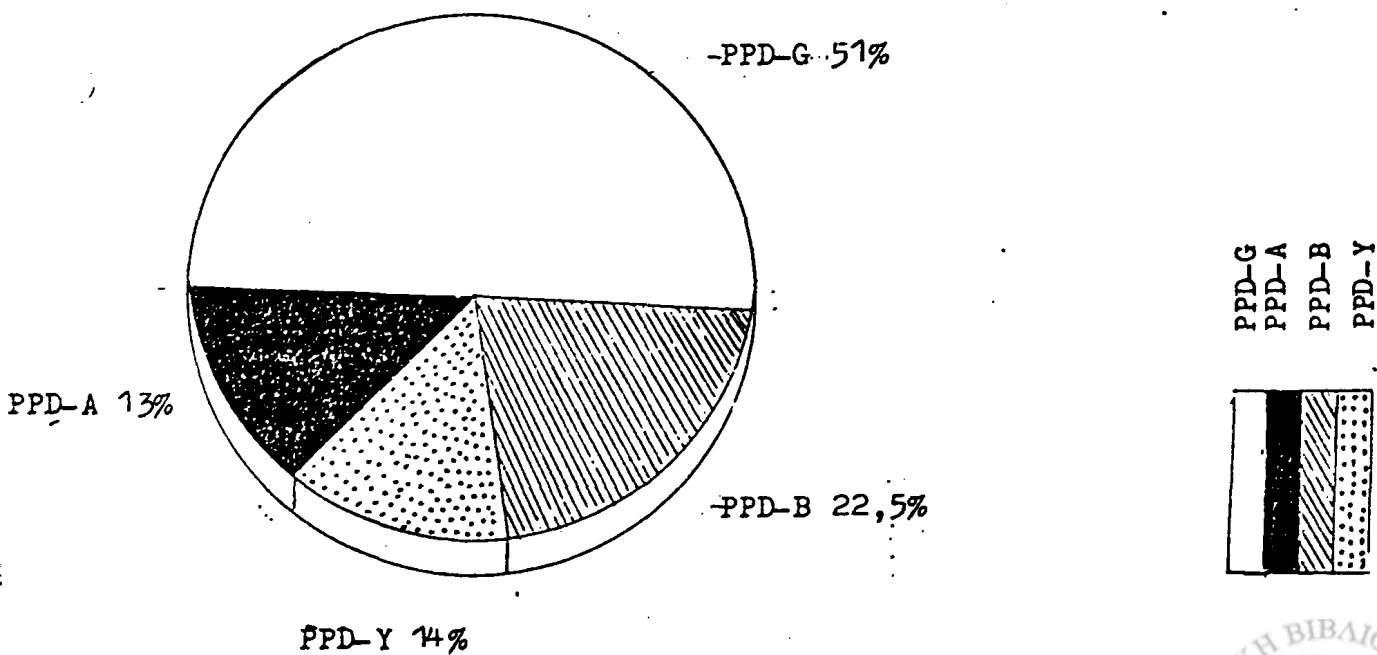
ΕΙΚΟΝΑ 1

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΠΟΣΟΣΤΩΝ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ PPD-RT 23  
ΚΑΙ PPD-AM (A,B,G,Y)



ΕΙΚΟΝΑ 2

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΠΟΥ ΔΕΙΧΝΕΙ ΤΗΝ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ AM ΜΕΤΑ ΑΠΟ  
ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΠΕΝΤΕ (5) ΣΕΝΣΙΤΙΝΩΝ



## 2.2. Αποτελέσματα δερμοαντιδράσεων από PPD-RT 23 και PPD-A

(Αποτελέσματα κατά νομούς στο παράρτημα, αναλυτικά πίνακας 6, σελίδα 92 και σχηματικά εικ. 8, σελ. 95)

Τα συνολικά αποτελέσματα της διενέργειας διπλής δερμοαντιδράσεως (dual skin test) με PPD-RT 23 και PPD-A έχουν ως εξής (εικόνα 1):

1. Από τα 4.742 άτομα που ελέγχθηκαν σε όλη τη χώρα, τα 3.919 ποσοστό 82,6% ουδεμία αντίδραση έδειξαν και στα δύο αντιγόνα που χρησιμοποιήθηκαν (αντίδραση μικρότερη των 5 mm).

2. Με βάση το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε για προηγούμενη μόλυνση, θεωρήθηκε ότι υπήρξε μόλυνση με ΜΦ σε 519 άτομα ποσοστό 10,9%.

3. Σε 121 άτομα ποσοστό 2,5% ( $\hat{P}_2=0.0255$ ) θεωρήθηκε ότι υπήρξε μόλυνση από ΑΜ.

4. Τα 183 άτομα ποσοστό 3,8% θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι είχαν μόλυνση από ΜΦ, από ΑΜ ή και από τα δύο μαζί.

## 2.3. Αποτελέσματα δερμοαντιδράσεων από PPD-RT 23 και PPD-B

(Αποτελέσματα κατά νομούς στο παράρτημα, αναλυτικά πίνακας 7, σελίδα 96 και σχηματικά εικ. 9, σελ. 99)

Τα αποτελέσματα των δερμοαντιδράσεων με PPD-RT 23 και PPD-B (*M. intracellulare*) από 4.551 άτομα που ελέγχθηκαν σε όλη τη χώρα, είναι τα εξής (εικόνα 1):

1. Τα 3.750 άτομα ποσοστό 82,4%, έδειξαν αρνητική αντίδραση και στα δύο αντιγόνα.

2. Τα 589 άτομα ποσοστό 12,9%, θεωρήθηκε ότι είχαν προηγούμενη μόλυνση από ΜΦ.

3. Τα 88 άτομα ποσοστό 1,9% ( $\hat{P}_3=0.01934$ ), θεωρήθηκε ότι είχαν προηγούμενη μόλυνση με ΑΜ.

4. Τέλος 124 άτομα, ποσοστό 2,7% θα μπορούσαν να είχαν μόλυνση από ΜΦ από ΑΜ ή και τα δύο.

## 2.4. Αποτελέσματα δερμοαντιδράσεων από PPD-RT 23 και PPD-Y

(Αποτελέσματα κατά νομούς στο παράρτημα, αναλυτικά πίνακας 8, σελίδα 100 και σχηματικά εικ. 10, σελ. 103)

Τα αποτελέσματα των δερμοαντιδράσεων με PPD-RT 23 και PPD-Y (*M. kansasii*) από τα 5.330 άτομα που ελέγχθηκαν σε όλη τη χώρα είναι τα εξής (εικόνα 1):

1. Τα 4.487 άτομα ποσοστό 84%, έδειξαν αρνητική αντίδραση και στα δύο αντιγόνα.

2. Τα 702 άτομα ποσοστό 13,2%, θεωρήθηκε ότι είχαν προηγούμενη μόλυνση από ΜΦ.

3. Τα 57 άτομα ποσοστό 1,07% ( $\hat{P}_4=0.0107$ ), έδειξαν



ευαισθησία στη PPD-Y (*M. kansasii*).

4. Τα 84 άτομα ποσοστό 1,6% θα μπορούσαν να έχουν μόλυνση από ΜΦ, από ΑΜ ή και τα δύο.

## 2.5. Αποτελέσματα δερμοαντιδράσεων από PPD-RT και PPD-G

(Αποτελέσματα κατά νομούς στο παράρτημα, αναλυτικά πίνακας 9, σελίδα 104 και σχηματικά εικ. 11 σελ 107)

Τα αποτελέσματα των δερμοαντιδράσεων με PPD-RT 23 και PPD-G (*M. scrofulaceum*) από τα 4.847 άτομα που ελέγχθηκαν σε όλη τη χώρα είναι τα ακόλουθα (εικόνα 1):

1. Τα 3.745 άτομα ποσοστό 77%, ουδεμία αντίδραση έδειξαν στα δύο αντιγόνα που χρησιμοποιήθηκαν.

2. Τα 586 άτομα ποσοστό 12%, είχαν αντίδραση δηλωτική προηγούμενης μόλυνσης με ΜΦ.

3. Τα 346 άτομα ποσοστό 7,1% ( $P_1=0.07138$ ), είχαν αντίδραση δηλωτική προηγούμενης μόλυνσης με ΑΜ.

4. Τα 207 άτομα ποσοστό 2,4%, θα μπορούσαν να είχαν μόλυνση με ΜΦ, με ΑΜ ή και τα δύο.

## 2.6. Αποτελέσματα δερμοαντιδράσεων με πέντε (5) σενσιτίβες συγχρόνως

Σε 508 άτομα διενεργήθηκε δερμοαντίδραση με 5 αντιγόνα συγχρόνως, δηλαδή PPD-RT 23, PPD-A, PPD-B, PPD-G και PPD-Y, προκειμένου να ελεγχθεί το φαινόμενο της τυχόν διασταυρούμενης αντιδράσεως (cross reaction) μεταξύ αυτών των σενσιτιβών.

Αναλύοντας τα αποτελέσματα των δοκιμασιών αυτών εδείχθη ότι:

1. Από τα 508 αυτά άτομα τα 94 ποσοστό 18,5% είχαν μία αντίδραση για ΑΜ μεγαλύτερη ή ίση των 5 mm ( $AM \geq 5$ ).

2. Οι 48 από τους 94 με αντίδραση  $AM \geq 5$ mm, δηλαδή ποσοστό 51% ή  $P_1$ , είχαν PPD-G (*M. scrofulaceum*) συγκριτικά μεγαλύτερη. Οι 21 22,5% ή  $P_2$  είχαν PPD-B (*M. intracellulare*) μεγαλύτερη, οι 13 14% ή  $P_3$  είχαν PPD-Y (*M. kansasii*) μεγαλύτερη και οι 12 13% ή  $P_4$  είχαν PPD-A (*A. vium*) μεγαλύτερη (εικ. 2).

3. Από τα 94 άτομα που έδωσαν μία τουλάχιστον δερμοαντίδραση για  $AM \geq 5$  mm, τα 70 (74%) είχαν τέτοια αντίδραση στη PPD-G, τα 38 (40.4%) στη PPD-B, τα 37 (39.4%) στη PPD-Y και τα 24 (25.5%) στη PPD-A.



## 2.7. Συμπεράσματα πρώτης φάσεως μελέτης

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων του ελέγχου 19.490 ατόμων ηλικίας 19-21 ετών, προερχόμενων από όλα τα γεωγραφικά διαμερίσματα της Ελλάδος, που υποβλήθηκαν σε διπλή δερμοαντίδραση με PPD-RT 23 και μια από τις PPD-A, PPD-B, PPD-G, PPD-Y, προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

1. Η εετική δερμοαντίδραση από PPD-G που αντιτρίχει στο *M.scrofulaceum* ήταν η πιο συχνή με ποσοστό 7,1% ( $\hat{P}_1=0.07138$ ). Ακολουθούν το *M.avium* με 2,5% ( $\hat{P}_2=0.0255$ ), το *M.intracellulare* με ποσοστό 1,9% ( $\hat{P}_3=0.01934$ ) και τέλος το *M.kansasii* με ποσοστό 1,07% ( $\hat{P}_4=0.0107$ ) (εικ. 1).

Χρησιμοποιώντας το "διαμορφωμένο" Z - test, τα ποσοστά των PPD (A, B, Y) συγκρινόμενα κάθε ένα χωριστά με το PPD-G, έδωσαν τα εξής αποτελέσματα:

α. PPD-G ν PPD-A, όπου  $\hat{P}_1=0.07138$ ,  $\hat{P}_2=0.0255$ ,  
0.04588  
 $P=0.04865$ , έχουμε  $Z=\frac{0.07138-0.0255}{\sqrt{0.04588}}=10.44$ ,  $P<0.001$ , δηλα-

δή στατιστικά σημαντική διαφορά.

β. PPD-G ν PPD-B, όπου  $\hat{P}_1=0.07138$ ,  $\hat{P}_3=0.01934$ ,  
0.05204  
 $P=0.04618$ , έχουμε  $Z=\frac{0.07138-0.01934}{\sqrt{0.05204}}=12.01$ ,  $P<0.001$ , στα-

τιστικά σημαντική διαφορά.

γ. PPD-G ν PPD-Y, όπου  $\hat{P}_1=0.07138$ ,  $\hat{P}_4=0.0107$ ,  
0.06068  
 $P=0.0396$ , έχουμε  $Z=\frac{0.07138-0.0107}{\sqrt{0.06068}}=15.68$ ,  $P<0.001$ , στα-

τιστικά σημαντική διαφορά.

Δηλαδή το *M.scrofulaceum* βρέθηκε ως το συχνότερο ή τουλάχιστον το αντιγονικά ισχυρότερο AM με μεγάλη στατιστική διαφορά από τα άλλα.

2. Από τα 508 άτομα που υποβλήθηκαν σε δερμοαντίδραση με όλα τα παραπάνω αντιγόνα συγχρόνως (PPD-RT 23 και PPD (A,B,G,Y) έδειξαν μεγαλύτερη αντίδραση στο *M.scrofulaceum*, σε ποσοστό 51%, στο *M.intracellulare* 22%, στο *M.kansasii* 14%, και στο *M.avium* ποσοστό 13% (εικ. 2).

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του  $\chi^2$  - test "καλής προσαρμογής" τα ποσοστά αυτά  $\hat{P}_1, \hat{P}_2, \hat{P}_3, \hat{P}_4$  συγκρινόμενα μεταξύ τους για  $H_0: P_1=P_2=P_3=P_4$  (ως προς το ότι δεν είναι ίσα), προκύπτει  $\chi^2=190.3$ ,  $P<0.001$ , δηλαδή στατιστικά σημαντική διαφορά.

Επίσης με τη χρήση του "διαμορφωμένου" Z - test τα ποσοστά αυτά συγκρινόμενα κάθε ένα χωριστά με το PPD-G έδωσαν:

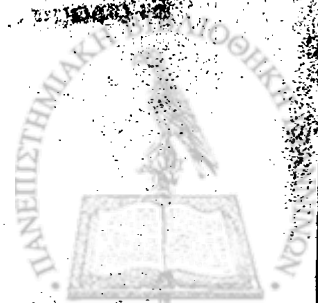
α. PPD-G ν PPD-B :  $Z=7.5$ ,  $P<0.001$  στατιστικά σημαντική διαφορά.

β. PPD-G ν PPD-Y :  $Z=10.36$ ,  $P<0.001$  στατιστικά σημαντική διαφορά

γ. PPD-G ν PPD-A :  $Z=10.72$ ,  $P<0.001$ , στατιστικά σημαντική διαφορά.



Συμπερασματικά τὸ 74% των ατόμων με μία τουλάχιστον θετική δερμοαντίδραση για AM, έδειξε θετική δερμοαντίδραση και στο M.scrofulaceum, μεγαλύτερη ή ίση με 5 mm, έστω και αν κάποιο άλλο από τα AM έδειξε δερμοαντίδραση μεγαλύτερη από αυτό. Δηλαδή το M. scrofulaceum είναι το αντιπροσωπευτικότερο των AM, αφού καλύπτει τα 3/4 περίπου των θετικών δερμοαντιδράσεων.





### 3. ΔΕΥΤΕΡΗ ΦΑΣΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

#### 3.1. Μέθοδοι - πληθυσμός

Μετά την ολοκλήρωση της πρώτης φάσεως μελέτης, που ανέδειξε το *M. scrofulaceum* ως το πλέον κατάλληλο για έλεγχο μολύνσεων με ΑΜ στην Ελλάδα, ακολούθησε η δεύτερη φάση.

Ο στόχος της δεύτερης φάσεως μελέτης ήταν αφενός να διαπιστωθεί ο δείκτης διαμολύνσεως (δ.δ) σε όλη τη χώρα από *M. scrofulaceum* με τον έλεγχο μεγαλύτερου αριθμού ατόμων και αφετέρου να εξετασθεί η κατανομή του δείκτη διαμολύνσεως, ανάλογα με τη γεωγραφική διαμόρφωση της χώρας (ορεινές, πεδινές, παραθαλάσσιες περιοχές). Για την επίτευξη του σκοπού αυτού, έγινε έλεγχος με ταυτόχρονη διενέργεια, κάτω από τις ίδιες συνθήκες και μέθοδο εργασίας όπως και στην πρώτη φάση (παράγραφος 1.2.) με PFD-RT 23 και PFD-G σε 12.556 ακόμη άτομα, προερχόμενα από όλο τον Ελλαδικό χώρο. Τα άτομα αυτά μαζί με τα 4.847 της πρώτης φάσεως στα οποία έγινε PFD-G (συνολικά 17.403) αποτελούν τον πληθυσμό της δεύτερης φάσεως μελέτης.



### 3.2. Αποτελέσματα δεύτερης φάσεως μελέτης

#### 3.2.1. Ο δείκτης διαμολύνσεως από M.scrofulaceum στον Ελλαδικό χώρο

(Παράρτημα, Πίνακας 10, σελίδα 108 και εικ. 12, σελ. 111)

Στον πίνακα αυτόν φαίνεται η κατανομή των δερμοσντιδράσεων με PPD-RT 23 και PPD-6 κατά νομούς και περιφέρειες. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων δερμοσντιδράσεων που διενεργήθηκαν σε 17.403 άτομα, που περιλαμβάνονται στον πίνακα, με βάση όσα αναφέρασαν σαν κριτήρια "προηγούμενης μόλυνσεως", προέκυψαν τα εξής: (εικ. 3)

1. Θεωρήθηκε ότι είχαν μόλυνση με AM 1224 άτομα, ποσοστό 7%.

2. Μόλυνση με ΜΦ θεωρήθηκε ότι είχαν 1523 άτομα, ποσοστό 8,9% .

3. Μόλυνση που θα μπορούσε να αποδοθεί σε ΜΦ αλλά και σε AM, επειδή δεν εντάσσονται σε μία από τις παραπάνω δύο κατηγορίες με τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν, θεωρήθηκε ότι είχαν 648 άτομα, ποσοστό 3,8% .

4. Από τα 17.403 άτομα, τα 1847 ποσοστό 10,61% είχαν PPD-RT 23 μεγαλύτερη ή ίση των 10 mm.

5. Από τα 17.403 άτομα, τα 865 ποσοστό 5% ευρέθηκαν ότι έχουν PPD-RT 23 5-9 mm, δηλαδή παρουσίαζαν Μαντουκ "αμφίβολη".

Από τα άτομα με "αμφίβολη" Μαντουκ θεωρήθηκε (εικ. 4) ότι είχαν μόλυνση:

α. Με AM 375 ποσοστό 43,1% .

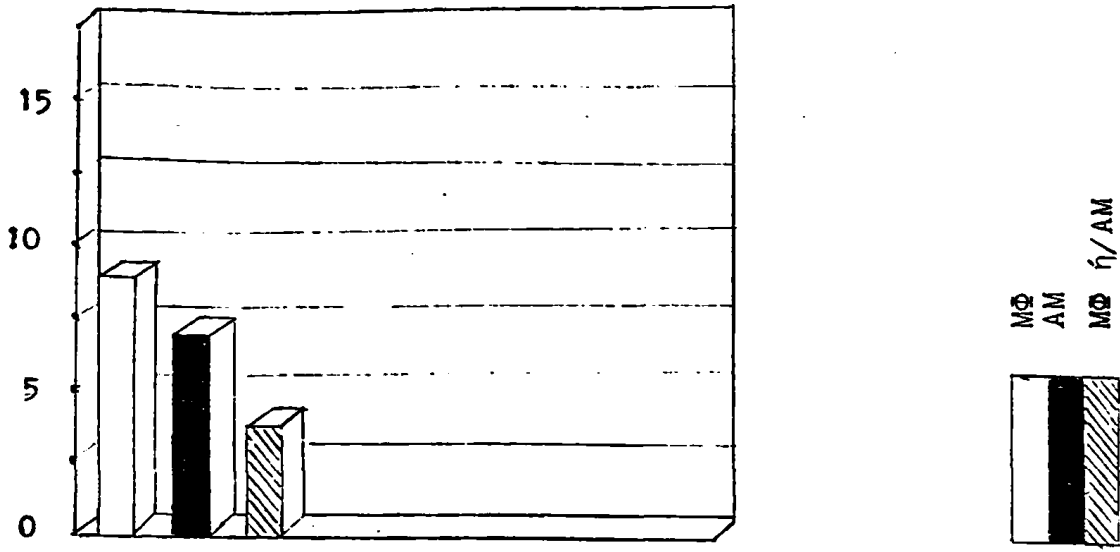
β. Με ΜΦ 194 ποσοστό 22,5% .

γ. Τα 298 ποσοστό 34,4%, θεωρήθηκε ότι είχαν μόλυνση με ΜΦ, με AM ή και τα δύο. Προέκυψε δηλαδή ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων με αμφίβολη Μαντουκ (5-9 mm) που δεν κατορθώθηκε να διευκρινισθεί, αν υπεύθυνα για τη μόλυνση ήσαν τα AM το ΜΦ ή και τα δύο.



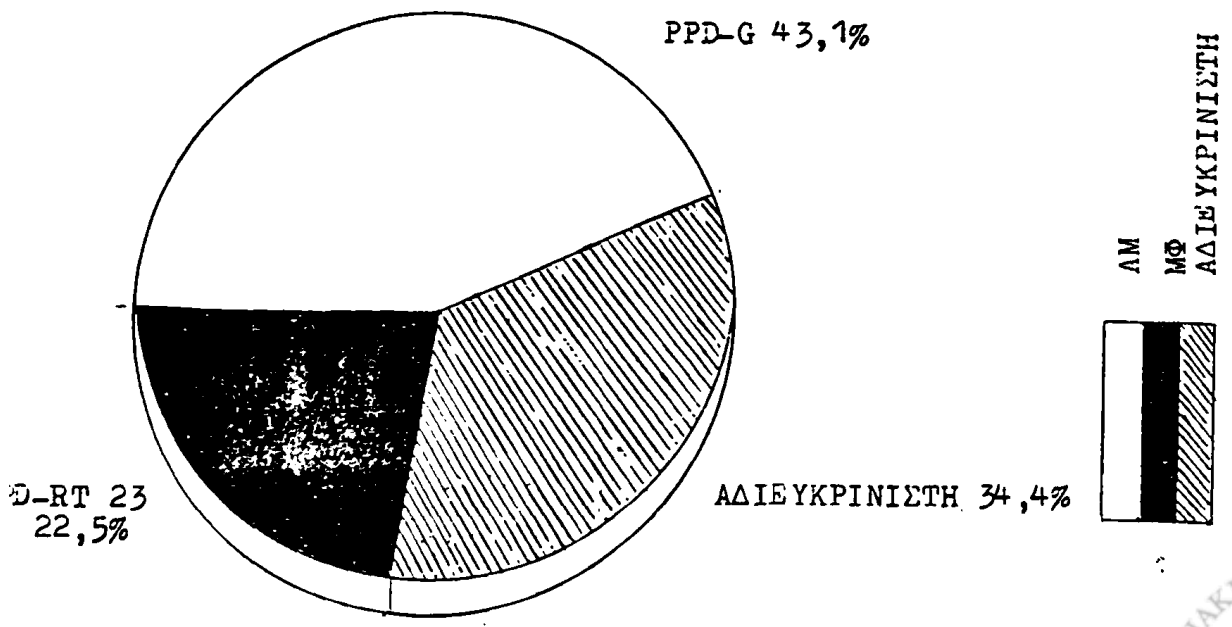
ΕΙΚΟΝΑ : 3

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΠΟΥ ΔΕΙΧΝΕΙ ΤΟ ΔΕΙΚΤΗ ΔΙΑΜΟΛΥΝΣΕΩΣ ΜΦ (PPD-RT 23) ΚΑΙ ΑΜ (PPD-G) ΣΤΟΝ ΕΛΛΑΔΙΚΟ ΧΩΡΟ.



ΕΙΚΟΝΑ : 4

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΠΟΥ ΔΕΙΧΝΕΙ ΤΗΝ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΜΟΛΥΝΣΕΩΝ ΜΕ ΜΦ ΚΑΙ ΑΜ ΣΤΙΣ ΑΜΦΙΒΟΛΕΣ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ PPD-RT 23(5-9 mm)



3.2.2. Ο δείκτης διαμολύνσεως με M.scrofulaceum σε σχέση με τη γεωγραφική διαμόρφωση της χώρας

(Παράρτημα, Πίνακας 11, σελίδα 112 και εικ. 13, σελ. 115)

Για την εξακρίβωση της γεωγραφικής κατανομής της μόλυνσεως με AM στον Ελλαδικό χώρο, από τα 17403 άτομα εξαιρέθηκαν από τη μελέτη τα 8.844 και αξιολογήθηκαν τα 8.507, δηλαδή ο μισός αριθμός περίπου. Εξαιρέθηκαν:

1. Οι κάτοικοι των μεγάλων πόλεων Αθήνας, Θεσσαλονίκης και Πειραιά, επειδή υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να προκληθεί σύγχυση από τη σύνθεση και τη διάφορη προέλευση του πληθυσμού τους.

2. Όσα άτομα είχαν ζήσει σε διαφορετικές περιοχές από τον τόπο γεννήσεώς τους, για αρκετό χρονικό διάστημα.

3. Όσοι από τους εξετασθέντες είχαν γεννηθεί ή είχαν διαμείνει εκτός Ελλάδος για αρκετό χρονικό διάστημα (μετανάστες, σπουδαστές χωρών του εξωτερικού κ.λ.π.).

Η κατανομή των δερμοαντιδράσεων σε σχέση με τη γεωγραφική διαμόρφωση της χώρας κατά περιφέρειες, φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 5 και σχηματικά στην εικόνα 5.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων των δερμοαντιδράσεων των 8.507 ατόμων του παραπάνω πίνακα για το στατιστικό έλεγχο της κατανομής του δ.δ. των AM σε ορεινές, πεδινές και παραθαλάσσιες περιοχές, ή χρήση του Z - test, (παράγραφος 1.4) έδωσε τα εξής αποτελέσματα:

α. Ορεινές περιοχές

Από τα 2.692 άτομα που προερχόντουσαν από ορεινές περιοχές και αξιολογήθηκαν, ήσαν θετικά για μόλυνση με AM τα 110, ποσοστό 4.08% ( $\hat{P}_1=0.0408$ ). Για μόλυνση με ΜΦ τα 214 ποσοστό 7.95% ( $\hat{P}_1=0.0795$ ).

β. Παραθαλάσσιες περιοχές

Από τα 3.389 άτομα, προερχόμενα από παραθαλάσσιες περιοχές (μέχρι 5 χιλιόμετρα περίπου από τις ακτές) τα 239 ποσοστό 7.05% ( $\hat{P}_2=0.0705$ ) ήσαν θετικά για μόλυνση με AM και τα 226 ποσοστό 6.66% ( $\hat{P}_2=0.0666$ ) για ΜΦ.

Η διαφορά των ποσοστών που παρουσιάζει ο δείκτης διαμολύνσεως με AM μεταξύ των ορεινών (110 από τους 2.692 ποσοστό 4.08% ή  $\hat{P}_1=0.0408$ ) και παραθαλάσσιων περιοχών (239 από τους 3.389 ποσοστό 7.05% ή  $\hat{P}_2=0.0705$ ) είναι στατιστικά σημαντική. [ $H_0: P_1=P_2$  v  $H_a: P_1 \neq P_2$ ]  $Z=4.94$ ,  $P<0.001$  ] Η επικράτηση των AM στις παραθαλάσσιες σε γενικές γραμμές φαίνεται διπλάσια σχεδόν από αυτή στις ορεινές περιοχές. Αυτό γίνεται εμφανέστερο στο χάρτη κατανομής των AM στην Ελλάδα (εικ. 6) όπου φαίνεται ότι πρακτικά σ' όλα τα νησιά και τις περισσότερες παραλίες έχουμε το μέγιστο ποσοστό για AM ( $> 8\%$ ).

Ο δείκτης διαμολύνσεως για το ΜΦ μεταξύ ορεινών (214 από 2.692 ποσοστό 7.95% ή  $\hat{P}_1=0.0795$ ) και παραθαλάσσιων



Π Ι Ν Α Κ Α Σ 5

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΦ ΚΑΙ ΑΜ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

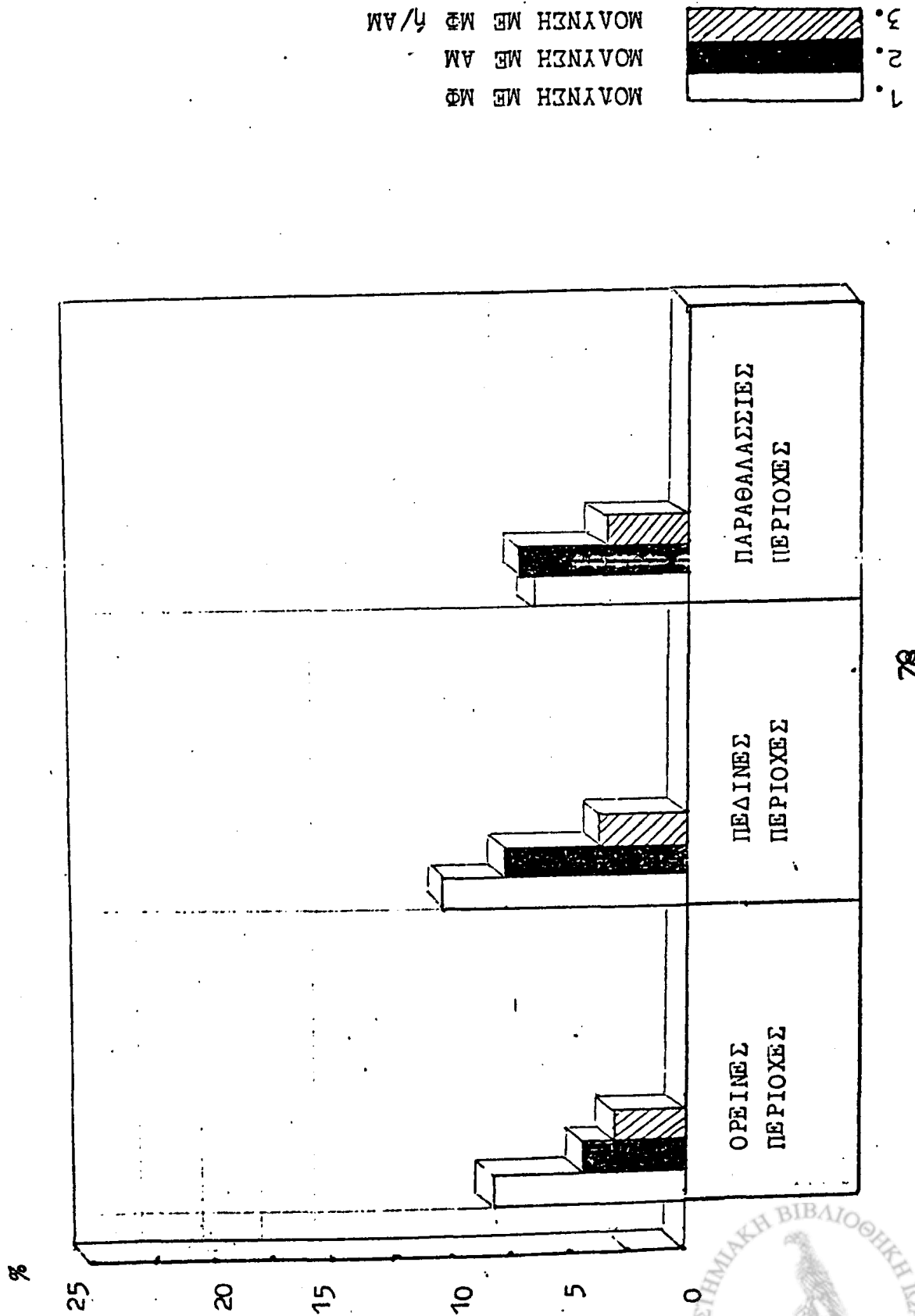
ΕΛΕΓΧΘΗΚΑΝ: 17.403		ΕΞΑΙΡΕΘΗΚΑΝ: 8844		ΑΞΙΟΛΟΓΗΘΗΚΑΝ: 8507		
ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ	ΑΡΗΘΜΙΚΟΙ	ΦΥΣΙΚΟΙ	ΑΤΥΠΑ ΜΥΚ (ΑΜ)	ΦΥΣΙΑΤΙΣΤΗ (ΜΦ)	( ΑΜ ή ΜΦ)	ΣΥΝΟΛΟ
1 ΟΡΕΙΝΗ	2285 Α: 129 Π: 36	407	110 4,08 % Α: 2 Π: 5	214 7,95% Α: 19 Π: 7	82 3,04% Α: 7 Π: 0	2692 Α: 157 Π: 48
2 ΠΕΔΙΝΗ	1878 Α: 41 Π: 296	548	195 8 % Α: 3 Π: 46	256 10,57% Α: 2 Π: 74	97 3,99% Α: 3 Π: 21	2426 Α: 49 Π: 37
3 ΠΑΡΑΘΑΛΑΣΣΙΑ	2807	582	239 7,05 %	226 6,66%	117 3,45%	3389
4 ΣΥΝΟΛΟ	6970 Α: 170 Π: 332	1537	545 6,39%	696 8,18%	296 3,48% Α: 10 Π: 21	8507 Α: 206 Π: 485



Α: ΛΙΜΝΗ  
Π: ΠΟΤΑΜΙ

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ PPD-RT 23 (Φ) ΚΑΙ PPD-G (AM) ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ

ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ



περιοχών (226 από 3.389 ποσοστό 6.66% ή  $\hat{P}_2=0.0666$ ) παρουσιάζει ελάχιστη στατιστική διαφορά υπέρ των ορεινών, διαφορά πολύ πιο μικρή από αυτή των ΑΜ.

[ $(H_0: P_1=P_2$  ν  $H_a: P_1 \neq P_2)$   $Z=1.93$ ,  $P=0.051$ ].

Στον χάρτη κατανομής ΜΦ φαίνεται να υπάρχει διαφορά μεταξύ Βορείου και Νοτίου Ελλάδος (εικ. 7).

#### γ. Πεδινές περιοχές

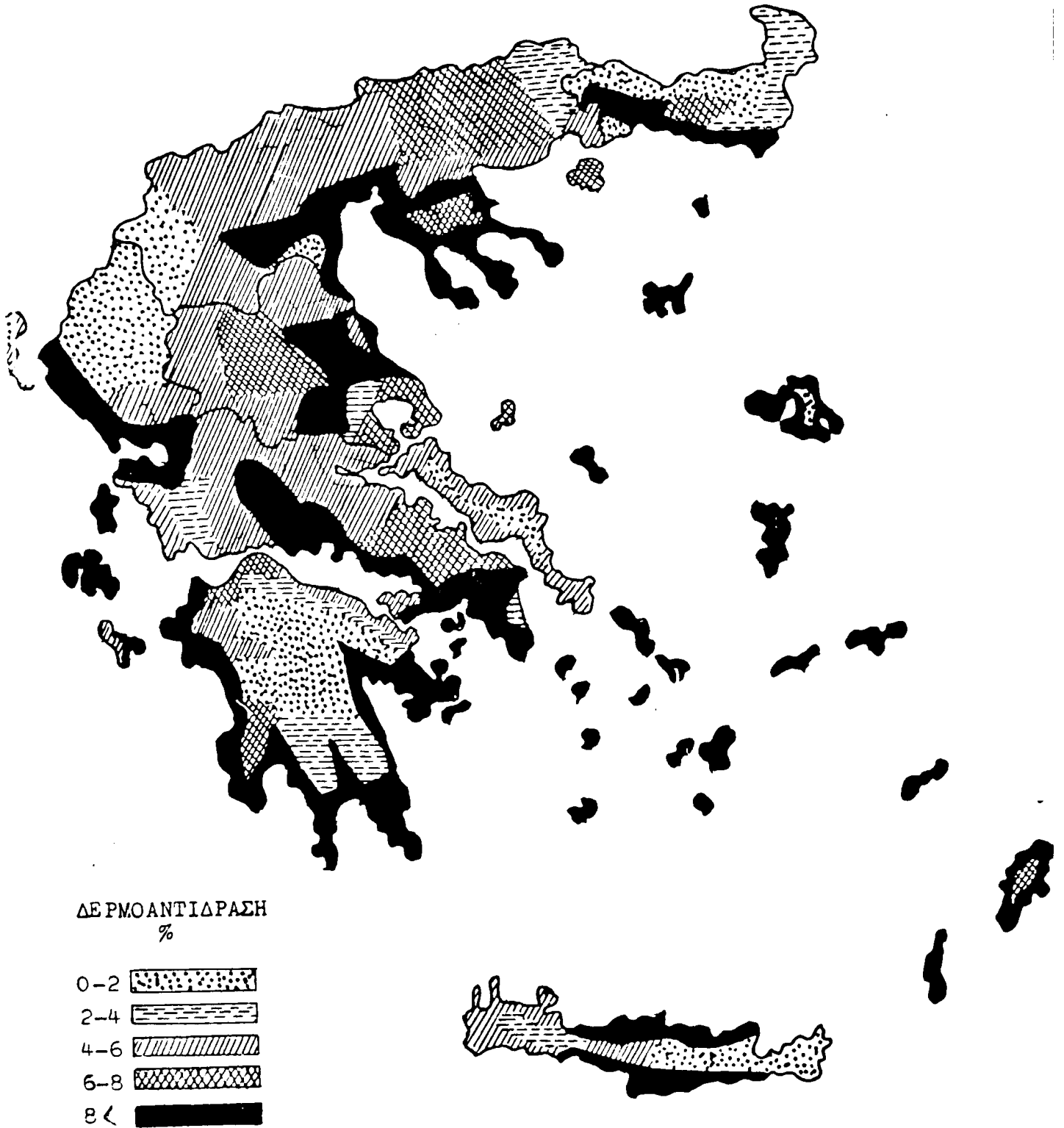
Από τα 2.426 άτομα τα οποία είχαν προέλευση πεδινές περιοχές της χώρας, ήσαν θετικά για μόλυνση με ΑΜ τα 195 ποσοστό 8% ( $\hat{P}_3=0.08$ ). Μόλυνση με ΜΦ παρουσίασαν τα 256 άτομα, ποσοστό 10.57% ( $\hat{P}_3=0.1057$ ).

Παρατηρώντας το χάρτη (εικ. 6) εύκολα διαπιστώνεται ότι τα ποσοστά των ΑΜ παρουσιάζονται αυξημένα στις πεδινές περιοχές από τις οποίες διέρχονται ποταμοί (Αλιάκμονας, Πηνειός, Λουδίας, Αξιάς, Μόρνος κ.λ.π.) ή υπάρχουν λίμνες και έλη (Λαγκαδά, Βόλβη, περιοχή Κομοτηνής κ.λ.π.). Το γεγονός αυτό κάνει δύσκολη την εκτίμηση των πεδινών περιοχών σαν ενιαία μονάδα αφού υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις διάφορες υποομάδες.



ΕΙΚΟΝΑ 6

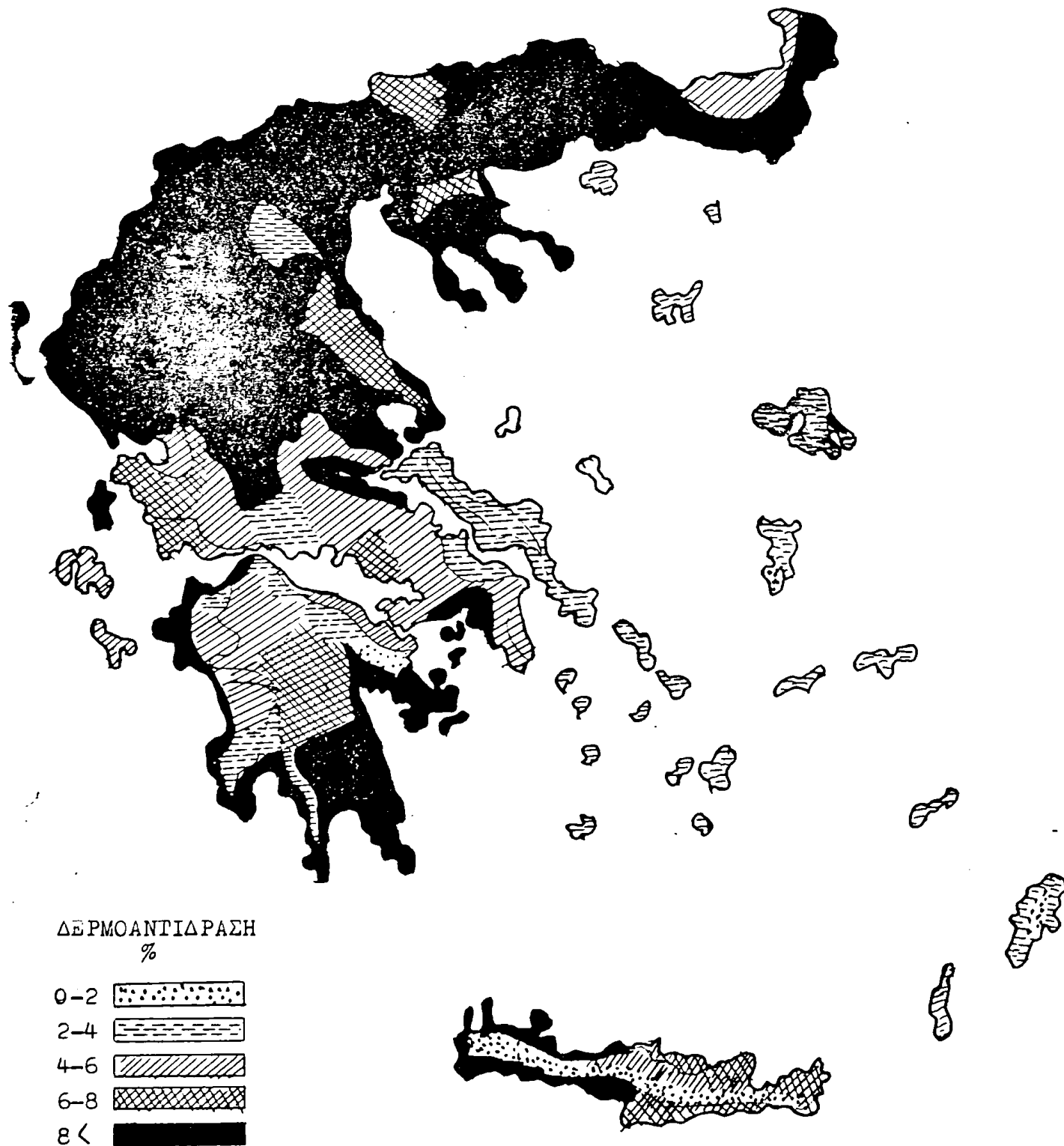
ΧΑΡΤΗΣ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ ΠΟΥ ΔΕΙΧΝΕΙ ΤΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΜΟΛΥΝΣΕΩΣ ΑΠΟ ΑΜ.  
ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ





ΕΙΚΟΝΑ 7

ΧΑΡΤΗΣ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ ΠΟΥ ΔΕΙΧΝΕΙ ΤΑ ΠΟΣΟΣΤΑ ΜΟΛΥΝΣΕΩΣ ΑΠΟ ΜΦ  
ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ



#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως απέδειξαν αρκετές μελέτες η χρήση των διπλών ή πολλαπλών συγκριτικών δερμααντιδράσεων, μπορεί να μη προσφέρει σημαντική βοήθεια στη διάγνωση νόσου από AM, σε συγκεκριμένο άτομο, αποτελεί όμως ένα πολύ ικανοποιητικό μέσο στη καλύτερη εκτίμηση της επιδημιολογίας των μολύνσεων με AM.

Τα μέχρι σήμερα συμπεράσματα από τη χρήση των δερμααντιδράσεων αυτών, ήταν σε πολλά σημεία θετικά, σε αρκετά βοηθητικά και σε ορισμένα καθόλου διευκρινιστικά. Ετσι λοιπόν διαπιστώθηκαν ή πιθανολογήθηκαν τα ακόλουθα:

1. Είναι δυνατόν να διακριθούν οι "ειδικές" από τις "διασταυρούμενες" αντιδράσεις, από το γεγονός ότι οι πρώτες είναι μεγαλύτερης διαμέτρου από τις δεύτερες, όπως κατά κύριο λόγο έδειξαν οι εργασίες των Edwards και Palmer από το 1949 (40). Η ευαισθησία στη φυματίνη, PPD-S (ή PPD-RT 23), που εκδηλώνεται, με μικρού βαθμού αντίδραση (αμφίβολη) δεν υποδηλώνει αποκλειστική μόλυνση του ξενιστή με ΜΦ, διότι είναι δυνατόν να υπάρχει μόλυνση από άλλα μυκοβακτηρίδια (AM) τα οποία δημιουργούν διασταυρούμενη ευαισθησία (cross sensitivity) στη PPD-S.

2. Η ειδική αντίδραση (specific reaction) παρουσιάζει την έκδηλη τάση, να είναι μεγαλύτερης διαμέτρου από τη διασταυρούμενη αντίδραση, τη "μη ειδική" δηλαδή.

3. Υπάρχει ακόμη το πρόβλημα της στενής αντιγονικής συγγένειας μεταξύ των διαφόρων μυκοβακτηριδιακών ομάδων, όπως π.χ. μεταξύ του ΜΦ και του *M. kansasii* (Edwards και Palmer 1958, Ise και συνεργάτες 1964) (74) σε σημείο που είναι πολύ δύσκολο να διαπιστωθεί από που προέρχεται η μόλυνση, αξιολογώντας το μέγεθος της διαμέτρου και χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα ειδικά αντιγόνα.

4. Επίσης δεν πρέπει να αποκλείεται το ενδεχόμενο των πολλαπλών μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων στον άνθρωπο και είναι δυνατόν η έντονα θετική αντίδραση, να οφείλεται σε συγγενικό αλλά ετερόλογο αντιγόνο (Fagan 1969) (50). Ακόμη θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά τη φάση της διενέργειας της δερματικής αντιδράσεως, η κατάσταση του ανοσολογικού μηχανισμού του ξενιστή, δεδομένου ότι με τη πάροδο του χρόνου, η ευαισθησία που προκαλούν οι διάφορες μυκοβακτηριδιακές ομάδες, εξασθενίζει προοδευτικά (Johnston και συν. 1965).

5. Άλλη μια σημαντική παρατήρηση είναι αυτή που προκύπτει από τη μελέτη του Abrahams 1970, ότι η πρώτη μόλυνση από ένα τύπο μυκοβακτηριδίου, ίσως βάζει τη σφραγίδα του αντιγονικού τύπου της αντιδράσεως σε ένα ξενιστή, κατά τέτοιο τρόπο, ώστε και αν ακολουθήσει άλλη μόλυνση με άλλο μυκοβακτηρίδιο, να μη τροποποιήσει τον αντιγονικό τύπο της αρχικής απαντήσεως. Η παραπάνω παρατήρηση έχει και κλινική επιβεβαίωση, όπως αυτή που περιγραφόταν από το Marks 1970, κατά την οποία σε φυματιώδη αδενίτιδα σε παιδί, στην οποία απομονώθηκε ΜΦ, η αντίδραση με PPD-A (*M. avium*) ήταν κατά πολύ εντονότερη από τη PPD-S.



6. Τέλος ο γεωγραφικός παράγοντας θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη για τη διαπίστωση του κατά πόσον οι ασθενώς θετικές αντιδράσεις στη PPD-S (PPD-RT 23), (σες ή μεγαλύτερες των αντιδράσεων για PPD-(AM), παριστούν ειδικές αντιδράσεις στη PPD-S και όχι διασταυρούμενες ή και το αντίθετο.

Εκεί επίσης διαπιστώνεται ότι υπάρχει σαφής διαφορά στις αντιδράσεις που υποδηλώνουν μόλυνση με ΜΦ ή ΑΜ μεταξύ των αστικών περιοχών, όπου επικρατούν οι μολύνσεις με ΜΦ (Edwards (38)) και των περιοχών της υπαίθρου, όπου οι μολύνσεις με ΑΜ είναι πιο συχνές. Θα μπορούσε ακόμη να λεχθεί ότι η συχνότητα των μολύνσεων με ΑΜ, είναι μεγαλύτερη στις τροπικές και εύκρατες χώρες, όπου επικρατεί υγρό και θερμό κλίμα, καθώς επίσης εκεί που υπερέχει το υγρό στοιχείο (θάλασσα, λίμνες, ποταμοί).

Παρόλα αυτά οι Edwards και Palmer (40) πιστεύουν ότι σε περιοχές όπου ενδημεί η μόλυνση με ΜΦ, οι ασθενώς θετικές αντιδράσεις (αμφίβολες) στη PPD-S, θα πρέπει να θεωρούνται ως "ειδικές" στη φυματιώδη μόλυνση, ενώ εκεί όπου υπερέχει η μόλυνση με ΑΜ ότι πρόκειται για διασταυρούμενες αντιδράσεις. Δίδεται δηλαδή έμφαση στους δείκτες διαμολύνσεως που επικρατούν στη δεδομένη περιοχή. Στις ΗΠΑ όπου υπερέχουν οι μολύνσεις με ΑΜ (π.χ. νοτιοανατολικές πολιτείες) οι "αμφίβολες" αντιδράσεις αποδίδονται σε ΑΜ. Εκεί όπου υπερέχουν οι μολύνσεις με ΜΦ οι "αμφίβολες" αντιδράσεις θα πρέπει να αποδίδονται σε αυτό (π.χ. μεγάλα αστικά κέντρα του Βορρά).

Η επιδημιολογία των ΑΜ στην Ελλάδα με βάση όσα αναφέρθηκαν, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Αυτό διότι είναι χώρα που αφενός έχει ακόμη σημαντικό πρόβλημα φυματιώσεως (όπως τα μεγάλα αστικά κέντρα των ΗΠΑ) αφετέρου οι γεωγραφικές - κλιματολογικές της συνθήκες ευνοούν τα ΑΜ (όπως οι Ν.Α πολιτείες των ΗΠΑ).

Από τις μελέτες που έγιναν στον Ελληνικό χώρο με θέμα την επιδημιολογία των ΑΜ αναφέρεται αυτή του Δημακόπουλου το 1970 (34), κατά την οποία ελέγχθηκαν 3.555 στρατιώτες με PPD-G και διαπιστώθηκε μόλυνση με *M. scrofulaceum* σε 5,8% ενώ το 25% είχαν προηγούμενη μόλυνση με ΜΦ. Αλλά ΑΜ δεν ελέγχθηκαν με την εργασία αυτή.

Δύο εργασίες πάνω στο ίδιο αντικείμενο έχουν διεξαχθεί από τον Ωραιόπουλο (162). Το 1971 ελέγχθηκαν 1.082 νεαρά άτομα από τη Κέρκυρα και από την Ηπειρο με PPD-A, B, C και βρέθηκε μόλυνση σε 5,5%, 11,6% και 1% αντίστοιχα. PPD-G δεν είχε γίνει. Το 1974 έγινε PPD-G σε 294 μαθητές της Κόνιτσας και 27,5% αυτών αντέδρασαν θετικά.

Τα αποτελέσματα του Ωραιόπουλου επειδή αναφέρονται σε ορισμένη περιοχή και όχι σε ολόκληρο τον Ελληνικό χώρο, είναι δύσκολο να συγκριθούν με τα δικά μας.

Σύγκριση μπορεί να γίνει με αυτά του Δημακόπουλου. Κατά αρχήν η επιλογή του να χρησιμοποιήσει PPD-G ήταν σωστή, αφού όπως φαίνεται και από τη δική μας μελέτη, το *M. scrofulaceum* και το πιο συχνό ΑΜ είναι στην Ελλάδα και παρουσιάζει διασταυρούμενη ανοσία με τα άλλα. Το ποσοστό του 5,8% δεν διαφέρει πολύ από το δικό μας 7%. Αντίθετα υπάρχει



σημαντική διαφορά στο δείκτη διαμολύνσεως με ΜΦ από 25% σε 11.4%. Η διαφορά αυτή δείχνει ότι η μόλυνση στην Ελλάδα με ΜΦ υποδιπλασιάστηκε από το 1970 μέχρι σήμερα, ενώ η μόλυνση με ΑΜ όχι μόνο δεν μειώθηκε, αλλά είχε και μικρή αύξηση. Αυτό δεν είναι περίεργο, αν αναλογισθεί κανείς τις διαφορές στο τρόπο μεταδόσεως. Στη φυματίωση όπου η κύρια πηγή μόλυνσεως είναι οι ασθενείς με ενεργό φυματίωση που παραμένει αθεράπευτη, μείωση του αριθμού των ατόμων αυτών, είναι το καλύτερο μέσο και τρόπος για τη μείωση του προβλήματος.

Παρόμοια είναι τα συμπεράσματα από τη μόνη διαχρονική μελέτη ΑΜ στην Ευρώπη των Bleiker και συν. (13) σε παιδιά ηλικίας 7-13 ετών στην Ολλανδία. Στα παιδιά αυτά ο δείκτης διαμολύνσεως με ΑΜ (PPD-G) αυξήθηκε από 7.4% το 1966 σε 9.5% το 1975, 13.3% το 1980 και 12.9% το 1985. Αντίθετα ο αντίστοιχος δείκτης διαμολύνσεως με ΜΦ έπεσε από 13.1% (1966), στο 0.6% (1970), 0.8% (1980) και τελικά 0.5% (1986).

Τα αρχικά συμπεράσματα της έρευνάς μας τα οποία χαρακτηρίσαμε ως πρώτη φάση μελέτης ήσαν τα εξής:

1. Το συχνότερο ή τουλάχιστον αντιγονικά ισχυρότερο από τα ΑΜ ευρέθηκε το *M. scrofulaceum* σε ποσοστό 7,1%.

2. Ο δείκτης διαμολύνσεως ευρέθηκε για το *M. avium* 2,5%, για το *M. intracellulare* 1,9% και για το *M. kansasii* 1,1%.

3. Ο δ.δ. με ΜΦ για την ηλικία 19-21 ετών ευρέθηκε σε ποσοστό περίπου 11,5%.

4. Από τη διενέργεια δερμοαντιδράσεων σε 508 άτομα με τις 5 σενατιίνες συγχρόνως, διαπιστώθηκε ότι το *M. scrofulaceum* δεν ήταν μόνο το μάλλον απαντώμενο από τα ΑΜ με το ποσοστό που προαναφέρθηκε, αλλά έδειξε θετική αντίδραση (PPD-G  $\geq$  5) σε ποσοστό 74,2% και αν ακόμη ένα από τα άλλα ΑΜ έδειχνε μεγαλύτερη αντίδραση.

Μετά τις παραπάνω διαπιστώσεις η έρευνα συνεχίστηκε μόνο με *M. scrofulaceum*, το οποίο φαίνεται το περισσότερο αντιπροσωπευτικό είδος για τη μελέτη των ΑΜ στην Ελλάδα και αναφέρεται ως δεύτερη φάση μελέτης.

Κατά τη φάση αυτή επιβεβαιώνεται με τον μεγάλο αριθμό ατόμων που ελέγχθηκαν (17.403) ότι το ποσοστό του δείκτη διαμολύνσεως με PPD-G ανέρχεται σε 7% και αν συγκριθεί με το ποσοστό του Δημακόπουλου (5,8%) από το 1970 δείχνει μικρή ανοδική πορεία με παράλληλα μεγάλη πτώση του δείκτη διαμολύνσεως με ΜΦ (από 25% σε 11%). Μολονότι η μεθοδολογία των δύο εργασιών (Bleiker - Δημακόπουλου) και η δική μας δεν είναι η ίδια, είναι δυνατόν να εξαχθούν ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα από τη σύγκρισή τους που δίνουν και ομοιότητες/διαφορές ανάμεσα στην κατάσταση στην Ολλανδία και την Ελλάδα. Υπενθυμίζουμε ότι ανάμεσα στις δύο χώρες υπάρχει μεγάλη διαφορά στο πρόβλημα της φυματίωσης, αφού στην Ολλανδία σχεδόν δεν υπάρχει πρόβλημα (145). Αντίθετα από απόψεως συνθηκών που ευνοούν τη μετάδοση ΑΜ υπάρχουν μεγάλες ομοιότητες (παραθαλάσσιες χώρες).

Φαίνεται ότι στην Ολλανδία η μεγάλη μείωση του δείκτη διαμολύνσεως με ΜΦ αναδεικνύει τη μόλυνση με ΑΜ τα οποία δεν



προβλέπεται να μειωθούν, αφού δεν μεταδίδονται από άνθρωπο σε άνθρωπο. Στην Ελλάδα η μείωση αυτή δεν έχει φθάσει στο βαθμό που έχει φθάσει στην Ολλανδία και έτσι δεν έχει αναδειχθεί ακόμη πλήρως η μόλυνση με AM. Η όχι ακόμη μεγάλη μείωση του δείκτη διαμολύνσεως στο ΜΦ έχει φαίνεται συνέπεια στην αξιολόγηση των "αμφίβολων" Μαντουκ (με PFD-RT 23).

Έτσι ενώ στην Ολλανδία όπως και στη Σουηδία (87) δηλαδή χώρες με πολύ μικρό δ.δ. στο ΜΦ οι αμφίβολες Μαντουκ ερμηνεύονται ως μόλυνση με AM. στην Ελλάδα αυτό δεν μπορεί να υποστηριχθεί ακόμα. Αυτό διότι όπως φαίνεται από την εργασία μας, μόνο 43.1% των περιπτώσεων της "αμφίβολης" Μαντουκ οφείλονταν σε μόλυνση με AM. Ένα ποσοστό 22.5% οφείλονται σε ΜΦ και 34% παρέμειναν αδιευκρίνιστοι.

Τέλος, η ιδιόρρυθμη γεωγραφία της Ελλάδος όπου δίπλα στις χιλιάδες χιλιόμετρα θαλάσσιες ακτές, εμφανίζονται τεράστιοι ορεινοί όγκοι, μας έδωσε την ευκαιρία να ενισχύσουμε την επικρατούσα σήμερα θεωρία μεταδόσεως των AM. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, όπως αναφέρθηκε κύρια πηγή AM είναι οι μεγάλοι υδάτινοι όγκοι (θάλασσες, λίμνες, μεγάλοι ποταμοί). Έτσι στην Ελλάδα ο δείκτης διαμολύνσεως με AM είναι πολύ υψηλότερος στις παράλιες από ότι στις ορεινές περιοχές, περίπου διπλάσιος ( $P < 0.001$ ). Είναι θεαματικά υψηλός σε όλα τα νησιά του Αιγαίου, ενώ από τις πεδινές περιοχές είναι υψηλός όπου υπάρχουν λίμνες και μεγάλα ποτάμια (Αλιάκμονας, Αξιός, Πηνειός, Μόρνος - βλέπε χάρτη εικόνας 6). Αντίθετα ο δείκτης με ΜΦ δεν επηρεάζεται από γεωγραφικές συνθήκες (ορεινές / παραθαλάσσιες). Η διαπίστωση αυτή γίνεται για πρώτη φορά στη διεθνή βιβλιογραφία.



## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελικά συμπεράσματα που προκύπτουν από την επιδημιολογική μελέτη των ΑΜ στην Ελλάδα, είναι τα ακόλουθα:

1. Το συχνότερο ή τουλάχιστον αντιγονικά ισχυρότερο από τα ΑΜ είναι *M. scrofulaceum*. Ελεγχος με αυτό αποκαλύπτει τα 3/4 των μολύνσεων με ΑΜ.

2. Ο δείκτης διαμολύνσεως με ΑΜ με βάση το *M. scrofulaceum* στην ηλικία των 19-21 ετών είναι 7%. Αυτό με βάση τα κριτηριά μας για προηγούμενη μόλυνση που πρώτη φορά αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Σύμφωνα με το πρώτο συμπέρασμα ο πραγματικός δείκτης πρέπει να είναι λίγο υψηλότερος.

3. Ο δείκτης διαμολύνσεως με ΜΦ στη παραπάνω ηλικία είναι 8.9%, ενώ Μαντουχ PPD-RT 23 μεγαλύτερη ή ίση των 10 mm είχαν 11.4%. Δηλαδή ένα μικρό ποσοστό που θεωρείται γενικά μόλυνση από ΜΦ μπορεί να οφείλεται στην πραγματικότητα σε μόλυνση με ΑΜ (υποομάδα 4).

4. Το ποσοστό των μολύνσεων που θα μπορούσε να αποδοθεί σε ΜΦ, στα ΑΜ ή και στα δύο, ανέρχεται στο 3.7% (υποομάδες 3 και 5).

5. Συγκρίνοντας τη δική μας με παλαιότερες εργασίες ο δείκτης διαμολύνσεως ΜΦ πέφτει (από 25% σε 11.4%), ενώ ο δείκτης διαμολύνσεως ΑΜ σχεδόν παραμένει ο ίδιος (από 5.8% σε 7%). Αντίθετα σε χώρες με χαμηλό δ.δ. ΜΦ, ο δ.δ. με ΑΜ παρουσιάζεται υψηλός.

6. Οι διπλές δερμοαντιδράσεις δεν βοήθησαν σημαντικά στην αξιολόγηση της Μαντουχ 5 - 9 mm αφού το 34.4% της "αμφίβολης" Μαντουχ παρέμεινε αδιευκρίνιστο.

7. Ο δείκτης διαμολύνσεως του ΜΦ παρουσιάζει ελάχιστα σημαντική στατιστική διαφορά, μεταξύ ορεινών και παραθαλάσσιων περιοχών. Αντίθετα ο δείκτης διαμολύνσεως με ΑΜ μεταξύ των ορεινών και παραθαλάσσιων περιοχών, εμφανίζει στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά ( $P < 0.001$ ), με διπλάσια σχεδόν επικράτηση στις παραθαλάσσιες περιοχές, από αυτή στις ορεινές περιοχές. Επίσης υψηλότερο ποσοστό παρατηρείται σε παραποτάμιες και παραλίμνιες περιοχές ( $P < 0.001$ ).

Η διαπίστωση αυτή ενισχύει τη θέση ότι κύρια πηγή των ΑΜ είναι οι μεγάλες υδάτινες δεξαμενές. Παρόμοια διαπίστωση (συσχέτιση δ.δ. ορεινών και παραθαλάσσιων περιοχών) δεν υπάρχει ως τώρα στη διεθνή βιβλιογραφία.



## 6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα άτυπα (μη φυματιώδη) μυκοβακτηρίδια (AM) ενδιαφέρουν πολλοπλώς την Ελλάδα διότι το κλίμα και η γεωγραφία της Ελλάδας, δημιουργούν άριστες συνθήκες για την αναπτυξή τους και διότι επηρεάζουν την επιδημιολογία (αξία Mantoux FPD) και την πρόληψη (αξία BCG) της φυματιώσεως, που ακόμη και σήμερα είναι πρόβλημα για την Ελλάδα.

Η εργασία αυτή είχε σαν σκοπούς, να εξακριβωθεί πόσο συχνή είναι η μόλυνση με AM, πιο είναι το επικρατέστερο AM, ποιά είναι η γεωγραφική κατανομή της μόλυνσεως και πόσο επηρεάζει η μόλυνση με AM την διαγνωστική αξία της Mantoux στην Ελλάδα.

Η έρευνα έγινε με βάση διπλές δερμοαντιδράσεις (με αντιγόνα της φυματιώσεως και αντίστοιχο AM) σε δύο φάσεις. Στην πρώτη αξιολογήθηκαν 4 AM (*M. avium*, *M. kansasii*, *M. intracellulare* και *M. scrofulaceum*) και σε 19.998 στρατεύσιμους ηλικίας 19-21 ετών διαπιστώθηκε ότι το *M. scrofulaceum* είναι το συχνότερο ή αντιγονικά ισχυρότερο AM, αντιπροσωπευτικό των εν γένει μόλυνσεων με AM στην Ελλάδα.

Κατόπιν αυτών, η έρευνα συνεχίστηκε σε δεύτερη φάση με διπλές δερμοαντιδράσεις (για ΜΦ και *M. scrofulaceum* μόνο) σε συνολικά 17.403 στρατεύσιμους και διεπιστώθηκε:

1. Μόλυνση με AM σε ποσοστό 7.0%, μόλυνση με ΜΦ σε ποσοστό 8.9%, μόλυνση με AM ή/και ΜΦ σε ποσοστό 3.7%. Σε σύγκριση με μελέτες που έγιναν προ 20 ετών διαπιστώνεται υποδιπλασιασμός του δ.δ. ΜΦ και μικρή μόνο αύξηση του δ.δ. AM.

2. Η συχνότητα μόλυνσεως με ΜΦ δεν παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε ορεινές και παραθαλάσσιες περιοχές. Αντίθετα η συχνότητα μόλυνσεως με AM ήταν πολύ συχνότερη στις παραθαλάσσιες περιοχές (7.05% έναντι 4.08% στις ορεινές περιοχές  $P < 0.001$ ). Επίσης βρέθηκε μεγάλη συχνότητα AM σε παραποτάμιες ή παραλίμνιες περιοχές. Το γεγονός αυτό υποστηρίζει την θέση ότι πηγή μόλυνσεως με AM αποτελούν οι μεγάλες υδάτινες δεξαμενές.

3. Οι διπλές δερμοαντιδράσεις δεν βοήθησαν σημαντικά στην διαφορική διάγνωση μεταξύ μόλυνσεων από AM και μόλυνσεων από ΜΦ, αφού ένα ποσοστό 34.4% παρέμεινε αδιευκρίνιστο.



## 7. SUMMARY

Atypical (non tuberculous) mycobacterial infection is of particular importance for Greece because the greek climate and geographic characteristics favor their growth and because their presence affects the epidemiology of tuberculosis interfering with the value of Mantoux skin test and BCG vaccination.

The purpose of this study was to evaluate the incidence of atypical mycobacterial (AM) infection in Greece, to identify the commonest AM, to examine their geographic distribution and finally to identify their impact in the diagnostic value of the Mantoux test.

Using dual skin testing we first evaluated 4 AM (M.avium, M.kansasii, M.intracellulare, and M.scrofulaceum) in 19.998 recruits age 19-21. It was found that M.scrofulaceum was the commonest or antigenically most potent, thus the most representative AM suitable for epidemiologic studies for all AM.

After this we carried dual skin test with only M.tb and M.scrofulaceum antigens (PPD-RT 23 and PPD-G respectively) in 17403 recruits.

Our results showed:

i) previous infection with AM : 7.0%, with m.tb 8.9% and with both or either 3.7%.

ii) the incidence of M.tb infection did not differ significantly between mountainous and seaside areas, while the incidence of AM was much higher at the seaside (7.05% vs 4.08%  $p < 0.001$ ). We also found increased incidence at riverside and lakeside areas.

These findings support the thesis that large water reservoirs are the main source of infection with AM.

iii) Dual skin testing was not particularly helpful in differentiating between M.tb and AM infection since 34.4% remained undetermined.





Β. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελί δα

1. Πίνακας	6	Αποτελέσματα	δερμοαντιδράσεων	<i>M. avium</i>	.....	92
2. Εικόνα	8	Σχηματική απεικόνιση	αποτελεσμάτων	"	.....	95
3. Πίνακας	7	Αποτελέσματα	δερμοαντιδράσεων	<i>M. intracellulare</i>	..	96
4. Εικόνα	9	Σχηματική απεικόνιση	αποτελεσμάτων	"	..	99
5. Πίνακας	8	Αποτελέσματα	δερμοαντιδράσεων	<i>M. kansasii</i>	.....	100
6. Εικόνα	10	Σχηματική απεικόνιση	αποτελεσμάτων	"	.....	103
7. Πίνακας	9	Αποτελέσματα (Α' φάση)	PPD-RT 23 και PPD-G	.....	104	
8. Εικόνα	11	Σχηματική απεικόνιση	"	"	.....	107
9. Πίνακας	10	Συνολικά αποτελέσματα (Β' φάση)	PPD-RT 23 και PPD-G	..	108	
10. Εικόνα	12	Σχηματική απεικόνιση	"	"	"	..111
11. Πίνακας	11	Αποτελέσματα	<i>M. scrofulaceum</i> σε σχέση με τη γεω- γραφική διαμόρφωση της χώρας.	.....	112	
12. Εικόνα	13	Σχηματική απεικόνιση	<i>M. scrofulaceum</i> σε σχέση με τη γεωγραφική διαμόρφωση της χώρας.	.....	115	



Πίνακας 6

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΝΟΜΟΥΣ  
ΜΕ ΡΡD-RT 23 (Φ) ΚΑΙ ΡΡD-AVIUM

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΘΕΤΙΚΟΙ ΡΡD (Φ)	ΘΕΤΙΚΟΙ ΡΡD (Α)	Φ Α / Α
I. ΘΡΑΚΗ	112	76=67.85%	25=22,3%	5=4.5%	6=5.35%
1. Ν.ΕΒΡΟΥ	70	48	14	4	4
2. Ν.ΡΟΔΟΠΗΣ	6	5	1	0	0
3. Ν.ΞΑΝΘΗΣ	36	23	10	1	2
II. ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	1076	862=80%	120=11.2%	35=3.2%	59=5.5%
1. Ν.ΔΡΑΜΑΣ	24	18	5	0	1
2. Ν.ΚΑΒΑΛΑΣ	56	43	7	1	5
3. Ν.ΣΕΡΡΩΝ	92	68	18	3	3
4. Ν.ΚΙΛΚΙΣ	9	6	0	1	2
5. Ν.ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ	757	621	71	23	42
6. Ν.ΧΑΛΚΙΔΙΚΗΣ	18	15	2	0	1
7. Ν.ΠΕΛΛΗΣ	30	26	3	1	0
8. Ν.ΦΛΩΡΙΝΑΣ	9	5	3	1	0
9. Ν.ΚΑΣΤΟΡΙΑΣ	8	5	2	0	1
10. Ν.ΚΟΖΑΝΗΣ	9	7	2	0	0
11. Ν.ΗΜΑΘΕΙΑΣ	14	10	1	1	2
12. Ν.ΓΡΕΒΕΝΩΝ	6	3	1	2	0
13. Ν.ΠΙΕΡΙΑΣ	44	35	5	2	2
III. ΗΠΕΙΡΟΣ	141	103=73%	24=17%	6=4.2%	8=5.7%
1. Ν.ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	61	40	13	3	5
2. Ν.ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	15	13	0	1	1
3. Ν.ΑΡΤΑΣ	37	29	8	0	0
4. Ν.ΠΡΕΒΕΖΑΣ	28	21	3	2	2
IV. ΘΕΣΣΑΛΙΑ	347	262=75.5%	58=16.7%	7=2%	20=5.8%
1. Ν.ΛΑΡΙΣΗΣ	84	60	17	2	5
2. Ν.ΤΡΙΚΑΛΩΝ	54	40	9	3	2
3. Ν.ΚΑΡΔΙΤΣΗΣ	79	57	15	1	6
4. Ν.ΜΑΓΝΗΣΙΑΣ	130	105	17	1	7



## Πίνακας 6 (συνέχεια)

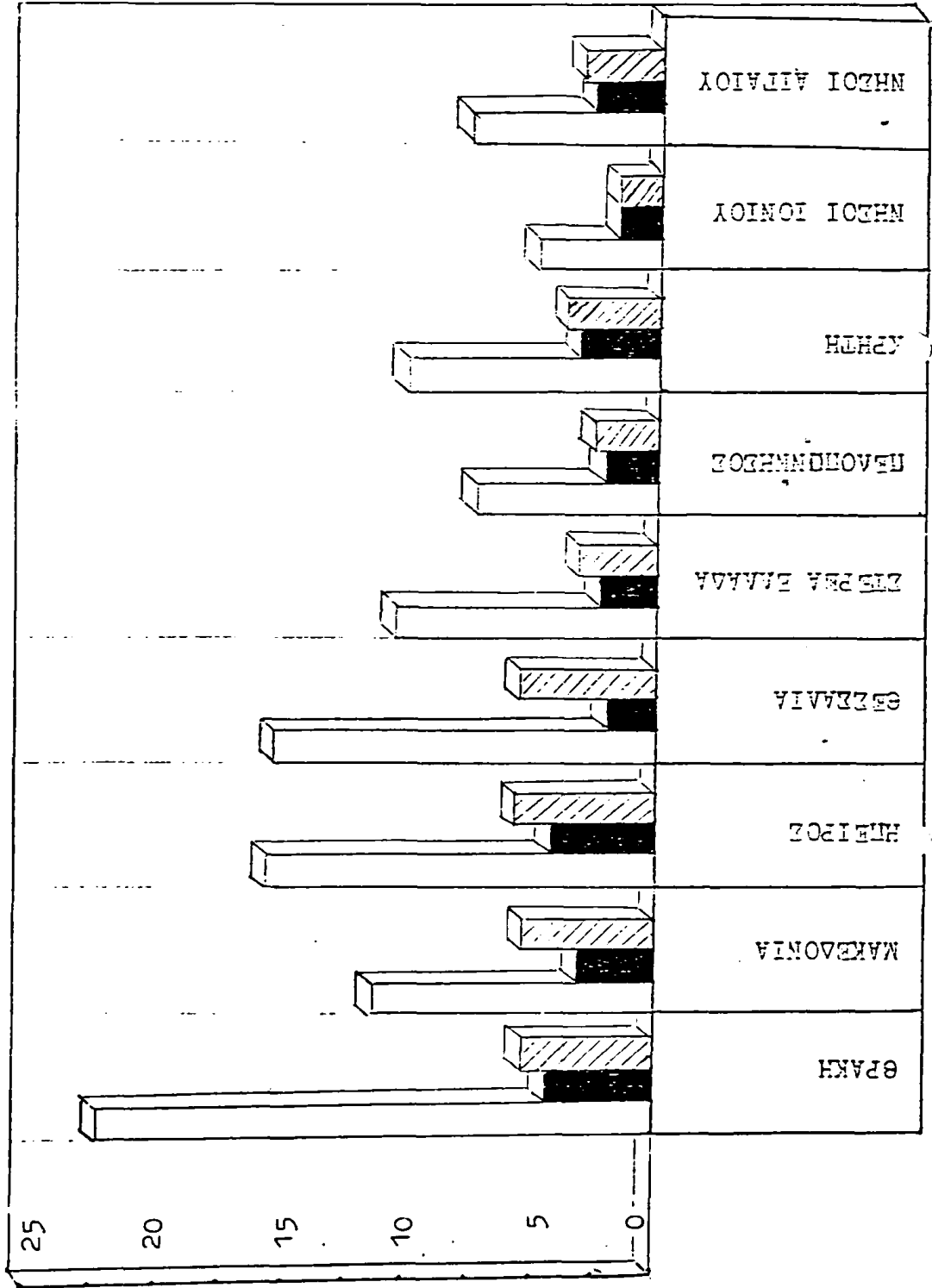
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD (Φ)	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD (Α)	Φ ή / Α
V. ΣΤΕΡΕΑ ΕΛΛΑΔΑ	1974	1661=84.14%	207=10.5%	44=2.2%	62=3.15%
1. Ν.ΑΙΤ/ΝΙΑΣ	433	376	41	5	11
2. Ν.ΕΥΡΥΤΑΝΙΑΣ	18	13	0	1	4
3. Ν.ΦΩΚΙΔΟΣ	19	17	0	1	1
4. Ν.ΦΘΙΩΤΙΔΟΣ	60	49	7	0	4
5. Ν.ΒΟΙΩΤΙΑΣ	54	43	8	1	2
6. Ν.ΕΥΒΟΙΑΣ	119	110	5	2	2
7. Ν.ΑΤΤΙΚΗΣ	806	681	84	20	21
8. Ν.ΠΕΙΡΑΙΩΣ	465	372	62	14	17
VI. ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ	656	580=88.4%	48=7.3%	13=2%	15=2.3%
1. Ν.ΑΧΑΪΑΣ	332	300	22	4	6
2. Ν.ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ	88	80	6	1	1
3. Ν.ΑΡΓΟΛΙΔΟΣ	14	12	1	0	1
4. Ν.ΑΡΚΑΔΙΑΣ	25	17	3	3	2
5. Ν.ΗΛΕΙΑΣ	109	97	9	3	0
6. Ν.ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ	70	59	4	2	5
7. Ν.ΛΑΚΩΝΙΑΣ	18	15	3	0	0
VII. ΚΡΗΤΗ	189	155=82%	21=11.1%	6=3.8%	7=3.7%
1. Ν.ΛΑΣΗΘΙΟΥ	32	26	1	2	3
2. Ν.ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ	61	50	8	2	1
3. Ν.ΡΕΘΥΜΝΗΣ	39	38	1	0	0
4. Ν.ΧΑΝΙΩΝ	57	41	11	2	3
VIII. ΙΟΝΙΟΙ ΝΗΣΟΙ	118	108=91.5%	6=5%	2=1.7%	2=1.7%
1. Ν.ΚΕΡΚΥΡΑΣ	54	50	3	1	0
2. Ν.ΛΕΥΚΑΔΟΣ	35	33	2	0	0
3. Ν.ΚΕΦΑΛΗΝΙΑΣ	19	16	1	1	1
4. Ν.ΖΑΚΥΝΘΟΥ	10	9	0	0	1
IX. ΝΗΣΟΙ ΑΙΓΑΙΟΥ	129	112=86.8%	10=7.75%	3=2.3%	4=3%
1. Ν.ΛΕΣΒΟΥ	34	27	4	1	2
2. Ν.ΧΙΟΥ	29	26	1	2	0
3. Ν.ΣΑΜΟΥ	11	9	2	0	0
4. Ν.ΚΥΚΛΑΔΩΝ	29	28	0	0	1
5. Ν.ΔΩΔΕΚΑΝΗΣΟΥ	26	22	3	0	1
X. ΣΕ ΟΛΗ ΤΗ ΧΩΡΑ	4742	3919	519	121	183
%		82.6%	10.9%	2.55%	3.86%



ΕΙΚΟΝΑ Β

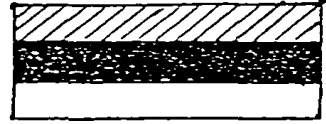
ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ ΡPD-RT 23 ΚΑΙ ΡPD-A (AVIUM)

%



95

ΜΟΛΥΝΣΗ ΜΕ ΜΦ  
ΜΟΛΥΝΣΗ ΜΕ ΑΜ  
ΜΟΛΥΝΣΗ ΜΕ ΜΦ/ΑΜ



Πίνακας 7

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΝΟΜΟΥΣ  
ΜΕ PPD-RT 23 (Φ) ΚΑΙ PPD-BATTEY (M. INTRACELLULARE)

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD (Φ)	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD (B)	Φ ή / B
I. ΒΡΑΧΗ	102	81=79.5%	17=16.6%	2=2%	2=2%
1. Ν. ΕΒΡΟΥ	31	27	4	0	0
2. Ν. ΡΟΔΩΠΗΣ	40	30	8	0	2
3. Ν. ΞΑΝΘΗΣ	31	24	5	2	0
II. ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	742	572=77%	129=17.45%	15=2%	26=3.5%
1. Ν. ΔΡΑΜΑΣ	22	14	6	1	1
2. Ν. ΚΑΒΑΛΑΣ	62	40	20	0	2
3. Ν. ΣΕΡΡΩΝ	37	27	7	0	3
4. Ν. ΚΙΛΚΙΣ	24	20	3	1	0
5. Ν. ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ	301	244	40	5	12
6. Ν. ΧΑΛ/ΔΙΚΗΣ	51	44	7	0	0
7. Ν. ΠΕΛΛΗΣ	76	59	13	2	2
8. Ν. ΦΛΩΡΙΝΗΣ	12	8	4	0	0
9. Ν. ΚΑΣΤΟΡΙΑΣ	10	9	1	0	0
10. Ν. ΚΟΖΑΝΗΣ	28	18	5	2	3
11. Ν. ΗΜΑΘΕΙΑΣ	20	13	5	2	0
12. Ν. ΓΡΕΒΕΝΩΝ	17	10	5	0	2
13. Ν. ΠΙΕΡΙΑΣ	82	66	13	2	1
III. ΗΠΕΙΡΟΣ	274	223=81.4%	33=12%	7=2.6%	11=4%
1. Ν. ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	78	62	10	2	4
2. Ν. ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	30	25	3	1	1
3. Ν. ΑΡΤΑΣ	54	39	10	1	4
4. Ν. ΠΡΕΒΕΖΑΣ	112	97	10	3	2
IV. ΘΕΣΣΑΛΙΑ	642	497=77.4%	117=18.2%	13=2%	15=2.33%
1. Ν. ΛΑΡΙΣΗΣ	191	146	37	2	6
2. Ν. ΤΡΙΚΑΛΩΝ	314	242	59	8	5
3. Ν. ΚΑΡΔΙΤΣΑΣ	83	66	13	2	2
4. Ν. ΜΑΓΝΗΣΙΑΣ	54	43	8	1	2



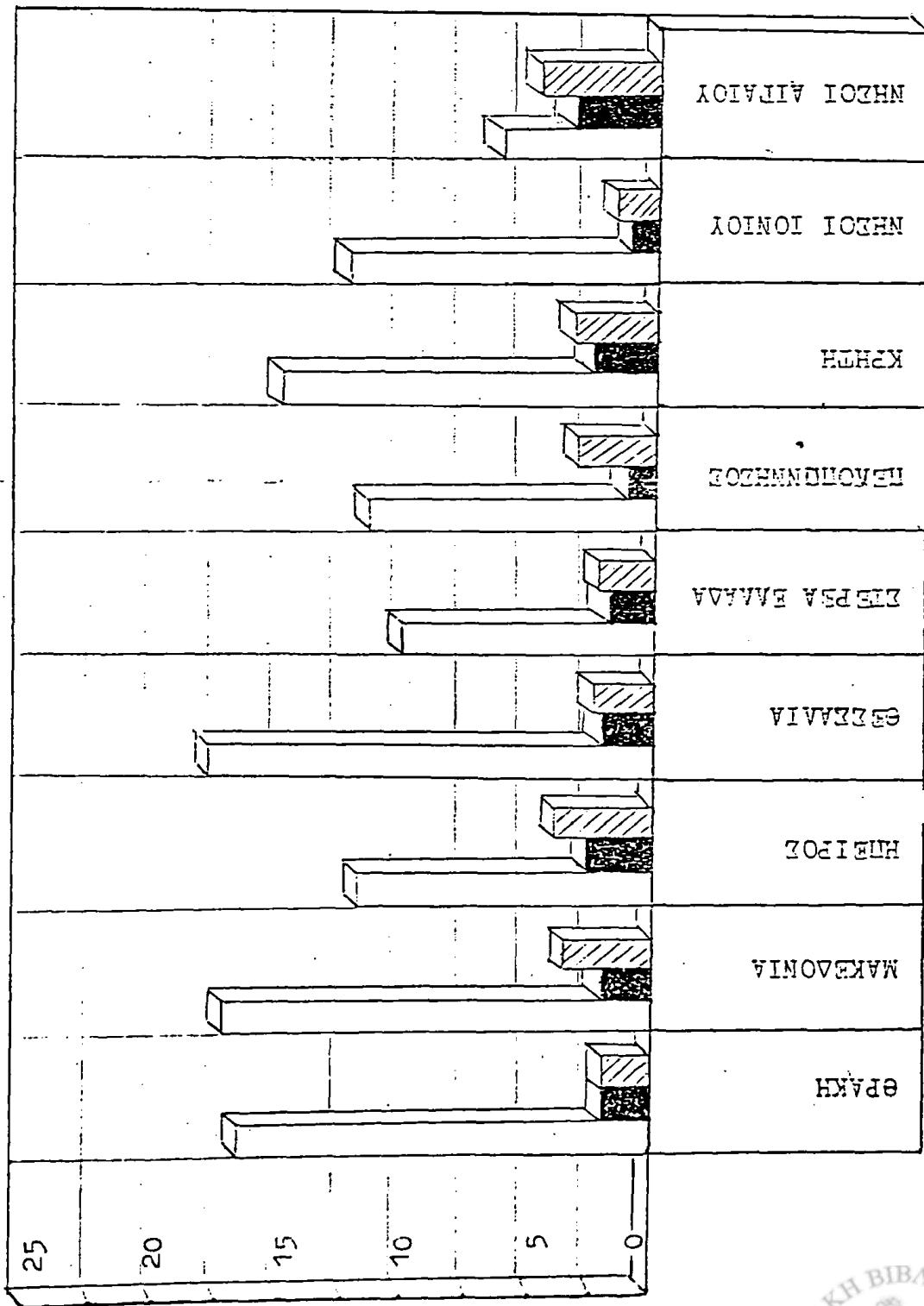
Πίνακας 7 (συνέχεια)  
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΣΥΝΟΛΟ

	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD (Φ)	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD (Β)	Φ ή Β
V. ΣΤ.ΕΛΛΑΔΑ 1779	1529=85.95%	180=10.1%	31=1.8%	39=2.2%
1. Ν.ΑΙΤ/ΝΙΑΣ 256	231	17	4	4
2. Ν.ΕΥΡ/ΝΙΑΣ 25	22	1	1	1
3. Ν.ΦΩΚΙΔΟΣ 32	29	1	1	1
4. Ν.ΦΘΙΩΤΙΔΟΣ 59	43	10	1	5
5. Ν.ΒΟΙΩΤΙΑΣ 52	46	6	0	0
6. Ν.ΕΥΒΟΙΑΣ 49	35	11	3	0
7. Ν.ΑΤΤΙΚΗΣ 1077	925	112	18	22
8. Ν.ΠΕΙΡΑΙΩΣ 229	198	22	3	6
VI. ΠΕΛΟΠ/ΝΗΣΟΣ 298	251=84.3%	35=11.8%	3=1%	9=3%
1. Ν.ΑΧΑΪΑΣ 72	60	10	0	2
2. Ν.ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ 64	58	5	0	1
3. Ν.ΑΡΓΟΛΙΔΟΣ 23	19	3	0	1
4. Ν.ΑΡΚΑΔΙΑΣ 32	27	4	0	1
5. Ν.ΗΛΕΙΑΣ 36	27	7	1	1
6. Ν.ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ 42	35	4	1	2
7. Ν.ΛΑΚΩΝΙΑΣ 29	25	2	1	1
VII. ΚΡΗΤΗ 189	149=78.8%	29=15.3%	5=2.6%	6=3.2%
1. Ν.ΛΑΣΗΘΙΟΥ 16	15	1	0	0
2. Ν.ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ 128	96	25	3	4
3. Ν.ΡΕΘΥΜΝΗΣ 15	13	0	0	2
4. Ν.ΧΑΝΙΩΝ 30	25	3	2	0
VIII. ΙΟΝΙΟΙ Ν. 242	206=85.1%	31=12.8%	2=1%	3=1.2%
1. Ν.ΚΕΡΚΥΡΑΣ 159	130	25	2	2
2. Ν.ΔΕΥΚΑΔΟΣ 30	27	3	0	0
3. Ν.ΚΕΦ/ΝΙΑΣ 45	43	1	0	1
4. Ν.ΖΑΚΥΝΘΟΥ 8	6	2	0	0
IX. Ν.ΑΙΓΑΙΟΥ 283	242=85.5%	18=6.4%	10=3.5%	13=5%
1. Ν.ΛΕΣΒΟΥ 28	26	1	1	0
2. Ν.ΧΙΟΥ 27	26	1	0	0
3. Ν.ΣΑΜΟΥ 4	4	0	0	0
4. Ν.ΚΥΚΛΑΔΩΝ 33	30	2	0	1
5. Ν.ΔΩΔ/ΝΗΣΟΥ 191	156	14	9	12
X. ΣΕ ΟΛΗ ΤΗ ΧΩΡΑ 4551	3750	589	88	124
%	82.4%	12.95%	1.94%	2.72%



ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΤΕΡΝ ΜΕ ΡΙD-RT 23 ΚΑΙ ΡΡD-B ( INTRACELLULARE )

%



Πίνακας Β

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΝΟΜΟΥΣ  
ΜΕ ΡΡD-RT 23 (Φ) ΚΑΙ ΡΡD-Y (Μ.ΚΑΝΣΑΣΙΙ)

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΒΕΤΙΚΟΙ ΡΡD (Φ)	ΒΕΤΙΚΟΙ ΡΡD (Υ)	Φ ή Υ
I. ΒΡΑΧΗ	124	96=77.5%	27=21.8%	0	1=0.8%
1. Ν.ΕΒΡΟΥ	27	20	7	0	0
2. Ν.ΡΟΔΟΠΗΣ	46	37	8	0	1
3. Ν.ΞΑΝΘΗΣ	51	39	12	0	0
II. ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	646	502=77.7%	119=18.4%	9=1.4%	16=2.8%
1. Ν.ΔΡΑΜΑΣ	15	13	2	0	0
2. Ν.ΚΑΒΑΛΑΣ	14	8	5	1	0
3. Ν.ΣΕΡΡΩΝ	27	19	4	1	3
4. Ν.ΚΙΛΚΙΣ	13	9	3	1	0
5. Ν.ΒΕΣΣ/ΚΗΣ	426	349	68	5	4
6. Ν.ΧΑΛΚΙΔΙΚΗΣ	8	6	1	0	1
7. Ν.ΠΕΛΛΗΣ	20	15	4	0	1
8. Ν.ΦΛΩΡΙΝΗΣ	6	4	2	0	0
9. Ν.ΚΑΣΤΟΡΙΑΣ	20	13	6	0	1
10. Ν.ΚΟΖΑΝΗΣ	19	12	7	0	0
11. Ν.ΗΜΑΘΕΙΑΣ	34	23	7	0	4
12. Ν.ΓΡΕΒΕΝΩΝ	8	6	2	0	0
13. Ν.ΠΙΕΡΙΑΣ	36	25	8	1	2
III. ΗΠΕΙΡΟΣ	603	518=85.9%	65=10.8%	10=1.7%	10=1.7%
1. Ν.ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	290	247	33	5	5
2. Ν.ΒΕΣΠ/ΤΙΑΣ	103	89	12	0	2
3. Ν.ΑΡΤΑΣ	167	150	12	2	3
4. Ν.ΠΡΕΒΕΖΗΣ	43	32	8	3	0
IV. ΒΕΣΣΑΛΙΑ	549	438=79.8%	95=17.3%	9=1.7%	7=1.3%
1. Ν.ΛΑΡΙΣΗΣ	91	60	26	2	3
2. Ν.ΤΡΙΚΑΛΩΝ	308	251	49	5	3
3. Ν.ΚΑΡΔΙΤΣΑΣ	97	87	8	1	1
4. Ν.ΜΑΓΝΗΣΙΑΣ	53	40	12	1	0





Πίνακας Β (συνέχεια)  
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΣΥΝΟΛΟ

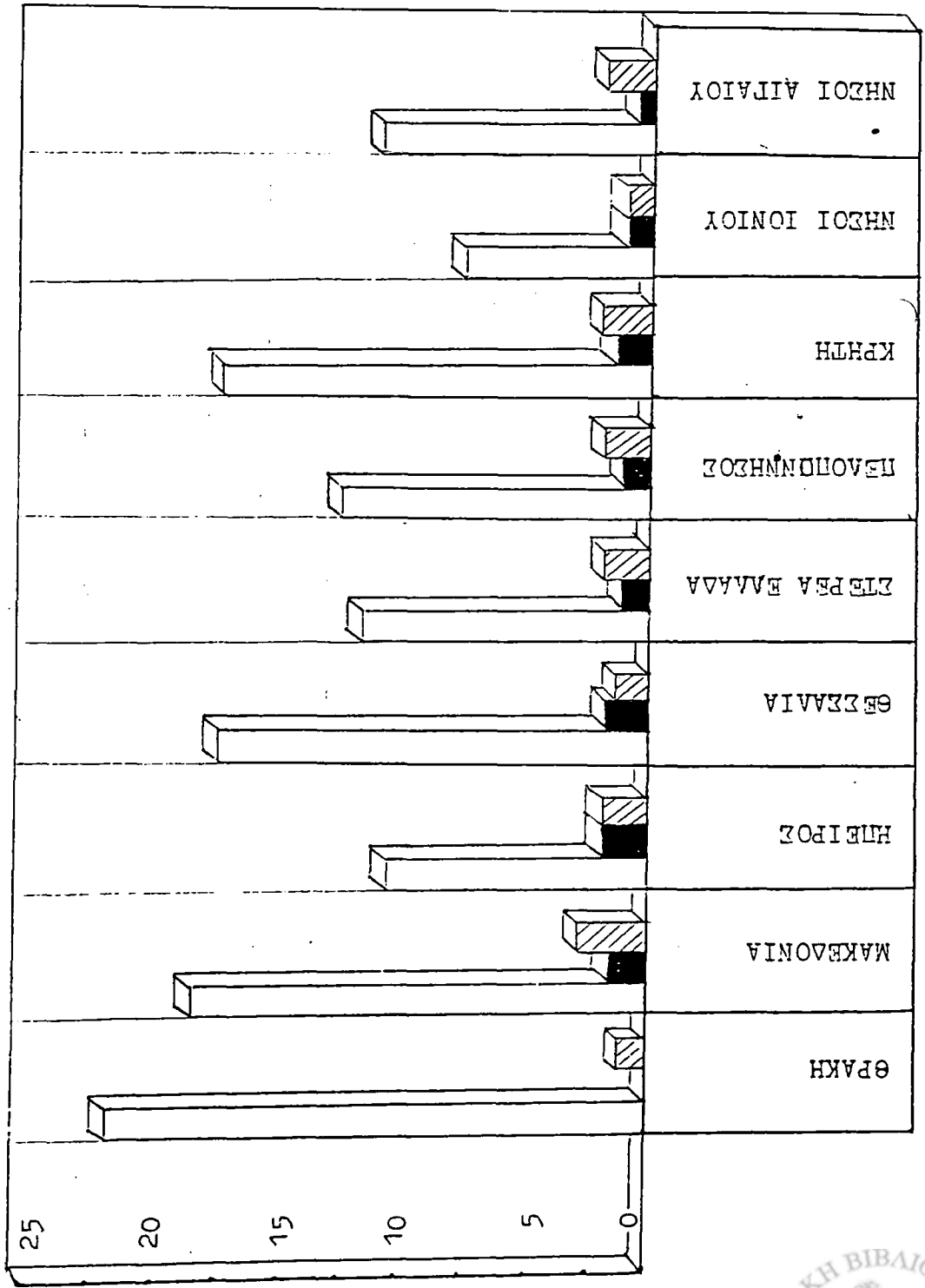
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΒΕΤΙΚΟΙ PFD-(Φ)	ΒΕΤΙΚΟΙ PFD-Y	Φ ή / Υ
V. ΣΤ. ΕΛΛΑΔΑ	1946	1677=86.2%	225=11.6%	17=1%	27=1.4%
1. Ν. ΑΙΤ/ΝΙΑΣ	276	249	23	2	2
2. Ν. ΕΡΥΤΑΝΙΑΣ	148	135	11	2	0
3. Ν. ΦΩΚΙΔΟΣ	66	66	0	0	0
4. Ν. ΦΘΙΩΤΙΔΟΣ	86	78	8	0	0
5. Ν. ΒΟΙΩΤΙΑΣ	56	44	11	0	1
6. Ν. ΕΥΒΟΙΑΣ	121	110	8	2	1
7. Ν. ΑΤΤΙΚΗΣ	967	800	141	9	17
8. Ν. ΠΕΙΡΑΙΩΣ	226	195	23	2	6
VI. ΠΕΛΟΠ/ΝΗΣΟΣ	749	636=84.9%	95=12.7%	6=1%	12=1.6%
1. Ν. ΑΧΑΪΑΣ	388	327	53	1	7
2. Ν. ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ	191	174	13	1	3
3. Ν. ΑΡΓΟΛΙΔΟΣ	15	15	0	0	0
4. Ν. ΑΡΚΑΔΙΑΣ	18	12	5	1	0
5. Ν. ΗΛΕΙΑΣ	60	49	10	1	0
6. Ν. ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ	49	36	10	1	2
7. Ν. ΛΑΚΩΝΙΑΣ	28	23	4	1	0
VII. ΚΡΗΤΗ	156	124=79.5%	27=17.3%	2=1.3%	3=2%
1. Ν. ΛΑΣΘΒΙΟΥ	19	18	1	0	0
2. Ν. ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ	85	58	23	2	2
3. Ν. ΡΕΘΥΜΝΗΣ	20	19	1	0	0
4. Ν. ΧΑΝΙΩΝ	32	29	2	0	1
IX. ΙΟΝΙΟΙ Ν.	317	288=90.85%	23=7.3%	3=1%	3=1%
1. Ν. ΚΕΡΚΥΡΑΣ	187	171	12	3	1
2. Ν. ΛΕΥΚΑΔΟΣ	53	47	6	0	0
3. Ν. ΚΕΦΑΛΗΝΙΑΣ	26	22	3	0	1
4. Ν. ΖΑΚΥΝΘΟΥ	51	48	2	0	1
IX. Ν. ΑΙΓΑΙΟΥ	240	208=86.6%	26=11%	1=0.5%	5=2%
1. Ν. ΛΕΣΒΟΥ	54	47	7	0	0
2. Ν. ΧΙΟΥ	19	15	3	0	1
3. Ν. ΣΑΜΟΥ	46	38	5	0	3
4. Ν. ΚΥΚΛΑΔΩΝ	56	53	2	0	1
5. Ν. ΔΩΔ/ΝΗΣΟΥ	65	55	9	1	0
Χ. ΣΕ ΟΛΗ ΤΗ ΧΩΡΑ	5330	4487 84.2%	702 13.17%	57 1.06%	84 1.6%



ΕΙΚΟΝΑ 10

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ ΡΡD-RT 23 ΚΑΙ ΡΡD-Y (ΚΑΝΣΑΣΙΙ)

%



ΜΟΛΥΝΣΗ ΜΕ ΡΡD  
 ΜΟΛΥΝΣΗ ΜΕ AM  
 ΜΟΛΥΝΣΗ ΜΕ ΡΡD/YAM



Πίνακας 9

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΚΑΤΑ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΕΣ ΚΑΙ ΝΟΜΟΥΣ  
ΜΕ PPD-RT 23 (Φ) ΚΑΙ PPD-GAUSE (SCROFULACEUM)

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD. (Φ)	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD (G)	Φ ή / G
I. ΒΡΑΧΗ	133	98=73.7%	21=15.8%	6=4.5%	8=6%
1. Ν. ΕΒΡΟΥ	51	36	9		
2. Ν. ΡΟΔΟΠΗΣ	57	46	6	3	3
3. Ν. ΞΑΝΘΗΣ	25	16	6	2	3
				1	2
II. ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	836	586=70%	123=14.7%	76=9%	51=6%
1. Ν. ΔΡΑΜΑΣ	28	17	7	2	2
2. Ν. ΚΑΒΑΛΑΣ	52	35	10	3	4
3. Ν. ΣΕΡΡΩΝ	78	57	12	5	4
4. Ν. ΚΙΛΚΙΣ	21	14	4	2	1
5. Ν. ΒΕΣ/ΝΙΚΗΣ	358	254	47	37	20
6. Ν. ΧΑΛΚΙΔΙΚΗΣ	27	20	1	3	3
7. Ν. ΠΕΛΛΗΣ	44	31	8	3	2
8. Ν. ΦΛΩΡΙΝΗΣ	26	17	5	2	2
9. Ν. ΚΑΣΤΟΡΙΑΣ	15	12	1	1	1
10. Ν. ΚΟΖΑΝΗΣ	64	46	10	6	2
11. Ν. ΗΜΑΘΕΙΑΣ	37	26	5	3	3
12. Ν. ΓΡΕΒΕΝΩΝ	17	9	4	2	2
13. Ν. ΠΙΕΡΙΑ Σ	69	48	9	7	5
III. ΗΠΕΙΡΟΣ	315	237=75.2%	42=13.3%	20=6.3%	16=5%
1. Ν. ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	129	102	18	4	5
2. Ν. ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	23	18	1	3	1
3. Ν. ΑΡΤΑΣ	104	77	14	8	5
4. Ν. ΠΡΕΒΕΖΗΣ	59	40	9	5	5
IV. ΘΕΣΣΑΛΙΑ	472	334=70.8%	75=18.9%	51=10.8%	12=2.5%
1. Ν. ΛΑΡΙΣΗΣ	192	130	31	28	3
2. Ν. ΤΡΙΚΑΛΩΝ	104	71	21	9	3
3. Ν. ΚΑΡΔΙΤΣΑΣ	67	48	10	6	3
4. Ν. ΜΑΓΝΗΣΙΑΣ	109	85	13	8	3

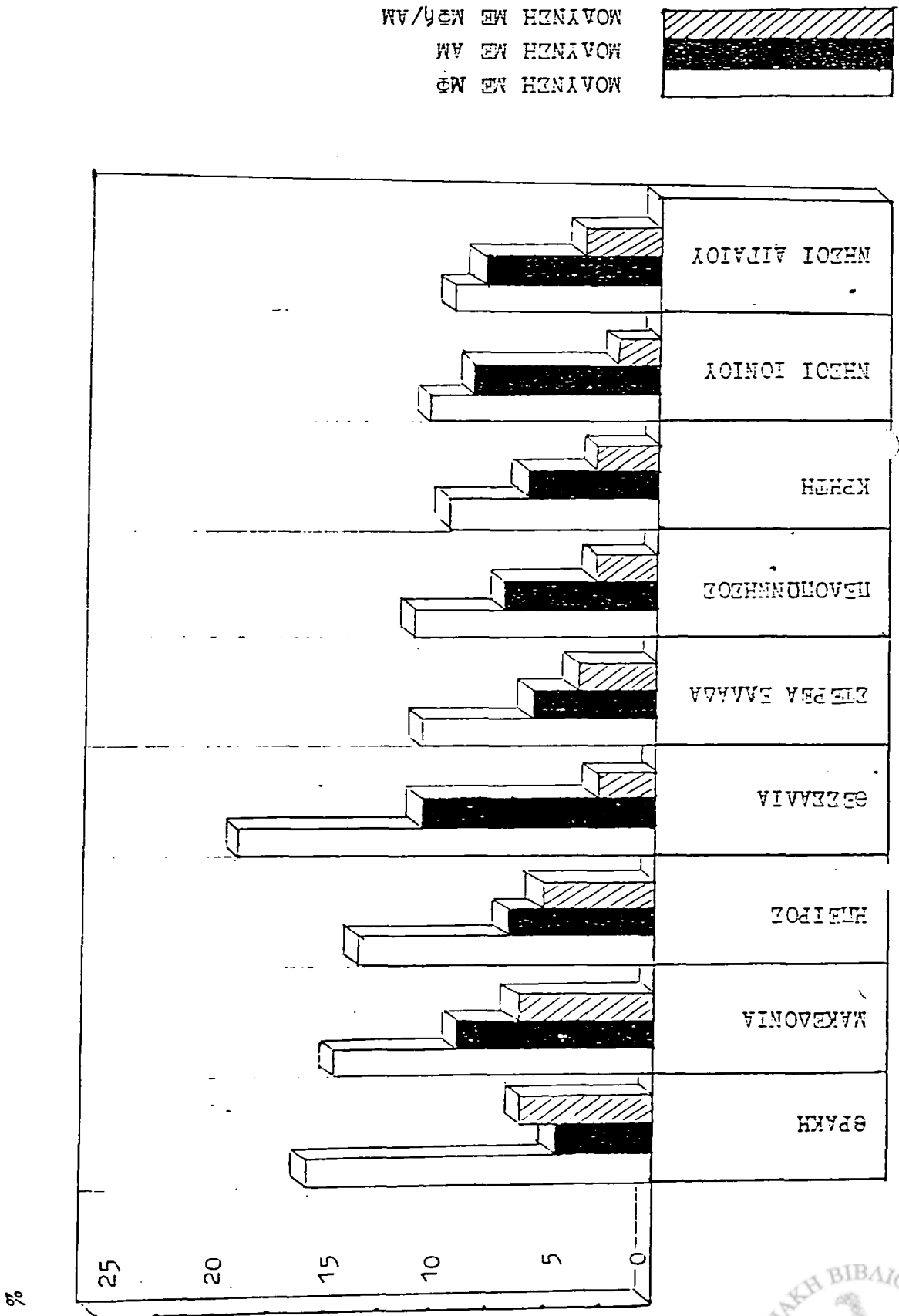


Πίνακας 9 (συνέχεια)  
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΣΥΝΟΛΟ

	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD (Φ)	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD (Γ)	Φ ή / Γ
V. ΣΤ.ΕΛΛΑΔΑ 1800	1445=80.3%	193=10.7%	100=5.5%	62=3.4%
1. Ν.ΑΙΤ/ΝΙΑΣ 106	82	19	4	1
2. Ν.ΕΥΡ/ΝΙΑΣ 21	16	3	2	0
3. Ν.ΦΩΚΙΔΟΣ 31	27	3	1	0
4. Ν.ΦΘΙΩΤΙΔΟΣ 63	50	7	3	3
5. Ν.ΒΟΙΩΤΙΑΣ 70	61	5	3	1
6. Ν.ΕΥΒΟΙΑΣ 160	136	10	7	7
7. Ν.ΑΤΤΙΚΗΣ 1069	852	112	60	45
8. Ν.ΠΕΙΡΑΙΩΣ 280	221	34	20	5
VI. ΠΕΛ/ΝΗΣΟΣ 602	477=79.2%	65=10.8%	42=7%	18=3%
1. Ν.ΑΧΑΪΑΣ 182	146	18	13	5
2. Ν.ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ 62	54	3	4	1
3. Ν.ΑΡΓΟΛΙΔΟΣ 27	20	2	3	2
4. Ν.ΑΡΚΑΔΙΑΣ 47	36	6	3	2
5. Ν.ΗΛΕΙΑΣ 147	122	15	7	3
6. Ν.ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ 79	57	12	7	3
7. Ν.ΛΑΚΩΝΙΑΣ 58	42	9	5	2
VII. ΚΡΗΤΗ 287	234=81.5%	27=9.4%	17=5.9%	9=3.1%
1. Ν.ΛΑΣΘΒΙΟΥ 26	21	3	1	1
2. Ν.ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ 135	107	14	9	5
3. Ν.ΡΕΘΥΜΝΗΣ 43	36	3	3	1
4. Ν.ΧΑΝΙΩΝ 83	70	7	4	2
VIII. ΙΟΝΙΔΙ Ν. 106	84=79.2%	11=10.4%	9=8.5%	2=1.8%
1. Ν.ΚΕΡΚΥΡΑΣ 46	35	6	4	1
2. Ν.ΛΕΥΚΑΔΟΣ 27	22	2	2	1
3. Ν.ΚΕΦΑΛΗΝΙΑΣ 14	11	2	1	0
4. Ν.ΖΑΚΥΝΘΟΥ 19	16	1	2	0
IX. Ν.ΑΙΓΑΙΟΥ 316	250=79.1%	29=9.2%	25=7.9%	12=3.8%
1. Ν.ΛΕΣΒΟΥ 46	34	7	3	2
2. Ν.ΧΙΟΥ 32	25	3	3	1
3. Ν.ΣΑΜΟΥ 25	18	4	2	1
4. Ν.ΚΥΚΛΑΔΩΝ 35	29	3	2	1
5. Ν.ΔΩΔ/ΝΗΣΩΝ 178	144	12	15	7
X. ΣΕ ΟΛΗ ΤΗ ΧΩΡΑ 4867	3745 76.9%	586 12%	346 7.1%	207 4.2%



ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ ΡΕΘ-RT 23 ΚΑΙ ΡΡD-3 (SCROFULACEUM)



Πίνακας 10

ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΣΤΟΝ ΕΛΛΑΔΙΚΟ ΧΩΡΟ  
ΜΕ PPD-RT 23 (Φ) ΚΑΙ PPD-GAUSE (M. SCROFULACEUM)

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΘΕΤΙΚΟΙ PPD-(Φ)	ΘΕΤΙΚΟΙ PPD-(G)	Φ ή / G
I. ΘΡΑΚΗ	478	367=76.8%	63=13.2%	23=4.8%	25=5.2%
1. Ν. ΕΒΡΟΥ	182	135	27	11	9
2. Ν. ΡΟΔΟΠΗΣ	209	172	19	8	10
3. Ν. ΞΑΝΘΗΣ	87	60	17	4	6
II. ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	2937	2169=73.85%	352=12%	271=9.2%	145=5%
1. Ν. ΔΡΑΜΑΣ	99	67	22	5	5
2. Ν. ΚΑΒΑΛΑΣ	185	133	30	10	12
3. Ν. ΣΕΡΡΩΝ	280	214	37	17	12
4. Ν. ΚΙΛΚΙΣ	77	53	13	7	4
5. Ν. ΘΕΣ/ΝΙΚΗΣ	1217	917	122	125	53
6. Ν. ΧΑΛΚΙΔΙΚΗΣ	96	74	4	12	6
7. Ν. ΠΕΛΛΗΣ	161	118	25	11	7
8. Ν. ΦΛΩΡΙΝΗΣ	93	65	14	8	6
9. Ν. ΚΑΣΤΟΡΙΑΣ	53	45	4	2	2
10. Ν. ΚΟΖΑΝΗΣ	231	172	29	24	6
11. Ν. ΗΜΑΘΕΙΑΣ	137	97	15	16	9
12. Ν. ΓΡΕΒΕΝΩΝ	55	33	11	5	6
13. Ν. ΠΙΕΡΙΑΣ	253	181	26	29	17
III. ΗΠΕΙΡΟΣ	1121	883=78.8%	121=11%	68=6%	49=4.4%
1. Ν. ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ	460	376	52	16	16
2. Ν. ΘΕΣΠΡΩΤΙΑΣ	85	70	3	8	4
3. Ν. ΑΡΤΑΣ	370	288	41	27	14
4. Ν. ΠΡΕΒΕΖΑΣ	206	149	25	17	15
IV. ΘΕΣΣΑΛΙΑ	1629	1231=75.6%	184=11.3%	155=9.5%	59=3.6%
1. Ν. ΛΑΡΙΣΗΣ	623	461	56	72	34
2. Ν. ΤΡΙΚΑΛΩΝ	369	267	61	32	9
3. Ν. ΚΑΡΔΙΤΣΗΣ	241	183	28	22	8
4. Ν. ΜΑΓΝΗΣΙΑΣ	396	320	39	29	8



## Πίνακας 10 (συνέχεια)

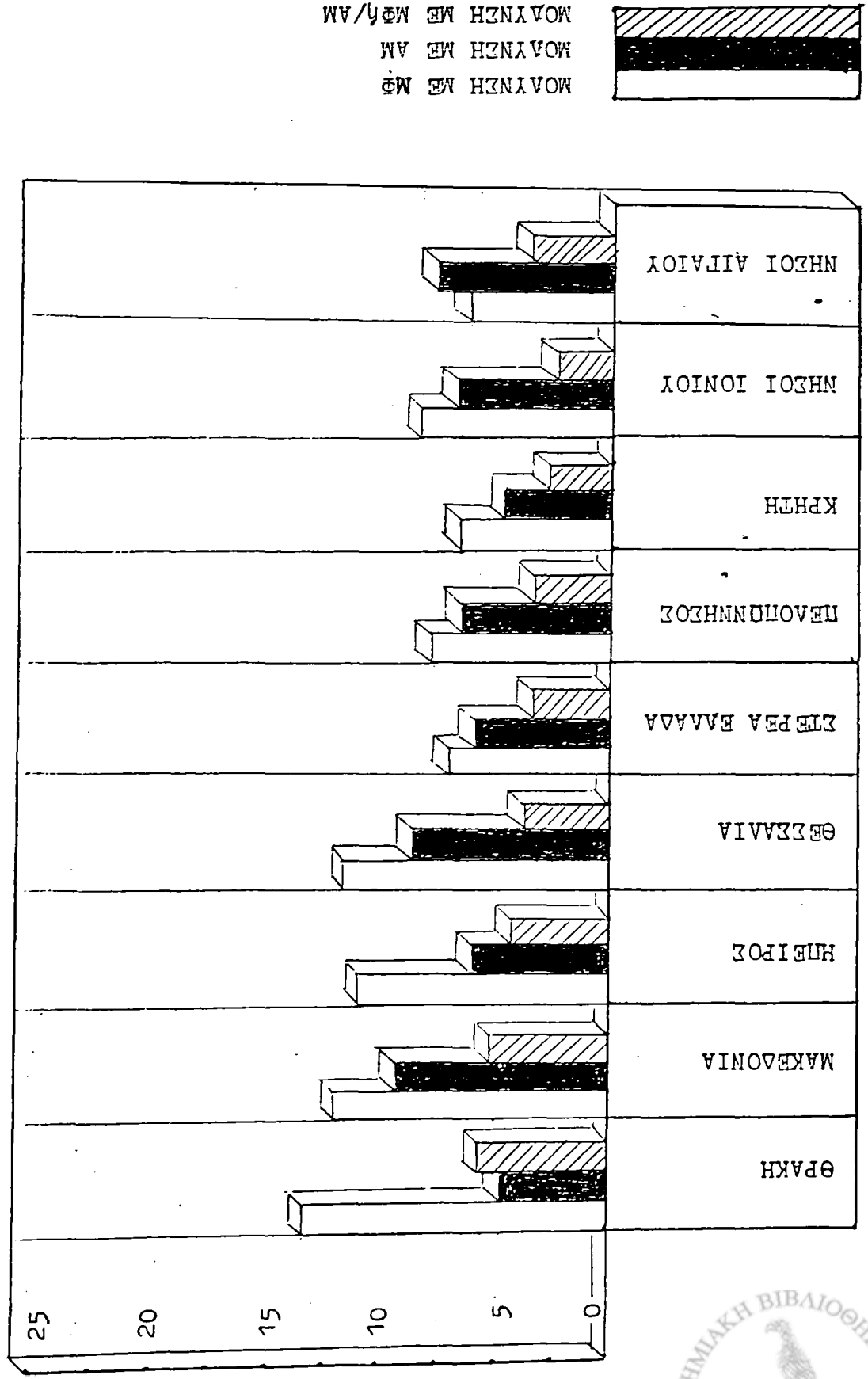
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΘΕΤΙΚΟΙ PPD-(Φ)	ΘΕΤΙΚΟΙ PPD-(G)	Φ ή / G
V. ΣΤ. ΕΛΛΑΔΑ	6513	5454=83.7%	459=7%	391=6%	209=3.2%
1. Ν. ΑΙΤ/ΝΙΑΣ	388	310	42	19	17
2. Ν. ΕΥΡΥΤΑΝΙΑΣ	74	59	9	5	1
3. Ν. ΦΩΚΙΔΟΣ	115	101	9	4	1
4. Ν. ΦΘΙΩΤΙΔΟΣ	229	188	21	11	9
5. Ν. ΒΟΙΩΤΙΑΣ	265	231	16	15	3
6. Ν. ΕΥΒΟΙΑΣ	592	511	30	29	22
7. Ν. ΑΤΤΙΚΗΣ	3880	3256	262	236	126
8. Ν. ΠΕΙΡΑΙΩΣ	970	798	70	72	30
VI. ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ	2180	1796=82.4%	172=7.9%	141=6.46%	71=3.3%
1. Ν. ΑΧΑΪΑΣ	659	548	45	44	22
2. Ν. ΚΟΡΙΝΘΙΑΣ	225	203	8	12	2
3. Ν. ΑΡΓΟΛΙΔΟΣ	96	76	7	8	5
4. Ν. ΑΡΚΑΔΙΑΣ	171	138	18	8	7
5. Ν. ΗΛΕΙΑΣ	533	456	35	25	17
6. Ν. ΜΕΣΣΗΝΙΑΣ	284	215	34	25	10
7. Ν. ΔΑΚΩΝΙΑΣ	212	160	25	19	8
VII. ΚΡΗΤΗ	1023	856=83.7%	69=6.7%	60=5.9%	38=3.7%
1. Ν. ΛΑΣΗΘΙΟΥ	91	77	8	2	4
2. Ν. ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ	472	384	31	33	24
3. Ν. ΡΕΘΥΜΝΗΣ	156	134	9	10	3
4. Ν. ΧΑΝΙΩΝ	304	261	21	15	7
VIII. ΙΟΝΙΟΙ Ν.	386	316=81.9%	33=8.5%	28=7.3%	9=2.3%
1. Ν. ΚΕΡΚΥΡΑΣ	170	132	18	16	4
2. Ν. ΔΕΥΚΑΔΟΣ	95	82	5	5	3
3. Ν. ΚΕΦΑΛΗΝΙΑΣ	53	43	7	2	1
4. Ν. ΖΑΚΥΝΘΟΥ	68	59	3	5	1
IX. Ν. ΑΙΓΑΙΟΥ	1136	936=82.4%	70=6.2%	87=7.7%	43=3.8%
1. Ν. ΛΕΣΒΟΥ	166	130	20	10	6
2. Ν. ΧΙΟΥ	113	92	5	12	4
3. Ν. ΣΑΜΟΥ	108	85	13	7	3
4. Ν. ΚΥΚΛΑΔΩΝ	132	108	10	10	4
5. Ν. ΔΩΔ/ΝΗΣΩΝ	617	521	22	48	26
ΣΕ ΟΛΗ ΤΗ ΧΩΡΑ	17403	14008=80.5%	1523=8.75%	1224=7%	648=3.7%



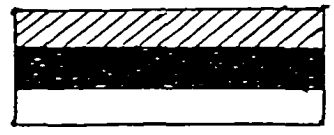
EIKONA 12

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ PPD-RT 23 ΚΑΙ PPD-G (SCROFULACEUM)

%



ΜΕ ΦΦ ΗΖΝΛΥΟΦ  
 ΜΕ ΑΜ ΗΖΝΛΥΟΦ  
 ΜΕ ΦΦ/ΑΜ ΗΖΝΛΥΟΦ





ΠΙΝΑΚΑΣ 11

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ PPD-RT 23 (Φ) ΚΑΙ ΜΕ PPD-GAUSE  
(M. SCROFULACEUM) ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD-(Φ)	ΒΕΤΙΚΟΙ PPD-(G)	Φ ή / G
I. ΘΡΑΚΗ	364	285	44 = 12%	18 = 5%	17 = 4.7%
1. ΟΡ. ΠΕΡΙΟΧΕΣ	164	140	16 = 9.8%	2 = 1.2%	6 = 3.6%
2. ΠΕΔΙΝΕΣ	154	114	22 = 14.3%	9 = 5.8%	9 = 5.8%
3. ΠΑΡΑΒΑΛ/ΣΙΕΣ	46	31	6 = 13%	7 = 15.2%	2 = 4.3%
II. ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ	1279	966	152 = 11.9%	103 = 8%	58 = 4.5%
1. ΟΡ. ΠΕΡΙΟΧΕΣ	687	536	75 = 10.9%	45 = 6.5%	31 = 4.5%
2. ΠΕΔΙΝΕΣ	444	315	62 = 13.4%	47 = 10.6%	20 = 4.5%
3. ΠΑΡΑΒΑΛ/ΣΙΕΣ	148	115	15 = 10.1%	11 = 7.4%	7 = 4.7%
III. ΗΠΕΙΡΟΣ	76	608	75 = 9.8%	43 = 5.6%	37 = 4.85%
1. ΟΡ. ΠΕΡΙΟΧΕΣ	44	368	42 = 9.5%	14 = 3.2%	17 = 3.85%
2. ΠΕΔΙΝΕΣ	214	163	25 = 11.7%	18 = 8.4%	9 = 4.2%
3. ΠΑΡΑΒΑΛ/ΣΙΕΣ	108	77	9 = 8.33%	11 = 10.2%	11 = 10.2%
IV. ΘΕΣΣΑΛΙΑ	1290	1006	141 = 10.9%	103 = 8%	40 = 3%
1. ΟΡ. ΠΕΡΙΟΧΕΣ	315	267	28 = 8.9%	14 = 4.4%	6 = 1.9%
2. ΠΕΔΙΝΕΣ	714	523	92 = 12.9%	71 = 13.6%	28 = 3.9%
3. ΠΑΡΑΒΑΛ/ΣΙΕΣ	261	216	21 = 8%	18 = 6.9%	6 = 2.3%
V. ΣΤ. ΕΛΛΑΔΑ	1388	1212	72 = 5.2%	69 = 5%	35 = 2.5%
1. ΟΡ. ΠΕΡΙΟΧΕΣ	447	394	24 = 5.36%	21 = 4.7%	8 = 1.8%
2. ΠΕΔΙΝΕΣ	418	362	24 = 7.75%	19 = 4.5%	13 = 3%
3. ΠΑΡΑΒΑΛ/ΣΙΕΣ	523	456	24 = 4.5%	29 = 5.5%	14 = 2.7%
VI. ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΣ	1547	1293	111 = 7.2%	89 = 5.8%	54 = 3.5%
1. ΟΡ. ΠΕΡΙΟΧΕΣ	434	389	24 = 5.5%	9 = 2%	12 = 2.8%
2. ΠΕΔΙΝΕΣ	388	322	26 = 6.7%	22 = 5.7%	18 = 4.6%
3. ΠΑΡΑΒΑΛ/ΣΙΕΣ	725	582	61 = 8.4%	58 = 8%	24 = 3.3%



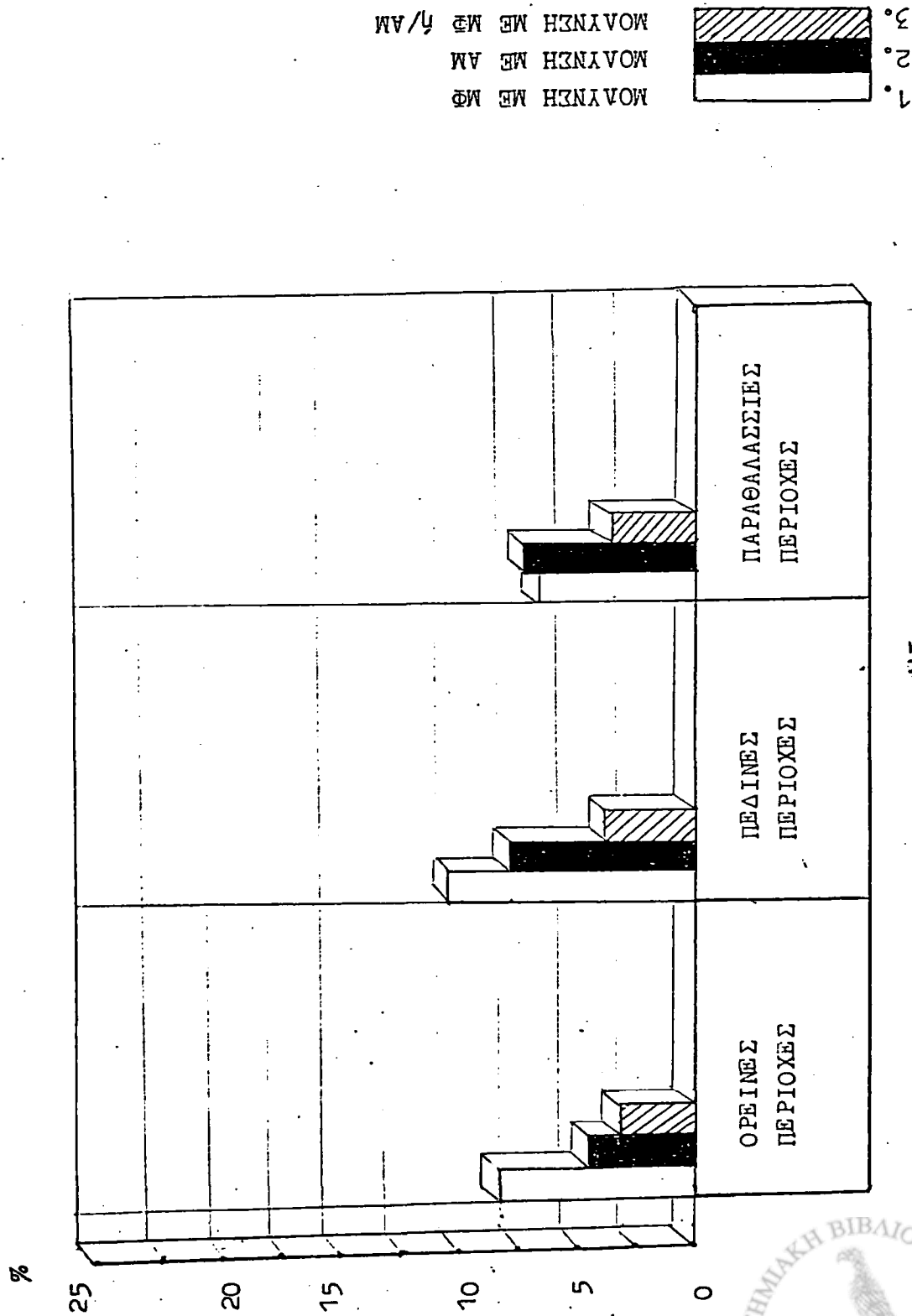
Πίνακας 11 (συνέχεια)

VII. ΚΡΗΤΗ	838	711	50 = 6%	49 = 5.8%	28 = 3.3%
1. ΟΡ. ΠΕΡΙΟΧΕΣ	137	130	1 = 0.7%	4 = 3%	2 = 1.5%
2. ΠΕΔΙΝΕΣ	65	55	4 = 6.2%	6 = 9.2%	0 = -
3. ΠΑΡΑΘΑΛ/ΣΙΕΣ	636	526	45 = 7%	39 = 6.1%	26 = 4%
VIII. ΙΟΝΙΟΙ Ν.	254	217	20 = 7.9%	13 = 5.1%	4 = 1.6%
1. ΟΡ. ΠΕΡΙΟΧΕΣ	24	21	2 = 8.3%	1 = 4.1%	0 = -
2. ΠΕΔΙΝΕΣ	8	7	0 = -	1 = 12.5%	0 = -
3. ΠΑΡΑΘΑΛ/ΣΙΕΣ	222	189	18 = 8.1%	11 = 5%	4 = 1.8%
IX. ΝΗΣΟΙ ΑΙΓΑΙΟΥ	784	672	31 = 4%	58 = 7.4%	23 = 3%
1. ΟΡ. ΠΕΡΙΟΧΕΣ	43	40	2 = 4.7%	1 = 2.3%	0 = -
2. ΠΕΔΙΝΕΣ	21	17	2 = 9.5%	2 = 9.5%	0 = -
3. ΠΑΡΑΘΑΛ/ΣΙΕΣ	720	615	27 = 3.8%	55 = 7.6%	23 = 3.2%
Χ. ΣΕ ΟΛΗ ΤΗ ΧΩΡΑ	8507	6970 = 81.9%	696 = 8.18%	545 = 6.4%	296 = 3.5%

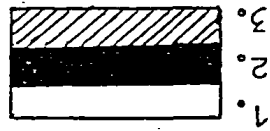


ΕΙΚΟΝΑ 13

ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ PPD-RT 23 (Φ) ΚΑΙ PPD-G (AM) ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΗΣ ΧΩΡΑΣ



ΜΟΛΥΝΣΗ ΜΕ Φ  
ΜΟΛΥΝΣΗ ΜΕ AM  
ΜΟΛΥΝΣΗ ΜΕ AM



## 9. BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Acland HM; Whitlock RH: Mycobacterium avium serotype 4 infection of swine: the attempted transmission by contact and the sequence morphological changes in inoculated pigs. J.Comp Pathol, 96(3) 247-266, 1986
2. Ahn CH, Lowell JR, Onstad GD, Shuford EH, Hurst GA.: A demographic study of disease due to Mycobacterium Kansasii or M.Intracellulare avium in Texas.: Chest, 75 : 120-25, 1979
3. Ahn CH, Mc Larty JW, Ahn SS, Ahn SI, Hurst GA: Diagnostic criteria for pulmonary disease caused by Mycobacterium kansasii and Mycobacterium intracellulare: Am. Rev. Respir. Dis; 125:388-91, 1982
4. Ahn CH, and Lowell JR,: Efficacy of chemotherapy in disease due to M.kansasii. Proceedings 1979.: International conference on Atypical Mycobacteria: J. Infectious Dis. in press.
5. Altmann G, Horowitz A, et al: Prosthetic valve endocarditis due to Mycobacterium chelonae.: J. Clin. Microbiol. 1:531, 1975
6. Akhtar N, Bari A, Nomani K.: Incidence of typical and atypical mycobacteria in pulmonary infections at Lahore: a study of 500 cases. JPMA, 34 (4) 84-7, 1984
7. American Thoracic Society: Mycobacterioses and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Am. Rev. Respir. Dis. 136:492-496, 1987
8. Anderson DH, Grech F, et al: Pulmonary lesions due to opportunistic mycobacteria. Clin, Radiol. 26:461, 1975
9. Arai H, Nakazima H, Nagai R.: Mycobacterium marinum infection of the skin in Japan. J Dermatol. (Tokyo). 11(1) 37-42, 1984.
10. Armstrong D, Gold JWM, Dryjanski J, et al: Treatment of infections in patients with the acquired immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med. 103: 738-43, 1985
11. Barrera L, De Kantor IN: Nontuberculous mycobacteria and Mycobacterium bovis as a cause of human disease in Argentina.



Trop. Geogr. Med. 39 (3) 222-7, 1987

12. Bates JH: A study of pulmonary disease associated with mycobacteria other than mycobacterium tuberculosis: clinical characteristics: XX. A report of the Veterans Administration-Armed Forces Coperative Study on the Chemotherapy of Tuberculosis  
Amer. Rev. Respir. Dis. 96:1151-57, 1967
13. Bleiker MA, Arkesteijn NL, Duinker NW, et al: Study into the risk of tuberculous infection in Schoolchildren in the city Delf in the period 1966-1985.  
International Tuberculosis Surveillance Centre (Netherlands), 1985.
- 13a. Bleiker and O. Misljenovic; K.N.C.V. Report on a study on the prevalence of specific and non-specific tuberculin sensitivity in schoolchildren in Europe.  
XXVI th IUAT Conference on tuberculosis and respiratory diseases.  
Singapore: 4-7 November 1986: Abstract book, Page 24.
14. Brooks R, Parker BC, Gruf H, Falkinham JO.: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. V Numbers in eastern United States soils and correlation with soil characteristics.  
Am. Rev. Respir. Dis. 130 (4) 630-3, 1984.
15. Brown M, Buechner HA, et al: Atypical mycobacterial pulmonary disease at the New Orleans Veterans Hospital and Metropolitan New Orleans.  
Am. Rev. Respir. Dis. 103:885, 1971.
16. Centers For Disease Control: Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with Human T-Lymphotropic Virus Type III/lymphadenopathy-associated virus infection.  
MMWR 35:448-50, 1986.
17. Chan J, Mc Kitrick JC, Klein RS: Mycobacterium gordonae in the acquired immunodeficiency Syndrome.  
Ann. Intern. Med. 101:400, 1984.
18. Chaparas SD: Immunity in Tuberculosis Bulletin of the WHO 60 (4) : 447-462, 1982.
19. Chapman JS: Isolation of Atypical Mycobacteria from Pasteurized milk.  
Am. Rev. Respir. Dis 98: 1052, 1968.
20. Chapman JS: The Anonymous Mycobacteria in Human Disease. Springfield Illinois. 1960.



21. Chapman JS, Bernard JS, and Speight M: Isolation of mycobacteria from raw milk.:  
Am. Rev. Respir. Dis. 91, 351, 1965
22. Clegg HW, Foster MT, Sanders Jr, Baine WB.: Infection due to organisms of the Mycobacterium fortuitum complex after augmentation mammoplasty: clinical and epidemiologic features.  
J. Infect. Dis. 147 (3) 427-33, 1983.
23. Collins CH, Grange JM, Noble WC, Yates MD.: Mycobacterium marinum infections in man.  
J Hyg, (Lond), 94 (2) 135-49, 1985.
24. Cone LA, Woodard DR, Potts BE, Byrd RG, Alexander RM, Last MD.: An update on the acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS). Associated disorders of the alimentary tract.  
Dis Colon Rectum, 29 (1) 60-4, 1986.
25. Crow HE, King CT, Smith CE. Limited clinical pathologic and epidemiologic study of patients with pulmonary lesions associated with atypical acid-fast bacilli in sputum.  
Am. Res. Tuberc. 75 : 199, 1957
26. Cruz JC: Mycobacterium fortuitum am Novo Bacilo Acido - Resistence Pathogenico Para Homen.  
Acta - Med. (Rio De Janeiro) 1:297, 38.
27. Daillux M, Hartemann P, Beurey J.: Study on the relationship between isolation of mycobacteria and classical microbiological and chemical indicators of water quality in swimming pools.  
Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg. (B) 171(6) 473-86, 1980.
28. Dalovisio JR, Pankey RJ, et al: Clinical usefulness of ampicillin and doxycycline in the treatment of human infections with M. fortuitum and M. chelonae. Proceedings 1979, International Conference on Atypical Mycobacteria.:  
J. Infect. Dis. in press.
29. Damsker B, Bottone EJ. Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare from the intestinal tracts of patients with the acquired immunodeficiency Syndrome: concepts regarding acquisition and pathogenesis.  
J. Infect. Dis. 151:179-81, 1985
30. Davinson PT: The management of disease with atypical mycobacteria.  
Clin Notes Respir. p.p 3-13, 1979
31. Davinson PT: Treatment and long-term follow-up of patients with atypical mycobacterial infection.  
Bull. Inter. Union Against Tuberc. 51:257, 1976.



32. Davinson FT, Goble M, et al: Treatment of disease caused by *M. intracellulare*. Proceedings 1979, International conference on Atypical Mycobacteria.: J. Infect Dis. 1980.
33. Davinson FT, et al: Treatment of disease due to *Mycobacterium intracellulare*. Rev Infect. Dis 3: 1052-59, 1981.
34. Δημακόπουλος ΑΚ: Επιδημιολογική έρευνα επί της εξ ατύπων μυκοβακτηριδίων μόλυνσεως νεοσυλλέκτων οπλιτών. Διατριβή επί διδακτορία. Αθήνα 1970.
35. DIMDI-Deutsches Institute fur Medizinische Documentation und Information: Rapid increase of the incidence of lung disease due to *Mycobacterium Kansasii* in Japan. Chest, 83 (6) 890-2, 1983.
36. Dorken E, Grzybowski S, Allen EA.: Significance of the tuberkulin test in the elderly. Chest, 92 (2) 237-40, 1987.
37. Dutt AK, and Stead WW.: Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection. Amer. J. Med. 67:449, 1979.
38. Edwards LB: An Atlas of the Sensitivity to Tuberculin PPD-B and histoplasmin in the United-States. Amer. Rev. Respir. Dis. 99:1-132, 1969.
39. Edwards LB, Palmer CE: Isolation of Atypical Mycobacteria from Healthy Persons. Amer. Rev. Respir. Dis. 80 : 747, 1959.
40. Edwards LB, Palmer CE: Epidemiologic Studies of Tuberculin Sensitivity. Amer. Journ of Hyg. 71 : 218, 1960.
41. Edwards LB and Palmer CE.: Geographic Variation in naturally acquired Tuberculin sensitivity. Lancet 1,53., 1953.
42. Ellis EM: Distribution and Significance of the Mycobacteria Isolated from cattle and swine in the U.S.A. Amer. Rev. Respir. Dis. 90 : 294, 1964.
43. Engbaek HC, Vergmann B, Bentzon MW.: Lung disease caused by *Mycobacterium avium/Mycobacterium intracellulare*. An analysis of Danish patients during the period 1962-1976. Eur. J. Respir. Dis. 62 (2) 72-83, 1981.



44. Engel HW, Berwald LG, Havelaar AH: The occurrence of Mycobacterium Kansasii in tapwater. Tubercle, 61 (1) 21-6, 1980.
45. Fainstein V, Bolivar R, Mavligit G, et al: Disseminated infection due to Mycobacterium avium - intracellulare in a homosexual man with Kaposi's sarcoma. J. Infect. Dis 145 : 586, 1982
46. Falkinham JO 3d, Parker BC, Gruft H.: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria: Geographic distribution in the eastern United States. Am. Rev. Respir. Dis. 121 (6) 937-7, 1980.
47. Feduska N, Filo R, et al: Atypical mycobacterial infections in renal transplant recipients. 15th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington D.C. 1975.
48. Feld R, Bodey GP, et al: Mycobacteriosis in patients with malignant disease. Arch. Intern. Med. 136:67, 1976.
49. Feldman WH, Davis R, Moses HE, Andberg W.: An unusual Mycobacterium isolated from sputum of a man suffering from pulmonary disease of long duration. Amer. Rev. Tuberc. 48 : 82-93, 1943.
50. Fogan L: Atypical mycobacteria their clinical laboratory and epidemiologic significance. Medicine, 49 : 243-255, 1970.
51. Foster MT and Sanders WE: Atypical mycobacterial infections complicating mammary implants. 18th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy p.104 1978. (Abstract)
52. Fry, KL Meissner PS, Falkinham JO 3d.: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Identification and use of epidemiologic markers for studies of Mycobacterium avium, M.intracellulare and M.scrofulaceum. Am. Rev. Respir. Dis. 134 (1) 39-43, 1986.
53. Gangadharam PR, Pratt PF, Damle PB, Davinson PT: Dynamic aspects of the activity of clofazimine against Mycobacterium intracellulare. Tubercle, 62 : 201-06, 1981.
54. Goslee A and Wolinsky S.: Water as a source of potentially pathogenetic mycobacteria. Amer. Rev. Respir. Dis., 113:287, 1976.





55. Graybill JR, Silva J Jr, et all.: Disseminated mycobacteriosis due to Mycobacterium abscessus in two recipients of renal homografts.  
Am. Rev. Respir. Dis. 109 : 4, 1974.
56. Greene JB, Sidhu GS, Lewis S, Levine JF, et all: Mycobacterium avium - intracellulare: a case of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers.  
Ann. Intern. Med. 97 : 539-46, 1982.
57. Gruft H, Falkinham JD et al: Recent experience in the epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases, Proceedings 1979, International conference on Atypical Mycobacteria.  
J. Infect Diseases. 1980.
58. Gruft H, Falkinham JD, Parker BC.: Recent experience in the epidemiology of disease caused by atypical mycobacteria.  
Rev. Infect. Dis. 3 : 990-96, 1981.
59. Handuroy P: Inventaire et Description de bacillus paratuberculeux.  
Masson et cie. Paris 1964.
60. Harris GD, Johanson WG, Jr, et al.: Responce to chemotherapy of pulmonary infection due to mycobacterium Kansasii.  
Am. Rev. Respir. Dis. 112 : 31, 1975.
61. Hendrick RP, Mc Dowell T, Groff J.: Mycobacteriosis in cultured striped bass from California.  
J Wildl Dis. 23 (3) 391-5, 1987.
62. Heifets LB: Synergistic effect of Rifampicin, Streptomycin, Ethionamide, and Ethambutol on Mycobacteria to various drugs.  
Rev. Infect. Dis. 1981, 3:885-97, 1981.
63. Hemphill R.A and Morton JH.: "Battey" disease in Dublin, Georgia.  
Amer Rev. Respir. Dis. 100 : 410, 1969.
64. Holberg CA, Henrickson RV, Malaga C, Schneider R, Gribble D.: Nontuberculous mycobacterial disease in rhesus monkeys.:  
Vet. Pathol. 19 (suppl) : 7-16, 1982.
65. Horak Z, Polakova H, Kralova m.: Water -borne Mycobacterium xenopi; a possiple cause of pulmonary mycobacteriosis in man.  
J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 30, 405-9, 1986.
66. Horsburgh CR Jr, Selik RM.: The epidemidiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired



immunodeficiency syndrome (AIDS).  
Am. Rev. Respir. Dis. 139 4-7, 1989.

67. Hosty TS, and Mc Durmont CT.: Isolation of acid - fast organisms from milk and oysters.  
Health Lab. Sci, 12:16, 1975
68. Huminer D, Pitlik SD, Block C, Kaufman L, Amit S, Rosenfeld JB.: Aquarium borne Mycobacterium marinum skin infection. Report of a case, review of the literature.  
Arch Dermatol, 122 698-703, 1986.
69. Hyde L, and Hyde CI.: Skin testing with multiple PPD antigens in the differential diagnosis of mycobacterial disease.  
Chest, 66 : 108-109, 1974.
70. Idigbe EO, Anyiwo CE, Onwujekwe DI.: Human pulmonary infections with bovine and atypical mycobacteria in Lagos, Nigeria.  
J. Trop. Med. Hyg. 89, 143-8, 1986.
71. Igo JD, Murthy DP: Mycobacterium ulcerans infections in Papua New Guinea: correlation of clinical, histological and microbiologic features.  
Am. J Trop. Med Hyg., 38 391-2, 1988.
72. Iseman MD, Corpe RF, O'Brien RJ, Rosenzweig DY, and Wolinsky E.: Disease due to M. avium - intracellulare.  
Chest 87 : 139, 5-149, 1985.
73. Iseman MD: A Darwinian dilemma? (Editorial).  
Am. Rev. Respir. Dis. 135 990, 1987.
74. Isu KH: Nontuberculous Mycobacterial infections in children.  
Journ. Ped. 60:705, 1962
75. Isu KH: Diagnostic skin test for mycobacterial infections in man. (Editorial).  
Chest, 64 : 1-2, 1973.
76. Johanson W.G, Jr, and Nicholson DP.: Pulmonary disease due to Mycobacterium Kansasii: An analysis of some factors affecting prognosis.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 99 : 73, 1969.
77. Kiehn TE, Edwards FF, Brannon P, et al: Infections caused by mycobacterium avium complex in immunocompromised patients: diagnosis by blood culture and fecal examination, antimicrobial susceptibility tests, and morphological and seroagglutination characteristics.  
J Clin. Microbiol 21 : 168-73, 1985.



78. Kleeberg HH, : Epidemiology of mycobacteria other than tubercle bacilli in South Africa.  
Rev. Infect. Dis 3 : 1008-12, 1981.
79. Kubica GP, Bean RF, Palmer JW, Rigdon AL: The isolation of unclassified (atypical) acid-fast bacilli from soil and water samples collected in the State of Georgia.  
Amer. Rev. Respir. Diseases. 84:135-36, 1961.
80. Kubica GP, Baess I, et al: A co-operative numerical analysis of rapidly growing mycobacteria.  
J. Gen. Microbiol, 73 : 55, 1972.
81. Kubin M, Kruml J, Horak Z, Lukansky J, Vanek C.: Pulmonary and non pulmonary disease in humans due to avian mycobacteria: Clinical analysis of nine cases observed in Czechoslovakia.  
Am. Rev. Respir. Dis. 94 : 20-30, 1966.
82. Kuze F, Kurasawa T, Bando K, Lee Y, Maekawa N: In vitro and in vivo susceptibility of atypical mycobacteria to various drugs:  
Rev. Infect. Dis. 3 : 885-97, 1981.
83. Laskowski LF, Marr J.J et al: Fastidious mycobacteria grown from porcine prosthetic heart valve cultures.  
New Engl. Med. 297 : 101, 1977.
84. Lazar M, Nemet P, et al: Mycobacterium fortuitum keratitis.  
Am. J. Ophthalmol, 78 : 350, 1974.
85. Levenson DS, and Harrison CH.: Mycobacterium fortuitum corneal ulcer.  
Arch Ophthalmol. 75 : 189, 1966.
86. Levy C, Curtin JA, et al: Mycobacterium chelonae infection of porcine heart valves (correspondence).  
New Engl J. Med. 297 : 667, 1974.
87. Lind A, Benzon MW, Doshe IM, Graf B, Jonsson M, Larsson LD, Lindestad BM, Magnusson M, Olofson J, Sjogren I, et al: Sensitivity to tuberculin and sensitins in Swedish children.  
Bull Int Union Tubercul Lung Dis 63 (4), 19-22, 1988.
88. Linell F, and Norden A.: New acid-fast bacillus occurring in swimming pools and capable of producing skin lesions in human.  
Acta Scand. Tuberc. Suppl. 33 : 1, 1954.
89. Lincoln EM, and Gilbert LA.: Disease in children due to mycobacteria other than Mycobacterium tuberculosis.  
Am. Rev. Resp. Dis., 105 : 683, 1972.



90. Mc Swiggan DA, and Collins CH.: The isolation of *M.kansasii* and *M.xenopi* from water systems.  
Tubercle, 55 : 291, 1974.
91. Maniar AC, and Yanbuckenhout LR.: *Mycobacterium Kansasii* from an enviromental source.  
Canad J. Publ. Health, 67 : 59, 1976
92. Maffuci A, Ricerche sperimentali "sull" azione dei bacilli della tubercolosi dei Gallinacci dei Mammiferi nella vita embrionale ed adulta dei pollo.:  
Reforma Med. Napoli 5, 1251, 1889.
93. Marmornstein BL, and Schienhorn DJ.: The role of nontuber-  
culous mycobacterial skin test antigens in the diagnosis of  
mycobacterial infections.  
Chest, 67 : 320-324, 1975.
94. Meissner G, Anz W.: Sources of *Mycobacterium avium* complex  
infection resulting in human disease.  
Am. Rev. Respir. Dis. 166 : 1057-64, 1977.
95. Meissner G, Schroder KH, et al: A co-operative numerical  
analysis of nonscoto-and nonphotochromogenic slowly growing  
mycobacteria.  
J. Gen. Microbiol., 83 : 207;1974.
96. Masters PL, and Smyth JT.: A double Mantoux test applied to  
screening children for mycobacterial infections: Its value  
in distinguishing infections by anonymous strains.  
Aust. Pediatr. J. 1 :166, 1961.
97. Mess TP, Hadley WK, Wofsy CB.: Bacteremia due to *Mycobacte-*  
*rium tuberculosis* (MTB) and *Mycobacterium avium-intracel-*  
*lulare* (MAI) in homosexual males. Presended at international  
conference on Acquired Immunodeficiency Syndrome. (AIDS).  
April. 14-17, Atlanta, GA, 1985.
98. Minnet FC: Avian Tuberculosis in cattle in Gr.Britain.  
Journ. Comp. Path. Ther. 45 : 317, 1932.
99. Moran JF, Alexander LG, Staub EW, Young WG, Sealy WC.: Long  
term results of Pulmonary resection for atypical mycobacte-  
rial disease.  
Ann Thorac. Surg. 35 : 597-604, 1983.
100. National Consensus Conference on Tuberculosis.  
Disease due to *Mycobacterium avium-intracellulare*.  
Chest 89: 2, 1985.
101. National Heart, Lung and Blood Institute.  
Pulmonary complications of the Acquired immunodeficiency



Syndrome-report of a National Heart, Lung Blood Institute Workshop.

New Engl. J. Med. 310 : 1682-8, 1984.

102. National Institutes of Health: Acquired Immunodeficiency Syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations.  
Ann. Intern. Med. 100 : 92-106, 1984.
103. Nell EE: Mycobacterium avium-intracellulare complex serovars isolated in South Africa from Humans, swine, and the environment.  
Rev. Infect. Dis. 3 : 1013-20, 1981.
104. Norenberg RG, Sethi GK, et al: Opportunistic endocarditis following open heart surgery.  
Ann. Thorac. Surg. 19 : 592, 1975.
105. O'Brien RJ, Geiter Snider DE Jr.: The epidemiology of non tuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey.  
Am. Rev. Respir. Dis. 135 (5) 1007-14, 1987.
106. Ortblad DW, and Marr JJ.: A comparative study of tuberculous and other mycobacterial infections and their associations with malignancy.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 117 : 39, 1978.
107. Palmer C.: Tuberculin sensitivity and contact with Tuberculosis.: further evidence of nonspecific sensitivity.  
Am. Rev. Tuberc. 68 : 678-94, 1953.
108. Papillon F, Huchon et al.: Non tuberculous mycobacterial diseases of the lung in a pulmonary department .  
Bull. Inter. Union Tuberc. Lung Dis. 63 (4) 17-9, 1988.
109. Parker BC Ford MA, Gruft H, Falkinham JO.: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria.  
Amer. Rev. Respr. Dis. 128 : 652-56, 1983.
110. Parrot RG, Grosset JH.: Post-surgical outcome of 57 patients with Mycobacterium xenopi pulmonary infection.  
Tubercle. 69 (1) 47-55, 1988.
111. Pinner M: Atypical acid-fast microorganisms.  
Amer. Rev. Tubercle 32:424, 1935.
112. Pitchenik AE Fertel D, Bloch AB.: Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention.  
Clin Chest Med. 9 (3) 425-41, 1988.



113. Pollak A, Buhler V.: Yellow Bacillus, Human infection with Atypical acid-fast Organisms.  
Amer. Clinic Path. 23 : 363, 1953.
114. Rahman AF, Sinclair AL.: Mycobacterium xenopi, pathogen of the future? (letter)  
Lancet, 2 (8417-18) : 1467, 1984.
115. Raucher CR, Kerby G et al.: A ten-year clinical experience with Mycobacterium kansasii.  
Chest, 66 : 17, 1974.
116. Repath F, Seabury JH, et al: Prosthetic valve endocarditis due to Mycobacterium chelonae.  
South. Med. J. 69 : 1244, 1976.
117. Reznikov M, Dawson DJ.: Mycobacterium of the intracellulare-scrofulaceum group in soils from Adelaide area.  
Pathology. 12 : 525-28, 1980.
118. Reznikov M, Leggo JH, Dawson DJ.: Investigation by seroagglutination of strains of the Mycobacterium intracellulare-Mycobacterium scrofulaceum group from house dusts sputum in Southeastern Queensland.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 124 : 951-53, 1971.
119. Rosenzweig DY: "Atypical" Mycobacterioses.  
Clinics in Chest Medicine Vol 1, No 2, 1980.
120. Rosenzweig DY: Pulmonary mycobacterial infections due to Mycobacterium intracellulare-avium complex: Clinical features and course in 100 consecutive cases.  
Chest, 75 : 115, 1979.
121. Rosenzweig DY: Spectrum of clinical disease in pulmonary M.intracellulare infections. Proceedings 1979, international conference on Atypical Mycobacteria.  
J. Infect. Dis. 1980.
122. Robakiewicz M, and Grzybowski S.: Epidemiologic aspects of nontuberculous mycobacterial disease and of tuberculosis in British Columbia.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 109 : 613, 1974.
123. Robicsek F Daugherty, et al.: Mycobacterium fortuitum epidemics after open heart surgery.  
J, Thorac. Surg., 75 : 91, 1978.
124. Runyon EH: Anonymous Mycobacteria in Pulmonary Disease.  
Med. Clin. North. America. 43 : 273-290, 1959.



125. Runyon EH: Whence mycobacteria and mycobacteriioses?  
Ann Intern Med. 75 : 467-468, 1971.
126. Saito H, Gordon RE et al: Co-operative numerical analysis of rapidly growing mycobacteria: The second report.  
Int. J. System. Bacteriol., 27:75, 1977.
127. Schaefer WB.: Birn KJ, Jenkins PA, Marks J.: Infection with the avium - Battey group of mycobacteria in England and Wales.:  
Br. Medical J. 2: 412-15, 1969.
128. Schaefer WB.: Incidence of the serotypes of Mycobacterium avium and atypical mycobacteria in human and animal diseases : Amer. Rev. Respir. Dis. 97 : 18-23, 1968.
129. Seibert CE, and Tabrsky J.: Radiological features of pulmonary atypical mycobacterial infections.  
Brit. J. Radiol, 42 : 140-144, 1969.
130. Seshi B: Two cases of AIDS with florid Mycobacterium avium-intracellulare in the T-cell areas of the spleen.  
Hum. Pathol. 16:964-5, 1985.
131. Sesline DH: Mycobacterium avium enteritis in non-human primates. In : Montalli RJ, ed.: Mycobacterial infections of zoo animals.  
Washington, DC. Smithsonian Institute Press, 1978.
132. Sohn CC, Schroff RW, Kliever KE, et al.: Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infections in homosexual men with acquired cell mediated immunodeficiency: a histologic and immunologic study of two cases.  
Am J. Clin. Pathol. 79:247-52, 1983.
133. Somlo A, and Mc Gee HB.: One years experience in the isolation of atypical mycobacteria at the Veterans Administration Hospital, Houston: Epidemiological and clinical inferences.  
South Med. J. 60:199, 1987.
134. Songer JG: Environmental sources of Mycobacterium avium for infection of animals and man.  
Proc Ann. Meeting U.S Anim Health Assoc. 84:528-35, 1980.
135. Spark RP, Fried ML, Bean CK, Figueroa JM, Crowe CP, Campbell DP. : Nontuberculous mycobacterial adenitis of childhood. The ten year experience at a community hospital.  
Am J Dis Child, 142 (1) 106-8, 1988.
136. Stanford JL: How environmental mycobacteria may predetermine the protective efficacy of BCG.  
Tubercle 62 : 55-62, 1981.



137. Szabo I, Vandra E: Bacteriological and Epidemiological Observation.  
Acta Microb. 10:215, 1963.
138. Tescon-Tumana FT, Bright JL.: Mycobacterium xenopi and the acquired immunodeficiency Syndrome.  
Ann Intern. Med, 100:461-2, 1984.
139. Tellis CJ, Beechler CR, Obasei DK, et al.: Pulmonary disease caused by Mycobacterium xenopi: two case reports.  
Amer. Rev. Respir. Dis.. 116:779-783, 1977.
140. Tice AD, and Solomon RJ.: Disseminated Mycobacterium chelonae infection: Response to Sulfonamides.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 120:197, 1979.
141. Timpe A, Runyon EH.: The relationship of "Atypical" acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report.  
J. Lab. Clin. Med. 44:202-09, 1954.
142. Thoen CO, Karlson AG. Tuberculosis In: Hofstad MS, Calnek BW, Helbuldt CT, Reid WM, Yoder HW, eds: Disease of poultry, 7th ed. Ames.:  
Iowa State University Press, 1978.
143. Thoen Co, Karlson AG. Tuberculosis. In: Dunne HW, Leman AD, eds.: Diseases of swine, 4th ed. Ames, Ia:  
Iowa State University Press, 1975.
144. Tsukamura M: Roentgenographic features of lung disease due to Mycobacterium intracellulare (primary and secondary infection)  
Kekkaku, 50:17, 1975.
145. Tuberculosis in the world. U.S. Department at Health Education and Welfare. Center for Disease Control  
March 1976.
146. Uribe - Botero G, Prichard JG, Kaplowitz HJ.: Bone marrow in HIV infection. A comparison of fluorescent staining and cultures in the detection of mycobacteria.  
Am J Clin Pathol. 91 (3) 313-5, 1989.
147. Wallace RJ: Activity of sulfonamides against rapid growing mycobacteria. Proceedings 1979, international conference on Atypical Mycobacteria.  
J. Infect Dis. 1980.
148. Wallace RJ Jr, Hull SI, Bobey DG, Price KE, Swenson JM, Steele LC, Christensen L.: Mutational resistance as the mechanism of acquired drug resistance to aminoglycosides and antibacterial agents in Mycobacterium fortuitum and Mycobacterium chelonae. Evidence is based on plasmid analysis, mu-





- tational frequencies, and aminoglycoside modifying enzyme assays.  
Am. Rev. Respir. Dis. 132 (2) 409-16, 1985.
149. Wallace RJ Jr, Musser JM, Hull SI, Silcox VA, Steele LC, Forrester GD, Labidi A, Selander RK.: Diversity and sources of rapidly growing mycobacteria associated with infections following cardiac surgery.  
J. Infect. Dis., 159 (4) 708-16, 1989.
150. Wawkins CC, Golf JWM, Whimbly E, et al: Mycobacterium avium complex infections with the acquired immunodeficiency Syndrome.  
Ann Intern. Med, 105: 184-8, 1986.
151. Wayne LG: Classification and identification of Mycobacteria. I test Employing Tween - 80.  
Amer. Rev. Respir. Dis., 90:588, 1964.
152. Wayne LG: Two varieties of Mycobacterium kansasii with different clinical significance.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 86 : 651, 1962.
153. Wayne LG: Recognition of Mycobacterium fortuitum by means of a three days Phenolphthaleine Sulfatase Test.  
Amer Journ. Clin. Path. 36:185, 1961.
154. Wayne LG, Dietz TM, et al: A co - operative numerical analysis of scotochromogenic slowly growing mycobacteria.  
J. Gen. Microbiol., 66:255, 1971.
155. Weg JG: Chronic respiratory tract infections: In C.A Guenther and M.H Welch (editors).  
Pulmonary Medicine p.429, Lippincott 1982.
156. Wolinsky E.: Nontuberculous mycobacteria and associated diseases.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 119 : 107-158, 1979.
157. Wolinsky E, Ryneanson TK.: Mycobacteria in soil and their relationship to disease - associated strains.  
Amer. Rev. Respir. Dis. : 97 :1032-37, 1968.
158. Wolinsky E and Ryneanson T.: Mycobacterial flora of soil. Annual meeting of the National Tuberculosis Association, p. 30, 1966 (Abstract).
159. Woodley CL, Kilburn JD.: In vitro susceptibility of Mycobacterium avium complex and Mycobacterium Tuberculosis strains to a spiriopiperity Rifampicin.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 126:586-87, 1982.



160. Woods GL, Washington JA.: Mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*: review of microbiologic and clinical aspects.  
Rev. Infect. Dis. 9(2) 275-94, 1987.
161. Wright EP, Collins CH, Yates MD.: *Mycobacterium xenopi* and *Mycobacterium kansasii* in a hospital water supply.  
J. Hosp. Infect, 6 (2) 175-8, 1985.
162. Ωραιόπουλος ΑΓ, Κήττας Δ.: Η ειδική και μη ειδική φυματινική ευαισθησία στην Ηπειρο.  
Ιατρική, 20 : 548-554, 1971.
163. Ωραιόπουλος ΑΓ, Μαρέττα - Παπακόστα Α.: Ειδική και μη ειδική φυματινική αντίδραση επί 294 μασητών, ηλικίας 12-19 ετών.  
Παιδιατρική 37 : 340-356, 1974.
164. Yamamoto M, Sudo K, Taga M. and Hibino S.: A study of disease caused by atypical mycobacteria in Japan.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 96:779, 1967.
165. Yamamoto M.: Diagnostic criteria for disease caused by Atypical Mycobacteria.  
Amer. Rev. Respir. Dis. 96:773, 1967.
166. Yeager H Jr, and Raleigh JW.: Pulmonary disease due to *Mycobacterium intracellulare*.  
Amer Rev. Respir. Dis., 108:547-552, 1973.
167. Zakowski P, Fligiel S, Berlin GW, Johnson L: Disseminated *Mycobacterium avium* - intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency.  
JAMA, 248:2980-82, 1982.

