



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΓΡΟΧΗΜΕΙΑ- ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΕΣ

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ
ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ
ΣΤΑ ΖΩΑ, ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ, ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΣΤΟ
ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

ΜΑΡΙΑ Π. ΚΟΛΙΟΥ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΓΕΩΠΟΝΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006



ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Επιβλέπουσα

- **Χ. Παπαδοπούλου**, Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων.

Μέλη:

- **Α. Ευαγγέλου**, Καθηγητής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων.
- **Γ. Βρυώνη**, Λέκτορας Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων.

:



Στους γονείς μου Παναγιώτη
και Αικατερίνη



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι γνωστό ότι εξαιτίας της ευρείας διασποράς των μυκοβακτηριδίων στο περιβάλλον, είναι αδύνατο ο άνθρωπος να μην έρθει σε επαφή με αυτά. Η μετάδοση των πιο πάνω μικροοργανισμών μέσω του περιβάλλοντος και της τροφικής αλυσίδας καθίσταται ιδιαίτερα σοβαρή

Ιδιαίτερα επιβαρυντικές είναι οι περιπτώσεις λοιμώξεων από τους μικροοργανισμούς αυτούς σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή και κυρίως σε αυτούς με το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (Acquired Immunodeficiency Syndrome/ AIDS) λόγω λοίμωξης με τον ιό HIV.

Η παρούσα εργασία μελετά την επιδημιολογία των μυκοβακτηριδίων στα ζώα, στον άνθρωπο, στα τρόφιμα και στο περιβάλλον. Η μελέτη εστιάστηκε στην εικοσαετία 1985- 2005 και αφορά τη συγκέντρωση δεδομένων όσον αφορά την συχνότητα όλων των ειδών μυκοβακτηριδίων στην Ελλάδα, στις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, στην Β. Αμερική (Η.Π.Α., Καναδά), Ν. Αμερική, Αυστραλία και Ασία.

Το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στα διάφορα είδη παραγωγικών (αιγοπρόβατα, βοοειδή, χοίροι, πουλερικά) και άλλων ζώων (ψάρια), στα τρόφιμα ζωικής και φυτικής προέλευσης, στο υδάτινο περιβάλλον και στον ανθρώπινο πληθυσμό.

Στην Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογία της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων Κα. Χρυσάνθη Παπαδοπούλου εκφράζω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου και τις θερμές ευχαριστίες μου τόσο για την ανάθεση του θέματος όσο και για την αμέριστη υποστήριξη, ενθάρρυνση και συμπαράσταση που μου προσέφερε σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της Μεταπτυχιακής μου Διατριβής. Πράγματι η συνεργασία μου μαζί της υπήρξε πολύτιμη.

Ακόμη θέλω να ευχαριστήσω τον Κο Α. Ευαγγέλου, Καθηγητή Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων καθώς και την Κα. Γ. Βρυώνη, Λέκτορα Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων, για την βοήθειά τους και τις πολύτιμες παρατηρήσεις τους κατά την διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
ΜΕΡΟΣ Ι	
1.1. Ιστορική Ανασκόπηση.....	6
1.2. Ταξινόμηση.....	7
ΜΕΡΟΣ ΙΙ	
2.1. Εισαγωγή.....	18
2.2. Μυκοβακτηρίδια.....	19
2.3. Πηγές Απομόνωσης & Φαινοτυπικά Χαρακτηριστικά.....	58
2.4. Θεραπεία μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων.....	60
2.5. Σημαντικά ή Μη Σημαντικά ? Αυτό είναι το πρόβλημα.....	78
:	
ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ	
3.1. Επιδημιολογία Φυματίωσης.....	81
3.2. Στρατηγικές Εμβολιασμού.....	86
3.3. Η απειλή της φυματίωσης.....	88
3.4. Φυματίωση και HIV/ AIDS.....	91
3.5. Το πρόβλημα της ανθεκτικής φυματίωσης-επιδημιολογικά δεδομένα.....	97
3.6. Μέτρα περιορισμού της ανθεκτικής φυματίωσης.....	99
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	100
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	101
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	102
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	125



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι λοιμώξεις από τα μυκοβακτηρίδια αποτελούν συχνή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στο σύγχρονο κόσμο. Τα τελευταία χρόνια παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στο φάσμα των μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων, με παράλληλη ανάπτυξη νέων, περισσότερο ευαίσθητων και ταχύτερων εργαστηριακών διαγνωστικών μεθόδων. Οι κλινικές εκδηλώσεις των λοιμώξεων από μυκοβακτηρίδια ποικίλλουν ανάλογα με το είδος του μυκοβακτηριδίου, την ηλικία και την ανοσολογική επάρκεια του ασθενούς καθώς και την παρουσία υποκείμενων νοσημάτων.

Ειδικότερα, το *M. tuberculosis* complex που προκαλεί τη φυματίωση και το *M. leprae* που προκαλεί τη λέπρα (νόσο του Hansen), συνοδεύουν το ανθρώπινο γένος από αρχαιοτάτων χρόνων και για πάρα πολλά χρόνια θεωρούνταν ως τα μόνα παθογόνα για τον άνθρωπο μυκοβακτηρίδια.

Όμως σήμερα ιδιαίτερη σημασία αποκτούν τα μυκοβακτηρίδια του φυσικού περιβάλλοντος, αναφερόμενα ως «μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια» «Nontuberculous Mycobacteria» (NTM) και παλαιότερα ως «άτυπα» ή «μυκοβακτηρίδια άλλα εκτός του *M. tuberculosis*» (Mycobacteria Other Than Tuberculosis, MOTT), και αυτό γιατί ο άνθρωπος είναι συνεχώς εκτεθειμένος σε αυτά είτε με την κατάποση, είτε με την κολύμβηση, το ψάρεμα και την εισπνοή αεροστογονιδίων (aerosol).

Έχουν απομονωθεί κατά καιρούς από το πόσιμο νερό, από το νερό που χρησιμοποιείται στις κολυμβητικές δεξαμενές, στα ενυδρεία, καθώς και από το θαλασσινό νερό. Έχουν ακόμη απομονωθεί από κατεψυγμένα ψάρια στο έδαφος (E. Tortoli, 2003) και από αιγοπρόβατα (E. Tortoli, 2003).

Είναι δυνατόν να προκαλέσουν λοιμώξεις του πνεύμονα, ενδοκαρδίτιδα, τραχηλική λεμφαδενίτιδα, χρόνια οστεομυελίτιδα, σηψαιμία και δερματικές παθήσεις. Ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις λοιμώξεις αυτές είναι οι ασθενείς με ιστορικό χρόνιων πνευμονικών νόσων με υπολειμματικές παρεγχυματικές αλλοιώσεις, οι ανοσοκατεσταλμένοι και οι ασθενείς με υποδόρια τραύματα. Η νόσος του AIDS και οι μεταμοσχεύσεις συνετέλεσαν επίσης σημαντικά στην αύξηση της συχνότητας των λοιμώξεων από NTM (μυκοβακτηριώσεις) και σήμερα αποτελούν ιδιαίτερο πρόβλημα στην κατηγορία αυτή των ασθενών.



Για πρώτη φορά εδώ και σαράντα (40) χρόνια οι θάνατοι λόγω φυματίωσης αυξάνονται. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) υπολογίζει ότι κάθε ώρα 1.500 άτομα πεθαίνουν λόγω κάποιας μολυσματικής ασθένειας. Περισσότερο από το ένα τρίτο των θανάτων αυτών οφείλεται σε μια θανατηφόρα τριάδα ασθενειών που είναι το AIDS, η φυματίωση και η ελονοσία.

Ορισμένες περιοχές της υφελίου, όπως η Αφρική, η Νοτιοανατολική Ασία και η Ανατολική Ευρώπη έχουν πληγεί ιδιαίτερα από την ασθένεια αυτή. Επιπρόσθετα ακόμη και σε ανεπτυγμένες χώρες υπάρχει πρόβλημα. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι 15 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν μολυνθεί από το *M. tuberculosis* και ότι σε κάποια φάση της ζωής τους θα παρουσιάσουν ενεργή φυματίωση.

Ο εφησυχασμός της ιατρικής κοινότητας έπαψε πλέον να υφίσταται. Ένας από τους λόγους της παγκόσμιας έξαρσης της φυματίωσης είναι και η αύξηση των περιπτώσεων ανοσοκαταστολής από την λοίμωξη με τον ιό Human Immunodeficiency virus (HIV). Λόγω του AIDS αλλά και διαφόρων άλλων περιπτώσεων ανοσοκαταστολής όπως συμβαίνει με την χημειοθεραπεία για τον καρκίνο, την μεταμόσχευση μυελού των οστών, και την χορήγηση κορτικοστεροειδών, η συχνότητα των ευκαιριακών λοιμώξεων από άλλα μυκοβακτηρίδια, αυτά του περιβάλλοντος και κυρίως των *Mycobacterium avium* complex (MAC) αυξήθηκε επίσης, περισσότερο στις χώρες του δυτικού κόσμου, συμπεριλαμβανόμενης και της χώρας μας. Οι λοιμώξεις από τα MAC όμως είναι γνωστές και από περιπτώσεις μη ανοσοκατασταλμένων ασθενών όπως τα παιδιά με λεμφαδενίτιδα και οι ενήλικες με πνευμονική λοίμωξη. Σε αυτά πρέπει να προστεθούν η μετανάστευση, η φτώχεια, η ομαδική διαβίωση, η αύξηση των πολυανθεκτικών μορφών, οι τοπικοί πόλεμοι και γενικά οι κακές κοινωνικές συνθήκες που επικρατούν σε διάφορες περιοχές του πλανήτη.

Η φιλοσοφία στην οποία στηρίζεται σήμερα ο νέος σχεδιασμός της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας κινείται σε τρεις βασικούς άξονες: στην αξιόπιστη συνεχή επιτήρηση της φυματίωσης και των μέτρων ελέγχου, στη διαχρονική παρακολούθηση της αντοχής των μυκοβακτηριδίων και στην άμεση θεραπευτική αντιμετώπισή της, με σχήματα βραχείας διάρκειας υπό άμεση επίβλεψη κάθε ασθενή (πρόγραμμα DOTS), ώστε να διακοπεί η μετάδοση. Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων, τα εργαστήρια κλινικής μικροβιολογίας συμβάλλουν καθοριστικά:



- στην ανίχνευση και απομόνωση των μυκοβακτηριδίων
- στην ταυτοποίηση του είδους ή του συμπλέγματος που απομονώθηκε
- στον έλεγχο της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα και
- στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενή στη θεραπεία.



ΜΕΡΟΣ Ι

1.1. Ιστορική Ανασκόπηση

Η ανακάλυψη του βακίλου της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*) έγινε από τον Koch, το 1882. Ύστερα, και πριν ακόμα το τέλος του περασμένου αιώνα αρχίζουν να περιγράφονται διάφορα άλλα είδη μυκοβακτηριδίων τα οποία κατατάσσονταν στα: α) περιστεροειδή, τα β) ερπετοειδή, και τα γ) σαπρόφυτα ανάλογα με την πηγή απομόνωσής τους. Την εποχή εκείνη εκτός από σποραδικές περιπτώσεις λοιμώξεων από άλλα μυκοβακτηρίδια, αντικείμενο μείζονος ιατρικού ενδιαφέροντος αποτελούσαν οι λοιμώξεις από τα *Mycobacterium tuberculosis* και *Mycobacterium bovis* από την μία, και *Mycobacterium leprae* από την άλλη. Ο λόγος ήταν η δυσκολία στην αντιμετώπιση της φυματίωσης και της λέπρας αντίστοιχα. Την εποχή εκείνη τα μυκοβακτηρίδια εκτός των *M. tuberculosis* και *M. leprae* δεν θεωρούντο παθογόνα για τον άνθρωπο. Παρόλα αυτά, σποραδικές περιπτώσεις λοιμώξεων από διαφορετικά “άτυπα” μυκοβακτηρίδια αρχίζουν να περιγράφονται από το 1885 με την περιγραφή του βακίλου *Smegma* (*M. smegmatis*).

Πολλά χρόνια αργότερα, στις αρχές του 1950, όταν πια καθιερώθηκε η καλλιέργεια ως συνήθης μέθοδος στο μικροβιολογικό εργαστήριο και όταν η συχνότητα της φυματίωσης άρχισε να παρουσιάζει πτώση, μια καινούρια άποψη για τις μυκοβακτηριδιώσεις άρχισε να καθιερώνεται. Η πιο λεπτομερής βακτηριολογική εξέταση και κλινική συσχέτιση, καθώς και η καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ της αντίδρασης υπερευαισθησίας (small skin test reaction), στην φυματίνη και της μυκοβακτηριακής λοίμωξης από μυκοβακτηρίδια διαφορετικά του *M. tuberculosis*, καθιέρωσαν ολοκληρωτικά την καινούρια αντίληψη, ότι δηλαδή εκτός του *M. tuberculosis* και του *M. leprae*, και άλλα είδη μυκοβακτηριδίων, αυτά του περιβάλλοντος, παρουσιάζουν κλινική σημασία και μπορούν να θεωρηθούν δυνητικά παθογόνα για τον άνθρωπο.



1.2. Ταξινόμηση

Στην προκαρυωτική ταξινόμηση των μυκοβακτηριδίων μπορούν να διακριθούν δύο περίοδοι: η μία χαρακτηρίζεται από την χρήση των φαινοτυπικών δοκιμασιών και η άλλη από το ενδιαφέρον που επικεντρώνεται στα γονοτυπικά χαρακτηριστικά. Η πρώτη περίοδος είχε διάρκεια από την αρχή την αρχή της δεκαετίας 1880 μέχρι τα τέλη της δεκαετίας 1980 και η δεύτερη περίοδος οριοθετείται μεταξύ της τελευταίας δεκαετίας του 20^{ου} αιώνα έως σήμερα.

Σημαντικές μελέτες τονίζουν την ύπαρξη των μη-φυματιωδών μυκοβακτηριδίων. Συμπεριλαμβάνουν την αναθεώρηση σταθμό του Wolinsky (Wolinsky, E. 1979), η οποία επανεξετάστηκε και εμπλουτίστηκε 13 χρόνια αργότερα από τους Wayne και Sramek (Wayne, L. G., και συν., 1992)

Έως σήμερα έχουν ανιχνευθεί 125 είδη μυκοβακτηριδίων (E. Tortoli, 2003), των οποίων τόσο η μοριακή και λιπιδική ανάλυση όσο και η επίδρασή τους στο ζωικό και φυτικό βασίλειο παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Τα διάφορα είδη των Μυκοβακτηριδίων (περίπου 100) διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, ανάλογα με το χρόνο που απαιτείται για να αναπτυχθούν *in vitro*, σε ειδικά θρεπτικά υλικά: στα βραδέως αναπτυσσόμενα (*slow growers*) και στα ταχέως αναπτυσσόμενα (*rapid growers*). Ας σημειωθεί ότι τα ταχέως αναπτυσσόμενα (ανάπτυξη σε λιγότερο από 7 ημέρες) αναπτύσσονται βραδύτερα από ότι τα κοινά βακτήρια και ότι το *M. leprae* δεν έχει μέχρι σήμερα καλλιεργηθεί *in vitro* σε τεχνητά θρεπτικά υλικά.

Γενικά δεν υπάρχει ακόμα παραδεκτό σχήμα ταξινόμησης των μυκοβακτηριδίων. Πολλές ταξινομήσεις έχουν προταθεί για τα μυκοβακτηρίδια τα τελευταία 50 χρόνια. Η ταξινόμηση που προτάθηκε από τον Runyon (Runyon, E. H. 1959) βασίζεται κυρίως στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά (ταχύτητα ανάπτυξης και παραγωγή χρωστικής) είναι αυτή που προτιμάται περισσότερο από κάθε άλλη (Πίνακας 1).

Ομάδα Ι. Φωτοχρωμογόνα: παράγουν χρωστική όταν εκτεθούν στο φως και αναπτύσσονται βραδέως σε 3- 4 εβδομάδες.

Ομάδα ΙΙ. Σκοτοχρωμογόνα: παράγουν χρωστική στο σκοτάδι ή και στο φως και αναπτύσσονται βραδέως



1.2. Ταξινόμηση

Στην προκαρυωτική ταξινόμηση των μυκοβακτηριδίων μπορούν να διακριθούν δύο περίοδοι: η μία χαρακτηρίζεται από την χρήση των φαινοτυπικών δοκιμασιών και η άλλη από το ενδιαφέρον που επικεντρώνεται στα γονοτυπικά χαρακτηριστικά. Η πρώτη περίοδος είχε διάρκεια από την αρχή την αρχή της δεκαετίας 1880 μέχρι τα τέλη της δεκαετίας 1980 και η δεύτερη περίοδος οριοθετείται μεταξύ της τελευταίας δεκαετίας του 20^{ου} αιώνα έως σήμερα.

Σημαντικές μελέτες τονίζουν την ύπαρξη των μη-φυματιωδών μυκοβακτηριδίων. Συμπεριλαμβάνουν την αναθεώρηση σταθμό του Wolinsky (Wolinsky, E. 1979), η οποία επανεξετάστηκε και εμπλουτίστηκε 13 χρόνια αργότερα από τους Wayne και Sramek (Wayne, L. G., και συν., 1992)

Έως σήμερα έχουν ανιχνευθεί 125 είδη μυκοβακτηριδίων (E. Tortoli, 2003), των οποίων τόσο η μοριακή και λιπιδική ανάλυση όσο και η επίδρασή τους στο ζωικό και φυτικό βασίλειο παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Τα διάφορα είδη των Μυκοβακτηριδίων (περίπου 100) διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, ανάλογα με το χρόνο που απαιτείται για να αναπτυχθούν *in vitro*, σε ειδικά θρεπτικά υλικά: στα βραδέως αναπτυσσόμενα (*slow growers*) και στα ταχέως αναπτυσσόμενα (*rapid growers*). Ας σημειωθεί ότι τα ταχέως αναπτυσσόμενα (ανάπτυξη σε λιγότερο από 7 ημέρες) αναπτύσσονται βραδύτερα από ότι τα κοινά βακτήρια και ότι το *M. leprae* δεν έχει μέχρι σήμερα καλλιεργηθεί *in vitro* σε τεχνητά θρεπτικά υλικά.

Γενικά δεν υπάρχει 'ακόμα παραδεκτό σχήμα ταξινόμησης των μυκοβακτηριδίων. Πολλές ταξινομήσεις έχουν προταθεί για τα μυκοβακτηρίδια τα τελευταία 50 χρόνια. Η ταξινόμηση που προτάθηκε από τον Runyon (Runyon, E. H. 1959) βασίζεται κυρίως στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά (ταχύτητα ανάπτυξης και παραγωγή χρωστικής) είναι αυτή που προτιμάται περισσότερο από κάθε άλλη (Πίνακας 1).

Ομάδα Ι. Φωτοχρωμογόνα: παράγουν χρωστική όταν εκτεθούν στο φως και αναπτύσσονται βραδέως σε 3- 4 εβδομάδες.

Ομάδα ΙΙ. Σκοτοχρωμογόνα: παράγουν χρωστική στο σκοτάδι ή και στο φως και αναπτύσσονται βραδέως



Πίνακας 2: Ταξινόμηση μυκοβακτηριδίων με κριτήριο την παθογόνο δράση τους στον άνθρωπο (Wolinsky 1978 και Manual of Clinical Microbiology, 8th ed., 2003)

Παθογόνα	Μη παθογόνα, σπάνια προκαλούντα νόσο	Νέα είδη με πολύ μικρό αριθμό περιπτώσεων κλινικών
I. <i>M. tuberculosis</i> Complex <i>M. tuberculosis</i> * <i>M. bovis</i> <i>M. bovis</i> BCG <i>M. africanum</i> <i>M. microti</i> <i>M. canettii</i>		
II. <i>M. leprae</i>		
III. Βραδέως αναπτυσσόμενα δυσνητικά παθογόνα	I. Βραδέως αναπτυσσόμενα	I. Βραδέως αναπτυσσόμενα
1. <i>M. avium</i> Complex * (<i>M. avium</i> - <i>intracellulare</i>) III (a) 2. <i>M. genavense</i> 3. <i>M. haemophilum</i> 4. <i>M. kansasii</i> I 5. <i>M. malmoense</i> 6. <i>M. marinum</i> I 7. <i>M. simiae</i> * I 8. <i>M. szulgai</i> * II 9. <i>M. ulcerans</i> 10. <i>M. xenopi</i> * II		
IV. Ταχέως αναπτυσσόμενα δυσνητικώς παθογόνα	II. Ταχέως αναπτυσσόμενα	II. Ταχέως αναπτυσσόμενα
1. <i>M. fortuitum</i> Group * IV 2. <i>M. abscessus</i> 3. <i>M. chelonae</i> IV 4. <i>M. mucogenicum</i>		
1. <i>M. senegalense</i> 2. <i>M. smegmatis</i> Group 1. <i>M. alvei</i> 2. <i>M. goodii</i> 3. <i>M. immunogenicum</i> 4. <i>M. mageritense</i> 5. <i>M. septicum</i> 6. <i>M. wolinskyi</i>		

* Έχουν απομονωθεί από πνευμονικές βλάβες

(a)= I, II, III, IV, ομάδες NTM κατά Runyon



Ομάδα κινδύνου I: Μυκοβακτηρίδια σπανιότατα παθογόνα. Χαμηλός κίνδυνος για τον άνθρωπο και την κοινότητα. Ουδέποτε ή σπανιότατα έχει περιγραφεί νόσος σε ενήλικες.

Ομάδα κινδύνου II: Μυκοβακτηρίδια δυνητικά ή ευκαιριακά παθογόνα. Ενδιάμεσος κίνδυνος για τον άνθρωπο και την κοινότητα.

Ομάδα κινδύνου III: Μυκοβακτηρίδια υποχρεωτικά παθογόνα. Κίνδυνος μετάδοσης με τον αέρα, και πρόκληση σοβαρής έως θανατηφόρου λοίμωξης. Ο κίνδυνος είναι μεγάλος για τα άτομα, αλλά μέτριος για την κοινότητα.

Το σύνολο των μυκοβακτηριδίων που δεν είναι ούτε *M. tuberculosis*, ούτε *M. leprae*, φέρεται με το όνομα «άτυπα», γεγονός που ξεκίνησε είτε από τη γενικότερη θεώρηση ότι η φυματίωση που προκαλείται από το *M. tuberculosis complex* είναι η «τυπική» μυκοβακτηριδιακή νόσος, είτε από την αρχικά λανθασμένη εντύπωση ότι ήταν απλώς ασυνήθη στελέχη *M. tuberculosis*.

Άλλοι όροι που επίσης χρησιμοποιούνται είναι οι: «nontuberculous mycobacteria- NTM», «μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια», ονομασία που σήμερα επικρατεί, και «mycobacteria other than tuberculosis, MOTT» «άλλα εκτός του *M. tuberculosis* μυκοβακτηρίδια». Πρόσφατα προτάθηκε η ονομασία «nonpathogenic environmental mycobacteria, NPEM», «μη παθογόνα μυκοβακτηρίδια του περιβάλλοντος», επισημαίνοντας με τον όρο τη σημασία της περιβαλλοντικής έκθεσης σε αυτά και τη μικρή ή καθόλου μολυσματικότητά τους από άνθρωπο σε άνθρωπο.



Πίνακας 3: Παρουσιάζονται τα μυκοβακτηρίδια που έχουν ανιχνευθεί έως σήμερα. Ο χαρακτηρισμός Status αντιπροσωπεύει τον χαρακτηρισμό του μυκοβακτηριδίου δηλ, το αν αποτελεί νέο συνδυασμό ή νέο είδος, ή αν είναι στις εγκεκριμένες λίστες. Ενώ ο χαρακτηρισμός Ομάδα κινδύνου αναφέρεται στην ομάδα κινδύνου στην οποία μπορεί να ενταχθεί το μυκοβακτηρίδιο, σύμφωνα με την γερμανική ταξινόμηση. Έτσι η

Ομάδα κινδύνου 1: Μυκοβακτηρίδια σπανιότατα παθογόνα. Χαμηλός κίνδυνος για τον άνθρωπο και την κοινότητα. Ουδέποτε ή σπανιότατα έχει περιγραφεί νόσος σε ενήλικες.

Ομάδα κινδύνου 2: Μυκοβακτηρίδια δυνητικά ή ευκαιριακά παθογόνα. Ενδιάμεσος κίνδυνος για τον άνθρωπο και την κοινότητα.

Ομάδα κινδύνου 3: Μυκοβακτηρίδια υποχρεωτικά παθογόνα. Κίνδυνος μετάδοσης με τον αέρα, και πρόκληση σοβαρής έως θανατηφόρου λοίμωξης. Ο κίνδυνος είναι μεγάλος για τα άτομα, αλλά μέτριος για την κοινότητα.

Ομάδα κινδύνου 4: Βιολογικά υλικά που προκαλούν σοβαρή ασθένεια στον άνθρωπο και συνιστούν άμεσο κίνδυνο για την υγεία των εργαζομένων με αυτά. Ο κίνδυνος της διάδοσης στον πληθυσμό είναι μεγάλος εφόσον συντρέχουν και ευνοϊκοί για τη διάδοση παράγοντες. Όταν η Ομάδα κινδύνου χαρακτηρίζεται με ? σημαίνει πως το συγκεκριμένο μυκοβακτηρίδιο συγκαταλέγεται στα πιο νέο- απομονούμενα, τα οποία είναι ακόμη υπό έρευνα δηλ. δεν έχουν ακόμη συμπεριληφθεί στις εγκεκριμένες λίστες ταξινόμησης.

A/A	Mycobacterium	Παρατηρήσεις
1	<i>Mycobacterium</i>	
2	<i>M. abscessus</i>	- Status: New Combination - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)
3	<i>M. africanum</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 3(German classification)
4	<i>M. agri</i>	- Status: New species - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)
5	<i>M. aichiense</i>	- Status: New species - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)
6	<i>M. alvei</i>	- Status: New species - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)
8	<i>M. asiaticum</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)
9	<i>M. aurum</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)



10	<i>M. austroafricanum</i>	- Status: New species - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)
11	<i>M. avium subsp. Avium</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)
12	<i>M. avium subsp. paratuberculosis</i>	- Status: new Subspecies - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)
13	<i>M. avium subsp. silvaticum</i>	- Status: New Subspecies - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)
14	<i>M. avium subsp. hominissuis</i>	- Status: New Species(ΔΙ) - Ομάδα κινδύνου: ?
15	<i>M. boenickei</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
16	<i>M. bohemicum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)
18	<i>M. bovis subsp. Bovi</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 3(German classification)
19	<i>M. bovis subsp. caprae</i>	- Status: Basonym - Ομάδα κινδύνου: 3(German classification)
20	<i>M. branderi</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)
21	<i>M. brisbanense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
22	<i>M. brumae</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)
23	<i>M. canariasense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
24	<i>M. canettii</i>	- Status: ? - Ομάδα κινδύνου: ?
25	<i>M. caprae</i>	- Status: New Combination - Ομάδα κινδύνου: 3(German classification)
26	<i>M. celatum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)
27	<i>M. chelonae subsp. abscessus</i>	- Status: Basonym - Ομάδα κινδύνου: ?
28	<i>M. chelonae subsp. chelonae</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)



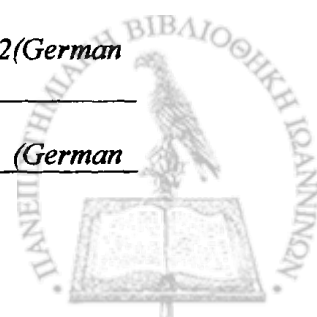
29	<i>M. chelonei</i>	- Status: orthographically incorrect name - Ομάδα κινδύνου: ?	
30	<i>M. chimaera</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
31	<i>M. chitae</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)	
32	<i>M. chlorophenolicum</i>	- Status: New Combination - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)	
33	<i>M. chubuense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)	
34	<i>M. confluentis</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)	
35	<i>M. conspicum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)	
37	<i>M. cosmeticum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
38	<i>M. diernhoferi</i>	- Status: New Species, Revived name - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)	
39	<i>M. doricum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
40	<i>M. duvalii</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 1(German classification)	
41	<i>M. elephantis</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)	
42	<i>M. fallax</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)	
43	<i>M. farcinogenes</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)	
44	<i>M. flavescens</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)	
45	<i>M. fortuitum</i> subsp. <i>Acetamidolyticum</i>	- Status: New Subspecies - Ομάδα κινδύνου: 2(German classification)	
46	<i>M. fortuitum</i> subsp. <i>fortuitum</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)	



47	<i>M. frederiksbergense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
49	<i>M. gastri</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
50	<i>M. genavense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
51	<i>M. gilvum</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
52	<i>M. goodie</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
53	<i>M. gordonae</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
54	<i>M. haemophilum</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
55	<i>M. hassiacum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
56	<i>M. heckeshornense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
58	<i>M. heidelbergense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
59	<i>M. hodleri</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
60	<i>M. holsaticum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
61	<i>M. houstonense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
62	<i>M. immunogenum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
63	<i>M. interjectum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
64	<i>M. intermedium</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
65	<i>M. intracellulare</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
66	<i>M. kansasii</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
67	<i>M. komossense</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)



68	<i>M. kubicae</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
69	<i>M. lacus</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
70	<i>M. lentiflavum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
71	<i>M. leprae</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 3 (German classification)
72	<i>M. lepraemurium</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
73	<i>M. madagascariense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
74	<i>M. mageritense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
75	<i>M. malmoense</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
76	<i>M. marinum</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
77	<i>M. microti</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 3 (German classification)
78	<i>M. montefiorensis</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
79	<i>M. moriokaense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
80	<i>M. mucogenicum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
81	<i>M. murale</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
82	<i>M. nebraskense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
83	<i>M. neoaurum</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
84	<i>M. neworleansense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
85	<i>M. nonchromogenicum</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
86	<i>M. novocastrensis</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
87	<i>M. obuense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)



		classification)	
89	<i>M. parafortuitum</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)	
90	<i>M. parascrofulaceum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
91	<i>M. paratuberculosis</i>	- Status: Basonym - Ομάδα κινδύνου: ?	
92	<i>M. parmense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
93	<i>M. peregrinum</i>	- Status: New Species, Revived Name - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)	
94	<i>M. phlei</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)	
95	<i>M. pinnipedii</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
96	<i>M. porcinum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)	
97	<i>M. poriferae</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1	
98	<i>M. psychrotolerans</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
99	<i>M. pulveris</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)	
100	<i>M. pyrenivorans</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
101	<i>M. rhodesiae</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)	
102	<i>M. saskatchewanense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
103	<i>M. scrofulaceum</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)	
104	<i>M. senegalense</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)	
105	<i>M. septicum</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)	
106	<i>M. shimoidei</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)	
107	<i>M. shottsii</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?	
108	<i>M. simiae</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)	



109	<i>M. smegmatis</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
110	<i>M. sphagni</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
111	<i>M. szulgai</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
112	<i>M. terrae</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
113	<i>M. thermoresistibile</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
114	<i>M. tokaiense</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
115	<i>M. triplex</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
116	<i>M. triviale</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
117	<i>M. tuberculosis (type species)</i>	- Status: Approved lists - Ομάδα κινδύνου: 3 (German classification)
118	<i>M. tuberculosis subsp. caprae</i>	- Status: Sanyrn - Ομάδα κινδύνου: 3 (German classification)
119	<i>M. tusciae</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 1 (German classification)
120	<i>M. ulcerans</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 3 (German classification)
121	<i>M. vaccae</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
122	<i>M. vanbaalenii (vanbaalenti;)</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
123	<i>M. visibilis</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: ?
124	<i>M. wolinskyi</i>	- Status: New Species - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)
125	<i>M. xenopi</i>	- Status: Approved Lists - Ομάδα κινδύνου: 2 (German classification)



ΜΕΡΟΣ ΙΙ

2.1. Εισαγωγή

Η συχνότητα εμφάνισης των μυκοβακτηριδίων στις Ευρωπαϊκές χώρες και στην Β. Αμερική παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω των επιδράσεών τους στα παραγωγικά ζώα, στα τρόφιμα ζωικής και φυτικής προέλευσης, στο υδάτινο περιβάλλον καθώς και στον ανθρώπινο πληθυσμό.

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει την χρονική περίοδο από 1985 έως και 2005, πρέπει όμως να τονιστεί ότι ορισμένες χώρες είναι δυνατόν να παρουσιάζουν ατελή στοιχεία είτε λόγω του ότι δεν είχαν δηλωθεί όλα τα κρούσματα είτε λόγω του ότι η επιστημονική- ιατρική κοινότητα δεν είχε τον απαιτούμενο χρόνο και μέσα για να διαπιστώσει εάν υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στα νέο- απομονούμενα μυκοβακτηρίδια και στις μυκοβακτηριακές λοιμώξεις.

Πρέπει να αναφερθεί ότι στην συγκεκριμένη έρευνα, που μελετά την επιδημιολογία των μυκοβακτηριδίων, το μόνο μυκοβακτηρίδιο για το οποίο έχουμε επαρκή στοιχεία από τα οποία μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα και να έχουμε μια σφαιρική εικόνα της επικρατούσας κατάστασης ανά τον κόσμο, είναι το *Mycobacterium tuberculosis*, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.

Ενώ για τα υπόλοιπα σχετικά νέα στελέχη των μυκοβακτηριδίων οι πληροφορίες περιορίζονται μόνο στην γνώση του τόπου πρωτοεμφάνισής τους και στη γνώση των συμπτωμάτων τους και πιθανότατα και της αντιμετώπισής τους. Ίσως με την πάροδο του χρόνου η συγκέντρωση επαρκών στοιχείων να κάνει δυνατή την μελέτη της πορείας ανάπτυξης και εξάπλωσής τους.

Έτσι σε αυτή την ενότητα παρατίθενται αλφαβητικά όλα τα μυκοβακτηρίδια εκτός του *M. tuberculosis* και αναφέρουμε ότι στοιχεία έχουν συλλεχθεί γι' αυτά.



2.2. Μυκοβακτηρίδια

2.2.1. *M. abscessus*

Είδος μη χρωμογόνο (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003), ταχέως αναπτυσσόμενο. Προηγουμένως ονομαζόμενο *M. chelonae subsp. abscessus*, αναγνωρίστηκε ως νέο είδος το 1992 (Kusunoki, S. και συν., 1992).

Προκαλεί ποικίλα κλινικά σύνδρομα στον άνθρωπο (Wright, P.W. και συν., 1995), όπως δερματική και ελαφριά λοίμωξη των ιστών, διάσπαρτη λοίμωξη (disseminated infection), λεμφαδενίτιδα, λοίμωξη που σχετίζεται με την τοποθέτηση καθετήρα πριν ή μετά από κάποια χειρουργική επέμβαση και λοίμωξη στα οστά και στις αρθρώσεις.

Είναι υπεύθυνο για το 90% των χρόνιων πνευμονικών λοιμώξεων από ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια. Επίσης προκαλεί λοίμωξη τραυμάτων, ωτικές λοιμώξεις μετά από τυμπανοστομία (>90%) και διάσπαρτες δερματικές λοιμώξεις παρόμοιες με αυτές από *M. chelonae* σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Ακόμη έχει απομονωθεί από το νερό της βρύσης και έχει συσχετιστεί με νοσοκομειακές λοιμώξεις καθώς και μικροβιαμίες σε ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς αρτηριακούς ή καθετήρες αιμοδιάλυσης (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Η συνεχώς αυξανόμενη κλινική σημασία του επισημαίνεται από το γεγονός ότι πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως η αιτία της καλά χαρακτηριζόμενης βρογχοπνευμονικής μόλυνσης (bronchopulmonary infection), όμοια με αυτή που προκαλείται από το *Mycobacterium avium* (Griffith D E. και συν., 1993. Prince D S, et al. 1989).

2.2.2. *M. africanum*

Το *M. africanum* καταλαμβάνει μια ενδιάμεση θέση μεταξύ του *M. tuberculosis* και του *M. bovis*. Ανήκει στο *M. tuberculosis complex*, χαρακτηρίζεται από μια ασθενώς θετική ή ποικίλλουσα αντίδραση νιασίνης και ποικίλλουσα επίσης ικανότητα να ανάγει τα νιτρικά σε νιτρώδη. Θεωρείται ως το κύριο αίτιο της



φυματίωσης στην περιοχή του ισημερινού της Αφρικής (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.3. *M. alvei*

Μη χρωμογόνο, ταχέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 1992, και αφορούσε έξι (6) στελέχη, τέσσερα (4) που απομονώθηκαν από το περιβάλλον (νερό και έδαφος) και δύο από πτύελα (Ausina, V. και συν., 1992).

Το γεγονός ότι προέρχεται από το περιβάλλον και το ότι τα δύο αναπνευστικά στελέχη δεν εμλέκονται σε αναπνευστικές λοιμώξεις το καθιστούν απλώς περιβαλλοντικό reservoir των ειδών και η παρουσία του σε κλινικά δείγματα αποδίδεται σε επιμόλυνση.

2.2.4. *M. asiaticum*

Βραδέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο. Αναγνωρίστηκε ως ξεχωριστό είδος το 1971, αν και απομονώθηκε για πρώτη φορά από πιθήκους το 1965. Προκαλεί σπάνια πνευμονική νόσο, που ομοιάζει με φυματίωση. Η πρώτη αναφορά για πρόκληση νόσου στον άνθρωπο έγινε το 1983 και αφορούσε πέντε ασθενείς από την Αυστραλία με πνευμονική νόσο. Φαινοτυπικά ομοιάζει με το *M. gordonae*, από το οποίο διακρίνεται επειδή είναι φωτοχρωμογόνο, σε αντίθεση με το *M. gordonae* που είναι σκοτόχρωμο (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.5. *M. avium* Complex, MAC (*M. avium* subsp. *avium*)

Είναι μικρόβια διαδεδομένα στο φυσικό περιβάλλον, απομονώνονται από το έδαφος, τον αέρα και τη σκόνη. Επειδή έχουν κοινούς μορφολογικούς, καλλιεργητικούς και παθογενετικούς χαρακτήρες εξετάζονται μαζί ως σύμπλεγμα.



Σήμερα είναι δυνατός ο διαχωρισμός τους και η ταυτοποίησή τους με τις νέες μοριακές τεχνικές (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Με τη χρήση συγκολλητικών αντιορών διαχωρίστηκαν 28 ορότυποι και δύο είδη *M. avium* και *M. intracellulare*: οι ορότυποι 1-6, 8-11 και 21 είναι *M. avium*, ενώ οι ορότυποι 7, 12-20 και 22-28 είναι *M. intracellulare*. Με την τεχνική της χρωματογραφίας λεπτής στιβάδας έχουν διαχωριστεί αρκετοί ορότυποι. Το *M. avium* έχει τρία υποείδη, τα οποία διαχωρίζονται από τα φαινοτυπικά και γενετικά χαρακτηριστικά τους: *M. avium subsp. avium*, *subsp. paratuberculosis* και *subsp. siivaticum* (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Πρόσφατα βρέθηκε και νέο υποείδος *M. avium subsp. hominissuis* (Tortoli, 2003).

Είναι δυνητικά παθογόνα για τον άνθρωπο. Στους ανοσολογικά επαρκείς προκαλούν πνευμονική νόσο, η οποία διατρέχει ήπια ή συμπτωματικά. Προσβάλλουν συνήθως αυτούς που ήδη νοσούν από το αναπνευστικό σύστημα. Νόσοι από MAC μπορεί να συμβούν και χωρίς τους ως άνω προδιαθεσικούς παράγοντες, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένες γυναίκες. Έμφανίζονται ακτινολογικά ευρήματα στους πνεύμονες. Έχουν αναφερθεί επίσης ουρολοίμωξη με πυουρία και κοκκιωματώδης προστατίτιδα (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Η νοσηρότητα και η θνητότητα από MAC αυξήθηκε σημαντικά με την εμφάνιση του AIDS. Το 30- 80% των ασθενών με AIDS νοσεί από λοίμωξη με MAC. Στους ασθενείς αυτούς η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί ως διάσπαρτη νόσος με βαριά μικροβιαιμία. Οι ασθενείς με AIDS νοσούν κυρίως από *M. avium* και όχι από *M. intracellulare*. Μπορεί να προκαλέσει επίσης τραχηλική αδενίτιδα, κυρίως σε παιδιά κάτω των 12 ετών, λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων, δερματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος και προστατίτιδα (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Το σύμπλεγμα MAC είναι πολυανθεκτικό στα αντιφυματικά φάρμακα και η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς είναι δύσκολη (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003) .



2.2.6. *M. avium subsp. paratuberculosis*

Είναι ένα υποχρεωτικό παθογόνο των μηρυκαστικών στα οποία προκαλεί πνευμονική λοίμωξη και πιθανότατα εμπλέκεται στην νόσο του Crohn στους ανθρώπους. Παλαιότερα είχε ταξινομηθεί ως ξεχωριστό είδος *M. paratuberculosis* (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003) .

Είναι ο αιτιολογικός παράγοντας φυματίωσης, και μιας χρόνιας κοκκιώδους εντερίτιδας (chronic granulomatous enteritis) στα μηρυκαστικά, επίσης γνωστή ως ασθένεια Johne's (Chiodini R J και συν., 1984. Cocito C και συν., 1994. Collins M T. 1997). Πολύ συχνά η λοίμωξη προέρχεται από τα νεαρά βοοειδή ή τους νεαρούς ταύρους. Τα τυπικά κλινικά συμπτώματα αυτής της ασθένειας είναι η γρήγορη απώλεια βάρους, η χρόνια διάρροια και η μη ανταπόκριση στην θεραπεία.

Αναγνωρίστηκε πρώτα στην Ευρώπη το 1895 και ανιχνεύθηκε σε ένα αυξανόμενο αριθμό χωρών κατά την διάρκεια του 20^{ου} αιώνα. Παρατηρείται σε αρκετά κατοικίδια ζώα συμπεριλαμβάνοντας αίγες, πρόβατα, ελάφια και στην Νότια Αμερική camelids. Έχει επίσης παρατηρηθεί σε ένα ευρύ φάσμα κατοικίδιων και άγριων ζώων καθώς και ζώων του ζωολογικού κήπου.

Η νόσος του Crohn των ανθρώπων είναι μια χρόνια φλεγμονώδης ασθένεια των σπλάχνων που αρχικά προσβάλλει τον ειλεό και παρουσιάζει αξιοσημείωτη ομοιότητα με την ιστοπαθολογία στη νόσο Johne των βοοειδών (Chiodini R J. 1989). Οπότε ο συσχετισμός μεταξύ των νόσων Johne και της Crohn είτε τυχαίος είτε όχι (Collins M T, 1997), δημιούργησε το ερώτημα για το αν το γάλα ανάμεσα στους άλλους παράγοντες, μπορούσε να είναι το αίτιο μετάδοσης του *M. avium subsp. paratuberculosis* από τα βοοειδή στον άνθρωπο.

Η πιθανή σχέση με την νόσο Crohn δεν οφείλεται μόνο στο *M. avium subsp. paratuberculosis*. Μαζί με το *M. lepraemurium*, τα τρία υπό- είδη του *M. avium*, όπως *M. avium subsp. avium*, *M. avium subsp. paratuberculosis* και *M. avium subsp. silvaticum* δημιουργούν το *M. avium complex (MAC)* (Thorel M F και συν., 1990). Οι λοιμώξεις από MAC είναι συνεχώς αυξανόμενες στην Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη και είναι η πιο γνωστή αιτία της μη- φυματιώδους μυκοβακτηριακής ασθένειας των ανθρώπων. Η μεγαλύτερη αύξηση των λοιμώξεων από MAC κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας παρατηρήθηκε στους ασθενείς με AIDS (Metchok, B.G. και συν., 1999).



Σε μια έρευνα για τους περιβαλλοντικούς παράγοντες για την λοίμωξη από MAC στα άτομα με ανοσοκαταστολή, η κατανάλωση σκληρών τυριών φάνηκε ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου (Horsburgh C R και συν., 1994).

Έχει αποδειχθεί ότι αγελάδες με κλινική εικόνα νόσου Johne ή ασυμπτωτικά μολυσμένες αγελάδες στα τελικά στάδια μόλυνσης εμφάνισαν βιώσιμα *M. avium subsp. paratuberculosis* κύτταρα στο γάλα τους, αν και σε χαμηλές συγκεντρώσεις που κυμαίνονταν από 2 έως 8 CFU/ 50 ml γάλακτος (Streeter R N και συν., 1995. Sweeney R W και συν., 1992. Taylor T.K. και συν., 1981).

Οι εργαστηριακές έρευνες των Chiodini και Hermon- Taylor (Chiodini R J., Hermon- Taylor, 1993) έδειξαν ότι η επίδραση της παστερίωσης στο *M. avium subsp. paratuberculosis* είναι περιορισμένη και δεν είναι ικανή να μειώσει την πιθανότητα ανθρώπινης μόλυνσης από αυτό. Επομένως, το τυρί και άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα που προέρχονται από παστεριωμένο και μη γάλα μπορεί να παρουσιάζουν “ζωντανά” μυκοβακτηρίδια αποτελώντας έτσι κίνδυνο για τους καταναλωτές.

Από τους διάφορους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την αύξηση του αριθμού του *M. avium subsp. paratuberculosis* στο τυρί, οι πιο σημαντικοί είναι η θερμοκρασία, το pH και το αλάτι. Ακόμη σ’ αυτά πρέπει να προστεθούν το περιεχόμενο νερό, το γαλακτικό και το προπιονικό οξύ, τα οποία επίσης μπορεί να συνεισφέρουν σε κάποιο βαθμό στην αύξηση του αριθμού του συγκεκριμένου μυκοβακτηριδίου (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

M. paratuberculosis

Είναι ο οργανισμός που προκαλεί την νόσο Johne’s, χρόνια εντερίτιδα των ζώων, έχει επίσης συνδεθεί με την νόσο Crohn’s των ανθρώπων. Ελάχιστα είναι γνωστή η παθογόνος δράση του στα ζώα ή τα χαρακτηριστικά επιβίωσής του στην γαλακτοκομική διαδικασία.

Η επίπτωση της ασθένειας Johne στις Η.Π.Α. υπολογίστηκε 2,6% της γαλακτοκομίας της αγέλης και 0,8% των βοδινών, και στην Νοτιοδυτική Αγγλία, 1% των χωραφιών αναφέρθηκαν να εμφανίζουν ασθένεια Johne’s, με περίπου 2% των ζώων στους αγρούς να έχουν κλινικές εκδηλώσεις.

Στην Ελλάδα η παραφυματίωση είναι γνωστή από το 1968, σε αίγα φυλής Saanen και κατά το 1969 σε αμνό του αγροκτήματος του Πανεπιστημίου



Θεσσαλονίκης. Επίσης κατά το 1968 η νόσος διαπιστώθηκε στο Κτηνιατρικό Μικροβιολογικό Εργαστήριο Θεσσαλονίκης σε ποίμνιο προβάτων του Νομού Θεσσαλονίκης.

Η πρώτη επίσημη ανακοίνωση για την παραφυματίωση έγινε από τους Λεοντίδη και συν. Στο 20^ο Παγκόσμιο Κτηνιατρικό Συνέδριο στη Θεσσαλονίκη το 1975. Στην αρχή το πρόβλημα ήταν σποραδικό και δεν είχε επίδραση στην παραγωγικότητα των αιγοπροβάτων. Τελικά η εικόνα άλλαξε. Ο αριθμός των κοπαδιών των αιγοπροβάτων καθώς και ο αριθμός των ζώων που προσβάλλονται αυξήθηκε και η νόσος βρέθηκε στις περισσότερες περιοχές της Ελλάδας. Μέχρι το 1983 η νόσος είχε επιβεβαιωθεί στους 12 από τους 17 νομούς της Βόρειας και Κεντρικής Ελλάδας σύμφωνα με επιζωολογική έρευνα (Xenos G. και συν., 1984). Στο 3^ο Πανελλήνιο Κτηνιατρικό Συνέδριο στην Κέρκυρα το 1984, αναφέρθηκε ότι οι νομοί στους οποίους επιβεβαιώθηκε η νόσος αυξήθηκαν στους 23 και η νόσος είχε βρεθεί σ' όλη τη χώρα (Ηπειρωτική και Νησιά).

Μέχρι τους πρώτους μήνες του 1988 η νόσος επιβεβαιώθηκε σε 36 από τις 52 περιοχές της χώρας, κυρίως στην Ηπειρωτική χώρα, καθώς και στα νησιά Κρήτη, Κέρκυρα και Θάσο και μικρά νησιά του Σαρωνικού (Argyroudīs S. και συν., 1988).

Η νόσος δεν είχε διαπιστωθεί μέχρι το 1991 στα βοοειδή, παρά τη στενή πολλές φορές επαφή με αιγοπρόβατα. Το 1992 ανακοινώθηκαν οι πρώτες περιπτώσεις που η νόσος διαπιστώθηκε σε τρεις αγελάδες δύο εκτροφών του Νομού Φλωρίνης (Μητλιάγκας Π. και συν., 1992).

Χώρες στις οποίες έχει διαπιστωθεί η νόσος σε μεγάλη έκταση είναι η Αυστραλία, ο Καναδάς, η Γαλλία, η Αγγλία, η Ολλανδία, η Ισπανία, η Δανία, η Ιταλία, η Πορτογαλία, η Κύπρος και η Ελλάδα (Larsen, A.B. και συν., 1949). Η παραφυματίωση στην Αμερική περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Πενσυλβανία (B. Αμερική) το 1908 (Hole, N.H. 1958) αν και είχε εμφανιστεί νωρίτερα.

Αν και υπάρχει κάποια απόδειξη ότι ο οργανισμός μπορεί να επιζήσει κατά την διάρκεια της διαδικασίας παστερίωσης του γάλακτος, καλλιέργειά του από την εμπορική παστερίωση του γάλακτος δεν έχει αναφερθεί. στα γαλακτοκομικά προϊόντα, ιδιαίτερα αυτά που προκύπτουν από το μη παστεριωμένο γάλα

Το IFST (Institute of Food Science and Technology) θεωρεί ότι, μέχρι να γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα της έρευνας, η γαλακτοβιομηχανία δεν υπάρχει λόγος να θεωρεί την διαδικασία παστερίωσης ως ανεπαρκή. Ωστόσο η IFST θεωρεί



επίσης ότι είναι απαραίτητες οι περαιτέρω ποσοτικές έρευνες για να καθορίσουν ξεκάθαρα την αντοχή του *M. paratuberculosis* και να αποσαφηνίσουν το περιστατικό της νόσου Johne's στην γαλακτοκομία βοοειδών, προβάτων και αιγών, στην άγρια φύση καθώς επίσης και τα περιστατικά ασυμπτωτικών φορέων. Τελικά, το IFST θεωρεί ότι θα πρέπει να ερευνηθούν άλλες πιθανές πηγές όπως το νερό, το ελάχιστο μαγειρεμένο κρέας και τα ωμά λάχανα.

Η νόσος που προκαλείται από το *M. paratuberculosis*, γνωστή ως νόσος του Johne, είναι μια ασθένεια ανίατη, χρόνια, μεταδιδόμενη που καταλήγει στο θάνατο. Η ασθένεια Johne's είναι μια από τις ευρέως διαδιδόμενες βακτηριακές λοιμώξεις των κατοικίδιων ζώων σ' όλο τον κόσμο. Είναι πιο συνηθισμένη στα βοοειδή και σε μικρότερη έκταση στα πρόβατα και στις αίγες. Υπάρχουν επίσης ασυμπτωματικοί φορείς. Δεν είναι ξεκάθαρο, εάν ο παθογόνος οργανισμός στο πρόβατο είναι όμοιος με αυτόν των βοοειδών αφού τα δείγματα των προβάτων απαιτούν 6-7 μήνες για να αναπτύξουν ορατές αποικίες, άρα το μυκοβακτηρίδιο είναι δύσκολα αναπτυσσόμενο. Η νόσος Johne's μπορεί να προσβάλλει πολλά άγρια είδη (κουνέλια, ελάφι, αντιλόπη, άγριες αίγες, καμήλες, λάμα της Ν. Αμερικής (*Lama pacos*) και βίσσονες της Β. Αμερικής (*Bison bison*). Πειραματόζωα και συγκεκριμένα ποντίκια, αρουραίους, χαμστερς, ποντικόμορφα με μακριά πόδια και μακριά ουρά που ανήκουν στο γένος *Gerbillus* (*gerbils*) και ινδικά χοιρίδια, είναι επίσης ευπαθή στο *M. paratuberculosis*. Γενικά η νόσος Johne's δεν κατηγοριοποιήθηκε ως ζωνόσος (δεν είναι νόσος των ζώων που μπορεί να μεταδοθεί στους ανθρώπους)

Η μόλυνση με *M. paratuberculosis* των απαστεριωτών προμηθειών γάλακτος πρέπει να ληφθεί υπόψη. Ωστόσο, τα επίπεδα ζευγαρώματος των ζώων και η πρακτική της διατροφής τους διαφέρει ανά χώρα και σαν αποτέλεσμα υπάρχουν ευρείες διαφορές όσο αφορά την παρουσία του *M. paratuberculosis* στην ποιότητα του απαστεριωτού γάλακτος. Είναι ευρέως αναγνωρισμένο εδώ και πολλά χρόνια ότι το πιο υγιεινό απαστεριωτό γάλα του κόσμου παράγεται από το Ηνωμένο Βασίλειο και μερικές σκανδιναβικές χώρες.

Ελάχιστα είναι γνωστά όσο αφορά τα χαρακτηριστικά του *M. paratuberculosis* κατά την διάρκεια της πορείας του γάλακτος και της παρασκευής των γαλακτοκομικών προϊόντων. Δεν αναφέρθηκαν προβλήματα στα γαλακτοκομικά προϊόντα παρόλο που υπάρχει στα μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα .



Το 1996, στο International Dairy Federation Symposium, που αφορούσε την βακτηριολογική ποιότητα του ακατέργαστου γάλακτος, αναγνωρίστηκε το δυναμικό μετάδοσης των *M. tuberculosis* και *M. bovis* στους ανθρώπους μέσω του ωμού γάλακτος παρόλο που αυτοί οι οργανισμοί θεωρήθηκαν ότι είναι αρχικά παθογόνα των ζώων και δεν μπορούν να θεωρηθούν κλασικά βακτήρια υπεύθυνα για τροφιμογενείς λοιμώξεις (Hahn, 1996). Παρ'όλα αυτά η μετάδοση των *M. paratuberculosis* και *M. bovis* μέσω του γάλακτος στους ανθρώπους ήταν ένα σημαντικό πρόβλημα κατά το διάστημα πριν την ευρέως διαδεδομένη παστερίωση και των δερματικών τεστ για φυματίωση των "γαλακτοκομικών" αγελάδων. Το γάλα των αιγών, που συνήθως καταναλώνεται μη παστεριωμένο, μπορεί επίσης να περιέχει *M. paratuberculosis* και γι'αυτό αποτελεί μια ισχυρή πηγή της ανθρώπινης μόλυνσης. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο *M. paratuberculosis* μπορεί να υπάρχει στα τυριά και σε άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα, ιδιαίτερα αυτά που προκύπτουν από μη παστεριωμένο γάλα.

Το 1913 ο Dalziel πρώτος πρότεινε μια πιθανή σχέση ανάμεσα στο *M. paratuberculosis* και στην χρόνια εντερίτιδα στους ανθρώπους. Μελέτησε ασθενείς με χρόνια εντερίτιδα και την νόσο της παραφυματίωσης των βοοειδών (νόσος John's) και παρατήρησε ότι "τα κλινικά χαρακτηριστικά των δύο ασθενειών ήταν τόσο όμοια, ώστε δικαιολογούσαν το ότι ήταν ίδιες".

Το 1998, ο Hermon- Taylor και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν την ιστορία ενός αγοριού, του οποίου η νόσος Crohn διαγνώστηκε πέντε χρόνια μετά την εμφάνιση διογκωμένων τραχηλικών λεμφαδένων στην ηλικία των επτά ετών. Στο αγόρι δόθηκε θεραπεία με rifabutin και clarithromycin για μεγάλο χρονικό διάστημα ώσπου έγινε τελείως ασυμπτωματικό. Αυτή η δημοσίευση θεωρήθηκε από μερικούς ως η πρώτη αποδεδειγμένη περίπτωση *M. paratuberculosis* που προκαλεί ασθένεια σε άνθρωπο. Άλλοι επιμένουν ότι αυτή η μεμονωμένη περίπτωση δεν αποτελεί απόδειξη της σύνδεσης του *M. paratuberculosis* με την με την νόσο Crohn.

Η γαλακτοβιομηχανία, παγκοσμίως, ανησυχεί για την πιθανότητα το *M. paratuberculosis* να επιζεί της παστερίωσης. Βέβαια στο Ηνωμένο Βασίλειο το Υπουργείο Γεωργίας, Αλιείας και Τροφίμων θεωρεί ότι σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης νόσου από *M. paratuberculosis*, δεν είναι αναγκαίο κανείς να αλλάξει τις διατροφικές του συνήθειες.



Στις 10 Αυγούστου 1988, το Υπουργείο Γεωργίας, Αλιείας και Τροφίμων της Αγγλίας ανακοίνωσε τα αποτελέσματα μιας έρευνας που μελετούσε το *M. paratuberculosis* και άλλα παθογόνα, τα αποτελέσματα της οποίας έδειξαν ότι το *M. paratuberculosis* είναι παρών σε 10 δείγματα ακατέργαστου γάλακτος και σε 6 δείγματα παστεριωμένου γάλακτος (τα δείγματα συνολικά ήταν 31 δείγματα ακατέργαστου γάλακτος και 31 δείγματα παστεριωμένου γάλακτος)

Το IFST θεωρεί ότι: i) Μέχρι να γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα των ερευνών η γαλακτοβιομηχανία δεν χρειάζεται να θεωρήσει την διαδικασία παστερίωσης ως μη ενδεδειγμένη ii) Υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω ποσοτικές έρευνες για να ξεκαθαριστεί η αντοχή στην θερμότητα του *M. paratuberculosis* και να αποσαφηνιστεί τα περιστατικά της νόσου του Johnε στα βοοειδή, στα πρόβατα και στις αίγες, καθώς επίσης και τα περιστατικά των ασυμπτωματικών φορέων και iii) άλλες ισχυρές πηγές ανθρώπινης μόλυνσης όπως οι προμήθειες νερού, το ωμό κρέας και τα ωμά λαχανικά, θα πρέπει επίσης να ερευνηθούν.

2.2.7. *M. avium* subsp. *silvaticum*

Είναι υποχρεωτικό παθογόνο που προκαλεί πνευμονική νόσο στα πουλιά. Επίσης μπορεί να είναι η αιτία χρόνιας εντερίτιδας στα νεαρά βοοειδή ή στους νεαρούς ταύρους.

Η αλληλουχία του DNA του μυκοβακτηριδίου (IS902) έχει επίσης ανιχνευθεί σε καλλιέργειες που παρέμειναν για μεγάλη διάρκεια από δείγματα ασθενών με νόσο Crohn και ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, όπως και από άλλες μη φλεγμονώδεις νόσους των σπλάχνων (Moss, M.t. και συν., 1992.). Τα πουλιά είναι η οικολογική φωλιά του μυκοβακτηριδίου.

2.2.8. *M. bohemicum*

Χρωμογόνο, βραδέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο (Επιστημονική Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Το 1998 απομονώθηκε από πτύελα ασθενή με πνευμονική νόσο λόγω *M. tuberculosis* (Relschi, U. και συν., 1998.). Το ίδιο μυκοβακτηρίδιο απομονώθηκε το 1997 από τραχηλικό λεμφαδένα παιδιού



(Tortoli, E. και συν., 1997). Οι Totkko και συν. (2001) μελέτησαν μια σειρά στελεχών *M. bohemicum*: ένα που απομονώθηκε από γενικευμένη δερματική λοίμωξη σε ηλικιωμένη γυναίκα, τρία από πτύελα ασθενών, ένα από μεσεντέριους λεμφαδένες αίγας και πέντε από νερό πηγής.

Δύο, κυρίως, παρατηρήσεις το καθιστούν επικίνδυνο: (i) το *M. bohemicum* θεωρείται ισχυρό παθογόνο και (ii) το φυσικό νερό είναι ένα από τα *reservoirs* του.

Ενδοφλέβια μόλυνση ποντικών με έλλειψη ιντερφερόνης- γ καθώς και BALB/c ποντικών με *M. bohemicum* προκάλεσε σπληνομεγαλία και κοκκιωματώδεις βλάβες του ήπατος (Ehlers, S. και συν., 2001).

2.2.9. *M. botniense*

Περιγράφηκε το 2000 (Torkko, P. και συν., 2000.). Μέχρι στιγμής απομονώθηκε αποκλειστικά από το περιβάλλον. Ωστόσο, ο αρκετά υψηλός κίνδυνος μη σωστής ταυτοποίησής του ως *M. xenopi*, ίσως είναι υπεύθυνος για την έλλειψη αναφορών όσο αφορά τα κλινικά δείγματα.

2.2.10. *M. bovis. subsp. bovis*

Είναι το αίτιο της φυματίωσης των βοοειδών, μπορεί να μολύνει ένα μεγάλο εύρος κατοικίδιων και άγριων ζώων (De Lisle και συν., 2002. Grange, J. M. και συν., 1987. Morris, R.S. και συν., 1994. O' Reilly L.M. και συν., 1995.). Η σημασία της μόλυνσης στα άγρια ζώα επικεντρώνεται σε τρεις τομείς: (i) ο ρόλος μερικών άγριων ειδών ως οικολογική φωλιά του μυκοβακτηριδίου (ii) η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που η μόλυνση μπορεί να προκαλέσει στα προστατευόμενα και προς εξαφάνιση είδη και (iii) η πιθανότητα προβλήματος στη δημόσια υγεία.

Απ'όλα τα μυκοβακτηρίδια που πιθανώς παρουσιάζονται στο μη παστεριωμένο γάλα, το *M. bovis* (μερικές φορές αναφέρεται ως *M. tuberculosis typhus bovinus*) συγκέντρωσε την μεγαλύτερη προσοχή όσο αφορά την συμπεριφορά του στο τυρί. Τα τυριά που είναι μολυσμένα με *M. bovis* έδειξαν ότι είναι μολυσμένα για μεγάλο χρονικό διάστημα: περισσότερο από 180 ημέρες στο Camembert, 220 ημέρες στο Cheddar (Hammer, B W. και συν., 1957) και δύο



μήνες στο Camembert και στο Edam (Hahn H., 1959). Ο βάκιλλος με λοιμογόνο δύναμη βρέθηκε σε βουλγαρικό λευκό τυρί, που κατασκευάστηκε από τεχνητά μολυσμένο γάλα μετά από 120 ημέρες αποθήκευσης (Iotov I, Todorov D. 1959). Οι Kastli και Binz παρήγαγαν διαφορετικά τυριά από μη παστεριωμένο γάλα, και με φυσικό τρόπο, μολύνθηκαν από *M. bovis* (εκτιμάται από 1 έως 10 CFU/ml). Στο σουηδικό Emmentaler, τα λοιμογόνα στελέχη του *M. bovis* βρέθηκαν μετά από 5 ημέρες και όχι μετά από 22 και στο Gruyere τα μυκοβακτηρίδια επέζησαν για 22 ημέρες και όχι 31 ημέρες. Το Camembert φιλοξενούσε λοιμογόνα στελέχη *M. bovis* για 47 ημέρες (Kastli P, Binz M. 1949).

Τα τελευταία δέκα χρόνια, σε μια αναφορά του Office International des Epizooties, στο 22% των χωρών ανιχνεύθηκε φυματίωση στα άγρια ζώα (ζαρκάδι, ελάφι, αγριόχοιρος, αίγα, βουβάλι, φαλαγγιστή (ή δίδελφος ο βιργινιανός, μαρσιποφόρο), κουνάβι- νυφίτσα, λουτρεόλη, σκαντζόχοιρος, λιοντάρι, τσίτα, στρεψίκερος, μπαμπούνος, φώκια). (Livingstone P.G. 2000). Ο κίνδυνος μόλυνσης από αυτά τα reservoir για τα κατοικίδια ζώα και τους ανθρώπους, ποικίλλει, και εξαρτάται από την επιδημιολογική κατάσταση τόσο των ειδών, όσο και του περιβάλλοντος (Morris, R. S. και συν., 1994).

Ωστόσο, ο ρόλος των άγριων ζώων στην διατήρηση και στην εξάπλωση της μόλυνσης από *M. bovis* στα κατοικίδια, έχει ιδιαίτερη σημασία στις χώρες όπου τα προγράμματα εξόντωσης μείωσαν τα περιστατικά της νόσου αλλά σποραδικά αυτά επανεμφανίστηκαν. Τα πιο καλά γνωστά παραδείγματα είναι ο ευρωπαϊκός ασβός (Meles meles) στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Δημοκρατία της Ιρλανδίας (Gallagher, J. και συν., 2000. Little, T.W. A. και συν., 1982. Nolan, A. και συν., 1994.) και ο φαλαγγιστής (ή δίδελφος ο βιργινιανός, μαρσιποφόρο) (*Trichosurus vulpecula*) στην Νέα Ζηλανδία (Coleman J.D. και 2001.). Έχει πειραματικά αποδειχθεί ότι το δυναμικό ενός πληθυσμού ασβών γίνεται ενδημικά μολυσμένο με το *M. bovis* και δρα ως πηγή μόλυνσης για τα βοοειδή, (Little, T.W.A. και συν., 1982.). Η εμπλοκή των ασβών και των φαλαγγιστών βασίστηκε αρχικά στα παρατηρούμενα περιστατικά μόλυνσης ζώων των μολυσμένων περιοχών, σε συνδυασμό με τις έρευνες που αποδεικνύουν ότι τα μετακινούμενα badgers και possums έδειξαν να παρουσιάζουν αύξηση τόσο στον αριθμό των μολυσμένων με φυματίωση βοοειδών όσο και αύξηση των περιστατικών επαναμόλυνσης (Coleman J.D. και συν., 2001. 'Ο Martin, D. και συν., 1998.). Παρόλο που οι ασβοί διαδραμάτισαν ρόλο στην φυματίωση των βοοειδών, τα διαθέσιμα στοιχεία έκαναν



δυνατή την ποσοτικοποίηση της συνεισφοράς τους στο Ηνωμένο Βασίλειο (Keet, D.F. και συν., 1996).

Στο Michigan στις Η.Π.Α., η αυτό- διατηρούμενη μόλυνση του ελαφιού με την λευκή ουρά (*Odocoileus virginianus*) θεωρήθηκε πιθανή πηγή μόλυνσης για τα κοπάδια των βοοειδών (Schmitt, S.M. και συν., 1997) και στα σαρκοφάγα (Bruning- Fann, C.S. και συν., 2001). Ο πιο καλά μελετημένος ξενιστής του *M. bovis* στην Αφρική είναι ο Αφρικανός buffalo (*syncerus caffer*) που συντέλεσε στην εξάπλωση της μόλυνσης στα αρπακτικά (Kamerbeek, J. και συν., 1997).

Υπάρχουν μερικές συνθήκες στην Ισπανία που ενισχύουν την μετάδοση της μόλυνσης ανάμεσα στα είδη: Πρώτον υπάρχει ένα μεγάλο εύρος άγριων ζώων και πολλά από αυτά είναι ευπαθή στην μόλυνση με *M. bovis*, Δεύτερον, το κυνήγι έγινε απαραίτητο κομμάτι της οικονομίας μιας στηριζόμενης γεωργίας, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησε σε υπέρ- αύξηση των πληθυσμών, επίσης σχετιζόμενη με την έλλειψη των φυσικών αρπακτικών, και Τρίτον, συγκεκριμένες τεχνικές στην γεωργία (εκτεταμένη διαχείριση) προκάλεσαν αλλαγή των συνηθειών των βοοειδών. Αυτές οι συνθήκες παρατηρούνταν σε ορισμένες περιοχές της κεντρικής, της νότιας και της δυτικής Ισπανίας. Το 2002 οι περιοχές της Ισπανίας που ήταν θετικές στα τεστ φυματίωσης (IDTB) κυμαίνονταν από 7,7 έως 10,6%, σε σύγκριση με 0,07 έως 0,6% σε μερικές περιοχές στο βορειότερο τμήμα της χώρας.

Τα άγρια ζώα μπορούν επίσης να αποτελέσουν πηγή μόλυνσης για τον άνθρωπο. Κατά την διάρκεια της κυνηγετικής περιόδου από το 2000 έως το 2001, οι Ισπανοί κυνηγοί σκότωσαν περίπου 117,305 αγριόχοιρους, 70,863 κόκκινα ελάφια, 5,431 ελάφια σε ανάπαυση (fallow deer) και 6,427 μικρόσωμα ελάφια (*Capreolus capreolus*). Υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης της μόλυνσης μέσω της άμεσης επαφής των μολυσμένων ζώων και των κυνηγών καθώς επίσης και από τα μολυσμένα προϊόντα που είναι προς κατανάλωση. Όσο αφορά την άμεση επαφή, οι άνθρωποι που χειρίζονται άρρωστα ζώα ή μολυσμένα πτώματα ζώων είναι σε άμεσο κίνδυνο λόγω μικροσταγονιδίων (aerosols) όταν το πτώμα είναι ανοικτό και κομμένο ή λόγω λύσης της συνέχειας του δέρματος (ανοικτές πληγές) (Fanning A., και συν., 1991. Georghion P., A.M. patel και συν., 1989. Robonson P., D. Morris, και συν., 1988). Ένας δυνητικός (παρ'όλα αυτά υπαρκτός) κίνδυνος είναι τα μολυσμένα ζώα χωρίς ορατές βλάβες. Το κρέας των μολυσμένων ζώων μπορεί να περιέχει βιώσιμο *M. bovis* και αντιπροσωπεύει έναν κίνδυνο για τους καταναλωτές ιδιαίτερα όταν το κρέας καταναλώνεται ωμό- ακατέργαστο (λουκάνικα).



Προς το παρόν, τα μόνα μέτρα ελέγχου που είναι διαθέσιμα για τα άγρια ζώα- ξενιστές είναι η μετακίνηση των μολυσμένων ζώων και ο έλεγχος του πληθυσμού.

2.2.11. *M. bovis* subsp. *caprae*

Αναγνωρίστηκε το 1999. Είναι ευαίσθητο σε όλα τα αντιφυματικά φάρμακα της πρώτης γραμμής συμπεριλαμβάνοντας και την πυραζιναμίδα (pyrazinamide).

Εκτός από τις αίγες, έχει απομονωθεί από πρόβατο και χοίρο (Aranaz, A.E. και συν., 1999) και 3 ανθρώπους που είχαν έρθει σε στενή επαφή με αίγες (Gutierrez, M. και συν., 1997). Στην Αυστρία αναφέρθηκε η απομόνωση από ανθρώπους, βοοειδή και κόκκινο ελάφι, αλλά όχι από αίγες (Prodinger, W.M. και συν., 2002). Η μοριακή μέθοδος του DNA fingerprinting απέδειξε την μετάδοση μέσα και μεταξύ αυτών των ειδών.

Πνευμονική νόσος βρέθηκε σε όλους τους ασθενείς που μελετήθηκαν μέχρι τώρα. Σε έναν από αυτούς ήταν θανατηφόρα εξαιτίας της διασποράς του μετά από μεταμόσχευση, ενώ σε έναν άλλο παρουσιάστηκε αντοχή στη ισονιαζίδη (isoniazid) και στη ριφαμπικίνη (rifampin).

2.2.12. *M. branderi*

Μη χρωμογόνο, βραδέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Το 1995 εννέα (9) στελέχη απομονώθηκαν από πτύελα ασθενών με πνευμονική λοίμωξη και κοιλότητα στον πνεύμονα (Koukila- Kahkola, P. και συν., 1995).

Η ισχυρή παθογόνος δράση του *M. branderi* επιβεβαιώθηκε από τους Wolfe και συν. (2000) που περιγράφουν την απομόνωσή του από το χέρι μιας γυναίκας με ελκωτική τενοντοελυτρίτιδα. Λοίμωξη με *M. branderi* προκαλεί σπληνομεγαλία καθώς και κοκκιωματώδη βλάβη του ήπατος, μετα πειραματική λοίμωξη σε BALB/c και με έλλειψη ιντερφερόνης- γ ποντίκια (Ehlers, S. και συν., 2001).



2.2.13. *M. brumae*

Περιγράφηκε το 1993 (Luquin, M. και συν., 1993). Δέκα (10) στελέχη έχουν απομονωθεί από το περιβάλλον, οκτώ από νερό ποταμού, δύο από το έδαφος και ένα από πτύελα. Πιθανότατα ανήκει στα μη παθογόνα μυκοβακτηρίδια του περιβάλλοντος.

2.2.14. *M. canettii*

Τα στελέχη *M. tuberculosis* που έδιναν λείες αποικίες (canetti strains) στην καλλιέργεια θεωρούνταν ένα περιέργο φαινόμενο, μέχρι πρόσφατα που διαπιστώθηκε η διαφορά τους από τα υπόλοιπα στελέχη *M. tuberculosis* που δίνουν τις κλασικές τραχιές αποικίες, εξαιτίας της παρουσίας μεγάλης ποσότητας λιποπολυσακχαριτών (Daffe και συν., 1991).

Το 1969 απομονώθηκε από έναν ασθενή για τον οποίο δεν έχουμε καμία διαθέσιμη πληροφορία. Το 1993 απομονώθηκε όταν καλλιεργήθηκε από τραχηλικό λεμφαδένα παιδιού από την Σομαλία (Van Soolingen, D. και συν., 1997).

Μία πρόσθετη απομόνωση αναφέρθηκε στην Ελβετία από έναν ασθενή με AIDS και φυματίωση του μεσεντερίου (mesenteric tuberculosis) που εργαζόταν για παραπάνω από 20 χρόνια στην Αφρική (Pfyffer, G.E. και συν., 1998). Τα πειραματικά μολυσμένα ινδικά χοιρίδια εμφάνισαν στην νεκρωσία βλάβες μόλυνσης από φυματίωση και σοβαρή απώλεια βάρους. Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, αν και η ποικιλία Canetti φαίνεται να είναι το περισσότερο διακριτικό στέλεχος του *M. tuberculosis* complex, δεν είναι βέβαιο αν αποτελεί καινούργιο είδος. Έτσι οι Van Soolingen και συν. (1997) προτείνουν την ονομασία *M. tuberculosis subsp. canettii*, θεωρώντας ότι το *M. tuberculosis* complex είναι ένα είδος και περιλαμβάνει διάφορα υποείδη. Η έλλειψη άλλων βιβλιογραφικών αναφορών σχετικά με την απομόνωση του *M. canettii* μπορεί να είναι αποτέλεσμα τόσο μη σωστής ταυτοποίησης όσο και σπανιότητας του είδους. Τα ζώα θεωρούνται ως το πιο πιθανό απόθεμα μέχρι αυτή την στιγμή (Enrico Tortoli, 2003).



2.2.15. *M. celatum*

Χρωμογόνο, βραδέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1993 (Butler, W.R. και συν., 1993). Έχει απομονωθεί από διάφορες γεωγραφικές περιοχές, όπως Η.Π.Α., Φιλανδία και Σομαλία, κυρίως σε δείγματα του αναπνευστικού, αλλά και σε κόπρανα ή αίμα (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Έχει απομονωθεί ακόμη από ασθενείς που είχαν διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας, AIDS (Bonomo, R.A. και συν., 1999. Imler, S. και συν., 1996. Gholizadeh, Y. και συν., 1998. Piersimoni, C. και συν., 1997. Tortoli, E. και συν., 1995. Zurawski, C.A. και συν., 1997), όσο και από ασθενείς μη ανοσοκατεσταλμένους, όπως παιδί με λεμφαδενίτιδα (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Η πρώτη αναφορά θανατηφόρου πνευμονικής λοίμωξης από *M. celatum* ήταν σε μια 73χρονη με ανοσοκαταστολή. Δεν έχει ποτέ αναφερθεί μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο. Χαρακτηριστική είναι η αντοχή του στη ριφαμπικίνη (rifampin) με πολύ υψηλά Minimal Inhibition Concentrations (Toroli, E. και συν., 1995).

Εμφανίζει κοινούς μορφολογικούς και βιοχημικούς χαρακτήρες με τα *MAC*, *M. malmoense* και *M. shimoidei*. Το γεγονός της ύπαρξης της ομοιότητας της νουκλεοτιδικής αλληλουχίας του 16SrRNA του με αυτή του *M. tuberculosis* έχει σαν αποτέλεσμα κάποια στελέχη να ταυτοποιούνται λανθασμένα σαν *M. tuberculosis complex* με την χρησιμοποίηση εμπορευματοποιημένης τεχνικής DNA υβριδισμού (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Παρόλο που πολλές απομονώσεις του *M. celatum* δεν έχουν κλινική σημασία, η παθογένειά του φαίνεται να είναι υψηλή, σε σύγκριση με την πλειοψηφία των NTM, ιδιαίτερα σε ασθενείς με AIDS. Το ότι προκαλεί σπληνομεγαλία και κοκκιωματώδη βλάβη του ήπατος σε πειραματόζωα με ανοσοκαταστολή ή όχι, φανερώνει την υψηλή λοιμογόνο δύναμη του στελέχους (Ehlers, S., and E. Richter. 2001). Μέχρι τώρα δεν έχει αναφερθεί απομόνωση από το περιβάλλον.



2.2.16. *M. chelonae* subsp. *chelonae*

Είναι το συχνότερα απομονούμενο ταχέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Σε αυτούς προκαλεί κυρίως διάσπαρτη δερματική λοίμωξη με παρουσία ψυχρών υποδόριων αποστημάτων. Επίσης, έχουν αναφερθεί λοιμώξεις μετατραυματικές, καθώς και μετά τη χρήση ενδοφλέβιου καθετήρα. Η πηγή μόλυνσης είναι άγνωστη, ενώ το είδος αυτό σπάνια απομονώνεται από το νερό της βρύσης. Το *M. chelonae* είναι το πιο αργό σε ανάπτυξη σε σχέση με τα άλλα του συμπλέγματος και η βέλτιστη θερμοκρασία καλλιέργειάς του είναι 28- 30° C. Διακρίνεται από το *M. abscessus* από την ικανότητά του να χρησιμοποιεί τα κιτρικά ως μοναδική πηγή άνθρακα, από το προφίλ ευαισθησίας του στα αντιβιοτικά και από την ανάλυση με περιοριστικά ένζυμα του *hsp* γονιδίου, που κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη του θερμικού *sock* (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Απομονώθηκε από κατεψυγμένα ψάρια που προορίζονταν για κατανάλωση. Είναι ο αιτιολογικός παράγοντας θανάτου του σολομού του Ατλαντικού.

Το σημαντικό αυτό γεγονός της δημόσιας υγείας αποτέλεσε αντικείμενο συζήτησης μαζί με τα στοιχεία του Canadian Food Inspection Agency (CFIA), τις αρχές που σχετίζονται με την υγιεινή των ιχθυρών και τους επιδημιολόγους στο τμήμα γεωργίας των Η.Π.Α. (United States Department of Agriculture, USDA). Παρ'όλο που η κατάψυξη δεν καταστρέφει το *Mycobacterium spp*, ο κίνδυνος της μόλυνσης του ανθρώπου από την άμεση έκθεση μέσω του δέρματος και του αναπνευστικού ή την έμμεση έκθεση μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων ψαριών θεωρείται μικρός. Αν μολυνθούν τα ιχθυρά από *Mycobacterium spp*, αυτό που συνίσταται είναι η θανάτωσή τους (Noga Ej., 1996. Inglis V και συν., 1993. Roberts Rj. 2001) μια και δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. Έτσι σε πολλές περιπτώσεις αποθηκευμένες ποσότητες ψαριών καταστράφηκαν λόγω της ισχυρής τους μόλυνσης. Παρόλα αυτά, μελέτες έδειξαν ότι, η διατήρηση του αποθέματος σε συνδυασμό με την λήψη δείγματος για την μελέτη της πορείας μόλυνσης στο αναπτυσσόμενο ψάρι μπορεί να θεωρηθεί ένας καλός τρόπος αντιμετώπισης.



2.2.17. *M. chlorophenolicum*

Είδος που προηγουμένως είχε ταξινομηθεί στο γένος *Rhodococcus* μετακινήθηκε στο γένος των μυκοβακτηριδίων το 1994 όλα είναι στελέχη του περιβάλλοντος (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Απομονώθηκε από δείγματα εδάφους στη Φιάνδια μολυσμένου με χλωροφαινόλη (Haggblom, M.M. και συν., 1994). Η πιθανότητα ανάπτυξης τους από κλινικά δείγματα είναι αμελητέα (E. Tortoli, 2003).

2.2.18. *M. confluentis*

Πρόκειται για μη χρωμογόνο, ταχέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 1992 όπου απομονώθηκε από το σάλιο υγιούς άνδρα (Kirschner, P. και συν., 1992). Καμία από τις παραμέτρους που απαιτούνται για να βασίσουν την κλινική σημασία του είδους δεν παρουσιάστηκε στο μόνο απομονούμενο στέλεχος του *M. confluentis*. Πειραματική λοίμωξη σε ανοσοεπαρκή (BALB/c) και μη ποντίκια δεν είχε αποτέλεσμα, γεγονός που υποστηρίζει την μικρή ή καθόλου λοιμογόνο δύναμη του είδους αυτού (E. Tortoli, 2003).

2.2.19. *M. conspicuum*

Ανήκει στα χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα Μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Το 1995 απομονώθηκε από δύο ασθενείς (Springer, B. και συν., 2000), με διάσπαρτη λοίμωξη και υποκείμενη βαριά ανοσοκαταστολή, ο ένας λόγω AIDS και ο άλλος με αγνώστου αιτιολογίας κυτταρική ανοσοανεπάρκεια. Σε στερεό θρεπτικό υλικό το *M. conspicuum* αναπτύσσεται αργά και χρειάζεται σε θερμοκρασία 22- 31°C τουλάχιστον 3 εβδομάδες. Ανάπτυξη στους 37°C γίνεται μόνο σε υγρό θρεπτικό υλικό. Το γεγονός της χαμηλής θερμοκρασίας ανάπτυξης μπορεί να εξηγή τον πολύ μικρό αριθμό *M. conspicuum* που έχουν απομονωθεί μέχρι τώρα (μόνο 2 στελέχη) (E. Tortoli, 2003).



2.2.20. *M. cookii*

Περιγράφηκε το 1990 όπου απομονώθηκε από 17 δείγματα περιβάλλοντικά δείγματα από φυτά (σφάγνος, είδος βρύων) και νερό στη Νέα Ζηλανδία (Kazda, J. και συν., 1990).

Είναι αποκλειστικά σαπροφυτικό και προτάθηκε ότι είναι υπεύθυνο για τα ψευδώς- θετικά αποτελέσματα της δερμοαντίδρασης φυματίνης από *M. bovis* στα βοοειδή.

2.2.21. *M. doricum*

Ανήκει στα χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 2001 (Tortoli, E. και συν., 2001). Απομονώθηκε από εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενούς με βαριά κλινική εικόνα AIDS. Μέχρι τώρα δεν έχει αναφερθεί άλλη περίπτωση, ενώ η κλινική σημασία του μοναδικού στελέχους που έχει απομονωθεί είναι αμφίβολη (E. Tortoli, 2003).

2.2.22. *M. elephantis*

Ανήκει στα χρωμογόνα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Απομονώθηκε το 2000 (Shojaei, H. και συν., 2000) από πνευμονικό απόστημα ελέφαντα που πέθανε εξαιτίας χρόνιας αναπνευστικής νόσου. Πολύ πρόσφατα, στον Καναδά, έχουν αναφερθεί έντεκα (11) απομονώσεις από άνθρωπο (Turenne, C. και συν., 2002): δέκα στελέχη από πτύελα και ένα από μαχαλιαίο λεμφαδένα.

Δεν υπάρχει αμφιβολία για την παθογόνο δράση του από την ανάπτυξη κοκκιώδους ιστού στον λεμφαδένα. Η υπόθεση ενισχύεται από την εμπλοκή του στην θανατηφόρα δράση του στον ελέφαντα από τον οποίο απομονώθηκε το στέλεχος.

Το 1999 απομονώθηκε από δείγμα του αναπνευστικού συστήματος ασθενούς, κάνοντας έτσι αισθητή την παρουσία του στην Ευρώπη. Συγκεκριμένα



πρόκειται για 79χρονο άνδρα από την αγροτική περιοχή του Βελγίου με αιματηρή διάρροια χωρίς πρόσμιξη βλέννης και παλμούς. Έγινε διάγνωση εντερίτιδας (χωρίς να απομονωθεί παθογόνο) και δόθηκε εμπειρική θεραπεία με ciprofloxacin. Παράλληλα διαπιστώθηκε επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας με κοιλιακές-εξωκοιλιακές έκτακτες συστολές και ανεπάρκεια μητροειδούς βαλβίδας. Ο ασθενής δεν είχε καμία επαφή με ζώα και ιδιαίτερα με ελέφαντες από τους οποίους απομονώθηκε το πρώτο στέλεχος του *M. elephantis*.

2.2.23. *M. fortuitum* subsp. *fortuitum*

Το *M. fortuitum* group αποτελείται από τρία είδη: *M. fortuitum*, *M. peregrinum* και ένα τρίτο ανώνυμο ορότυπο (biovariant complex). Πρόσφατα προτάθηκαν να συμπεριληφθούν στην ίδια ομάδα τα: *M. septicum*, *M. mageritense*, *M. alvei* και *M. senegalense*. Ο τρίτος ανώνυμος ορότυπος υποδιαιρείται σε δύο υπο- ομάδες: τα σορβιτόλη- θετικά και τα σορβιτόλη- αρνητικά είδη. Και οι δύο αυτές υπο- ομάδες πιστεύεται ότι αποτελούνται από τουλάχιστον έξι διαφορετικά είδη, τα οποία προκαλούν παρόμοιες κλινικές εικόνες και έχουν παραπλήσια ευαισθησία στα αντιβιοτικά. Η διάκρισή τους γίνεται με μεθόδους μοριακής βιολογίας.

Τα μέλη του *M. fortuitum* group προκαλούν ποικιλία σποραδικών λοιμώξεων, όπως οστεομυελίτιδα, κυτταρίτιδα, λοιμώξεις χειρουργικών και μη τραυμάτων, λοιμώξεις σχετιζόμενες με χρήση κεντρικών καθετήρων και σπάνια πνευμονικές λοιμώξεις. Είναι το συχνότερο ταχέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο, μαζί με το *M. abscessus*, που προκαλεί επιδημίες. Τα *M. fortuitum* και *M. peregrinum* έχουν απομονωθεί τόσο από φυσικό, όσο και από νερό βρύσης, ενώ το *M. fortuitum* και ο τρίτος βιότυπος έχουν απομονωθεί από το έδαφος (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Ακόμη το *M. fortuitum* απομονώθηκε από κατεψυγμένα ψάρια που προορίζονταν για κατανάλωση (M. J. Mediel και συν., 2000).



2.2.24. *M. frederiksborgense*

Περιγράφηκε το 2001 και απομονώθηκε στην Δανία από μολυσμένο έδαφος με γαιάνθρακα- πίσσα (Willumsen, P., U. και συν., 2001). Το είδος είναι μόνο περιβαλλοντικό- σαπροφυτικό και μέχρι τώρα δεν έχει αναφερθεί άλλη απομόνωσή του.

2.2.25. *M. gastri*

Είδος σπάνια απομονούμενο στα κλινικά μυκοβακτηριολογικά εργαστήρια, με αποτέλεσμα να υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα για αυτό (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.26. *M. genavense*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1993, (Bottger, E.C. και συν., 1993) από μια ομάδα στελεχών (περισσότερα από 30), το πρώτο από τα οποία είχε αναφερθεί ως ακαθόριστο, τρία χρόνια πριν (Hirschel, B. και συν., 1990). Τα κλινικά δεδομένα που έχουμε αφορούν αποκλειστικά ασθενείς με AIDS (Bottger, E.C. και συν., 1992). Έτσι για πρώτη φορά απομονώθηκε από το αίμα ασθενούς με AIDS, στη Γενεύη της Ελβετίας και αργότερα από ασθενείς στην Αυστρία, Γερμανία και ΗΠΑ (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003)..

Είναι το δεύτερο πιο συχνά απομονωμένο είδος, μετά το *M. avium*, που είναι υπεύθυνο για διάσπαρτη λοίμωξη σε ασθενείς με AIDS, οι περισσότεροι από τους οποίους εμφάνισαν πυρετό, διάρροια και απώλεια βάρους (Pechere, M. και συν., 1995). Απομονώθηκε κυρίως από το αίμα αλλά και από διάφορα δείγματα βιοψίας (λεμφαδένας, σπλήνα και υλικό από το δωδεκαδάκτυλο).

Πιο πρόσφατα έχουν αναφερθεί είκοσι (20) απομονώσεις από ασθενείς με AIDS, οι οποίοι παρουσίασαν και λοιμώξεις του δέρματος και του γεννητικού συστήματος (S. Fournier and V. Vincent, 1998).



Είναι η πιο συχνή μόλυνση στα πουλιά (Portaels, F. Και συν., 1996), τα οποία μέχρι σήμερα είναι η μόνη αναγνωρισμένη οικολογική φωλιά του μυκοβακτηριδίου. Έχει απομονωθεί επίσης από γάτες με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (Hughes, M.S. και συν., 1999). Είναι παθογόνο, τουλάχιστον για τα HIV- θετικά άτομα και για τα πουλιά. Είναι δυνατόν να είναι υπεύθυνο για εντοπισμένες ή διάσπαρτες λοιμώξεις που μπορούν να οδηγήσουν στον θάνατο.

2.2.27. *M. goodie*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 1999 και διαχωρίστηκε από το *M. smegmatis*, με το οποίο παλαιότερα συγγέονταν (Brown, B.A. και συν., 1999), μέχρι σήμερα απομονώθηκαν 28 στελέχη από ασθενείς με τραυματική οστεομυελίτιδα ακολουθούμενη από ιατρογενείς μολύνσεις ή με λοιμώξεις του πνεύμονα (λιποειδική πνευμονία).

Η χρόνια πνευμονική νόσος που προκαλείται από το *M. goodie*, η οποία αποτελεί το 25% της παθολογίας εξ' αιτίας αυτού του μικροοργανισμού, χαρακτηρίζεται από λιποειδική πνευμονία, σε αντίθεση με τη λοίμωξη που προκαλείται από το *M. fortuitum*. Μια περίπτωση από *M. goodii* έχει πρόσφατα αναφερθεί (Friedman, N.D., and D.J. Sexton. 2001). Έτσι η παθογονικότητά του είναι αδιαμφισβήτητη.

2.2.28. *M. gordonae*

Αναπτύσσεται βραδέως, παράγει χρωστική και ανευρίσκεται στο χόμα, σε στάσιμα νερά, σε ιοντοανταλλακτικές συσκευές και σε νερό βρύσης (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Ακόμη απομονώθηκε από κατεψυγμένα ψάρια που προορίζονταν για κατανάλωση (M. J. Mediel και συν., 2000).

Σπάνια προκαλεί νόσο στον άνθρωπο και είναι το συχνότερα αναφερόμενο από τα κλινικά μυκοβακτηριολογικά εργαστήρια ως «μη παθογόνο»



μυκοβακτηρίδιο. Πρόσφατα οι Eckburg και συν. μελέτησαν κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα ατόμων με θετικά για *M. gordonae* πτύελα και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι επρόκειτο για αποικισμό, ακόμη και αν ήταν ασθενείς ανοσοκατεσταλμένοι με παθολογική ακτινογραφία θώρακα (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.29. *M. haemophilum*

Περιγράφηκε το 1978 ως η αιτία των δερματικών ελκωτικών βλαβών σε 51χρονη Ισραηλινή με λέμφωμα Hodgkin (Sompolinsky D και συν., 1978). Από τότε αναφέρθηκαν λιγότερα από 70 περιστατικά λοίμωξης από *M. haemophilum*, ιδιαίτερα σε ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοανεπάρκεια (Kiehn T E και συν., 1994. Saubolle M A και συν., 1996. Straus W L και συν., 1994). Σχετίστηκε επίσης με βλάβες που προκαλούνταν μετά από ανοσοκαταστολή λόγω θεραπείας, μετά από μεταμόσχευση και στους ασθενείς με AIDS (Davis B R και συν., 1982. Kiehn T E και συν., 1993. Krisjansson M και συν., 1991. Rogers P L και συν., 1988. Saubolle M A και συν., 1996. White M H και συν., 1995. Zappe C H και συν., 1995). Έχει επίσης απομονωθεί από εντοπισμένες βλάβες σε παιδιά με αυχενική λεμφαδενοπάθεια χωρίς υποκείμενη ανοσοκαταστολή (Armstrong K L και συν., 1992. Dawson D J και συν., 1981. Saubolle M A και συν., 1996. Thibert L και συν., 1990).

Η κλινική εικόνα της λοίμωξης περιλαμβάνει υποδόριες διηθήσεις με παραγωγή επώδυνων οζιδίων, που εξελίσσονται σε αποστήματα, με δημιουργία συριγγίων (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003), αναπνευστικά συμπτώματα, πνευμονίτιδα και φυματίωση με δημιουργία κοκκώματος στους πνεύμονες. Έχουν επίσης αναφερθεί βακτηριαιμία, σπητική αρθρίτιδα και οστεομυελίτιδα (Kiehn T E, White M. 1994. Plemmons R M και συν., 1997. Saubolle M A και συν., 1996. Straus W L και συν., 1994).

Η λοίμωξη είναι σπάνια σε ανοσοεπαρκείς ασθενείς, στους οποίους μπορεί με επιτυχία να αντιμετωπιστεί με τα κατάλληλα αντιβιοτικά, όπως ciprofloxacin, clarithromycin, rifabutin και rifampin. Ωστόσο στους ασθενείς με ανοσοκαταστολή η νόσος είναι χρόνια, διάσπαρτη, και μερικές φορές θανατηφόρα (Kiehn T E και συν., 1994. Rogers P L και συν., 1988. Straus W L και συν., 1994).



Η επιδημιολογία του παραμένει ακαθόριστη. Παρουσιάζονται γενετικές διαφορές ανάμεσα στα στελέχη που απομονώθηκαν από διαφορετικές περιοχές. Ο μικροοργανισμός πιθανώς είναι παρών στο περιβάλλον, αλλά η απομόνωσή του από περιβαλλοντικά δείγματα δεν είχε επιτυχία.

2.2.30. *M. hassiacum*

Περιγράφηκε το 1997 και απομονώθηκε από ούρα (Schroder, K.H. και συν., 1997.)

Η τυχαία, κατά περίπτωση απομόνωση και η απουσία κλινικών ευρημάτων αποκλείουν κάθε κλινική σημασία. Η μόλυνση των κλινικών δειγμάτων από περιβαλλοντικά στελέχη είναι προς το παρόν η πιο πιθανή υπόθεση. Όπως τα περισσότερα των ταχέως αναπτυσσόμενων ειδών, παρουσιάζει αντοχή στα αντιφυματικά ισονιαζίδη (isoniazid) και ριφαμπικίνη (rifampin).

2.2.31. *M. heckeshornense*

Ανήκει στα χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια. (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 2000 (Roth, A. και συν., 2000). Πρόκειται για στέλεχος που είχε επανειλημμένα απομονωθεί, για χρονικό διάστημα πέντε ετών, από το πτύελο μιας νέας γυναίκας με ανοσοκαταστολή και με κοιλότητα και διηθήσεις στον πνεύμονα. Είναι ευαίσθητο στα αντιφυματικά φάρμακα εκτός από την ισονιαζίδη (isoniazid).

2.2.32. *M. heidelbergense*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 1997 (Haas, W.H. και συν., 1997.), από 2 στελέχη που 5 χρόνια νωρίτερα απομονώθηκαν από λεμφαδένες ανοσοεπαρκή παιδιού με λεμφαδενίτιδα και δημιουργία συριγγίου.



Πρέπει να θεωρηθεί παθογόνο και η επιβεβαίωση της κλινικής του σημασίας προέρχεται από την απομόνωσή του από ασθενή με πνευμονική λοίμωξη μιμούμενη όγκο. Παρουσιάζει αντοχή σε όλα τα φάρμακα που δοκιμάστηκαν, εκτός από τη σιπροφλοξασίνη (ciprofloxacin).

2.2.33. *M. hodleri*

Περιγράφηκε το 1996, και το μόνο στέλεχος που μέχρι τώρα απομονώθηκε προέρχεται από έδαφος μολυσμένο με fluoranthrene (Kleespies, M. και συν., 1996).

Οι ιδιαίτερες μεταβολικές ιδιότητές του, κυρίως η πιθανότητα διάσπασης πολλών πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων, αναμφίβολα επιβεβαιώνει την αποκλειστικά περιβαλλοντική φύση του είδους.

2.2.34. *M. holsaticum*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 2002, απομονώθηκαν εννέα κλινικά στελέχη από ισάριθμα κλινικά δείγματα (Richter, E και συν., 2002.). Οι κλινικές πληροφορίες δεν υποστηρίζουν την παθογονικότητά του.

2.2.35. *M. immunogenum*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος. 2003). Η περιγραφή του το 2001, βασίστηκε σε 112 απομονώσεις, 98 είχαν αναπτυχθεί από το περιβάλλον των βιομηχανιών μετάλλων, όπου τα μικροσταγονίδια λαδιού (aerosolized oil) είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την πνευμονική υπερευαισθησία (Moore, J.S. και συν., 2000.) Τα άλλα 11 ήταν κλινικά στελέχη, από δέρμα, οφθαλμό, ούρα, αρθρικό υγρό και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ενώ τα υπόλοιπα απομονώθηκαν από πέντε



νοσοκομειακές ψευδο- επιδημίες που εμπλέκουν μολύνσεις από βρογχοσκόπιο. Επίσης έχουν αναφερθεί επιπλέον τρία περιβαλλοντικά στελέχη σχετιζόμενα με πνευμονίτιδα λόγω υπερευαισθησίας και δύο κλινικά στελέχη, από τα οποία μόνο το ένα έχει δημοσιευθεί.

Ο παθογόνος ρόλος του φανερώνεται από πολυάριθμες περιπτώσεις λοιμώξεων άμεσα σχετιζόμενων με αυτό το είδος. Επιπλέον πιθανολογείται η εμπλοκή του είδους στην πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία όταν ανιχνεύθηκε υψηλός τίτλος IgG αντισωμάτων έναντι του *M. immunogenicum* σε εργάτες που είχαν εκτεθεί σε ρευστά μεταλλικά παράγωγα (Shelton, B.G., W.D. Flanders, and G.K. Morris. 1999).

2.2.36. *M. interjectum*

Ανήκει στα χρωμογόνα βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Αναγνωρίστηκε ως νέο είδος το 1993 (Springer, B. και συν., 1993), όταν απομονώθηκε δύο φορές από τον λεμφαδένα ενός παιδιού με λεμφαδενίτιδα

Πιο συχνά προκαλεί αυχενική λεμφαδενίτιδα σε παιδιά. Επίσης, πρέπει να προστεθούν δύο περιπτώσεις χρόνιας νόσου του πνεύμονα επαναλαμβανόμενης απομόνωσής του από τα ούρα και δύο απομονώσεις από ασθενείς με AIDS. Η κλινική σημασία αυτών των δύο τελευταίων απομονώσεων αμφισβητείται. Τέλος έχει αναφερθεί και μια περίπτωση πνευμονικής λοίμωξης με δημιουργία σπηλαίου όπου το *M. interjectum* απομονώθηκε μεταβρογχοσκοπικά. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής θεραπεύτηκε με clarithromycin για 5 μήνες. (Tortoli, E. και συν., 2001).

Δεν υπάρχει αμφιβολία για τη παθογόνο δράση του, από την *in vivo* μελέτη της δράσης του σε πειραματόζωα BALB/C και ποντίκια με συγγενή έλλειψη ιντερφερόνης-γ και στον άνθρωπο όπου παρατηρήθηκε σπληνομεγαλία και κοκκιώδεις βλάβες στο ήπαρ. (Ehlers, S., and E. Richter. 2001).



2.2.37. *M. intermedium*

Ανήκει στα χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 1993 (Meier, A. και συν., 1993.) και σχετίζεται με 3 απομονώσεις από πτύελα ασθενή χωρίς ανοσοκαταστολή με χρόνια βρογχίτιδα.

Δεν έχει αναφερθεί άλλη απομόνωση τόσο από ασθενείς όσο και από το περιβάλλον. Η παθογόνος του δράση αμφισβητείται.

2.2.38. *M. kansasii*

Απομονώθηκε για πρώτη φορά στο Kansas City στο Chicago και στο Dallas των ΗΠΑ. Οι Buhler και Pollac το 1953 δημοσίευσαν για πρώτη φορά απομόνωση του *M. kansasii* από έκκριμα συριγγίου βουβωνικού λεμφαδένα (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003)..

Φυλογενετικά σχετίζεται με το βραδέως αναπτυσσόμενο, μη χρωμογόνο *M. gastri*. Διαχωρίστηκαν με μοριακές τεχνικές πέντε γονότυποι του *M. kansasii*, ικανοί όλοι να προκαλέσουν νόσο στον άνθρωπο (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). .

Η πηγή μόλυνσης δεν έχει διευκρινισθεί. Παρά το ότι το *M. kansasii* έχει απομονωθεί, σε πολλές περιπτώσεις, από το νερό της βρύσης, το νερό δεν θεωρείται ως πηγή διασποράς (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Αναφέρθηκαν μεμονωμένες περιπτώσεις πνευμονικής μόλυνσης ή λεμφαδενίτιδας (Brodth H R. 1992). Συνήθως προσβάλλει τους πνεύμονες και είναι δύσκολος κλινικά και ακτινολογικά, ο διαχωρισμός του από πνευμονική φυματίωση από *M. tuberculosis*. Οι εξωπνευμονικές λοιμώξεις που προκαλεί είναι σπάνιες και αναφέρονται λεμφαδενίτιδα σε παιδιά, οστεομυελίτιδα, τενοντοθηλακίτιδα, προστατίτιδα και απόστημα εγκεφάλου. Δεν προκαλεί διάσπαρτη λοίμωξη στους ανοσολογικά επαρκείς ασθενείς, όπως είναι δυνατόν αυτό να συμβεί σε ανοσοκατασταλμένους και σε πάσχοντες από AIDS. Είναι ανθεκτικό στην πυραζιναμίδα (pyrazinamide) (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).



2.2.39. *M. kubicae*

Ανήκει στα χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 2000 (Floyd, M.M. και συν., 2000.), από 15 στελέχη που απομονώθηκαν σε διάστημα κάποιων ετών από το CDC. Η πηγή απομόνωσής του ήταν το αναπνευστικό (πτύελα ή βρογχικές εκκρίσεις). Δεν είναι δυνατόν να γίνει καμία υπόθεση όσο αφορά τη παθογόνο δράση του.

2.2.40. *M. lacus*

Πρόκειται για μη χρωμογόνο, βραδέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Απομονώθηκε το 2002, από το αρθρικό υγρό του αγκώνα γυναίκας με μετατραυματική φλεγμονή (Turenne, C. και συν., 2002). Το γεγονός ότι αυτή η ασθενής κολυμπούσε σε λίμνη, οδηγεί στη σκέψη ότι μπορεί να βρίσκεται στο περιβάλλον.

2.2.41. *M. lentiflavum*

Ανήκει στα χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 1996 (Springer, B. και συν., 1996) στην βάση 22 απομονώσεων, 11 από τις οποίες ήταν ανεξάρτητες (4 από γαστρικό υγρό, 4 από πτύελα, 2 από ούρα και 1 από δείγμα βιοψίας) ενώ οι άλλες σχετίζονταν με μολυσμένο βρογχοσκόπιο.

Απομονώθηκε από βιοψία δείγματος μεσοσπονδυλίου δίσκου και ήταν πιθανότατα το αίτιο της σπονδυλοδισκίτιδας από την οποία υπέφερε ασθενής, του οποίου τα συμπτώματα αντιμετωπίστηκαν ακολουθώντας θεραπεία με αντι-φυματικά φάρμακα. Επίσης αναφέρονται 4 περιπτώσεις αυχενικής λεμφαδενίτιδας, 1 περίπτωση σπηλαιίου στον πνεύμονα, 2 διάσπαρτες λοιμώξεις (μια σε γυναίκα υπο θεραπεία με στερεοειδή και μια σε ασθενή με AIDS και ηπατικό απόστημα), (Ngo Niobe, S. και συν., 2001) (Tortoli, E. και συν., 2002).



Δεν έχει αναφερθεί απομόνωση από το περιβάλλον, εντούτοις DNA όμοιο με αυτό του *M. lentiflavum* προέκυψε μετά από PCR δε δείγματα από το έδαφος (Mendum, T.A. και συν., 2000).

2.2.42. *M. madagascariense*

Απομονώθηκε το 1992 από 4 στελέχη που απομονώθηκαν από σφάγνο στην Μαδαγασκάρη (Kazda, J. και συν., 1992).

Αποτελέσματα πειραματικής μόλυνσης επιβεβαιώνουν τον μη- σημαντικό παθογενετικό ρόλο του είδους. Ενώ, η αποκλειστικά περιβαλλοντική φύση του είδους είναι αναμφισβήτητη.

2.2.43. *M. mageritense*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Μελετήθηκε το 1997 (Domenech P. και συν., 1997) από 5 κλινικά στελέχη που απομονώθηκαν από τα πτύελα διαφορετικών ασθενών στην Ισπανία.

Έξι επιπλέον στελέχη απομονώθηκαν στις Η.Π.Α. και ξέχωρα από τις δύο απομονώσεις που είχαν πνευμονική προέλευση και ήταν παθογόνα, τα δύο προήλθαν από χειρουργικά τραύματα, ένα προήλθε από καλλιέργεια αίματος ενός ασθενούς με ανοσοκαταστολή και σήψη σχετιζόμενη με την ύπαρξη καθετήρα, και από ασθενή με σοβαρή ιγμορίτιδα (Wallace, R.J. και συν., 2002). Μέχρι τώρα δεν έχει αναφερθεί απομόνωσή του από το περιβάλλον.

2.2.44. *M. malmoense*

Ονομάστηκε *malmoense* διότι απομονώθηκε για πρώτη φορά στην πόλη Malmo της Σουηδίας το 1977 (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε από τους Schroder και Juhlin (Schroder, K.H. και συν., 1997). Σήμερα, μετά το *M. tuberculosis* και *M. avium* complex, είναι η πιο συχνή αιτία



μυκοβακτηριδιακής μόλυνσης στην Σουηδία (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Αργότερα ανιχνεύθηκε στην Αγγλία, Σκωτία, Ουαλία και Γαλλία. Ο λόγος για τον οποίο πιθανόν δεν αναγνωρίζεται συχνά, είναι, ότι ορισμένα στελέχη απαιτούν 8- 12 εβδομάδες για την ανάπτυξή τους, χρόνο πολύ μεγαλύτερο από το χρόνο που παρακολουθούνται οι καλλιέργειες των μυκοβακτηριδίων στα περισσότερα μικροβιολογικά εργαστήρια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

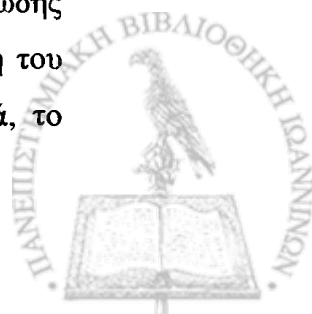
Προσβάλλει συνήθως ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν από χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, συνήθως άνδρες μέσης ηλικίας και με ιστορικό πνευμονοκονίασης, καθώς και μικρά παιδιά στα οποία προκαλεί τραχηλική λεμφαδενίτιδα. Σπάνια προκαλεί διάσπαρτες λοιμώξεις και οι εξωπνευμονικές εντοπίσεις είναι ελάχιστες (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Κατά την 6χρονη περίοδο από το 1985 έως το 1990 απομονώθηκαν *M. malomonesse* από σύνολο 17 λεμφαδενικών δειγμάτων που συγκεντρώθηκαν από 11 παιδιά ηλικίας 2 και 4 ετών με μυκοβακτηριακή λεμφαδενίτιδα (Kent, P.T. και συν., 1985).

Είναι ευαίσθητο στην αιθαμβουτόλη και την κυκλοσερίνη, ενώ είναι ανθεκτικό σε όλα τα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.45. *M. marinum*

Βραδέως αναπτυσσόμενο βακτηρίδιο που μπορεί να προσβάλει τόσο τα ψάρια όσο και τον άνθρωπο. Το μυκοβακτηρίδιο αυτό βρίσκεται στο καθαρό ή αλμυρό νερό σε πολλά μέρη του κόσμου. Η δερματική λοίμωξη από *M. marinum* είναι σχετικά σπάνια και συνήθως είναι αποτέλεσμα επαφής με νερό πισίνας, ενυδρείων ή μέσω του χειρισμού των ψαριών. Δεν αναπτύσσεται στη θερμοκρασία σώματος, αλλά σε θερμοκρασία που κυμάνεται μεταξύ 30- 32° C, γι'αυτό και οι λοιμώξεις από αυτό περιορίζονται στην πιο κρύα επιφάνεια του δέρματος

Προσβάλλει το δέρμα, μετά από λύση της συνέχειάς του. Στο σημείο τραυματισμού, σε 2- 3 εβδομάδες, εμφανίζεται απλός ή πολλαπλός οίδηματώδης ερυθρός όζος που μπορεί να μεγαλώνει και να εξελιχθεί σε έλκος ή νέκρωση του δέρματος (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Συχνά, το



οζίδιο είναι στο χέρι ή πάνω στον βραχίονα. Παρατηρείται σύστηχη λεμφαδενίτιδα. Πολλαπλά κοκκιώματα μπορούν να σχηματίσουν κατά μήκος του λεμφαγγείου. Αυτές οι βλάβες θα παρουσιαστούν σε λίγους μήνες. Η λοίμωξη μπορεί επίσης να εμπλέκει τις αρθρώσεις (σηπτική αρθρίτιδα) και τα οστά (οστεομυελίτιδα) καθώς και σε σπάνιες περιπτώσεις τα σπλάχνα (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία-Γενικό Μέρος, 2003).

Οι ανθρώπινες λοιμώξεις από το *M. marinum* κάτω από φυσιολογικές συνθήκες είναι σπάνιες. Ωστόσο, άτομα που έχουν τραύματα στο δέρμα, όπως κοψίματα και γρατσουνιές διατρέχουν κίνδυνο: i) όταν έρθουν σε επαφή με νερό ενυδρείου ή με δεξαμενή ψαριών ii) όταν χειρίζονται, καθαρίζουν ή επεξεργάζονται ψάρια ή iii) όταν κολυμπούν ή δουλεύουν σε γλυκό ή αλμυρό νερό. Η μόλυνση που προκαλεί είναι γνωστή ως “swimming pool granuloma” (κοκκίωμα της πισίνας) και συμβαίνει όταν υπάρχει ανεπαρκής χλωρίωση της πισίνας. Ωστόσο, στις Η.Π.Α., οι περισσότερες λοιμώξεις των ανθρώπων από το μυκοβακτηρίδιο αυτό σχετίζονται με την επαφή ψαριών της δεξαμενής. Η μόλυνση με το *M. marinum* δεν μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Η λοίμωξη αντιμετωπίζεται με αντιφυματικά φάρμακα, τα οποία πρέπει να χορηγούνται για 3- 6 μήνες. Ο προτεινόμενος συνδυασμός φαρμάκων είναι rifampin + ethambutol. Εναλλακτικά φάρμακα, είναι τα rifampin + clarithromycin ή minocycline μόνο (αυτό εξαρτάται από την ευαισθησία του μικροοργανισμού).

Προφύλαξη: i) αποφυγή των δραστηριοτήτων στο γλυκό ή αλμυρό νερό όταν υπάρχουν ανοικτά τραύματα, αμυχές ή εκδορές, ειδικά στα ύδατα όπου είναι γνωστή η ύπαρξη αυτού του βακτηρίου ii) εάν κάποιος έχει εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης καλύπτοντας προσεκτικά τις αμυχές ή τα τραύματα κατά την διάρκεια των δραστηριοτήτων στο νερό ή κατά την διάρκεια καθαρισμού δεξαμενών με ψάρια ή χειρισμού-καθαρισμού ή επεξεργασίας των ψαριών iii) χρήση χοντρών γαντιών (από δέρμα ή από βαμβάκι) κατά το καθάρισμα ή την επεξεργασία των ψαριών, ιδιαίτερα τα ψάρια με αιχμηρή σπονδυλική στήλη, που μπορεί να προκαλέσει κοψίματα, γρατσουνιές ή τραυματισμούς στα χέρια και στη συνέχεια η πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό ή χρήση άνυδρου καθαριστικού iv) χρήση αδιάβροχων γαντιών για τον καθαρισμό των σπιτικών ενυδρείων ή των δεξαμενών ψαριών και στη συνέχεια πλύσιμο των χεριών με σαπούνι και νερό (ακόμη και εάν έχουν



χρησιμοποιηθεί γάντια) και ν) εξασφάλιση συχνής και επαρκούς χλωρίωσης της πισίνας, ώστε να καταστραφεί οποιοδήποτε βακτήριο και αν υπάρχει.

2.2.46. *M. microti*

Προκαλεί νόσο σε τρωκτικά και άλλα μικρά θηλαστικά. Πρόσφατα απομονώθηκε σαν αιτιολογικός παράγοντας φυματίωσης σε ανοσοκατεσταλμένους και μη ασθενείς. Η μορφολογία του στα παρασκευάσματα θυμίζει «croissant», ενώ στις καλλιέργειες συνήθως δεν αναπτύσσεται. Η τυποποίηση του γίνεται με μεθόδους μοριακής βιολογίας (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.47. *M. mucogenicum*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Ανακαλύφθηκε το 1995 ως αποτέλεσμα της μελέτης της αλληλουχίας του 16S rRNA γονιδίου των ταχέως αναπτυσσόμενων μυκοβακτηριδίων (Springer, B. και συν., 1995). Εξαιτίας της ομοιότητας της αλληλουχίας αυτής με αυτή του *M. fortuitum* group, πρέπει μάλλον να συμπεριληφθεί σε αυτό. Η ονομασία του προήλθε από τη βλενώδη μορφή των αποικιών του. Παλαιότερα ονομαζόταν «*M. chelonae*- like» μικροοργανισμός. Έχει αναφερθεί ως αίτιο επιδημίας περιτονίτιδας σε μονάδα αιμοκάθαρσης. Απομονώνεται κυρίως από το νερό βρύσης, καθώς και από τα πτύελα, στα οποία όμως η παρουσία του είναι μάλλον αποτέλεσμα επιμόλυνσης. Λοιμώξεις από *M. mucogenicum* έχουν συσχετιστεί με χρήση ενδοφλέβιων καθετήρων και τραυματισμούς (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Έχει αναφερθεί μια περίπτωση θανατηφόρας κοκκιωματώδους ηπατίτιδας (διαγνώστηκε από καλλιέργεια βιοψίας) και μια περίπτωση βακτηραιμίας (bacteremia) (Paterson, D.L. και συν., 1998).



Απομονώθηκε σε δείγμα από μεταλλικό νερό μπουκαλιού (του εμπορίου) (Caroli, G., E. Levre, A. Baggiani, E. Tortoli, and C. Baglioni. 1998) και από το 41% των δειγμάτων πάγου και του νερού του δικτύου που ερευνήθηκε στις Η.Π.Α.

2.2.48. *M. murale*

Περιγράφηκε το 1999. Πέντε (5) στελέχη *M. murale* απομονώθηκαν από τοίχο που είχε καταστραφεί από νερό (Vuorio, R. και συν., 1999). Το περιβάλλον είναι η μόνη αποθήκη και δεν υπάρχει ένδειξη παθογόνου δράσης.

2.2.49. *M. nonchromogenicum*

Απομονώθηκε από κατεψυγμένα ψάρια που προορίζονταν για κατανάλωση (M. J. Mediel και συν., 2000).

2.2.50. *M. novocastrense*

Ανήκει στα χρωμογόνα, ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Απομονώθηκε το 1997 από μια αργά εξαπλώμενη δερματική κοκκιωματώδη βλάβη στο χέρι ενός παιδιού (Shojaei, H. και συν., 1997).

Η απομόνωσή του από κοκκιωματώδη βλάβη, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι είναι παθογόνο είδος. Χαρακτηρίζεται από αντοχή μόνο στη ριφαμπικίνη (rifampin).

2.2.51. *M. palustre*

Ανήκει στα χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 2002 (Torkko, P. και συν., 2002). Απομονώθηκαν 8 περιβαλλοντικά στελέχη, 4 από νερό



στις εκβολές χεμάρρων, 3 κλινικές απομονώσεις (2 από πτύελα και 1 από αυχενικό λεμφαδένα) και 2 κτηνιατρικές απομονώσεις από λεμφαδένα χοίρου.

Η εμπλοκή του στην αιτιολογία της παιδικής λεμφαδενίτιδας το τοποθετεί στα ισχυρά παθογόνα είδη. Παραμένει αβέβαιη η σημασία του στις λεμφαδενίτιδες των ζώων (απομονώθηκε από υγιείς χοίρους). Τα φυσικά νερά αποτελούν το περιβαλλοντικό απόθεμα αυτού του είδους.

2.2.52. *M. peregrinum*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Το προηγουμένως γνωστό ως *M. fortuitum subsp. peregrinum* αναγνωρίστηκε ως ένα νέο είδος το 1992 (Kusunoki, S., and T. Ezaki. 1992). Απομονώθηκε από κατεψυγμένα ψάρια που προορίζονταν για κατανάλωση (M. J. Mediel και συν., 2000).

2.2.53. *M. scrofulaceum*

Μέχρι το 1980 ήταν το πρώτο αίτιο τραχηλικής λεμφαδενίτιδας σε παιδιά συνήθως ηλικίας 1- 5 ετών. Σήμερα έχει αντικατασταθεί από τα MAC. Σπάνια προκαλεί πνευμονική λοίμωξη, επιπεφυκίτιδα, οστεομυελίτιδα, μηνιγγίτιδα, και διάσπαρτη νόσο (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Είναι ανθεκτικό σε όλα τα αντιφυματικά φάρμακα και η θεραπεία γίνεται με χειρουργική αφαίρεση των πασχόντων λεμφαδένων (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.54. *M. senegalense*

Αρχικά περιγράφηκε το 1977 σαν υποείδος του *M. farcinogenes*. Με την ανάλυση του 16S rRNA αναγνωρίστηκε σαν διαφορετικό είδος. Είναι το αίτιο της μάλης, δερματική λοίμωξη και σύστοιχη επιπολής λεμφαδενίτιδα των βοοειδών



στην Αφρική. Δεν έχει ποτέ απομονωθεί σε Ευρώπη και Η.Π.Α (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.55. *M. septicum*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 2000, βασιζόμενο σε στέλεχος που απομονώθηκε 4 φορές από το ίδιο 2χρονο ασθενή με μεταστατικό ηπατοβλάστωμα. Τρεις απομονώσεις προέρχονταν από καλλιέργειες αίματος και μία από κεντρικό φλεβικό καθετήρα (Schinsky, M.F. και συν., 2000).

Η θέση της απομόνωσης και η κλινική εικόνα, ξεκάθαρα πληρούν τα κριτήρια για την παθογένεια του είδους.

2.2.56. *M. shimoidi*

Πρώτα απομονώθηκε από τον Ιάπωνα μικροβιολόγο H. Shimoidi (Tsukamura, M. και συν., 1975), αλλά περιγράφηκε και ονομάστηκε από τον M. Tsukamura (Tsukamura, M. 1982). Φαινοτυπικά ομοιάζει με το *M. terrae* complex. (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Απομονώθηκε από τα πτύελα ασθενούς με κοιλότητα στον πνεύμονα (σπηλαιώδη φυματίωση). Ο οργανισμός έχει επίσης απομονωθεί εκτός από την Ιαπωνία, στην Αυστραλία και στην Γερμανία.

Δεν έχει ποτέ απομονωθεί από καλλιέργειες δειγμάτων του περιβάλλοντος και η παρουσία κοιλοτήτων στον πνεύμονα που μοιάζουν με αυτές που προκαλούνται κατά την φυματίωση (tuberculosislike pulmonary cavities) φαίνεται να υποστηρίζουν τον παθογόνο ρόλο του.

Δεν μπορεί να γίνει καμία υπόθεση όσο αφορά την πιθανή πορεία μόλυνσης, γνωρίζουμε μόνο ότι ο ασθενής ήταν γεωργός που δεν είχε φύγει στο εξωτερικό και ως συνέπεια δεν μπορούσε να μολυνθεί σε καμία από τις πόλεις όπου το *M. shimoidi* είχε προηγουμένως απομονωθεί.

Δεν υπάρχουν ακόμη σαφή συμπεράσματα σχετικά με την ευαισθησία του στα αντιφυματικά φάρμακα (Rush- Gerdes, S. και συν., 1985. Tsukamura, M.



1983), ωστόσο έχει διαπιστωθεί ότι είναι ευαίσθητο στη αιθαμβουτόλη (ethambutol) και ανθεκτικό στην ισονιαζίδη (isoniazid) και στη ριφαμπικίνη (rifampin).

2.2.57. *M. shottsii*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Το 2001 περιγράφηκε ως νέο είδος (Rhodes, M.W. και συν., 2001). Είκοσι ένα στελέχη απομονώθηκαν από τις κοκκιωματώδεις βλάβες κυρίως του σπλήνα με ταυτόσημο φαινοτυπικό και γονοτυπικό προφίλ.

Η παρουσία σε όλα τα μολυσμένα ψάρια με κοκκιωματώδεις βλάβες αποδεικνύουν την παθογένεια του είδους. Τίποτα δεν είναι γνωστό για την παθογό ρόλο του σε άλλα ψάρια και στον άνθρωπο. Το θαλασσινό νερό φαίνεται να είναι το φυσικό ‘‘απόθεμα’’ του μυκοβακτηριδίου.

Είναι ευαίσθητο στην πλειοψηφία των αντι-φυματικών φαρμάκων, με την ισονιαζίδη (isoniazid) να αποτελεί την μόνη εξαίρεση.

2.2.58. *M. simiae*

Απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1965 από λεμφαδένες πιθήκου και στη συνέχεια από νερό βρύσης. Σπάνια προσβάλλει τον άνθρωπο. Παρουσιάζει περίεργη γεωγραφική κατανομή, και αναφέρονται αρκετές περιπτώσεις ασθενών στο Τέξας και το Τελ-Αβίβ. Είναι ανθεκτικό στα περισσότερα αντιφυματικά (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.59. *M. smegmatis* Group

Αποτελείται από τρία είδη: *M. smegmatis*, sensu scricto, *M. goodii* και *M. wolinskyi*. Προκαλεί κυτταρίτιδα, εντοπισμένα αποστήματα, μετατραυματική οστεομυελίτιδα, καθώς και λοιμώξεις μετά από είσοδο ενδοφλέβιου καθετήρα ή



χειρουργική επέμβαση. Έχει περιγραφεί ότι ανευρίσκεται στο ουροποιογεννητικό σύστημα των ανθρώπων, αλλά σπανίως απομονώνεται από τα ούρα ή άλλα κλινικά δείγματα (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.60. *M. szulgai*

Περιγράφηκε ως ξεχωριστό είδος το 1972 και παρομοιάζει με το *M. malmoense*. Προκαλεί στον άνθρωπο λοίμωξη παρόμοια με τη φυματίωση και έχει απομονωθεί και από ασθενείς με AIDS (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.61. *M. terrae*

Αποτελείται από τρία είδη: *M. terrae*, *M. nonchromogenicum* και *M. triviale*. Το *M. terrae* έχει ενοχοποιηθεί για τενοντοθυλακίτιδα μετά από τραυματισμό και πνευμονική νόσο. Το *M. nonchromogenicum* είναι διαδεδομένο στα νερά. Πρόσφατα έχει προκαλέσει βακτηριαιμία σε ασθενή με AIDS (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Ακόμη, απομονώθηκε από κατεψυγμένα ψάρια που προορίζονταν για κατανάλωση (M. J. Mediel και συν., 2000).

2.2.62. *M. triplex*

Ανήκει στα χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Δέκα ανεξάρτητα στελέχη από διάφορες πόλεις των Η.Π.Α. αναφέρθηκαν κατά το χρονικό διάστημα από το 1990 έως και το 1994. Ως νέο είδος καταχωρήθηκε το 1996 (Floyd, M.M. και συν., 1996) Έξι στελέχη είχαν απομονωθεί από το πτύελο, 2 από λεμφαδένες και 1 από εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ενώ ενός η προέλευση παραμένει άγνωστη.

Μια περίπτωση διάσπαρτης λοίμωξης σε ασθενή με AIDS, αναφέρθηκε στην Ιταλία και αποτελεί τεκμήριο της παθογόνου δράσης του (Cingolani, A.M. και



συν., 2000). Έχει επίσης αναφερθεί απομόνωσή του από περικαρδιακό και περιτονιακό υγρό κοριτσιού με μεταμόσχευση ήπατος (Hoff, E. και συν., 2001) και από ασθενή με πνευμονική λοίμωξη χωρίς ανοσοκαταστολή (McMullan, R. Και συν., 2002).

2.2.63. *M. tusciae*

Ανήκει στα χρωμογόνα, βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Περιγράφηκε το 1999 (Tortoli, E. και συν., 1999) στην βάση 3 απομονώσεων από τραχηλικό λεμφαδένα και δύο από πόσιμο νερό.

Το νερό μπορεί να αντιπροσωπεύει μια πηγή για τις τραχηλικές λεμφαδενικές μολύνσεις στην παιδική ηλικία μέσω της στοματικής κοιλότητας ως πύλη εισόδου. Η απομόνωση από στείρα περιοχή υποστηρίζει την κλινική σημασία του *M. tusciae*, ενώ το ασθενές ανοσοποιητικό σύστημα του παιδιού από το οποίο αναπτύχθηκε (ως αποτέλεσμα θεραπείας με χαμηλή δόση στεροειδών) δεν φαίνεται να έπαιξε σημαντικό ρόλο σε αυτή την περίπτωση.

2.2.64. *M. vaccae*

Ταχέως αναπτυσσόμενο μυκοβακτηρίδιο, με ισχυρή ανοσοτροποποιητική ικανότητα. Έχει χρησιμοποιηθεί ως ανοσοενισχυτικό στη θεραπεία της φυματίωσης (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

2.2.65. *M. ulcerans*

Απομονώθηκε για πρώτη φορά στη Vooctoria της Αυστραλίας, από τον Mac-Callum. Η συχνότητα λοίμωξης από *M. ulcerans* είχε για χρόνια υποεκτιμηθεί, λόγω της δυσκολίας απομόνωσής του. Σήμερα, αποτελεί το τρίτο αίτιο πρόκλησης νόσου από μυκοβακτηρίδια, μετά τα *M. tuberculosis* και *M. leprae* (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).



Επικίνδυνο περιβαλλοντικό παθογόνο που προκαλεί χρόνια δερματικά έλκη (έλκος Buruli) στα υγιή άτομα που ζουν σε τροπικές χώρες, ιδιαίτερα αυτά της Αφρικής. Η μόλυνση σχετίζεται κυρίως με ελώδεις περιοχές των τροπικών χωρών. Τα υδρόβια έντομα είναι πιθανοί φορείς.

Είναι η αιτία του Buruli ulcer, μια ασθένεια που αρχίζει με επώδυνο οζίδιο στο δέρμα. Η απουσία έγκαιρης δραστικής θεραπείας έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία εκτεταμένης δερματικής εξέλκωσης, όπου στο στάδιο αυτό της λοίμωξης η φαρμακευτική θεραπεία είναι ανεπαρκής (Darie, H. Και συν., 1993) και είναι απαραίτητη η χειρουργική αφαίρεση του νεκρωμένου και μολυσμένου ιστού. Τέτοια αντιμετώπιση απαιτεί παραμονή στο νοσοκομείο για μεγάλο χρονικό διάστημα και δεν μπορεί να προλάβει δυσλειτουργίες. Η εξάπλωση του Buruli ulcer έχει αυξηθεί δραματικά στην Δ. Αφρική τα τελευταία 10 χρόνια, με αποτέλεσμα να είναι τώρα η τρίτη πιο κοινή μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη στους ανθρώπους μετά τη φυματίωση και τη λέπρα (Asiedu, K. Και συν., 2000. WHO Global Buruli Ulcer initiative. Report 2000).

Το Buruli ulcer παρουσίασε επικίνδυνη αύξηση στην Κεντρική και στην Δυτική Αφρική, έτσι το 1998 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization, WHO) πήρε την πρωτοβουλία έρευνας στην περιοχή του Yamoussokro και στην Ακτή του Ελεφαντοστού.

Οι πρόσφατες έρευνες εμπλέκουν τόσο τα υδρόβια φυτά όσο και τα έντομα στην αλυσίδα μεταφοράς του *M. ulcerans* στους ανθρώπους, αν και δεν είναι ξεκάθαρο με τι τρόπους. Τα έντομα είναι απίθανο να μολύνονται από την άμεση επαφή με τα υδροχαρή φυτά. Είναι περισσότερο πιθανό να μολύνονταν με επαφή με άλλους οργανισμούς όπως σαλιγκάρια, ψάρια και κάμπιες εντόμων, καθώς αυτοί οι οργανισμοί είναι αυστηρά φυτοφάγοι και μπορούν να αποικηθούν από το *M. ulcerans* μέσω της επαφής με υδροχαρή- υδρόβια φυτά.

2.2.66. *M. vanbaalenii*

Αναγνωρίστηκε το 2002 (Khan, A.A. και συν., 2002), από απομόνωση από δείγμα μολυσμένου έδαφους (Heitkamp, M.A. και συν., 1988).

Εξαιτίας της ικανότητας να βιοδιασπά τα περιβαλλοντικά επικίνδυνα χημικά, όπως υδρογονάνθρακες με μεγάλο μοριακό βάρος, χρησιμοποιείται στον



βιολογικό καθαρισμό. Η μόνη απομόνωση που έχει πραγματοποιηθεί μέχρι τώρα είναι περιβαλλοντική.

2.2.67. *M. visibilis*

Αναγνωρίστηκε το 2002, το όνομά του διορθώθηκε σε *M. visibile* σύμφωνα με τους κανόνες της Λατινικής Γραμματικής (E. Tortoli, 2003).

Το μυκοβακτηριδιακό DNA απομονώθηκε από δερματικές βλάβες τριών γατιών κατά την διάρκεια των τελευταίων 20 ετών (Matthews, J.A. και συν., 1983).

Τα στελέχη που ερευνήθηκαν ήταν παθογόνα και υπεύθυνα για πολυσυστηματική κοκκιωματώδη μυκοβακτηριδίωση σε γάτες με κλινική εικόνα εκτεταμένων ελκωτικών δερματικών βλαβών. Δεν είναι δυνατή καμία υπόθεση για περιβαλλοντική προέλευση του μυκοβακτηριδίου.

2.2.68. *M. wolinskyi*

Ανήκει στα μη χρωμογόνα, ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003). Αναγνωρίστηκε το 1999 (Brown, B.A. και συν., 1999). Μελετήθηκαν 8 διαφορετικά στελέχη, που προέρχονταν από χειρουργικές μολύνσεις και από μετατραυματικές κυτταρίτιδες και σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις σχετίζεται με την οστεομυελίτιδα, έτσι δεν υπάρχει αμφιβολία για την παθογένεια του είδους.

2.2.69. *M. xenopi*

Για πρώτη φορά ο Schwabacher το 1957 απομόνωσε το *M. xenopi* από το βάτραχο της Αφρικής *Xenopus laevis*, ενώ το 1965 απομονώθηκε και από ανθρώπους στην Αγγλία και την Ουαλία. Ανιχνεύθηκε επίσης στο δίκτυο ζεστού νερού της Αγγλίας και της Αμερικής. Το 1979 απομονώθηκε από 50 ασθενείς με



πνευμονική νόσο στη Γαλλία, Αγγλία, Δανία, Αυστραλία και Η.Π.Α (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Στον άνθρωπο προκαλεί κυρίως πνευμονική νόσο, ιδιαίτερα σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως οι χρόνιες πνευμονοπάθειες, ο αλκοολισμός και ο διαβήτης. Δυνατόν να προκαλέσει και διάσπαρτη λοίμωξη. Είναι ευαίσθητο γενικά στις κινολόνες και ορισμένα στελέχη είναι ευαίσθητα στη βανκομυκίνη, την ερυθρομυκίνη και την κεφουροξίμη (Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος, 2003).

Αταξινόμητα μυκοβακτηρίδια

Παρόλο την μεγάλη πρόοδο που πραγματοποιήθηκε στην μυκοβακτηριδιακή ταξινόμηση την τελευταία δεκαετία, υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός ειδών που δεν έχουν ταξινομηθεί. Πολλά από αυτά, είναι στην πραγματικότητα, οι νέες μυκοβακτηριδιακές αλληλουχίες που έχουν καταγραφεί στις κύριες γενετικές βάσεις δεδομένων και δεν σχετίζονται με κανένα από τα είδη που έχουν ήδη περιγραφεί μέχρι σήμερα.

Σε μια πρόσφατη έρευνα (Tortoli, E. και συν., 2001), 72 μυκοβακτηρίδια απομονώθηκαν από τους ανθρώπους, το περιβάλλον, ή τα ζώα και μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας συμβατικές δοκιμασίες, HPLC και ανάλυση της 16S rDNA αλληλουχίας. Αντιπροσωπεύουν 53 ταξινομητικές οντότητες, καμία από τις οποίες δεν ανταποκρίνεται σε κανένα από τα ήδη αναγνωρισμένα είδη. Το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό μυκοβακτηριδίων δεν έχει ακόμη ταυτοποιηθεί, αποτελεί ένα σημαντικό απόθεμα των “νέων ειδών” που δεν δείχνουν σημεία ελάττωσης.

2.3. Πηγές Απομόνωσης και Φαινοτυπικά Χαρακτηριστικά

Σάραντα δύο (42) νέα μυκοβακτηριδιακά είδη αναγνωρίστηκαν επίσημα τα τελευταία δεκατέσσερα χρόνια (Πίνακας4). Τα περισσότερα από αυτά (23 είδη [55%]) απομονώθηκαν μόνο από κλινικά δείγματα, δέκα (10) από το περιβάλλον και από κλινικά δείγματα, και εννέα (9) απομονώθηκαν μόνο από το περιβάλλον. Εφόσον το περιβάλλον θεωρείται το κύριο απόθεμα των NTM, μπορεί να



συμπεράνει κανείς ότι ο μισός και πλέον αριθμός των νέων ειδών προέρχεται από κλινικά δείγματα επειδή είναι περιορισμένος ο αριθμός των περιβαλλοντικών ερευνών.

Τα χρωμογόνα είδη είναι αυτά που επικρατούν ανάμεσα στα βραδέως αναπτυσσόμενα (14 από τα 21) είδη ενώ τα ταχέως αναπτυσσόμενα είναι κυρίως μη-χρωμογόνα (12 από τα 21 είδη). Εάν το *M. intermedium*, του οποίου η ταξινόμησή του στα φωτοχρωμογόνα είναι

Πίνακας 4: Τα κύρια φαινοτυπικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των νέων μυκοβακτηριδιακών ειδών.

Προέλευση Δειγμάτων	Αριθμός βραδέως αναπτυσσόμενων		Αριθμός ταχέως αναπτυσσόμενων		Συνολο
	Χρωμογόνα	Μη χρωμογόνα	Χρωμογόνα	Μη χρωμογόνα	
Κλινικά	8 ^a	6	3	6	23
Κλινικά και περιβαλλοντικά	3	1		6	10
Περιβαλλοντικά	3		6		9
Μερικό Σύνολο	14	7	9	12	
Γενικό Σύνολο					42

^a Το είδος *M. shottsii* συμπεριλαμβάνεται.

υπο αμφισβήτηση, τότε το *M. novocastrense* παραμένει το μόνο νέο φωτοχρωμογόνο είδος που ανιχνεύθηκε. Τα εννέα περιβαλλοντικά είδη είναι όλα σκοτοχρωμογόνα και κυρίως ταχέως αναπτυσσόμενα είδη (6 από τα 9 είδη).

Σπάνια αναφέρονται είδη με δύο μορφολογικούς τύπους αποικιών ή είδη που παρουσιάζουν αποικίες με ποικιλία χρωματικών τόνων (από άσπρο σε κίτρινο). Έχουν περιγραφτεί δύο HPLC χρωμότυποι για το *M. bohemicum* και το *M. interjectum*. Ακόμη, το *M. interjectum* παρουσιάζει τόσο χρωμογόνα όσο και μη χρωμογόνα στελέχη.



2.4. Θεραπεία μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων

2.4.1. Γενικά

Η αντιμετώπιση της φυματίωσης με φάρμακα αποτέλεσε σημαντικό γεγονός-σταθμό στην ιστορία της ανθρωπότητας. Η εποχή της χημειοθεραπείας στη φυματίωση αρχίζει το 1944 με την ανακάλυψη από τον Waksman της στρεπτομυκίνης. Οι θάνατοι μειώθηκαν κατά 50%, ενώ ο συνδυασμός της στρεπτομυκίνης με το παρα-αμινοσαλικυλικό, που εισάγεται το 1946 από τον Lehmann, βρέθηκε να είναι αποτελεσματικότερος της μονοθεραπείας. Ο δεύτερος ιστορικός σταθμός στη χημειοθεραπεία της φυματίωσης ήταν το 1951-52, όταν χρησιμοποιήθηκε η ισονιαζίδη, ενώ δύο χρόνια αργότερα εισάγεται η πυραζιναμίδα. Στη συνέχεια προστίθενται δύο ακόμη φάρμακα: η αιθαμβουτόλη το 1962 και η ριφαμπικίνη το 1969 (W.H.O., 2004)

Από την αρχή, όμως, της χρησιμοποίησης της στρεπτομυκίνης στη θεραπεία της φυματίωσης παρουσιάστηκε το πρόβλημα της ανάπτυξης αντοχής, με αποτέλεσμα να γίνει από πολύ νωρίς αντιληπτή η ανάγκη χορήγησης συνδυασμού τουλάχιστον δύο αντιβιοτικών. Η γνώση των μηχανισμών δράσης και αντοχής των διαφόρων αντιβιοτικών στο *M. tuberculosis* άρχισαν να εμπλουτίζονται μετά το 1993, με την ανάπτυξη των τεχνικών μοριακής βιολογίας, γιατί ο αργός ρυθμός ανάπτυξης των μυκοβακτηριδίων, το παχύ, αδιαπέραστο τοίχωμά τους, καθώς και η παθογονικότητά τους έκαναν μέχρι τότε πολύ δύσκολη την όποια προσέγγιση με τις κλασικές φυσιολογικές-βιοχημικές δοκιμασίες (EuroTB, 2003).

Τα αντιφυματικά φάρμακα ταξινομούνται σε «πρωτεύοντα», με μεγαλύτερη δραστικότητα και μικρότερη τοξικότητα, και σε «δευτερεύοντα» με μικρότερη δραστικότητα και/ή μεγαλύτερη τοξικότητα (Πίνακας 5, 6 και 7).

Τα αντιφυματικά φάρμακα χορηγούνται για μακρότερο (18 μήνες) ή σήμερα για βραχύτερο διάστημα «βραχείες θεραπείες» 6 έως 9 μηνών σε συνδυασμούς, με σκοπό την βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος και κυρίως την πρόληψη ανάπτυξης αντοχής σ' αυτά.

Τα αντιφυματικά φάρμακα είναι δυνατόν να έχουν τους ακόλουθους χαρακτήρες:



1. Να είναι βακτηριοκτόνα (όλα τα πρωτεύοντα, πλην της αιθαμβουτόλης) ή βακτηριοστατικά.
2. Να δρουν σε εξωκυττάρια βακτήρια κοιλοτήτων (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, στρεπτομυκίνη, αιθαμβουτόλη).
3. Να δρουν σε ενδοκυττάρια βακτήρια και όξινο pH (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη). Η στρεπτομυκίνη, οι άλλες αμινογλυκοσίδες και η καπρεομυκίνη δεν δρουν σε όξινο pH.
4. Να δρουν και στα βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια των τυροειδών βλαβών (ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη). Ο συνδυασμός ισονιαζίδης με ριφαμπικίνη, είναι βακτηριοκτόνος για τα εξωκυττάρια, τα ενδοκυττάρια και τα βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια, γι' αυτό προτιμάται στις βραχείες θεραπείες και στις ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις.

Πίνακας 5: Αντιμυκοβακτηριακά φάρμακα, η ταξινόμηση έγινε με βάση την κλινική χρήση (Jonathan Cohen, William G Dowd. Infectious Diseases, Chapter 33: Mycobacteria).

Αντιμυκοβακτηριακά Φάρμακα		
Είδη	Πρωτεύοντα	Δευτερεύοντα
<i>M. tuberculosis</i>	INH, RMP, PZA, SM, EMB	Amikacin, ciprofloxacin, levofloxacin or sparfloxacin
<i>M. bovis</i>	INH, RMP, EMB	
<i>M. leprae</i>	Dapsone, RMP, clofazimine, clarithromycin	Ethionamide, prothionamide, minocycline, pefloxacin, sparfloxacin
<i>M. avium</i>	Azithromycin or clarithromycin, ethambutol, rifabutin	Amikacin, streptomycin, moxifloxacin
<i>M. intracellulare</i>		
<i>M. chelonae</i>	Amikacin, cefoxitin,	Imipenem, levofloxacin,
<i>M. fortuitum</i>	ciprofloxacin, clarithromycin,	tobramycin, (<i>M. chelonae</i>
<i>M. abscessus</i>	doxycycline or minocycline, sulfonamides	only)
<i>M. kansasii</i>	RMP, INH, EMB	Pyridoxine, clarithromycin, rifabutin, sulfamethoxazole



<i>M. scrofulaceum</i>	Surgical excision without chemotherapy	Azithromycin, clarithromycin
<i>M. ulcerans</i>	Surgical excision, RMP, amikacin	EMB, trimethoprim-sulfamethoxazole, Sm, ciprofloxacin, sparfloxacin
<i>M. marinum</i>	Clarithromycin, minocycline, doxycycline, RMB, EMB, trimethoprim- sulfamethoxazole	
<i>M. haemophilum</i>	Clarithromycin, rifabutin, ciprofloxacin, surgical debridement.	
<i>M. simiae</i>	Traet like <i>M. avium</i> complex	
<i>M. xenopi</i>	Azithromycin, clarithromycin, RMP	Rifabutin, SM
<i>M. celatum</i>	Clarithromycin	
<i>M. genavense</i>	EMB, RMP, rifabutin, clarithromycin	Amikacin, clofazimine
<i>M. gordonae</i>	INH, RMP, EMB	Amikacin, ciprofloxacin

INH: ισονιαζίδη, RMP: ριφαμπικίνη, PZA: πυραζιναμίδη, SM: στρεπτομυκίνη, EMB: αιθαμβουτόλη.

Γενικά η χημειοθεραπεία των λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι προβληματική εξαιτίας της ποικίλης ευαισθησίας τους στα διάφορα αντιβιοτικά [14]. Άλλα είναι ευαίσθητα στα ίδια φάρμακα που είναι και το *M. tuberculosis*, άλλα ανταποκρίνονται σε αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται εναντίον των κοινών βακτηρίων και άλλα, όπως το MAC, είναι ανθεκτικά σχεδόν σε όλα τα γνωστά αντιφυματικά (Χαλεβελάκης Γ. και συν., 1994).

α) Από τα συνήθη αντιφυματικά που είναι δραστικά έναντι των άτυπων μυκοβακτηρίδιων αναφέρονται (Χαλεβελάκης Γ. και συν., 1994).:

- η ισονιαζίδη, δραστική στο 40% των στελεχών *M. kansasii* και 10-30% των στελεχών MAC, χρησιμοποιούμενη συνήθως σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά,
- η ριφαμπικίνη, δραστική στο 93-100% των στελεχών *M. kansasii*, 100% των στελεχών *M. marinum*, 50% των στελεχών *M. scrofulaceum* και MAC και 100%



των στελεχών *M. ulcerans*. Το *M. fortuitum* είναι ανθεκτικό στη ριφαμπικίνη. Η ριφαμπουτίνη (συγγενής της ριφαμπικίνης) δρα σε όλα τα στελέχη MAC,

- **οι αμινογλυκοσίδες.** 86% των στελεχών *M. kansasii*, 93% των στελεχών *M. scrofulaceum*, 44% των στελεχών MAC και όλα τα στελέχη του *M. ulcerans* είναι ευαίσθητα στη στρεπτομυκίνη, ενώ το *M. fortuitum* είναι ανθεκτικό. Η καναμυκίνη δρα στο *M. scrofulaceum*, ενώ δεν δρα στο *M. kansasii*, MAC και *M. fortuitum*. Η αμικασίνη είναι δραστικότερη της καναμυκίνης. Όλα τα στελέχη *M. marinum*, 50% των στελεχών *M. fortuitum*, καθώς και 75% του MAC (Indelied Cb και συν., 1993) είναι ευαίσθητα,
- **η αιθαμβουτόλη, η αιθειοναμίδη και η κυκλοσερίνη** έχουν ποικίλη δράση στο MAC και χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα σε λοιμώξεις από αυτό. Η **καπρεομυκίνη** συχνά είναι το μόνο αντιφυματικό φάρμακο που δρα στο *M. fortuitum*.

β) Από τα φάρμακα που δεν ανήκουν στα κλασικά αντιφυματικά, δράση έναντι των άτυπων μυκοβακτηριδίων έχουν (Χαλεβελάκης Γ. και συν., 1994):

- **η ερυθρομυκίνη**, δραστική σε όλα σχεδόν τα στελέχη *M. kansasii* και *M. scrofulaceum* και σε ικανό ποσοστό στελεχών MAC και οι πιο αποτελεσματικές νεότερες μακρολίδες **αζιθρομυκίνη** και **κλαριθρομυκίνη**,
- **οι τετρακυκλίνες**, που δρουν σε αρκετά στελέχη του *M. fortuitum*, καθώς και του *M. marinum*, ειδικά η **μινοκυκλίνη**,
- **η τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη**, που δρα στο *M. marinum*,
- **η κλοφαζιμίνη** (αντιλεπρικό), με δράση στο MAC,
- **οι κεφαλοσπορίνες κεφοξιτίνη και κεφμεταζόλη**, καθώς και η **θειεναμυκίνη**, που δρουν στο 80% των στελεχών του *M. fortuitum*.

Κατά καιρούς έχουν δημοσιευτεί διάφορες οδηγίες για τη χημειοπροφύλαξη και θεραπεία των λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια (Wallace Rjj και συν., 1990) και κυρίως για το MAC (U.S. Public Health Service, 1993. Χημειοθεραπεία δίνεται σε όλες τις περιπτώσεις λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια, ανάλογα της αιτίας και του είδους της. Καμιά φορά μπορεί να συνοδεύεται από χειρουργικό καθαρισμό. Εξαιρέση αποτελεί η τραχηλική λεμφαδενίτιδα, που σε 95% των περιπτώσεων η χειρουργική μόνο αφαίρεση των προσβεβλημένων λεμφαδένων οδηγεί σε πλήρη ίαση (Wallace Rjj και συν., 1990).

Η συνιστώμενη θεραπεία για πνευμονική νόσο από *M. kansasii* είναι ο συνδυασμός ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης και αιθαμβουτόλης, για χρονικό διάστημα



18-24 μηνών και σε περίπτωση μη ανοχής στην ισονιαζίδη αντικατάστασή της με στρεπτομυκίνη για τους τρεις πρώτους μήνες. Η πυραζιναμίδα δε συνιστάται σαν εναλλακτική θεραπεία, λόγω της φυσικής αντοχής του *M. kansasii* σε αυτήν. Προκειμένου για ασθενείς με AIDS η διάρκεια της θεραπείας δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί (Wolinsky E., 1992. Wallace Rjj και συν., 1990).

Σχετικά με τη θεραπεία λοίμωξης από MAC υπάρχουν ποικίλα δεδομένα από *in vitro* και *in vivo* μελέτες με διάφορα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα (Indelied CB και συν., 1993). Ακρογωνιαίοι λίθοι της θεραπείας του αποτελούν η ριφαμπικίνη ή η ριφαμπουτίνη, η αιθαμβουτόλη και η στρεπτομυκίνη. Πολύ καλά αποτελέσματα δίνουν οι μακρολίδες αζιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη, καθώς και η σιπροφλοξασίνη. Εναλλακτικές λύσεις αποτελούν οι: κυκλοσερίνη, αιθειοναμίδα και αμικασίνη (Indelied CB και συν., 1993. Wolinsky E., 1992). Η Αμερικάνικη Εταιρεία Θώρακος (Wallace Rjj και συν., 1990) συνιστά προκειμένου για πνευμονική λοίμωξη, τη χορήγηση ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης, αιθαμβουτόλης και στρεπτομυκίνης, ενώ όταν πρόκειται για διάσπαρτη νόσο την προσθήκη κλοφαζιμίνης και μιας ενέσιμης αμινογλυκοσίδης, π.χ. αμικασίνης ή καναμυκίνης στη θέση της στρεπτομυκίνης. Η διάρκεια της θεραπείας φτάνει στους 24 μήνες. Στις ίδιες οδηγίες υπάγεται και η θεραπεία του *M. scrofulaceum* (Wallace Rjj και συν., 1990).

Επιφανειακές λοιμώξεις από *M. marinum* θεραπεύονται επιτυχώς με χορήγηση *per os* ενός μόνο φαρμάκου, π.χ. δοξυκυκλίνη, τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη ή σιπροφλοξασίνη. Για πιο σοβαρές λοιμώξεις συνιστάται η χορήγηση του συνδυασμού ριφαμπικίνης και αιθαμβουτόλης με ή χωρίς στρεπτομυκίνη (Wolinsky E. Και συν., 1992).

Για το *M. haemophilum* τα φάρμακα που είναι δραστικά είναι η ριφαμπικίνη, η δοξυκυκλίνη, η τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη και η κεφοξιτίνη (Wolinsky E. Και συν., 1992).

Συνιστώμενη θεραπεία σε λοίμωξη από *M. xenopi* είναι ο συνδυασμός ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης, στρεπτομυκίνης με την αιθειοναμίδα και την κυκλοσερίνη ως εναλλακτικά φάρμακα. Η κλαριθρομυκίνη είναι επίσης δραστική (Wolinsky E. Και συν., 1992).

Τα ταχέως, τέλος, αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια παρουσιάζουν συνήθως αντοχή στα συνηθισμένα αντιφυματικά φάρμακα. Σε λοιμώξεις από *M. fortuitum* και *M. chelonae*, μέχρι την ολοκλήρωση των δοκιμασιών ευαισθησίας, συνιστάται



να συμπεριλαμβάνονται στη χορηγούμενη θεραπεία η αμικασίνη και η κεφοξιτίνη (Wallace Rjj και συν., 1990).

2.4.2. Αντιμυκοβακτηριδιακές ουσίες

Σε αυτές περιλαμβάνονται η παρεντερικά χορηγούμενη αμικασίνη, οι από του στόματος χορηγούμενες νεότερες μακρολίδες, που έχουν εντυπωσιακά αποτελέσματα στους ασθενείς με AIDS, αζιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη, καθώς και οι αιθαμβουτόλη, ριφαμπικίνη, σιπροφλοξασίνη, και κλοφαζιμίνη.

Ακολουθεί μια αναφορά δεδομένων από τη μέχρι σήμερα χορήγηση στη θεραπεία λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια και κυρίως MAC, που είναι το συχνότερα εμφανιζόμενο μετά την πανδημία του AIDS.

Αμικασίνη: ανήκει στις ημισυνθετικές αμινογλυκοσίδες, παράγωγο της καναμυσίνης, αποτελούμενη από μια αμινοκυκλιτόλη (πολυκυκλική αλκοόλη που φέρει αμινομάδες) (Πετρίκκος Γ., 1991). Από τις *in vitro* και *in vivo* μελέτες σε πειραματόζωα παραμένει ένα από τα κυριότερα βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά, τόσο εναντίον του MAC [68], όσο και άλλων άτυπων μυκοβακτηριδίων (Falkinham JO., 1996).

Η δράση της οφείλεται σε αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης, λόγω ένωσης της με πρωτεΐνη της 30S υπομονάδας του ριβοσώματος του μικροβίου. Συνέπεια της ένωσης αυτής είναι κυρίως η λανθασμένη ανάγνωση του γενετικού κώδικα. Πάντως αυτό δεν αρκεί να εξηγήσει τη βακτηριοκτόνο δράση της, αφού φάρμακα που επίσης αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση (π.χ. τετρακυκλίνες) είναι βακτηριοστατικά. Ο θάνατος του μικροβίου με τις αμινογλυκοσίδες ίσως να οφείλεται στην απώλεια ελέγχου της διαπερατότητας της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, ενώ είναι πιθανό να έχουν και δεύτερο εντός του κυττάρου στόχο δράσης. Βέβαια όπως με όλα τα αντιβιοτικά, η δράση των αμινογλυκοσιδών είναι συνάρτηση της διεισδυτικότητάς τους στο κύτταρο (Χαλεβελάκης Γ., και συν., 1994. Πετρίκκος Γ., 1991).

Μελέτη της *in vitro* ευαισθησίας κλινικών στελεχών άτυπων μυκοβακτηριδίων δείχνει ότι τα περισσότερα είναι ευαίσθητα στην αμικασίνη, όπως τα *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M.*



absessus (Falkinham JO, 1996). Συγκεκριμένα για το MAC, ανάλογες τέτοιες μελέτες δείχνουν ότι 9% αυτών είναι ευαίσθητα σε 12μg/mL αμικασίνης και 75% σε 30μg/mL (Indelied CB και συν., 1993). Προσθήκη κλοφαζιμίνης ενισχύει τη δράση της, ενώ προσθήκη ριφαμπουτίνης δε φαίνεται να επηρεάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η αμικασίνη χορηγείται παρεντερικά, αφού δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό βλεννογόνο. Αρκεί μία δόση ημερησίως 7,5 - 15 mg/kg βάρους σώματος. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ωτοτοξικότητα, που παρουσιάζεται σε περισσότερους από 13% των ασθενών με AIDS, και νεφροτοξικότητα. Αυτές περιορίζονται με ελάττωση της δόσης και μείωση του συνολικού χρόνου χορήγησης του φαρμάκου (Indelied CB και συν., 1993).

Κλαριθρομυκίνη και αξιθρομυκίνη: ανήκουν στις μακρολίδες με δομή ανάλογη της ερυθρομυκίνης, αποτελούμενες από ένα κοινό μακροκυκλικό δακτύλιο λακτόνης με 14 άτομα άνθρακα, προκειμένου για την κλαριθρομυκίνη και 15 για την αξιθρομυκίνη. Σε αντίθεση με τις αμινογλυκοσίδες και τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, οι μακρολίδες επιτυγχάνουν υψηλές συγκεντρώσεις στους ιστούς και ενδοκυττάρια, στα μακροφάγα, γεγονός που τους προσδίνει ιδιαίτερη θεραπευτική αξία. Αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση των βακτηριδίων συνδεόμενες με την 50S υπομονάδα των ριβοσωματίων, εμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό τη μεταφορά ή τη μετάθεση των πεπτιδίων (Χαλεβελάκης Γ. και συν., 1994).

Η κλαριθρομυκίνη διαφέρει από την ερυθρομυκίνη στην αντικατάσταση με μια μεθυλομάδα της 6-υδροξυλομάδας του δακτυλίου της λακτόνης. Η αντικατάσταση αυτή αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, μειώνοντας την ταχύτητα μεταβολισμού του, και ενισχύει την αντιμικροβιακή του δράση. Η κλαριθρομυκίνη στερείται πολλών των ανεπιθύμητων ενεργειών της ερυθρομυκίνης. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε 14-OH-κλαριθρομυκίνη, παράγωγο δραστικό για πολλούς μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των μυκοβακτηριδίων και ιδιαίτερα του MAC. Είναι φάρμακο ταχέως απορροφούμενο, με βιοδιαθεσιμότητα που φτάνει το 55%. Μετά από δόση 500mg τα επίπεδα στο αίμα σε δύο ώρες φτάνουν τα 2-3μg/mL και ο χρόνος ημισείας ζωής στον ορό 5-6 ώρες και του 14-OH-παραγώγου τις 7 ώρες (Indelied CB και συν., 1993).

Η κλαριθρομυκίνη έχει θέση εναλλακτική ή συμπληρωματική στη θεραπεία λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια (Wolinsky E., 1992). Ιδιαίτερη θέση κατέχει



στη θεραπεία διάσπαρτης λοίμωξης από MAC, όπου περισσότερα του 90% των στελεχών αναστέλλονται από τις συνήθεις θεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό των ασθενών (Benson CA., 1994). Κλινικές δοκιμές με δόσεις 500mg, 1g και 2g την ημέρα έδειξαν αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών σε διάστημα 12 εβδομάδων σε ποσοστό 60%, με βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων σε 71% των περιπτώσεων. Καθώς όμως αυξάνεται η δόση, αν και παρατηρείται γρηγορότερη εξαφάνιση της βακτηριαιμίας, αυξάνεται το ποσοστό των παρενεργειών από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η συνήθης δόση κυμαίνεται σε 500mg έως 1g δύο φορές ημερησίως, με αρνητικοποίηση των αιμοκαλλιιεργειών για το MAC σε ασθενείς με AIDS μετά 1-2 μήνες μονοθεραπείας σε ποσοστό 75%. Συνήθως συνδυάζεται με αιθαμβουτόλη και ριφαμπικίνη, καθώς και με κλοφαζιμίνη, γιατί ως μονοθεραπεία παρατηρείται ανάπτυξη αντοχής (20% των ασθενών που έλαβαν κλαριθρομυκίνη, μετά 12 εβδομάδες θεραπείας παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής με MIC > 4μg/mL) (Indelied CB και συν., 1993. Havlir DV., 1994).

Η αξιθρομυκίνη είναι αζαλίδη με ένα μόριο αζώτου που υπεισέρχεται στο 15-μερή δακτύλιο της λακτόνης στη θέση μιας μεθυλομάδας. Το φάρμακο απορροφάται καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα και έχει χρόνο ημισείας ζωής 68 ώρες. Μετά από απλή ή πολλαπλή δόση 500mg, ενώ η συγκέντρωση στον ορό ποικίλει από 0,40-0,62μg/mL, στους ιστούς είναι πολύ υψηλότερη φτάνοντας τα 2000μg/g ιστού [68]. In vitro η MIC₉₀ του φαρμάκου είναι 32μg/mL (Havlir DV., 1994). Εντούτοις, in vivo μελέτες στα ποντίκια δείχνουν σημαντική δράση της αξιθρομυκίνης αφενός στην επιβίωση, που φτάνει το 95% και αφετέρου στη μείωση των μυκοβακτηριδίων σε αίμα, ήπαρ και σπλήνα. Γενικά η μεγάλη θεραπευτική της αποτελεσματικότητα αντανακλά τις μεγάλες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στους ιστούς και συγκεκριμένα στο ΔΕΣ. Σε ασθενείς με AIDS και MAC βακτηριαιμία αρκούν 20-30 ημέρες θεραπείας με αξιθρομυκίνη μόνη της (500mg/ημέρα) για να μειωθεί ο αριθμός των αποικιών από 2×10^3 σε 1.4×10^2 cfu/mL και να βελτιωθεί η κλινική εικόνα με εξάλειψη του πυρετού (71%) και εξαφάνιση των ιδρωτών (83%) (Indelied CB και συν., 1993). Μακροχρόνια όμως χορήγηση της αξιθρομυκίνης σαν μονοθεραπεία έχει αποτέλεσμα την επανεμφάνιση της βακτηριαιμίας και την εγκατάσταση υψηλού επιπέδου αντοχής (Indelied CB και συν., 1993). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται διάρροιες, ναυτία, κοιλιακοί πόνοι, ζάλη.



Αυτές παρουσιάζονται σε ποσοστό μικρότερο του 12% και είναι συχνότερες σε ασθενείς με AIDS (Indelied CB και συν., 1993).

Η αζιθρομυκίνη δίνεται και σε συνδυασμό με την κλοφαζιμίνη και την αιθαμβουτόλη ή με τη ριφαμπουτίνη, έχοντας έτσι καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση των μυκοβακτηριδίων στο σπλήνα, αλλά όχι και στον πνεύμονα. Ο συνδυασμός της με τη σπαρφλοξασίνη δεν φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με την από μόνη της χορήγηση (Benson CA. και συν., 1993).

Η σημαντική δράση και των δύο αυτών φαρμάκων, κλαριθρομυκίνης και αζιθρομυκίνης, έγκειται στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των μυκοβακτηριδίων μέσα στα μακροφάγα. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκε μοντέλο ανθρωπίνων μακροφάγων και μελετήθηκε η δράση σε στελέχη MAC των ουσιών αυτών και της νεότερης κινολόνης σπαρφλοξασίνης. Μετά 7ήμερη επώαση, παρατηρήθηκε μείωση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των μυκοβακτηριδίων και με τα τρία φάρμακα με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αυτή της κλαριθρομυκίνης και της σπαρφλοξασίνης (Benson CA. και συν., 1993).

Αιθαμβουτόλη: είναι φάρμακο με αποκλειστική δραστικότητα έναντι των μυκοβακτηριδίων, γιατί αναστέλλει με τρόπο ανταγωνιστικό τη συνθετάση των μυκολικών οξέων. Αν και αναφέρεται ως μυκοβακτηριοστατικό, *in vitro* και *in vivo* μελέτες το κατατάσσουν στα μυκοβακτηριοκτόνα, εξαιτίας των βακτηριοκτόνων πυκνοτήτων που επιτυγχάνονται μέσα στα μακροφάγα (Γιαμαρέλλου Ε., 1991).

Η ευαισθησία των άτυπων μυκοβακτηριδίων ποικίλλει και δεν προδικάζεται. Μεταξύ των ειδών *M. kansasii*, *M. scrofulaceum*, *M. marinum* και *M. ulcerans*, άλλοτε άλλο ποσοστό δυνατόν να είναι ευαίσθητο. Προκειμένου για το MAC, 7% των απομονούμενων στελεχών είναι ευαίσθητο σε 5μg/mL και 76% σε 10μg/mL (Γιαμαρέλλου Ε., 1991). Αν και *in vitro* δοκιμασίες δείχνουν ότι η αιθαμβουτόλη δεν είναι τόσο αποτελεσματική, φάρμακα που δίνονται σε συνδυασμό, όπως η ριφαμπικίνη, αυξάνουν τη δραστικότητά τους γιατί ενισχύεται η διαπερατότητά τους εντός του μικροβίου (Indelied CB και συν., 1993).

Σαν μονοθεραπεία σε MAC βακτηριαίμια ασθενών με AIDS, χορηγούμενη σε δόση 15mg/kg βάρους σώματος την ημέρα, επιτυγχάνει μετά 4 εβδομάδες μείωση των αποικιών κατά μέσο όρο 0,6 log₁₀ cfu/mL [68]. Ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως γαστρεντερικές, είναι σπάνιες (5-10% των ασθενών με AIDS).



Μόνο αν χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις (25mg/mL) για μακρό χρονικό διάστημα (πλέον των 2 μηνών) μπορεί να παρατηρηθεί οπισθοβολβική νευρίτιδα, χαρακτηριζόμενη από αδυναμία διάκρισης πράσινου και ερυθρού χρώματος (πιθανότητα 5%) και, σε μη διακοπή του φαρμάκου, ατροφία του οπτικού νεύρου (Indelied CB και συν., 1993. Γιαμαρέλλου Ε., 1991).

Ριφαμπικίνη: ανήκει στις ριφαμυκίνες. Μακροκυκλικό αντιβιοτικό που περιέχει στο μόριό της τον αρωματικό δακτύλιο ναυθοϋδοκινόνη, που της προσδίδει το κόκκινο χρώμα. Είναι βακτηριοκτόνο με ευρύ φάσμα δράσης. Αναστέλλει τη σύνθεση του mRNA ενωνόμενη με τη β-υπομονάδα της DNA-εξαρτώμενης-RNA-πολυμεράσης, που μεταγράφει το DNA. Μεταλλάξεις στην β-υπομονάδα της πολυμεράσης οδηγούν σε ανάπτυξη αντοχής (Γιαμαρέλλου Ε., 1991. Χαλεβελάκης Γ. και συν., 1994).

Ενώ είναι εξαιρετικά δραστική έναντι του *M. tuberculosis*, τα άτυπα μυκοβακτηρίδια *M. kansasii*, MAC, *M. scrofulaceum*, *M. xenopi* δεν είναι εξ' ορισμού, αλλά πιθανά ευαίσθητα σε αυτή. Τα περισσότερα των στελεχών *M. marinum* και *M. ulcerans* είναι ευαίσθητα. Προκειμένου για το MAC, η in vitro δράση της ποικίλει μεταξύ των διαφόρων οροτύπων, αν και τα περισσότερα στελέχη είναι ανθεκτικά με MIC > 100mg/mL. Η συγκέντρωσή της στους ιστούς είναι μεγαλύτερη από ότι στον ορό και συγκεκριμένα στα ανθρώπινα μονοκύτταρα είναι πέντε φορές μεγαλύτερη. Παρουσιάζει in vitro φαινόμενο συνέργιας με άλλα αντιβιοτικά. Συνήθης δόση χορήγησης σε λοίμωξη από MAC είναι 600mg/ημέρα μία φορά ή διαιρούμενη σε μικρότερες δόσεις, προκειμένου για ασθενείς που ζυγίζουν 50kg ή περισσότερο (τυπικά 10mg/kg βάρους σώματος). Απορροφάται καλά από το πεπτικό με μεγάλα επίπεδα στον ορό, περίπου 10mg/mL, δύο ώρες μετά τη λήψη της. Σπάνια διαπιστώνονται ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα (περίπου 12% των ασθενών με AIDS) (Indelied CB και συν., 1993).

Παράγωγο της ριφαμπικίνης είναι η **ριφαμπουτίνη** (ανσαμυκίνη). Αυτή έχει καλύτερη δράση, προκειμένου για πολυανθεκτικά στελέχη *M. tuberculosis* και σε απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις από MAC σε ασθενείς με AIDS (Γιαμαρέλλου Ε., 1991). Η ριφαμπουτίνη συγκεντρώνεται στους ιστούς 5-10 φορές περισσότερο από ότι στον ορό και στα μονοκύτταρα 15 φορές περισσότερο (Indelied CB και συν., 1993). Η κλινική της αξία αποδεικνύεται με δύο μελέτες που συγκρίνουν τη



χορήγηση 300mg/ημέρα ριφαμπουτίνης με placebo σε ασθενείς με AIDS και $CD_4 < 200/mm^3$. Από τους 580 που έλαβαν placebo, 102 παρουσίασαν MAC βακτηριαιμία σε σχέση με τους 48 από τους 566 που έλαβαν ριφαμπουτίνη (Nightingale Sd και συν., 1993). Η ριφαμπουτίνη σε δόσεις 300mg/ημέρα είναι καλά ανεκτή. Υψηλότερες δόσεις για μακρύ χρονικό διάστημα έχουν ενοχοποιηθεί για γαστρεντερικές διαταραχές, αρθραλγίες, μυαλγίες, πορτοκαλί χρώση του δέρματος και οπίσθια ραγοειδίτιδα (Havliv DV., 1994).

Σιπροφλοξασίνη: ανήκει στις φθοριοκινολόνες. Συγκεκριμένα για το MAC, μόνο 30% των στελεχών αυτού είναι ευαίσθητα σε 2mg/mL ποσότητα σιπροφλοξασίνης. Οι MIC_{50} και MIC_{90} για το *M. avium* υπολογίζονται σε 4 και 16μg/mL και για το *M. intracellulare* σε 1 και 8μg/mL αντίστοιχα (Indelied CB και συν., 1993).

Οι κινολόνες αναστέλλουν τη δράση της DNA-γυράσης A, ένζυμο απαραίτητο για την ελίκωση του DNA. Προκειμένου για τις παλαιότερες κινολόνες (ναλιδιξικό οξύ), η εκδήλωση της δράσης απαιτούσε σύνθεση RNA, πρωτεϊνών και πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Αντίθετα οι νεότερες κινολόνες, όπως η σιπροφλοξασίνη, ασκούν τη βακτηριοκτόνο δράση τους ακόμη και σε στάσιμα κύτταρα, χωρίς να προαπαιτούν τα προηγούμενα (Χαλεβελάκης Γ. και συν., 1994)..

Η σιπροφλοξασίνη χορηγούμενη σε δόση 750mg δύο φορές την ημέρα είναι καλά ανεκτή. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες και παρουσιάζονται σε 15% των ασθενών με AIDS. Συνίστανται σε ερυθρότητα λόγω φωτοευαισθησίας, εκδηλώσεις τοξικότητας από το ΚΝΣ, όπως αϋπνία, κεφαλαλγία, τρόμο, ζάλη ή ακόμη και σπασμούς, ως αποτέλεσμα μάλλον αναστολής των υποδοχέων GABA. Παρατηρείται επίταση των συμπτωμάτων αυτών με σύγχρονη χορήγηση θεοφυλλίνης, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και ιντερλευκίνης-2. Η επίπτωσή τους αφορά το 1% σε χορήγηση οφλοξασίνης και 1,7% σε χορήγηση σιπροφλοξασίνης (Γιαμαρέλλου Ε., 1991).

Κλοφαζιμίνη: πρόκειται για μια χρωστική φαιναζίνης (Χαλεβελάκης Γ. και συν., 1994) με μακρό χρόνο απομάκρυνσής της από τον οργανισμό. Υπολογίζεται ότι ο χρόνος ημισείας ζωής της από το λιπώδη ιστό και το ΔΕΣ είναι περίπου 70 ημέρες. Η κύρια ένδειξή της ήταν η λέπρα (φάρμακο αντιλεπρικό). Στη συνέχεια ανακαλύφθηκε ότι ήταν ιδιαίτερα δραστική εναντίον του MAC, με MIC_{90} για το *M. avium* 3μg/mL και για το *M. intracellulare* 2μg/mL, ενώ ο συνδυασμός της με την



αμικασίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικός (Indelied CB και συν., 1993). Δίνεται σε δόσεις 100-200mg/ημέρα με καλή ανεκτικότητα. Σπάνια παρατηρείται χρωματισμός του δέρματος, κυρίως αν οι δόσεις είναι μεγαλύτερες ή ίσες με 200mg/ημέρα. Κρύσταλλοί της μπορεί να εναποτεθούν σε διάφορα όργανα, με αποτέλεσμα κυρίως κοιλιακούς πόνους, ενώ μπορεί να παρουσιαστεί και περιφερική νευροπάθεια (Indelied CB και συν., 1993).

Από τα υπόλοιπα αντιφυματικά φάρμακα η **ισονιαζίδη**, πρωτεύον αντιφυματικό στη θεραπεία λοίμωξης από *M. tuberculosis*, είναι λιγότερο δραστική έναντι των άλλων μυκοβακτηριδίων και συνεπώς παίζει μικρό ή καθόλου ρόλο στη θεραπεία λοιμώξεων από άτυπα όπως το MAC (Indelied CB και συν., 1996. Indelied CB και συν., 1993. Benson CA, 1994). Το ίδιο συμβαίνει με την **πυραζιναμίδα** και από τα δευτερεύοντα αντιφυματικά με το **παρα-άμινο σαλικυλικό** (p-aminosalicylic acid, PAS) (Indelied CB και συν., 1996).

2.4.3. Αντοχή στα διάφορα φάρμακα

Η εύρεση αποτελεσματικής θεραπείας των λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι δύσκολη. Αιτία του γεγονότος αυτού είναι: α) τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά τους που λειτουργούν ως φραγμοί των χημειοθεραπευτικών, υπεύθυνα για την ενδογενή αντοχή τους, β) η ανάπτυξη επίκτητης αντοχής αποτέλεσμα συνήθως μεταλλάξεων και γ) η ασυμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών ευαισθησίας και της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας (Falkinhan JO, 1996).

Η σχετική υδροφοβία του κυτταρικού τοιχώματος των άτυπων μυκοβακτηριδίων είναι ανασταλτική της δράσης των περισσοτέρων υδρόφιλων ουσιών. Αυτό οδήγησε στη σύνθεση υδρόφοβων παραγώγων, όπως η ριφαμπουτίνη (υδρόφοβο παράγωγο της ριφαμπικίνης), με μεγάλη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια και προφύλαξη ασθενών με AIDS από διάσπαρτη MAC λοίμωξη (Nightingale SD και συν., 1993. Masur H., 1993. Gordin F. και συν., 1994).

Το κυτταρικό τοίχωμα φαίνεται να παίζει, με εξαίρεση τα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια, ρόλο καθοριστικό στην αντοχή, λειτουργώντας σαν φραγμός των διαφόρων ουσιών (Indelied CB και συν., 1993. Indelied CB και



συν., 1994). Είναι γνωστό από το 1981 ότι τα μυκοβακτηρίδια περιβάλλονται από ένα εξωτερικό κυτταρικό στρώμα (outer wall layer) (Rastogi N. και συν., 1981). Σε αυτό αποδίδεται η ενδογενής αντοχή του MAC στα συνήθη αντιφυματικά, όπως ισονιαζίδη και πυραζιναμίδη (Indelied CB και συν., 1994). Ουσίες σαν την κολιστίνη, που διακόπτουν τη συνέχεια του στρώματος αυτού, προκαλούν απώλεια

Πίνακας 6: Ευαισθησία στα αντιβιοτικά των βραδέως αναπτυσσόμενων ειδών ^{a b}.

Είδος	Αριθμός των στελεχών που δοκιμάστηκαν	Ethambutol	Isoniazid	Rifampin	Streptomycin
<i>M. bohemicum</i> ^c	3	R	R	V	I
<i>M. branderi</i>	9	S	R	R	S
<i>M. canettii</i>	2	S	S	S	V
<i>M. celatum</i>	24	V	R	R	S
<i>M. conspicum</i>	2	S	R	I	I
<i>M. cookie</i>	17	S	S	S	S
<i>M. doricum</i>	1	S	S	S	S
<i>M. genavense</i>	8	R	R	S	S
<i>M. heckeshornense</i>	1	S	R	V	S
<i>M. heidelbergense</i> ^c	2	V	V	V	V
<i>M. hiberniae</i>	13	S	R	R	R
<i>M. interjectum</i> ^c	4	R	R	S	V
<i>M. intermedium</i>	1	S	R	S	R
<i>M. kubicae</i>	15	S	R	R	R
<i>M. lacus</i>	1	S	S	S	I
<i>M. lentiflavum</i> ^c	3	R	R	R	R
<i>M. palustre</i> ^c	1	S	R	S	S
<i>M. shottsii</i>	21	S	R	S	S
<i>M. triplex</i>	10	S	R	R	R
<i>M. tusciae</i>	1	I	ND	S	S

^a Δεν υπάρχει διαθέσιμη πληροφορία για το *M. botniense*

^b R, αντοχή; S, ευαισθησία; I, ενδιάμεση αντοχή; V, ευμετάβλητη αντοχή; ND, δεν καθορίστηκε.



^c Τα στοιχεία από *sp.nov.* περιγραφές συμπληρώθηκαν και από άλλες βιβλιογραφικές αναφορές (Galarraga, M.C., A. Torreblanca, and M.S. Jimenez. 2002. Pfyffer, G.E., W. Weder, A. Strassle, and E.W. Russi. 1998. Reischl, U., S. Emler, Z. Horak, J. kaustova, R.M. kroppenstedt, N. Lehn, and L. Naumann. 1998).

Πίνακας 7: Αντοχή στα αντιβιοτικά των ταχέως αναπτυσσόμενων ειδών ^{a b}.

Είδος	Αριθμός των στελεχών που ελέγχθηκαν	Ethambutol	Isoniazid	Rifampin	Streptomycin	Amikacin	Cephalothin	Ciprofloxacin	Clarithromycin	Tobramycin
<i>abscessus</i> ^c	99	R	R	R	R	S	R	R	S	I
<i>alvei</i>	6	S	R	R	R	ND	ND	ND	ND	ND
<i>brumae</i>	11	S	R	R	R	ND	ND	ND	ND	ND
<i>confluentis</i>	1	S	S	ND	S	ND	ND	ND	ND	ND
<i>elephantis</i> ^d	5	S	S	v	S	S	ND	S	v	ND
<i>goodii</i>	8	S	R	R	ND	S	v	I	v	I
<i>hassiacum</i> ^e	2	S	R	R	S	S	ND	S	S	S
<i>holsaticum</i>	9	S	R	R	S	ND	ND	ND	ND	ND
<i>immunogenum</i>	12	ND	ND	ND	ND	S	R	v	S	R
<i>mageritense</i>	11	R	R	ND	ND	S	R	S	R	R
<i>mucogenicum</i> ^f	84	ND	ND	ND	ND	v	S	S	S	ND
<i>murale</i>	2	S	S	S	S	S	ND	S	S	ND
<i>novocastrense</i>	1	S	ND	R	S	ND	ND	S	ND	ND
<i>peregrinum</i> ^c	8	R	R	R	R	S	R	S	S	S
<i>septicum</i>	1	ND	ND	ND	R	S	ND	S	ND	S
<i>wolinskyi</i>	3	ND	R	R	ND	S	v	I	v	R

^a Δεν υπάρχει διαθέσιμη πληροφορία για τα *M. chlorophenolicum*, *M. frederiksbergense*, *M. hodleri*, *M. madagascariense* και *M. vanbaalenii*.

^b R, αντοχή; S, ευαισθησία; I, ενδιάμεση ευαισθησία; v, ευμετάβλητο; ND, δεν καθορίστηκε.

^c Στοιχεία από Brown, B.A. και συν., 1992. D.C. και Swenson, J.M. και συν., 1985.

^d Στοιχεία από τις *sp.nov.* περιγραφές που αναβαθμίστηκαν από τα ανέκδοτα βιβλιογραφικά στοιχεία: Turenne, C. και συν., 2002.

^e Στοιχεία από την *sp.nov.* περιγραφή που αναβαθμίστηκαν από την βιβλιογραφία: Tortoli, E. και συν., 1998.

^f Στοιχεία από: Wallace, R.J. και συν., 1993.



ιόντων μαγνησίου (Mg^{++}) και δημιουργία σφαιροπλαστών, που είναι πιο ευαίσθητοι από το ακέραιο κύτταρο (Rastogi N. και συν., 1990). Υδρόφιλες ουσίες, όπως η ισονιαζίδη, αυξάνουν τη δραστηριότητά τους, αν στο μόριό τους συνδεθούν λιπόφιλα μόρια, γιατί αυτά βοηθούν στην καλύτερη διαλυτοποίηση του φαρμάκου μεταξύ των αμφολυτών του εξωτερικού στρώματος (Rastogi N. και συν., 1990). Ο συνδυασμός εξάλλου αντιφυματικών φαρμάκων, όπως στρεπτομυκίνη, σπυροφλοξασίνη και ριφαμπικίνη, με ουσία ανασταλτική της σύνθεσης του κυτταρικού περιβλήματος, όπως τέτοια είναι η αιθαμβουτόλη, είναι πολύ πιο αποτελεσματικός από τα ίδια φάρμακα μόνα τους (Rastogi N. και συν., 1990. Hoffnjer SE και συν., 1994).

Στα άτυπα μυκοβακτηρίδια παρατηρείται επίσης επίκτητη αντοχή. Αυτή, σε αντίθεση με την ευρέως φάσματος ενδογενή αντοχή, αφορά ένα αντιβιοτικό, αυτό που δίνεται σαν θεραπεία (Falkinham JO, 1996). Τέτοιο φαινόμενο παρατηρείται κατά τη διάρκεια προφύλαξης και μονοθεραπείας με κλαριθρομυκίνη (Heifets L. και συν., 1993. Dautzenberg B. και συν., 1991) Οφείλεται κυρίως σε αλλαγές του στόχου δράσης, αποτέλεσμα χρωμοσωματικών μεταλλάξεων. Η αντοχή στην κλαριθρομυκίνη στελεχών *M. intracellulare* οφείλεται σε σημειακή μετάλλαξη της περιοχής της πεπτιδυλοτρανσφεράσης του 23S RNA (Meier A. και συν., 1994). Η αντοχή στη στρεπτομυκίνη στελεχών *M. fortuitum* και *M. chelonae* οφείλεται σε μετάλλαξη της γονιδιακής περιοχής *strA*, με αποτέλεσμα αλλαγή του σημείου σύνδεσης του φαρμάκου πάνω στο στόχο του, την 30S υπομονάδα του ριβοσώματος (Wallace RJ. και συν., 1985). Προκειμένου για τη ριφαμπικίνη, αναφέρονται δύο μηχανισμοί αντοχής: α) μετάλλαξη του *rpoB* γονιδίου, υπεύθυνου για την παραγωγή αλλαγμένης β-υπομονάδας της RNA πολυμεράσης σε στελέχη *M. smegmatis* και *M. tuberculosis* ανθεκτικά στη ριφαμπικίνη και β) αδρανοποίηση του φαρμάκου μετά ριβοσυλίωσή του, μηχανισμός που παρατηρείται στα *M. smegmatis*, *M. chelonae subsc absessus*, *M. flavescens*, *M. vaccae*, *M. plei* και *M. parafortuitum* (Dabbs EC. και συν., 1995).

Σπανιότερα η αντοχή να οφείλεται σε ύπαρξη πλασμιδίων και μεταθετών στοιχείων (transposons). Πλασμίδια υπάρχουν σε στελέχη MAC (Indelied CB. και συν., 1993) και *M. fortuitum* (Hull SI. και συν., 1984), χωρίς να έχει πλήρως διευκρινιστεί ο βιολογικός τους ρόλος στην αντοχή. Μεταθετά στοιχεία θεωρήθηκαν υπεύθυνα για την αντοχή στελεχών *M. fortuitum* στις σουλφοναμίδες (Martin C. και συν., 1990) και στην τετρακυκλίνη, μετά την απομόνωση γενετικών



καθοριστών της αντοχής, τύπου *TetK* και *TetL*, ανάλογων αυτών που βρίσκονται στα Gram(+) βακτηρίδια (Pang Y. και συν., 1994).

Επίκτητη αντοχή, τέλος, μπορεί να είναι αποτέλεσμα προσαρμογής του στελέχους στη χορηγούμενη θεραπεία. Μετά την απομάκρυνση του φαρμάκου, το στέλεχος ξαναβρίσκει την ευαισθησία του. Ο μακρύς χρόνος διπλασιασμού επιτρέπει στα μυκοβακτηρίδια να παράγουν προϊόντα (πρωτεΐνες, χρωστικές, πολυσακχαρίτες) ανταγωνιστές της δράσης των αντιβιοτικών. Έκθεση του *M. intracellulare* στην κλοφαζιμίνη, οδηγεί το μυκοβακτηρίδιο στην παραγωγή καροτεινείκης χρωστικής που δρα προστατευτικά. Ουσίες που προλαβαίνουν την προσαρμογή δρουν συνεργικά (Falkinham JO, 1996).

Ασυμφωνία του θεραπευτικού αποτελέσματος με τις *in vitro* δοκιμασίες ευαισθησίας είναι αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων. Η ευαισθησία επηρεάζεται από το στάδιο ανάπτυξης των μυκοβακτηριδίων (Falkinham JO, 1996). Εξάλλου, αφού πρόκειται για ενδοκυττάρια βακτηρίδια, πρέπει να χορηγούνται φάρμακα που να έχουν την ικανότητα να εισχωρούν στα μακροφάγα, για να μπορέσουν να βρουν το στόχο τους και να δράσουν (Rastogi N. και συν., 1991). Είναι δυνατόν, σε ασθενείς με AIDS να συνυπάρχει λοίμωξη με περισσότερα του ενός στελέχους MAC (Slutsky Am και συν., 1994. Fordham von Reyn C. και συν., 1995) ή με περισσότερα του ενός είδους μυκοβακτηρίδια (Kirschner P. και συν., 1994), με αποτέλεσμα η *in vitro* ευαισθησία να μην μπορεί να αποτελέσει οδηγό της θεραπείας (Falkinham JO, 1996).

2.4.4. Περιορισμοί της αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα

Ένα χαρακτηριστικό που πάντα αναφέρεται στις δημοσιεύσεις, που περιγράφουν νέα είδη, είναι η *in vitro* αντιμικροβιακή τους αντοχή. Δυστυχώς, αυτή η σημαντική πειραματική πληροφορία μπορεί να λείπει λόγω τεχνικών προβλημάτων. (i) Σε πολλές περιπτώσεις, δοκιμάζονται μόνο τα τέσσερα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα για την θεραπεία της φυματίωσης. (ii) Η μέθοδος των αναλογιών, μία τεχνική που αναπτύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε μόνο για το *M. tuberculosis*, σχεδόν αμετάβλητα χρησιμοποιείται και για τα NTM. (iii) Οι κριτικές συγκεντρώσεις των φαρμάκων που καθορίστηκαν για το *M. tuberculosis* χρησιμοποιούνται και για τα NTM, παρόλο που είναι πολύ μικρότερες



από αυτές που έχουν αναφερθεί για τα NTM (Πίνακας 8) (NCCLS 2000). (iv) Οι MICs που έχουν καθοριστεί μόνο περιστασιακά. Περισσότερο συχνά γίνεται ποσοτική μελέτη κυρίως στο μη αξιόπιστο στερεό θρεπτικό υλικό (Lowenstein-jensen).

Συνέπεια των όσων έχουν αναφερθεί είναι ότι είναι η αξιοπιστία των στοιχείων, που αφορούν την αντοχή στα φάρμακα, είναι περιορισμένη. Η πολυαντοχή των NTM είναι συχνή, αλλά τις περισσότερες φορές χωρίς αντικειμενική απόδειξη. Εκτός από την αντοχή, ποιοι άλλοι παράγοντες λαμβάνονται υπόψη όταν ελέγχονται φάρμακα όπως isoniazid και pyrazinamide, που είναι υψηλά αποτελεσματικά για το *M. tuberculosis*. Τι συμβαίνει όταν οι κριτικές συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται δεν είναι κατάλληλες για οργανισμούς που δεν μοιάζουν το *M. tuberculosis*; Επίσης, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από διαφορετικά εργαστήρια δεν είναι συγκρίσιμα. Για παράδειγμα είναι γνωστό ότι οι MICs είναι υψηλότερες όταν μετρώνται σε στερεά απ'ότι όταν μετρώνται σε υγρά καλλιεργητικά μέσα.

Όταν τέτοιοι περιορισμοί παραβλέπονται, η μεγάλη ετερογένεια των στοιχείων που έχουν αναφερθεί για τα νέα μυκοβακτηρίδια, δείχνει ότι το isoniazid είναι το λιγότερο αποτελεσματικό φάρμακο με ποσοστό 76% των ανθεκτικών ειδών. Τα είδη που είναι ανθεκτικά αντιστέκονται σε ethambutol και rifampin ανέρχονται στο 57%, ενώ η αντίσταση στο streptomycin φτάνει στο 40%. Ενώ το ποσοστό αντοχής στην isoniazid και στη streptomycin είναι σχεδόν ίδιο στα βραδέως και ταχέως αναπτυσσόμενα είδη, τα βραδέως αναπτυσσόμενα είδη παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντοχή στη ethambutol και ευαισθησία στη rifampin απ'ότι τα ταχέως αναπτυσσόμενα.

Ωστόσο, όταν εφαρμοσθούν σωστά προτυποποιημένες ποσοτικές μέθοδοι, σταθερά και αξιόπιστα αποτελέσματα θα μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν για σωστή θεραπεία και θα συντελέσουν και στην ταυτοποίηση των ειδών (Brown, B.A. και συν., 1999. Wilson, R.W. και συν., 2001).



Πίνακας 8: Κριτικές Συγκεντρώσεις αντιβιοτικών για τα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια ^a.

Φάρμακο	Τα δύο όρια της συγκέντρωσης (μg/ml)	Κριτική Συγκέντρωση Ευαισθησίας (μg/ml)	Κριτική Συγκέντρωση Αντοχής (μg/ml)	Παρατηρήσεις
Amikacin	1- 128	≤ 16	≥ 64	Αναφέρεται μόνο αν υπάρχει αντίσταση στη tobramycin
Cefoxitin	2- 256	≤ 16	≥ 128	
Ciprofloxacin	0.125- 16	≤ 1	≥ 4	
Clarithromycin	0.06- 64	≤ 2	≥ 8	
Doxycycline	0.25- 32	≤ 1	≥ 16	
Imipenem	1- 64	≤ 4	≥ 16	Δεν αναφέρεται για το <i>M. chelonae</i> ή το <i>M. abscessus</i> Η MIC είναι 80%
Sulfamethoxazole	1- 64	≤ 32	≥ 64	ανασταλτική της ανάπτυξης
Tobramycin	1- 32	≤ 4	≥ 16	Ελέγχεται μόνο για το <i>M. chelonae</i>

^a Τροποποιημένες από την βιβλιογραφία: NCCLS 2000.



2.5. Σημαντικά ή μη σημαντικά; Αυτό είναι το πρόβλημα

Ένα σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει με τα NTM είναι ο καθορισμός της κλινικής τους σημασίας. Ενώ, σε απουσία ασθένειας, η μη κλινική τους σημασία είναι εμφανής, σε περίπτωση ύπαρξης νόσου είναι δύσκολο να καθοριστεί η κλινική τους σημασία. Διαγνωστικά- Κριτήρια για πνευμονική λοίμωξη από NTM τίθενται από την American Thoracic Society (Πίνακας 9) (Wallace, R.J. και συν., 1990). Περαιτέρω σημαντική πληροφορία παρέχεται από τα αποτελέσματα της μικροσκοπικής εξέτασης και από τον αριθμό των αποικιών που αναπτύσσονται στην καλλιέργεια. Για οργανισμούς με χαμηλή παθογονικότητα όπως είναι τα NTM, το βακτηριακό φορτίο αντιπροσωπεύει τον κύριο παράγοντα καθορισμού της παθογένειας.

Στις περιγραφές νέων ειδών, μικρή έμφαση, συνήθως δίνεται στην κλινική πληροφορία. Ωστόσο, αυτό το χάσμα συνήθως γεφυρώνεται από βιβλιογραφικές αναφορές που συνοδεύουν την αναγνώριση του νέου είδους. Η πληροφόρηση που αφορά την ανταπόκριση στην θεραπεία, ωστόσο, συχνά λείπει, και πολύ σπάνια αναφέρεται η επιτυχία της. Η ευρεία χορήγηση αντιφυματικών φαρμάκων μπορεί να είναι ένας από τους λόγους αποτυχίας του θεραπευτικού σχήματος..

Ανάμεσα στα νέο- αναγνωρισμένα βραδέως αναπτυσσόμενα, 100% των μη χρωμογόνων και το 50% των χρωμογόνων ειδών είναι δυνητικά παθογόνα. Στα ταχέως αναπτυσσόμενα παθογόνα είναι οκτώ είδη, από τα οποία μόνο ένα είδος είναι χρωμογόνο.

Εκτός από λοίμωξη του πνεύμονα, για την οποία είναι υπεύθυνα βραδέως και ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια διάφορες άλλες παθολογίες οφείλονται σε αυτά. Η παιδική τραχηλική λεμφαδενίτιδα και οι διάσπαρτες λοιμώξεις σε ασθενείς με AIDS, συχνά προκαλούνται από βραδέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια ενώ μετατραυματικές μολύνσεις προκαλούνται συνήθως από ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια.



Πίνακας 9: Διαγνωστικά κριτήρια για πνευμονική λοίμωξη από μη-φυματώδη μυκοβακτηρίδια (NTM)^a.

▪ **Για ασθενείς με πνευμονία με δημιουργία σπηλαίου**

Δύο ή περισσότερα δειγμάτα πτύελων θετικά για οξεάντοχα και/ή μέτρια ή μεγάλη ανάπτυξη NTM στην καλλιέργεια.

Αποκλεισμός άλλων αιτιών.

▪ **Για ασθενείς με πνευμονική λοίμωξη χωρίς σπήλαιο**

Δύο ή περισσότερα δειγμάτα πτύελων θετικά για οξεάντοχα και/ή μέτρια ή μεγάλη ανάπτυξη NTM στην καλλιέργεια.

Αποτυχία της καλλιέργειας πτύελων να αρνητικοποιηθεί μετά από βρογχικές πλύσεις ή μετά από 2 εβδομάδες αντιμυκοβακτηριακής θεραπείας.

▪ **Για ασθενείς με σπηλαιώδη ή μη λοίμωξη του πνεύμονα στους οποίους η εξέταση πτύελων δεν έχει διαγνωστική ή δεν μπορεί να αποκλειστεί κάποια άλλη ασθένεια.**

Δια-βρογχοσκοπική ή ανοικτή βιοψία πνεύμονα η οποία αναδिकνύει τον μικροοργανισμό και δείχνει ιστοπαθολογική εικόνα μυκοβακτηριακής λοίμωξης με (κοκκιωματώδους διήθηση με ή χωρίς οξεάντοχο βάκυλλο). Στην περίπτωση αυτή δεν απαιτούνται άλλα κριτήρια.

Δια-βρογχοσκοπική ή ανοικτή βιοψία πνεύμονα η οποία δεν αναδικνύει συγκεκριμένο μικροοργανισμό αλλά δείχνει εικόνα μυκοβακτηριακής λοίμωξης με απουσία ιστορικού άλλων κοκκιωματωδών ή μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων και επιπλέον:

- Δύο ή περισσότερες θετικές καλλιέργειες πτύελων.
 - Αποκλεισμός άλλων πιθανών αιτιών της κοκκιωματώδους λοίμωξης.
-

^a Στοιχεία από: Wallace, R.J και συν., 1990.

Τα δυνητικά παθογόνα σχετίζονται με συγκεκριμένες ασθένειες. Έτσι ανάμεσα στα βραδέως αναπτυσσόμενα είδη, *M. bohemicum* και το *M. interjectum*



εμπλέκονται σχεδόν αποκλειστικά με τραχηλική λεμφαδενίτιδα, ενώ το *M. celatum* και το *M. genavense* είναι υπεύθυνα για ευκαιριακές λοιμώξεις (Πίνακας 10) στους ασθενείς με AIDS. Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών αφορούν τα ταχέως αναπτυσσόμενα είδη *M. abscessus*, *M. goodii*, *M. mucogenicum* και *M. wolinskyi*. Αυτά πολύ συχνά σχετίζονται με μετατραυματικές και μεταχειρουργικές λοιμώξεις τραυμάτων συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας. Το *M. abscessus* είναι επίσης συχνά υπεύθυνο για την χρόνια πνευμονική λοίμωξη (Griffith, D.E. και συν., 1993) και διάσπαρτη δερματική λοίμωξη σε ανοσοκατεσταλμένους (Fraser, V. και συν., 1996.). Εκτός από τις παθολογικές καταστάσεις που άμεσα συνδέονται με το *M. immunogenum*, το είδος αυτό συχνά απομονώνεται από αερολύματα βιομηχανιών που χρησιμοποιούν μεταλλα για την στίλβωση επιφανειών, τα οποία σχετίζονται με πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία.

Πίνακας 10: Μυκοβακτηρίδια που προκαλούν “ευκαιριακές” λοιμώξεις στον άνθρωπο

Ευρέως διαδιδόμενα αίτια	Γεωγραφικά περιορισμένα αίτια	Σπάνια αίτια
<i>M. avium</i>	<i>M. malmoense</i>	<i>M. asiaticum</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>M. marinum</i>	<i>M. celatum</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. simiae</i>	<i>M. genavense</i>
<i>M. kansasii</i>	<i>M. ulcerans</i>	<i>M. gordonae</i>
<i>M. chelonae*</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. haemophilum</i>
<i>M. fortuitum*</i>		<i>M. nonchromogenicum</i>
		<i>M. shimoidei</i>
		<i>M. szulgai</i>
		<i>M. terrae</i>
		<i>M. triviale</i>
		<i>M. flavescens*</i>

* Ταχέως αναπτυσσόμενα είδη.



ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ

3.1. Επιδημιολογία φυματίωσης

Σημαντικά και ιδιαίτερα ανησυχητικά είναι τα κρούσματα της φυματίωσης ανά τον κόσμο και αυτό γιατί σήμερα αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας αν και θεραπεύεται πλήρως όπως οι περισσότερες μικροβιακές λοιμώξεις.

Τα κρούσματα της φυματίωσης σε μια συγκεκριμένη χώρα και εποχή εξαρτάται κυρίως από τη φάση του επιδημικού της κύματος, από την ενεργή παρέμβαση της Πολιτείας και της Ιατρικής και από το βιοτικό επίπεδο της κοινωνίας (Γιατρομανωλάκης Ν., 1980), γι' αυτό και χρησιμοποιήθηκε σαν πρότυπο για την μελέτη της εκτιμήσεως της συμμετοχής των διαφόρων ιατροκοινωνικών και οικονομικών παραγόντων στην βελτίωση της υγειονομικής στάθμης του πληθυσμού (Παπαευαγγέλου Γ., 1981)

Το επιδημικό κύμα της φυματίωσης είναι γνωστό ότι χρειάζεται 300- 400 χρόνια για να ολοκληρωθεί (Γιατρομανωλάκης Ν., 1980)

Το τρέχον επιδημικό κύμα άρχισε τον 16^ο αιώνα, πήρε παγκόσμια έκταση, κορυφώθηκε περί το τέλος του 17^{ου} αιώνα και ήδη βρίσκεται σε φάση κάμψεως εδώ και ενάμιση περίπου αιώνα (ΓΙ Ν., 1980), αλλά προβλέπεται να καλύψει και τον 22^ο αιώνα (Ελληνική Ένωση κατά της Φυματίωσης και των νόσων του αναπνευστικού συστήματος, 1990).

Σύμφωνα με τα στοιχεία του Π.Ο.Υ., το 1964 15 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν από φυματίωση σ' όλο τον κόσμο και 3 εκατομμύρια πέθαιναν κάθε χρόνο από αυτή (WHO News, 1990).

Το 1976 ο αριθμός των φυματικών ελαττώθηκε σε 7 εκατομμύρια και ο ετήσιος αριθμός θανάτων σε 1.800.000 ή 5.000 την ημέρα και υπήρχαν περί τα 3,5 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις το χρόνο σ' όλο τον κόσμο (WHO News, 1990)

Η φυματίωση είναι η μεγαλύτερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυσσόμενες χώρες και υπολογίζεται ότι το 1/5 του πληθυσμού της γης είναι μολυσμένο, ενώ κάθε χρόνο 6 με 8 εκατομμύρια αναπτύσσουν την νόσο (Rodrigues L.C. και συν., 1990)

Το 1982, 10 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν από φυματίωση και 3 εκατομμύρια πέθαιναν κάθε χρόνο από αυτή. Επίσημα βέβαια δηλώνονταν μόνο 4



εκατομμύρια νέες περιπτώσεις ετησίως και 200.000 θάνατοι (WHO NEWS 1990). Στη δεκαετία του '90 κατά μέσο όρο 3 εκατομμύρια θάνατοι ανά έτος οφείλονταν στην φυματίωση (Rodrigues L.C. και συν., 1990)

Στις αναπτυγμένες χώρες η ετήσια επίπτωση κυμαίνεται από 300-650/100.000 κατοίκους και η μυκοβακτηριδιακή μόλυνση καλύπτει τα 2/3 του πληθυσμού.

Ο ετήσιος κίνδυνος μόλυνσεως στις αναπτυγμένες χώρες βρίσκεται κάτω του 0,3% ενώ στις αναπτυσσόμενες κυμαίνεται στο 1- 4% (Ελληνική ένωση κατά της Φυματίωσης και των νόσων του αναπνευστικού συστήματος, 1990).

Στον Ευρωπαϊκό χώρο, το 1972 υπολογίζεται ότι η μέση επίπτωση της νόσου ήταν 57,2/ 100.000 κατοίκους ενώ το 1983 ελαττώθηκε σε 32,7 ανάμεσα σε 436 εκατομμύρια (εκτός USSR). Αυτό σημαίνει μία ελάττωση της τάξεως του 23% περίπου, δείχνοντας καθαρά σημαντική βελτίωση για τα ενδιάμεσα 5 χρόνια (Rodrigues L.C., Smith P.G., 1990).

Είναι αξιοσημείωτο ότι τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αύξηση της επίπτωσης της νόσου σε αναπτυγμένες χώρες όπως οι Η.Π.Α. Για πρώτη φορά από το 1953, η επίπτωση της φυματίωσης αυξήθηκε το 1986 σε ποσοστό της τάξεως του 2,6%, οπότε το CDC (Center For Control Atlanta) κατέγραψε 22.768 περιπτώσεις και αναμένεται η συνέχιση της τάσης αυτής για τα επόμενα χρόνια (DICKENSHEETSD.L. 1989).

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες απ'όλο τον κόσμο υποδεικνύουν προσανατολισμό της νοσηρότητας προς ομάδες ατόμων που χαρακτηρίζονται από ορισμένους υγειονομικούς, κοινωνικοοικονομικούς, εργασιακούς και φυλετικούς παράγοντες (Andersson N., 1990. Kistnasamy B., 1990. Garcia- Leoní M.E. και συν., 1990. McAdam J.M. και συν., 1990. Sherson D., Lander F, 1990. STeas W. και συν., 1990. Sugita M. και συν., 1990. Dowling P.T., 1991).

Αμερικανοί και άλλοι συγγραφείς, επισημαίνουν την άμεση συσχέτιση της εξάπλωσης του AIDS με την ανάκαμψη της νοσηρότητας από φυματίωση σε διάφορες περιοχές του κόσμου κατά την τελευταία δεκαετία (Lamb R.J., Yeh I.T., 1990. Martin D. και συν., 1990. Styblo K., 1990. Styblo K., 1990).

Ο Styblo αναφέρει χαρακτηριστικά πως η μόλυνση από HIV είναι ο μόνος παράγοντας που μπόρεσε να διαταράξει την ισορροπία μεταξύ του μυκοβακτηριδίου και του ανθρώπου, εν απουσία της ανθρώπινης παρεμβολής. Η σύγκρουση της HIV μόλυνσεως με την επιδημιολογική συμπεριφορά της



φυματίωσης είναι τόσο μεγάλη, ώστε τα ισχυρά μέσα κατά της φυματίωσης, προς το παρόν θα αποτύχουν να αναχαιτίσουν την αύξηση της επίπτωσης της φυματίωσης προκαλούμενης από την HIV μόλυνση. Προβλέπεται δε, ότι θα επηρεασθεί περισσότερο η επιδημιολογία της φυματίωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες (Styblo K., 1990).

Στην Αμερική η συχνότητα των νέων μολύνσεων στα παιδιά κυμαίνεται από 1- 2/ 10.000. Το 1977 αναφέρθηκαν 30.000 νέες περιπτώσεις φυματίωσης (συχνότητα 14/ 100.000)

Περιπτώσεις Φυματίωσης

Χρόνος	Αριθμός	Συχνότητα *
1954	79.775	49.3
1964	50.874	26.6
1974	30.122	14.2

Θάνατοι από Φυματίωση

Χρόνος	Αριθμός	Συχνότητα *
1954	16.527	10.2
1964	8.303	4.3
1974	3.513	1.7

* Η συχνότητα αναφέρεται σε 100.000 άτομα.

Στην Ελλάδα η μελέτη της συχνότητας της φυματίωσης υποεκτιμάται. Η Εθνική Στατιστική Υπηρεσία αναφέρει ότι η επίπτωση της νόσου είναι 10- 12 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους, είναι όμως γνωστό ότι δεν δηλώνονται όλα τα κρούσματα. Το 1976 η ετήσια επίπτωση βρέθηκε 140/ 100.000 κατοίκους για όλη



την χώρα, με μεγάλη διαφορά στα διάφορα γεωγραφικά διαμερίσματα, που κυμαίνονταν από 19- 461/ 100.000 κατοίκους (Ελληνική Ένωση κατά της Φυματίωσης και των νόσων του αναπνευστικού συστήματος, 1990. Μπάζα Α. και συν. 1988). Η μικρότερη επίπτωση ήταν στις νησιωτικές περιοχές και η μεγαλύτερη στην Β.Α. Ελλάδα, ο δε επιπολασμός βρέθηκε 276/ 100.000 κατοίκους. Με βάση την κατανάλωση αντιφυματικών φαρμάκων η επίπτωση της φυματίωσης υπολογίζεται περίπου τριπλάσια της δηλούμενης (Θεοδωρακόπουλος Π. και συν., 1988).

Η θνητότητα σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία ανέρχεται στο 2,5% το 1983 (Ελληνική Ένωση κατά της Φυματίωσης και των νόσων του αναπνευστικού συστήματος, 1990)

Ο δείκτης μυκοβακτηριδιακής μόλυνσης στην ηλικία στοιχειώδους σχολικής εκπαίδευσως κυμαίνεται από 0,7- 5% κατά τις διάφορες μελέτες. Ο ίδιος δείκτης στην στρατεύσιμη ηλικία (μέση ηλικία 22 ετών) είχε στην περίοδο 1981- 1988 διακύμανση: 14,23% το 1981, 8,07% το 1987 και 10,92% το 1988 (Γιατρομανωλάκης Ν. και συν., 1988). Επίσης, ενώ σημειώνουμε ότι η θεραπεία της φυματίωσης στην χώρα μας γίνεται κατά κανόνα σωστά, η νοσηλεία των 36 ημερών κατά μέσο όρο (Στατιστική Κοινωνικής Πρόνοιας και Υγιεινής 1986) θεωρείται μεγάλη και μπορεί να μειωθεί.

Η ανίχνευση νέων περιπτώσεων δεν είναι καλά οργανωμένη ούτε στο περιβάλλον του φυματικού ούτε στον γενικό πληθυσμό. Ο εμβολιασμός με BCG, ενώ είναι υποχρεωτικός για την ηλικία της Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης, φαίνεται ότι δεν εφαρμόζεται επαρκώς. Δεν υπάρχουν δεδομένα για όλη την χώρα, αλλά κατά αδρή εκτίμηση περισσότερα από 50% του συνόλου των Ελληνοπαίδων δεν εμβολιάζονται. Ο βόειος τύπος του μυκοβακτηριδίου (*M. bovis*) υπάρχει ακόμη στη χώρα μας παρ'όλο ότι υπάρχει νομοθετικά ορισμένη αποζημίωση για την θανάτωση αγελάδων που πάσχουν. Η μόλυνση από άτυπα μυκοβακτηρίδια δεν είναι γνωστή. Η ΕΕΚΦΝΑΣ σε συνεργασία με τον ΠΟΥ προσδιορίζει το δείκτη μόλυνσεως από *M. scrofulaceum* σε ποσοστό 2,3% σε 30.000 παιδιά 10 ετών της περιοχής των Αθηνών, ενώ στη στρατεύσιμη ηλικία ο δείκτης αυτός βρέθηκε 7% (Δασκαλόπουλος Γ., Κωνσταντόπουλος Σ., 1987).

Υπάρχουν ενδείξεις βαθμιαίας αύξησης του δείκτη μόλυνσεως από άτυπα όπως συμβαίνει και σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες (Bleiker M.A. και συν., 1985)



Ακόμη, η μετανάστευση θεωρείται ως η κύρια αιτία εξάπλωσης της φυματίωσης λόγω του ότι είναι πολύ δύσκολο να ελεγχθούν και να καταγραφούν πλήρως τα περιστατικά φυματίωσης ώστε να αντιμετωπιστούν με επιτυχία. Το φαινόμενο αυτό πέρα από τον ευρωπαϊκό χώρο έχει λάβει ιδιαίτερη έκταση και στην Αμερική κατά την δεκαετία '80- '90, όπως προκύπτει και από τα στατιστικά στοιχεία, μόνο που εκεί οι μετακίνηση πληθυσμών προέρχεται από το Μεξικό, τις Φιλιππίνες, το Βιετνάμ, την Κίνα, την Ινδία, την Ταϊτή και την Νότια Κορέα.

Στην Ελλάδα τα μεγαλύτερα ποσοστά θανάτων παρατηρήθηκαν κατά τα έτη 1994, 1995 και 1996 ενώ τα επόμενα έτη διατήρησαν χαμηλά αλλά σταθερά επίπεδα, αυτό οφείλεται στο ότι έγινε δέκτης μεταναστευτικών κυμάτων τόσο από την Αλβανία όσο και από την Γιουγκοσλαβία, την Βουλγαρία και την Ρουμανία. Για τον λόγο αυτό κατά το ίδιο χρονικό διάστημα η Ανατολική Μακεδονία, η Δυτική Ελλάδα- Ήπειρος, και τα Ιόνια Νησιά παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό θανάτων από φυματίωση αφού αντιπροσωπεύουν τα μέρη όπου πραγματοποιήθηκε το πέρασμα και η απορρόφηση ενός μεγάλου αριθμού μεταναστών. Ενώ οι υπόλοιπες περιοχές της Ελλάδος όπως η Θεσσαλία και η Στερεά Ελλάδα παρουσίασαν μεγάλα ποσοστά φυματίωσης το 2000 λόγω του ότι σε αυτές κατέφυγε και τελικά παρέμεινε το μεγαλύτερο ποσοστό μεταναστών αφού λόγω του γεωμορφολογικού τους χαρακτήρα παρέχουν πολλές δυνατότητες και ευκαιρίες για δουλεία και διαβίωση των ατόμων αυτών.

Στο νομό Ιωαννίνων βάσει των περιστατικών που έχουν αναφερθεί και έχουν καταγραφεί στα νοσηλευτικά ιδρύματα της περιοχής, ο αριθμός όσων έχουν προσβληθεί ετήσια από την νόσο της φυματίωσης στον νομό φθάνει πλέον σε διπλάσιο αριθμό (Πίνακας 11). Την προηγούμενη δεκαετία, πάντως ο αριθμός των πασχόντων ήταν κατά πολύ μικρότερος και βρισκόταν σταθερά σε μονοψήφιο αριθμό.



Πίνακας 11: Περιστατικά φυματίωσης που σημειώθηκαν στο νομό Ιωαννίνων τα τελευταία δέκα χρόνια (με χρονολογική σειρά).Στοιχεία από την Διεύθυνση Υγείας της Ν.Α.Ι.).

Έτος	Σύνολο περιστατικών που δηλώθηκαν	Περιστατικά στο νομό Ιωαννίνων (ποσοστά επί του συνόλου)
2005 (α' εξάμηνο)	12	9 (75%)
2004	34	16 (47,05%)
2003	22	12 (54,5%)
2002	50	35 (70%)
2001	35	25 (71,4%)
2000	25	11 (44%)
1999	23	16 (69,5%)
1998	31	17 (54,8%)
1997	42	28 (66,6%)
1996	34	26 (76,4%)
1995	27	15 (55,5%)

Σε ότι αφορά την αύξηση των κρουσμάτων της φυματίωσης στον νομό ο αριθμός των αναφερθέντων περιστατικών, σύμφωνα με πληροφορίες, κυμαίνεται από 25 έως 30 ετησίως, ενώ εν μέρει η αύξηση αποδίδεται τόσο στο ότι πολλά κρούσματα τα προηγούμενα χρόνια δεν δηλώνονταν στις αρμόδιες υπηρεσίες όσο και στο φαινόμενο των διπλοεγγραφών. Ένα ακόμη στοιχείο που συντελεί στην επιστροφή της φυματίωσης είναι η έλευση μεταναστών, σε μια περίοδο που οι συνθήκες υγιεινής της χώρας τους δεν ήταν σε καθόλου καλή κατάσταση.

3.2. Στρατηγικές εμβολιασμού

Στα χρόνια που ακολούθησαν μετά την ανακάλυψη του βάκιλλου της φυματίωσης από τον Koch, πραγματοποιήθηκαν πολλές έρευνες ώστε να ανακαλυφθεί εμβόλιο που να αντιμετωπίζει την φυματίωση. Αποτέλεσμα της έρευνας των Koch και Trudeau είναι ένα γενικά αποδεκτό δόγμα ότι δραστηκός



βάκιλλος είναι ο ζωντανός βάκιλλος. Οι Calmete και Guérin τελικά παρήγαγαν έναν τέτοιο βάκιλλο από ένα στέλεχος που απομονώθηκε από μια περίπτωση μαστίτιδας βοειδούς, και γι'αυτό θεωρήθηκε ότι είναι *M. bovis*. Ο βάκιλλος πάρθηκε από βοοειδές και όχι από άνθρωπο γιατί οι λοιμώξεις απ'πο *M. bovis* είναι αυτοπεριοριζόμενες και λοίμωξη στην παιδική ηλικία παρείχε προστασία έναντι της πνευμονικής φυματίωσης στα μετέπειτα χρόνια της ζωής (Marfan's Law). Αυτός ο βάκιλλος, Bacille Calmete- Guérin (BCG), δόθηκε από του στόματος σε νεογνά, για να μιμηθεί την μόλυνση που προέρχεται από γάλα με *M. bovis*, αλλά προβλήματα ασφάλειας και σταθεροποίησης αργότερα οδήγησαν στην εισαγωγή της παρούσας ξηρής μορφής, η οποία χορηγείται ενδοδερμικά.

Τα αποτελέσματα ενός σημαντικού αριθμού δοκιμών δείχνουν ότι η προστασία του βάκιλλου BCG ποικίλει από 0% έως 80% (Πίνακας 12). Αυτό οφείλεται στο ότι η δραστηριότητα αυτού του βάκιλλου προκαθορίζεται από προηγούμενη έκθεση σε περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια. Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ινδικά χοιρίδια, οι Palmer και Long (1969) διαπίστωσαν ότι τέτοιου είδους έκθεση παρείχε ένα είδος προστασίας έναντι στην μόλυνση από *M. tuberculosis*. Ο εμβολισμός με BCG αύξησε την ανοσία μα ποτέ σε ένα επίπεδο που θα παρείχε μόνο το BCG. Επομένως το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι η πλήρης δραστηριότητα του BCG παρατηρείται σε πληθυσμούς που προηγουμένως δεν είχαν ανοσοποιηθεί μέσω της επαφής με περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια, ενώ η μικρότερη δραστηριότητα παρατηρείται σε πληθυσμούς που έχουν έρθει σε επαφή με περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια.

Πίνακας 12: Αποτελέσματα εννέα κύριων δοκιμών εμβολισμού με BCG.

Περιοχή	Χρονιά Εφαρμογής του Εμβολίου	Εύρος Ηλικιών	Παρεχόμενη Προστασία (%)
North America*	1935	0- 20 ετών	80
Chicago, USA	1937	3 μηνών	75
Georgia, USA	1947	6- 17 ετών	0
Illinois, USA	1948	Νέοι Ενήλικες	0
Puerto Rico	1949	1- 18 ετών	31
Georgia, USA	1950	5 ετών	14
Great Britain	1950	14- 15 ετών	78
South India	1950	Όλες οι ηλικίες	31



*Πληθυσμός Αμερικανο- Ινδών.

**Τους είχε δοθεί κάποιο είδος εμβολίου στην βρεφική ηλικία.

Μια διαφορετική προσέγγιση όσο αφορά το θέμα του εμβολιασμού είναι η χρήση ενός περιβαλλοντικού μυκοβακτηριδίου που δεν προκαλεί ποτέ νόσο, αλλά είναι ικανό στο να διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα. Το BCG, αν και εξασθενημένο, είναι ακόμη ικανό στο να προκαλέσει σοβαρές τοπικές αντιδράσεις εάν δοθεί σε άτομα που πάσχουν από φυματίωση. Το *M. vaccae*, ένα ταχέως αναπτυσσόμενο μη- παθογόνο, μπορεί με ασφάλεια να χορηγηθεί σε τέτοια άτομα και υπάρχουν στοιχεία που το καθιστούν δραστικό ανοσοθεραπευτικό σε περιπτώσεις ενεργούς φυματίωσης.

3.3. Η απειλή της φυματίωσης

Οι έρευνες έδειξαν ότι το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού δηλαδή το 1.700 εκατομμύρια άνθρωποι, έχουν μολυνθεί με τον βάκιλλο της φυματίωσης. Από αυτούς 8- 10 εκατομμύρια αναπτύσσουν ενεργή φυματίωση ανά χρόνο, αλλά καθώς η ασθένεια είναι χρόνια και η θεραπεία συχνά πραγματοποιείται καθυστερημένα, ο αριθμός των ασθενών είναι μεγαλύτερος. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς έχουν μολυσματική πνευμονική λοίμωξη (infectious pulmonary disease) και έτσι, κατά μέσο όρο, ο καθένας μολύνει 20 άτομα ετησίως και κάθε χρόνο περίπου 100 εκατομμύρια άτομα προστίθενται στο σύνολο των μολυσμένων ατόμων (Kochi, A. 1991). Το 1994 περίπου 3 εκατομμύρια άνθρωποι, που παρουσίασαν πνευμονική λοίμωξη, νόσησαν και από αυτούς σχεδόν 2 εκατομμύρια ενήλικες πέθαναν από φυματίωση, παρόλα τα προγράμματα ελέγχου, αυτή η πορεία θνησιμότητας ανήλθε στα 4 εκατομμύρια, τουλάχιστον το έτος 2004, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Στον Πίνακα 13 παρουσιάζεται η συνολική επίπτωση της φυματίωσης.



Πίνακας 13: Η συνολική επίπτωση της φυματίωσης το 1991. Στοιχεία από τον Kochi (1991).

Περιοχή	Άτομα που μολύνθηκαν (εκατομμύρια)	Νέες Περιπτώσεις	Θάνατοι
Αφρική	171	1.400.000	660.000
Νότια/ Κεντρική Αμερική	117	560.000	220.000
Ανατολική Μεσόγειος	52	594.000	160.000
Νότια- Ανατολική Ασία	426	2.480.000	940.000
Δυτικός Ειρηνικός	574	2.560.000	890.000
Βιομηχανικές χώρες	382	410.000	40.000
Σύνολο	1.722	8.004.000	2.910.000

Η φυματίωση είναι υπεύθυνη για τους 1 στους 4 προβλέψιμους θανάτους ενηλίκων, παρόλο που είναι μια από τις πιο ακριβές ασθένειες, όσο αφορά την θεραπεία. Ο Πίνακας 14 παρουσιάζει τον αριθμό των θανάτων που οφείλονται σε μολυσματικές και παρασιτικές ασθένειες καθώς και τα χρηματικά ποσά που δαπανήθηκαν για την θεραπεία αυτών των ασθενειών.

Πριν την έναρξη της HIV πανδημίας, τα περιστατικά της φυματίωσης ήταν σταθερά ή παρουσίαζαν ελαφρά πτώση στα αναπτυσσόμενα κράτη, αλλά με την πληθυσμιακή αύξηση γινόταν εντονότερη η παρουσία της ασθένειας. Στα αναπτυσσόμενα κράτη η φυματίωση ήταν μια ασυνήθιστη ασθένεια αλλά αρκετές χώρες ανέφεραν κρούσματα τα τελευταία χρόνια (Πίνακας 15).



Πίνακας 14: Θάνατοι ατόμων άνω από 5 ετών από μολυσματικές και παρασιτικές ασθένειες και τα χρηματικά ποσά που δαπανήθηκαν για την θεραπεία τους. Στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization. 1994).

Ασθένεια	Θάνατοι	Εξωτερική Βοήθεια (US Dollars)
Φυματίωση	1.900.000	16.000.000
Διάρροια	400.000	55.000.000
Ελονοσία	300.000	47.000.000
AIDS	200.000	185.000.000
Παρασιτική Ασθένεια	200.000	74.000.000
Λέπρα	2.000	77.000.000

Πίνακας 15: Αύξηση των περιστατικών φυματίωσης σε αναπτυσσόμενες χώρες. Στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization. 1994).

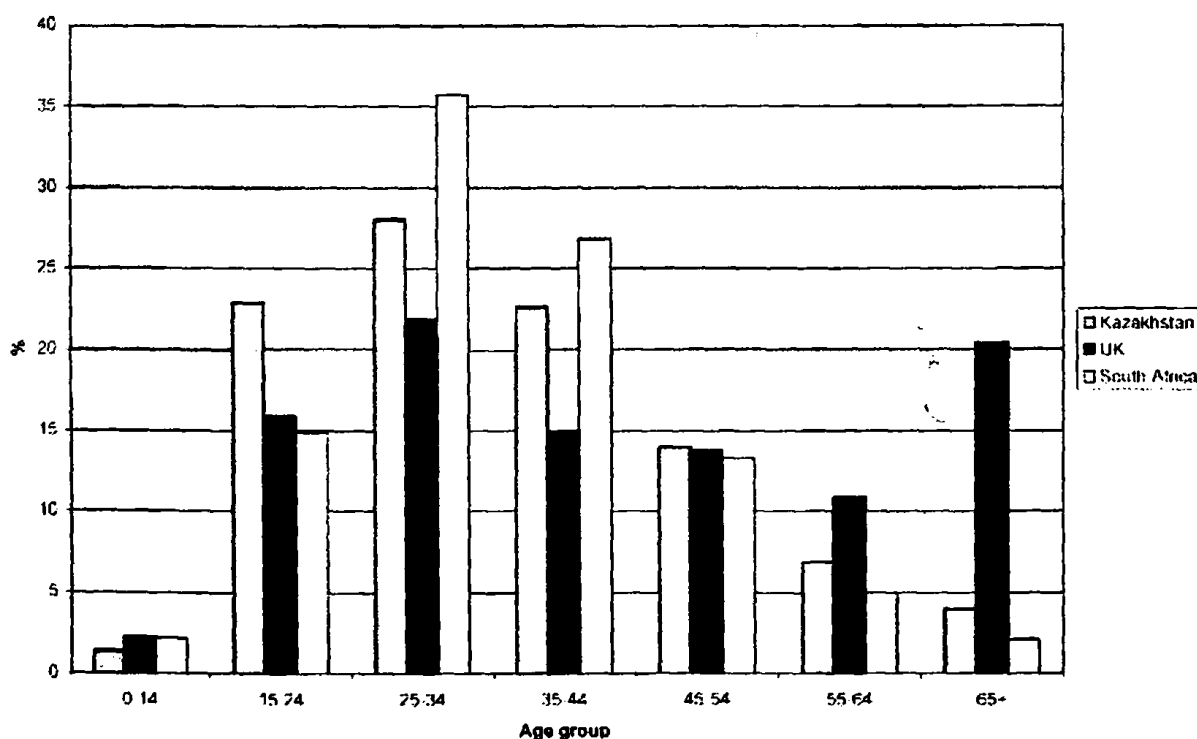
Χώρα	Αύξηση (%)	Χρονική Περίοδος
Αυστρία	5	1989- 90
Δανία	20	1986- 92
Ιρλανδία	9	1988- 91
Ιταλία	27	1988- 92
Ολλανδία	19	1987- 92
Νορβηγία	21	1988- 91
Ισπανία	28	1990- 92
Ηνωμένο Βασίλειο	5	1987- 91
Η.Π.Α.	20	1985- 92

Το 1990, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) εκτίμησε ότι 7.5 περιπτώσεις φυματίωσης παρατηρούνται σε όλο τον κόσμο με περίπου τα 650.000 περιστατικά παρατηρούνται στα παιδιά (A. Kochi, 1991)



Τα υψηλά ποσοστά παιδιατρικής φυματίωσης οφείλονται στο ότι σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, και ιδιαίτερα σε αυτές όπου το φαινόμενο είναι έντονο, τα περιστατικά παρατηρούνται σε νέους ενήλικες ηλικίας 25- 44 ετών. Στην Πρώην Σοβιετική Ένωση τα περιστατικά φυματίωσης στην ηλικία 25- 34 ετών είναι τριπλάσια από αυτά που παρατηρούνται στην ηλικιακή ομάδα των 65 ετών. Ενώ στο Ηνωμένο Βασίλειο υπάρχει ισοκατανομή των περιπτώσεων για τις δύο ηλικιακές ομάδες (Σχήμα 1). Οι πιο νέοι ενήλικες στην Ανατολική Ευρώπη έχουν συνήθως ενεργή φυματίωση και αυτό σημαίνει ότι τα περισσότερα παιδιά είναι εκτεθειμένα στην φυματίωση από τους γονείς τους και έτσι σε αυτά αναμένεται μεγαλύτερη πορεία της ασθένειας.

Σχήμα 1: Περιπτώσεις επιχρίσματος θετικού στην φυματίωση με βάση την ηλικία. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2001.



3.4. Φυματίωση και HIV/ AIDS

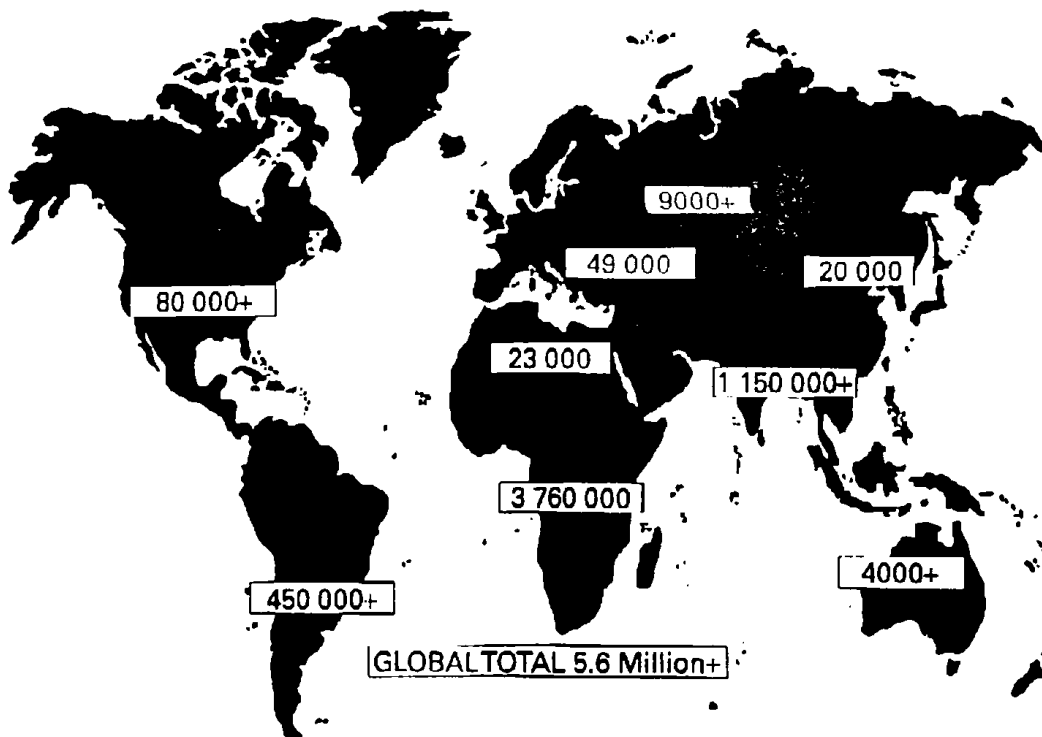
Από τα μέσα της δεκαετίας του '80 ήταν προφανές ότι η πανδημία του HIV/ AIDS είχε σημαντική επίδραση στην πρόληψη της φυματίωσης. Ο λόγος ανησυχίας είναι ότι τα άτομα που έχουν μολυνθεί τόσο με τον βάκιλλο της φυματίωσης όσο



και με τον HIV έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν έκδηλη φυματίωση σε σχέση με τα HIV- αρνητικά άτομα. Περίπου το 5% των ατόμων που ξεπέρασαν επιτυχώς την αρχική μόλυνση αναπτύσσουν μεταγενέστερα φυματίωση, που μπορεί να διαρκεί για πολλές δεκαετίες. Σε αντίθεση, περίπου το 50% των HIV- θετικών ατόμων που έχουν μολυνθεί με τον βάκιλλο της φυματίωσης αναπτύσσουν την ασθένεια σε ένα εύρος ζωής το οποίο είναι πιο σύντομο αν συγκριθεί με τις άλλες επιδράσεις του HIV. Έτσι το 8% των HIV- θετικών ατόμων, που έχουν μολυνθεί από τον βακίλο της φυματίωσης, αναπτύσσουν φυματίωσης ετησίως, η πορεία είναι 20πλάσια απ'ότι τα HIV- αρνητικά άτομα. Ο Dolin και συν., (1994) διαπίστωσαν ότι το 95% των περιπτώσεων φυματίωσης στον διπλά μολυσμένο πληθυσμό είναι αποτέλεσμα της HIV μόλυνσης ενώ το υπόλοιπο 5% περιλαμβάνει τους ασθενείς που δεν έχουν μολυνθεί με HIV.

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., τουλάχιστον 16 εκατομμύρια ενήλικες (από τους οποίους τα 13- 14 εκατομμύρια ζουν ακόμη) και 1 εκατομμύριο παιδιά έχουν μολυνθεί με HIV μέχρι τα μέσα του 1994. Έχει αναφερθεί ότι το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού έχει μολυνθεί με το *M. tuberculosis*, αλλά οι ηλικιακές ομάδες που έχουν μολυνθεί ποικίλουν από χώρα σε χώρα. Για παράδειγμα, στο Ηνωμένο Βασίλειο, το 12% των ατόμων που έχουν αρχικά εκτεθεί στον HIV ηλικιακά κυμαίνεται μεταξύ 15 και 45 ετών, ενώ στην Υπο- Σαχάρια Αφρική στην Αφρική σχεδόν το 50% αυτής της ηλικίας είναι μολυσμένο. Έτσι οι περιπτώσεις της διπλής, HIV/ *M. tuberculosis*, μόλυνσης, καθορίζεται από τα "καθαρά" περιστατικά της κάθε μόλυνσης και επίσης και από την ηλικία των ατόμων.





Σχήμα 2: Το σύνολο των ενηλίκων που έχουν μολυνθεί με φυματίωση και με *M. tuberculosis*, στα μέσα του 1994.

Από τα στοιχεία επικράτησης των δύο μολύνσεων, εκτιμάται ότι στα μέσα του 1994, περίπου 5,6 εκατομμύρια άνθρωποι μολύνθηκαν διπλά (World Health Organization, 1994). Η συνολική συνεισφορά αυτών των ατόμων στο σχήμα 2 και στον Πίνακα 16 δίνει ένα 8% ετησίως που σχετίζεται με τους ασθενείς που έχουν μολυνθεί και από τις δύο ασθένειες. Εκτιμάται ότι ο HIV ήταν η αιτία ακόμη 450.000 περιπτώσεων φυματίωσης το 1994, και από αυτές οι 300.000 και πάνω παρατηρήθηκαν στην Υπο- Σαχάρια Αφρική της Αφρικής. Αυτή την χρονιά, τουλάχιστον το 5% των περιπτώσεων της φυματίωσης παγκόσμια και το 20% των περιπτώσεων στην Αφρική σχετίζονταν με τον HIV. Οι εκτιμώμενοι θάνατοι που οφείλονται στην φυματίωση είτε αυτή σχετίζεται με τον HIV είτε όχι το 1995, παρουσιάζονται στο σχήμα 3.

Παρατηρείται επίσης εξωγενής μόλυνση σε άτομα με HIV- μόλυνση και οδηγεί σε επιτάχυνση της διαδικασίας από την μόλυνση στην ασθένεια. Το φορτίο των HIV- θετικών περιπτώσεων της φυματίωσης παρατηρήθηκε στις περιοχές της Αφρικής και οι υπηρεσίες υγείας έχουν κινητοποιηθεί. Οι αναφερόμενες περιπτώσεις στις τέσσερις χώρες της Αφρικής, Tanzania, Burundi, Malawi και



Zambia, παρουσίασαν αύξηση της τάξης του 86%, 140%, 180% και 154% αντίστοιχα κατά το χρονικό διάστημα 1984 και 1990 (Narain, J.P., Raviglione, M.C. and Kochi, A. 1992).

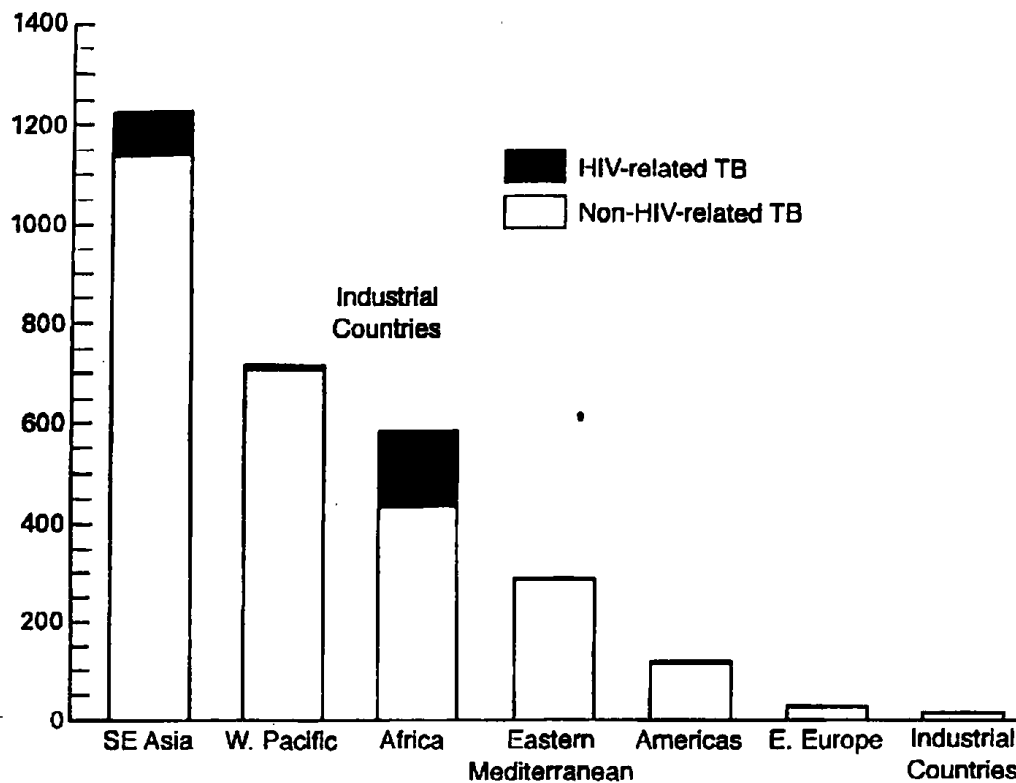
Πίνακας 16: Ο εκτιμώμενος αριθμός των HIV- μολυσμένων ατόμων στα μέσα του 1994 και ο αριθμός αυτών που έχουν μολυνθεί και με το *M. tuberculosis*. Στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization. 1994).

Περιοχή	Σύνολο HIV- θετικών	Διπλά μολυσμένοι
Υπο- Σαχάρια Αφρική, Αφρική	8.000.000	3.760.000
Βόρεια Αφρική/ Μέση Ανατολή	100.000	23.000
Δυτική Ευρώπη	450.000	49.000
Ανατολική Ευρώπη/ Κεντρική Ασία	50.000	9.000
Λατινική Αμερική/ Καραϊβική	1.500.000	450.000
Βόρεια Αμερική	800.000	80.000
Ανατολική Ασία/ Ειρηνικός	50.000	20.000
Νότια/ Νότιο- Ανατολική Ασία	>2.500.000	>1.150.000
Αυστραλία	>20.000	>4.000
Σύνολο	13.500.000	5.600.000

Ακόμη πολύ ασθενείς αναπτύσσουν άλλες AIDS- σχετιζόμενες ασθένειες, η αντιμετώπιση των οποίων προστίθεται στο κόστος και στην δυσκολία δαντιμετώπισής τους (Nunn, P., Gathua, S., Kibuga, D. et al. 1992).

Η μελλοντική κατάσταση στην Αφρική (και παντού) θα καθοριστεί από την ετήσια πορεία της φυματίωσης, την επίπτωση της φυματίωσης της στις διάφορες ηλικιακές ομάδες και κυρίως την πορεία της HIV λοίμωξης (Schulzer, M., Fitzgerald, J.M., Enarson, D.A. and Grzybowski, S. 1992).





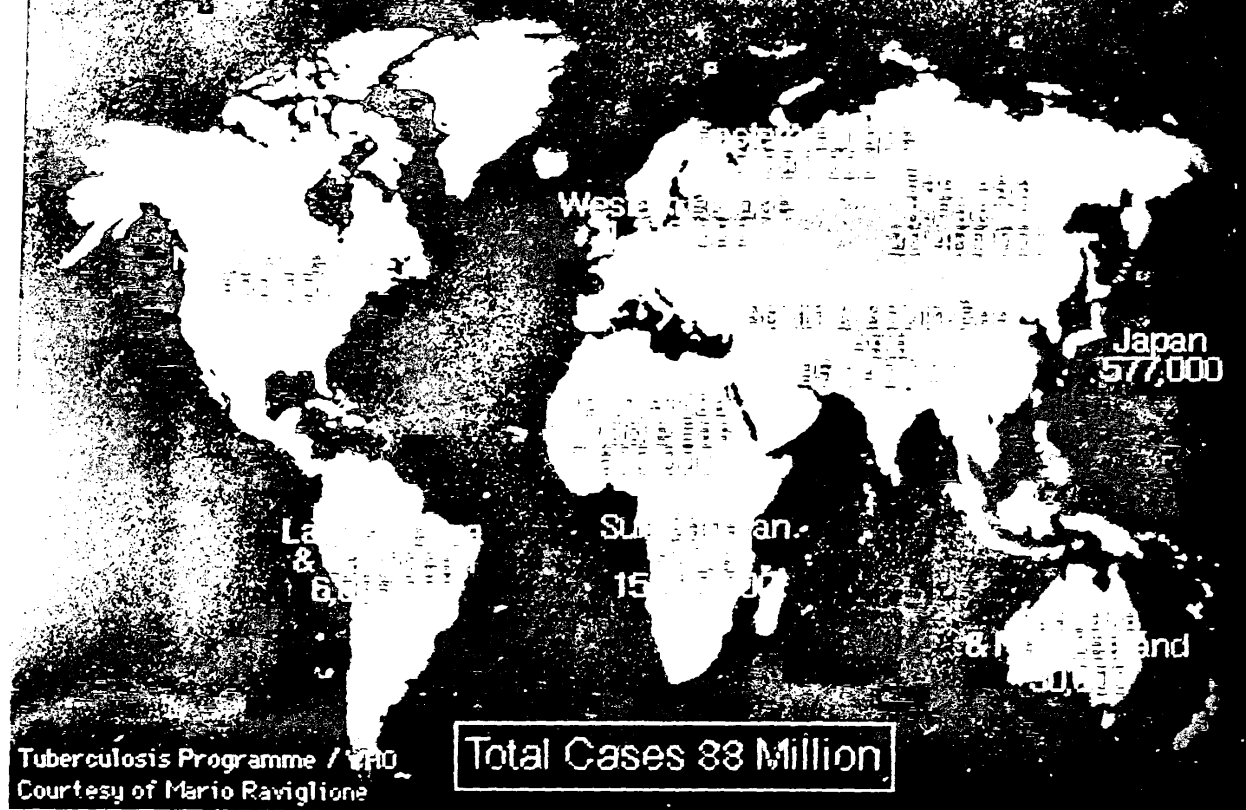
Σχήμα 3: Θάνατοι ατόμων με HIV- σχετιζόμενη και μη HIV- σχετιζόμενη φυματίωση: 1995 εκτιμάται σε χιλιάδες. Στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization. 1994).

Η βακτηριολογική ανταπόκριση στην σύγχρονα χημειοθεραπεία είναι καλή τόσο για τα HIV- θετικά όσο και για τα HIV- αρνητικά και σχετιζόμενα με την φυματίωση άτομα. (Ackah, A.N., Coulibaly, D., Digbeu, H. et al. 1995). Από την άλλη πλευρά, τα HIV- θετικά άτομα με φυματίωση στην Αφρική έχουν τετραπλάσιες πιθανότητες να πεθάνουν απ'ότι τα HIV- αρνητικά άτομα με φυματίωση.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στην δεκαετία '90 εμφανίστηκαν περίπου 90 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης παγκοσμίως (Σχήμα 4), με περίπου 30 εκατομμύρια θανάτους (Σχήμα 5). Σε έπαιξε σημαντικό ρόλο ο HIV, γεγονός που θα είναι πιο έντονο τα χρόνια που ακολουθούν (Σχήμα 6).

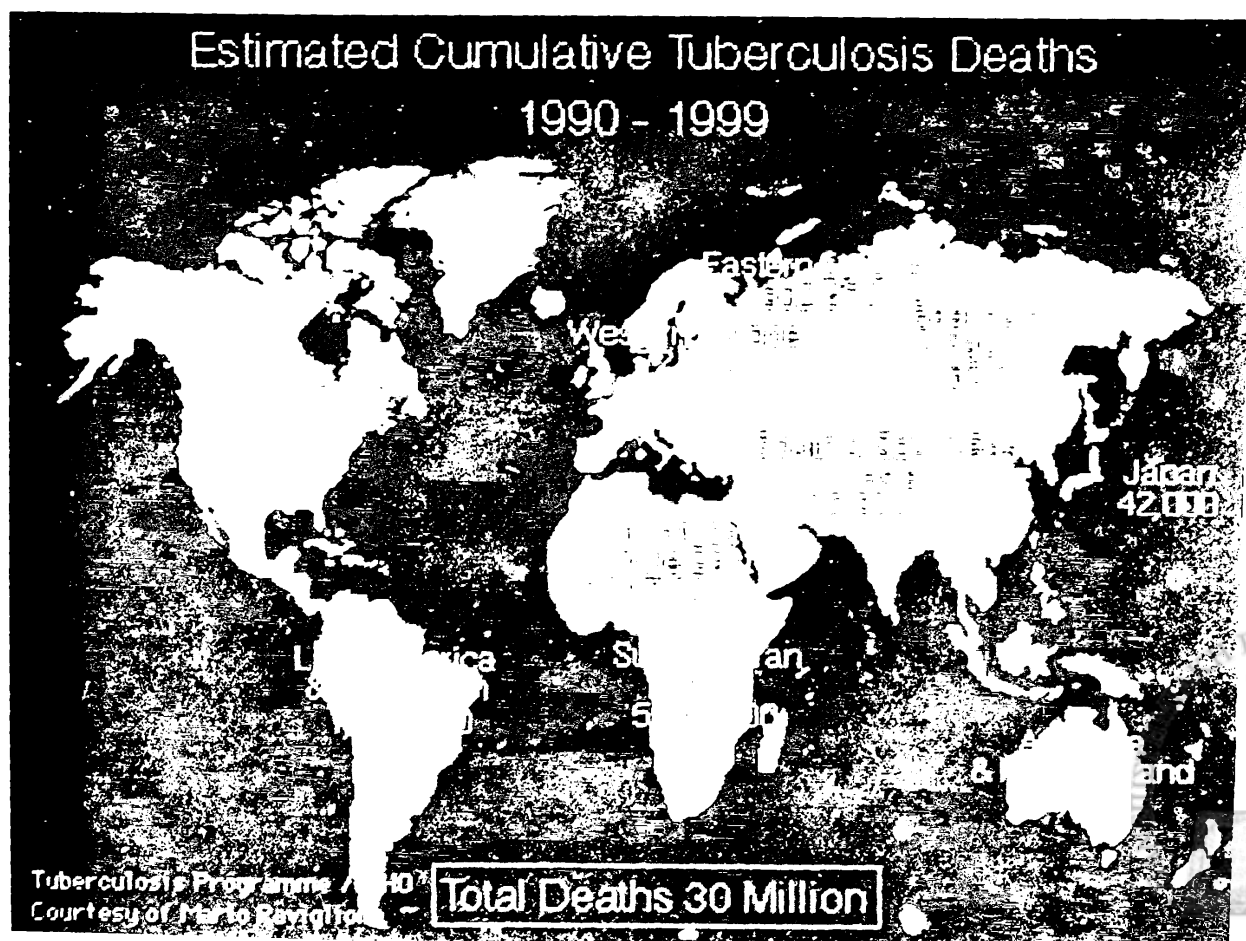


Estimated Cumulative Tuberculosis Cases 1990 - 1999

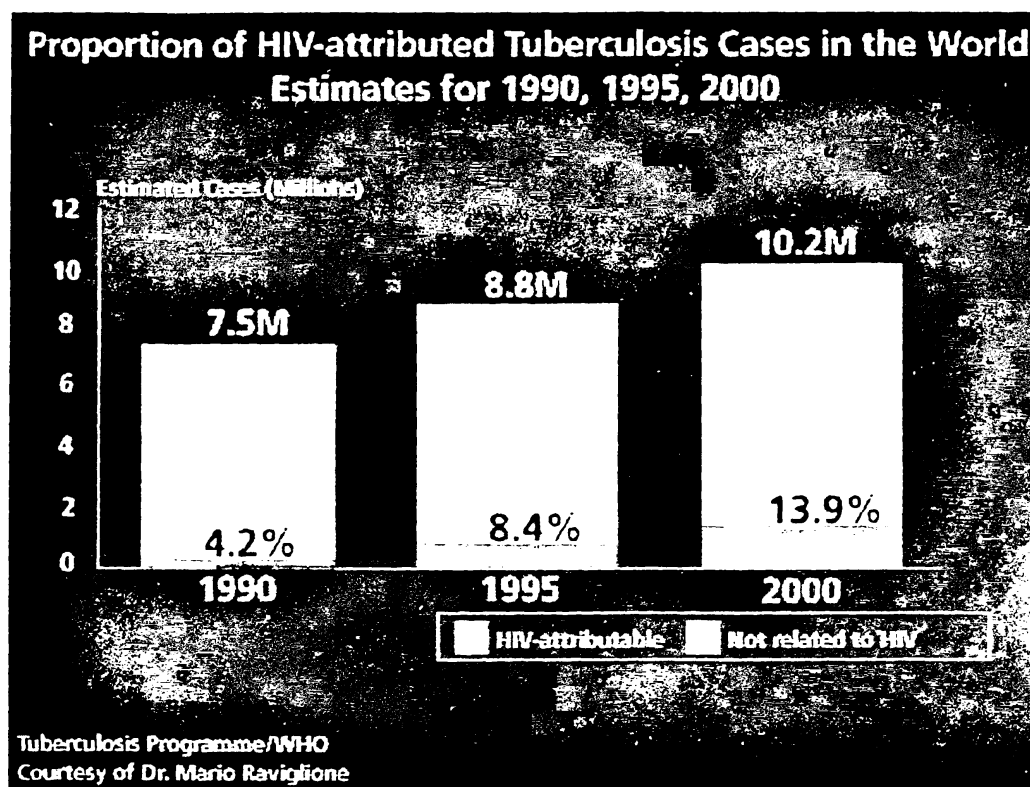


α 5: Παγκόσμια καταγραφή θανάτων λόγω φυματίωσης 1990- 1999.

Estimated Cumulative Tuberculosis Deaths 1990 - 1999



Σχήμα 6: Τα ποσοστά με τα οποία ο HIV έχει συνεισφέρει στα περιστατικά φυματίωσης για τα έτη 1990, 1995 και 2000.



3.5. Το πρόβλημα της ανθεκτικής φυματίωσης- Επιδημιολογικά δεδομένα

Το 2004 δημοσιεύτηκαν από την Π.Ο.Υ. τα στοιχεία για την ανθεκτική φυματίωση παγκοσμίως για το διάστημα 1999-2002.

Σχετικά με την αντοχή στα νέα περιστατικά φυματίωσης, δεδομένα από 115 χώρες έδειξαν αντοχή σε τουλάχιστον ένα αντιφυματικό φάρμακο από 0% σε 57.1% της Δ. Ευρώπης έως 57.1% στο Καζακστάν και ποσοστό MDR στελεχών από 0% σε 14.2% (Ανδόρρα, Καμπότζη, Ισλανδία, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Ν. Ζηλανδία, Σκωτία, Σλοβενία και Ελβετία) έως 14.2% (Καζακστάν και Ισραήλ). Τα μεγαλύτερα ποσοστά MDR φυματίωσης είχαν: Ρωσία (Tomsik Oblast 13.2%), Ουζμπεκιστάν (13.2%), Εσθονία (12.2%), Κίνα (Liaoning Province, 10.4%, Province, 7.8%), Λιθουανία (9.4%), Λάτβια (9.3%) και Εκουαδόρ (6.6%). Η διάμεσος τιμή των αντοχών για τα τέσσερα πρωτεύοντα αντιφυματικά στρεπτομυκίνη 6.3%, ισονιαζίδη 5.9%, ριφαμπικίνη 1.4% και αιθαμβουτόλη



Σχετικά με την αντοχή σε περιπτώσεις που είχαν πάρει προηγουμένως αντιφυματική θεραπεία, δεδομένα από 66 χώρες έδειξαν διάμεσο αντοχή σε τουλάχιστον ένα φάρμακο 18.4%, με το υψηλότερο ποσοστό στο Καζακστάν (82.1%), και σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (MDR στελέχη) 7.0%, με υψηλότερα ποσοστά στο Ομάν (58.3%) και στο Καζακστάν (56.4%). Η διάμεσος τιμή των αντοχών για τα τέσσερα πρωτεύοντα αντιφυματικά ήταν: ισονιαζίδη 14.4%, στρεπτομυκίνη 11.4%, ριφαμπικίνη 8.7% και αιθαμβουτόλη 3.5%.

Συνολικά το μεγαλύτερο ποσοστό αντοχής αφορούσε την ισονιαζίδη. Γενικά αντοχή σε ισονιαζίδη και στρεπτομυκίνη ήταν πιο συχνή από την αντοχή σε ριφαμπικίνη και αιθαμβουτόλη. Στα περιστατικά που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία ο συχνότερος φαινότυπος αντοχής ήταν ισονιαζίδη-στρεπτομυκίνη-ριφαμπικίνη-αιθαμβουτόλη, ενώ παράλληλα στην ομάδα αυτή ήταν συχνότερη η αντοχή σε τρία ή τέσσερα φάρμακα.

Στα πλαίσια της διαχρονικής επιτήρησης της αντοχής του *M. tuberculosis* στον Ελλαδικό χώρο, από το Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Μυκοβακτηριδίων, κατά το χρονικό διάστημα 1991-2000 ελέγχθηκαν 5.264 στελέχη Μυκοβακτηριδίων στα τέσσερα πρωτεύοντα αντιφυματικά και καταγράφηκαν ως ανθεκτικά, τουλάχιστον σε ένα αντιφυματικό φάρμακο 10.39%: 6.57% ήταν ανθεκτικά στην ισονιαζίδη, 2.70% στη ριφαμπικίνη, 2.85% στην αιθαμβουτόλη και 6.82% στη στρεπτομυκίνη. Συνολικά για τα έτη 1997-1999, καταγράφηκαν 4.11% στελέχη ανθεκτικά τουλάχιστον στην ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (MDR-στελέχη) και 3.17% στελέχη ανθεκτικά σε δύο τουλάχιστον πρωτεύοντα αντιφυματικά (Polyresistant – Πολλαπλή Αντοχή), ενώ για τα έτη 1991-1996 είχαν καταγραφεί αντίστοιχα, 1.50% MDR στελέχη και 2.30% Polyrresistant στελέχη. Στο τελευταίο έτος της μελέτης (2000) παρατηρείται σημαντική πτώση των ποσοστών αντοχής και στα τέσσερα φάρμακα (ισονιαζίδη: 5.38%, ριφαμπικίνη: 3.23%, αιθαμβουτόλη: 1.23%, στρεπτομυκίνη: 5.69%) (Μαρίνης και συν., 2002).

Στοιχεία από τη EuroTB για το 2003 για τη χώρα μας, σε 605 νέα περιστατικά φυματίωσης καταγράφηκε αντοχή: ισονιαζίδη 13.2%, στρεπτομυκίνη 11.7%, ριφαμπικίνη 5.3%, ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη (MDR-στελέχη) 3.6%, και αιθαμβουτόλη 3.0%.



3.6. Μέτρα περιορισμού της ανθεκτικής φυματίωσης

Μετά την παρατηρούμενη αύξηση του ποσοστού φυματίωσης, ειδικότερα από πολυανθεκτικά στελέχη, σε συνδυασμό με την αύξηση του ποσοστού θνητότητας κατά 14% από το 1985 έως το 1993, το CDC καθόρισε τις στρατηγικές που πρέπει να ακολουθηθούν παγκοσμίως για τον περιορισμό της MDR-φυματίωσης. Οι στρατηγικές αυτές αφορούν:

1. τη γρήγορη εντόπιση και θεραπεία ατόμων με ενεργό νόσο,
2. τον έλεγχο αυτών που ήρθαν σε επαφή με ασθενείς με ενεργό φυματίωση, ώστε να καθοριστούν εκείνοι που μολύνθηκαν ή νόσησαν, με σκοπό να τους δοθεί η κατάλληλη θεραπεία και
3. τον έλεγχο των πληθυσμών υψηλού κινδύνου, ώστε να εντοπισθούν άτομα που έχουν μολυνθεί ή νοσήσει από φυματίωση.

Εκτός από την επιλογή της σωστής θεραπείας, η επίβλεψη για τη σωστή λήψη της είναι επίσης πολύ σημαντική πρακτική στην όλη πολιτική ελέγχου της MDR-φυματίωσης (Directly Observed Therapy Short-course, DOTS). Η συμμόρφωση του ασθενούς αποτελεί σημαντική προϋπόθεση καλού θεραπευτικού αποτελέσματος, αποφυγής υποτροπών και αποφυγής ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Η Π.Ο.Υ. υπολόγισε ότι με την επέκταση της στρατηγικής DOTS, μεταξύ 1990 και 2003 επέτυχε μείωση του επιπολασμού της νόσου από 309 σε 245 / 100.000 (συμπεριλαμβανομένων των HIV-θετικών ασθενών) και μείωση 5% μεταξύ των ετών 2002 και 2003. Για την αντιμετώπιση της MDR-φυματίωσης καθιερώθηκε η στρατηγική DOTS-plus με χορήγηση στους ασθενείς αυτούς και δευτερευόντων αντιφυματικών.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρουσία των μυκοβακτηριδίων στο περιβάλλον είναι σημαντική. Αν και η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο θεωρείται αδύνατη, μέχρι τώρα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη της κατανομής τους και η εξέλιξη των διάφορων νοσημάτων στον ανθρώπινο πληθυσμό καθώς και οι παράγοντες που διαμορφώνουν ή μπορούν να επηρεάσουν την κατανομή αυτή.

Σε καμία περίπτωση τα νέα στελέχη των μυκοβακτηριδίων δεν μπορούν να χαρακτηριστούν μη σημαντικά, αφού συγκεκριμένες ομάδες αυτών είναι υπεύθυνες για την τραχηλική λεμφαδενίτιδα των παιδιών, για μετατραυματικές και μεταχειρουργικές λοιμώξεις καθώς και για δερματικές λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

Αυτό που απασχολεί την επιστημονική κοινότητα είναι ότι παρόλο την υπάρχουσα μυκοβακτηριδιακή ταξινόμηση, υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό που δεν έχει περιγραφεί και αποτελεί ένα σημαντικό απόθεμα των “νέων ειδών”, τα οποία δεν εμφανίζουν σημάδια ελάττωσης. Σε αυτά πρέπει να προστεθεί και η περιορισμένη αξιοπιστία των στοιχείων που σχετίζονται με την αντοχή των μυκοβακτηριδίων στα διάφορα φάρμακα.

Ιδιαίτερα ανησυχητικά είναι και τα κρούσματα της φυματίωσης ανά τον κόσμο σε βαθμό που να αποτελεί ένα μεγάλο κοινωνικό πρόβλημα και πρόβλημα δημόσιας υγείας. Από τα στατιστικά στοιχεία της εργασίας παρατηρείται αξιοσημείωτη αύξηση της νόσου τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες (Στατιστικά στοιχεία και Σχήματα 4-5).

Επιδημιολογικές μελέτες απ’όλο τον κόσμο υποδεικνύουν προσανατολισμό της νοσηρότητας προς ομάδες ατόμων που χαρακτηρίζονται από ορισμένους υγειονομικούς, κοινωνικοοικονομικούς, εργασιακούς και φυλετικούς παράγοντες. Ενώ αυτό που πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα είναι η άμεση συσχέτιση της εξάπλωσης του AIDS με την ανάκαμψη της νοσηρότητάς από φυματίωση κατά την τελευταία δεκαετία (Σχήμα 6).



Π Ε Ρ Ι Λ Η Ψ Η

Στην παρούσα μελέτη διενεργήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση της επιδημιολογίας των μυκοβακτηριδίων στα ζώα, στον άνθρωπο, στα τρόφιμα και στο περιβάλλον.

Τα συμπεράσματα που προέκυψαν είναι:

- i. Υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός μυκοβακτηριδιακών ειδών που δεν έχουν περιγραφεί και αποτελεί ένα σημαντικό απόθεμα των “νέων ειδών” που δεν εμφανίζουν σημάδια μείωσης.
- ii. Τα περισσότερα μυκοβακτηριδιακά είδη προέρχονται από βιολογικά δείγματα, λόγω του ότι είναι περιορισμένος ο αριθμός των περιβαλλοντικών ερευνών.
- iii. Τα νέα στελέχη, σε καμία περίπτωση δεν μπορούν να χαρακτηριστούν ασήμαντα αφού συγκεκριμένες ομάδες αυτών είναι υπεύθυνες για λοιμώξεις του πνεύμονα, ενδοκαρδίτιδα, τραχηλική λεμφαδενίτιδα, χρόνια οστεομυελίτιδα, σηψαιμία και δερματικές παθήσεις.
- iv. Σοβαρή ευαισθησία σε αυτά παρουσιάζουν οι ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και ιδιαίτερα αυτοί με το Σύνδρομο της Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (Acquired Immunodeficiency Syndrome/AIDS).
- v. Περιορισμένη είναι η αξιοπιστία των στοιχείων που σχετίζονται με την ευπάθεια- επιδεκτικότητα των μυκοβακτηριδίων στα φάρμακα, αφού οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετίζονται με το *M. tuberculosis*.
- vi. Σημαντικά και ιδιαίτερα ανησυχητικά είναι τα κρούσματα της φυματίωσης ανά τον κόσμο, αποτελώντας ένα μεγάλο κοινωνικό πρόβλημα τόσο των αναπτυγμένων όσο και των αναπτυσσόμενων χωρών.
- vii. Η νοσηρότητα της ασθένειας υποδεικνύει προσανατολισμό προς ομάδες ατόμων που χαρακτηρίζονται από ορισμένους υγειονομικούς, κοινωνικοοικονομικούς, εργασιακούς και φυλετικούς παράγοντες. Το διάστημα 1990- 1999 παρουσιάστηκαν 90 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις φυματίωσης παγκοσμίως με περίπου 30 εκατομμύρια θανάτους.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ackah, A.N., Coulibaly, D., Digbeu, H. et al. 1995: Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV- infected persons with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 345, 607- 10
- Andersson N.: Tuberculosis and social stratification in South Africa *Int. J. Health Serv.* 20(1): 141- 65, 1990.
- Aranaz, A.E., Liebano, E. Gomez Mampaso, J.C. Galan, D. Cousins, A. Ortega, J. Blazquez, F. Baquero, A. Mateos, G. Suarez, and I. Dominguez. 1999. *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *Caprae* subsp. Nov: a taxonomic study of a new member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated from goats in Spain. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 49: 1263- 1273
- Argyroudis, S., Psychas, V., Christopoulos, Chr., Xenos, G. & Leontides, S. 1988. Paratuberculosis in sheep and goats in Greece. *Proc. Workshop CEC Programme of coordination of Research on Animal pathology, Heraklio- Greece*, in press
- Armstrong K L, James R W, Dawson D J, Francis P W, Masters B. *Mycobacterium haemophilum* causing perihilar or cervical lymphadenitis in healthy children. *J Pediatr* 1992; 121: 202- 205.
- Asiedu, K., R. Sherpier, and M.C. Raviglione. 2000. Buruli ulcer *Mycobacterium ulcerans* *Mycobacterium ulcerans* infection. WHO Global Buruli Ulcer initiative. Report 2000. World Health Organization, Geneva, Switzerland
- Ausina, V., M. Luquin, M. Garcia- Barcelo, M.A. Lancelle, V. Levy-Frebault, F. Belda, and G. Prats. 1992 *Mycobacterium alvei* sp. Nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 42: 529- 535).
- Böttger EC, Hirschel B, Coyle MB. *Mycobacterium genavense* sp. Nov. *Int J Syst Bacteriol* 1993, 43:841-843.
- Böttger EC. *Mycobacterium genavense*: an emerging pathogen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, 13:932-936.
- Benson CA, Ellner JJ. *Mycobacterium avium* complex infection and AIDS: advances in theory and practice. *Clin Infect Dis* 1993, 7:7-20.
- Benson CA. Treatment of disseminated disease due to *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994, 18(Suppl 3):S237-242.



- BLEIKER M.A. και συν.: Study into the risk of tuberculosis infection in schoolchildren in the city of Delft 1966- 85. Int.Tub.Surveillance Center. The Netherlands, 1985
- Bonomo, R.A., J.M. Briggs, W. Gross. M. Hassan, R.C. Graham, W.R. Butler, and R.A. Salata. 1999. *Mycobacterium celatum* infection in a patient with AIDS. Clin. Infect. Dis. 26: 243- 245.
- Bottger, E.C., A. Teske, P. Kirschner, S. Bost, H.R. Chang, V. Beer, and B. Hirschel. 1992. Disseminated “*Mycobacterium genavense*” infection in patients with AIDS. Lancet 340: 76- 80
- Bottger, E.C., B. Hirschel, and M.B. Coyle. 1993. *Mycobacterium genavense* sp. Nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 43: 841- 843
- Brown, B.A., B. Springer, V. A. Steingrube, R.W. Wilson, G.E. Pfyffer, M.J. Carcia, M.C. Menendez, B. Rodriguez- Salgado, K.C. Jost, Jr., S.H. Chiu, G.O. Onyi, E.C. Bottger, and R.J. Wallace, Jr. 1999. *Mycobacterium wolinskyi* sp. Nov. And *Mycobacterium goodii* sp. nov. rapidly growing species related to *Mycobacterium smegmatis* and associated with human wound infections: a cooperative study from the International Working Group on Mycobacterial Taxonomy. Int. J. Syst. Bacteriol. 49: 1493- 1511
- Brown, B.A., J.M. Swenson, and R.J. Wallace, Jr. 1992. Broth microdilution MIC test for rapidly growing mycobacteria, p.5.11.1- 5.11.10. In H.D. Isenberg (ed.). Clinical microbiology procedures handbook. American Society for Microbiology, Washington, D.C. και Swenson, J.M., R.J. Wallace, Jr., V.A. Silcox, and C. Thornsberry. 1985. Antimicrobial susceptibility of five subgroups of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. Antimicrob.Agents Chemother. 28: 807- 811
- Bruning- Fann, C.S., S.M. Schmitt, S.D. Fitzgerald, J.S.Fierke, P.D. Friedrich, J.B. Kaneene, K.A. Clarke, K.L. Butler, J.B. Payeur, D.L. Whippie, T.M. Cooley, J.M. Miller, and D.P. Muzo. 2001. Bovine tuberculosis in free- ranging carnivores from Michigan. J. Wildl. Dis. 37: 58- 64
- Butler, W.R., S.P. O’ Connor, M.A. Yakus, R.W. Smithwick, B.B. Plikaytis, C.W. Moss, M.M. Floyd, C.L. Woodley, J. O. Kilburn, F.S. vadney, and W.W. Gross. 1993. *Mycobacterium celatum* sp. Nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 43: 539- 548



- Caroli, G., E. Levre, A. Baggiani, E. Tortoli, and C. Baglioni. 1998. *Mycobacterium mucogenicum* found in a bottled mineral water, p. 63- 64. In M. Casal (ed), Clinical mycobacteriology. Prous Science, Barcelona, Spain.
- Cavalli- Sforza et al., 1994. L.L. Cavalli- Sforza and A. Piazza, Editors, The History and Geography of Human Genes, Vol. A bridged paperback edition, Princeton University press, Princeton, NJ 1994, p. 168
- Centers for Disease Control and Prevention. Characteristics of foreign- born Hispanic patients with tuberculosis- eight US countries bordering Mexico, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1996; 45: 1032- 1036.
- Centers for Disease Control and Prevention. Initial treatment for tuberculosis in the area of multidrug resistance: recommendations of thw Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Morb Mortal Wkly rep. 1993; 42 (RR- 7): 1- 8
- Chiodini R J, van kruiningen H J, Merkal R S. Ruminant paratuberculosis (Johne's disease): the current status and future prospects. Cornell Vet 1984; 74: 218- 262. Cocito C, Gillot P, Coene M, De Kesel M, Poupart P, Vannuffel P. Paratuberculosis. Clin. Microbiol Rev 1994; 7: 328- 345. Collins M T. *Mycobacterium paratuberculosis*: a potential food- borne pathogen? J Dairy Sci 1997; 80: 3445- 3448
- Chiodini R J. Crohn's disease and the mycobacterioses: a review and comparison of two disease entities. Clin Microbiol Rev 1989; 2: 90- 117
- Chiodini R J., hermon- Taylor J. The thermal resistance of *Mycobacterium paratuberculosis* in raw milk under conditions simulating pasteurization. J Vet Diagn Investig 1993; 5:629- 631.
- Cingolani, A.M. Sanguinetti, A. Antinori, L.M. Iarocca, F. Ardito, B. Posteraro, G. Federico, G. Fadda, and L. Ortona. 2000. Brief report: disseminated mycobacteriosis caused by drug- resistant *Mycobacterium triplex* in a human immunodeficiency virus- infected patient during highly active antiretroviral therapy. Clin.Infect.Dis. 31: 177- 179
- Coleman J.D., and M. M. Cooke. 2001. *Mycobacterium bovis* infection in wildlife in New Zealand. Tuberculosis (Edinburgh) 81: 191- 202. 'O Martin, D., D.H. Williams, J.M. Griffin, and J.A. Eves. 1998. The effect of badger removal programme on the incidence of tuberculosis in an Irish cattle population. Prev. Vet. Med. 34: 47- 56



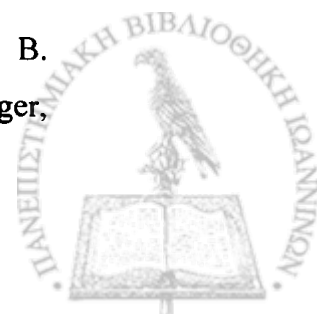
- Coleman J.D., and M.M. Cooke. 2001. *Mycobacterium bovis* infection in wildlife in New Zealand. *Tuberculosis (Edinburgh)* 81: 191- 202
- Collins m T, *Mycobacterium paratuberculosis*: a potential food- borne pathogen? *J Dairy Sci* 1997; 80: 3445- 3448
- Dabbs EC, Yazawa K, Mikami Y, Miyaji M, Morisaki N, Iwasaki S, Furihata K. Ribosylation by *Mycobacterial* strains as a new mechanism of rifampin inactivation. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39:1007-1009.
- Daffe, M., M. McNeil, and P.J. Brennan. 1991. Novel type- specific lipooligosaccharides from *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry* 30:373- 388.
- Darie, H., T. Le Guyadec, and J.E. Touze. 1993. Epidemiological and clinical aspects of Buruli ulcer in Ivory Coast: 124 recent cases. *Bull.Soc.Pathol.Exot.* 86: 272- 276
- Dautzenberg B, Truffot C, Legris S, Meyohas M-C, Berlie C et al. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Am Res Respir Dis* 1991, 144:564-569.
- Davis B R, Brumbach J, Sanders W J, Wolinsky E. Skin lesions caused by *Mycobacterium haemophilum*. *Ann Intern Med* 1982; 97: 723- 724.
- Dawson D J, Blacklock Z M, Kane D W, *Mycobacterium haemophilum* causing lymphadenitis in an otherwise healthy child. *Med J Aust* 1981; 2: 289- 290.
- De Lisle, G. W., R. G. Bengis, S. M. Schmitt, and D. J. O' Brien. 2002. Tuberculosis in free- ranging wildlife: detection, diagnosis and management. *Rev. Sci. Tech.* 21; 317- 334.
- DICKENSHEETSD.L.: Tuberculosis makes a comeback. Giving an interpreting the Mantoux test. *Postgrad. Med.* 86 (2): 97- 8, 103- 5, 108, 1989.
- Division of TB Elimination, Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Information Management System (TIMS) User's Guide. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention; October 1998. Surveillance Appendix I.
- Dolin, P.J., aviglione, M.C. and Kochi, A. 1994: Global tuberculosis incidence and mortality during 1990- 2000. *Bulletin of the World Health Organization* 72, 213- 20
- Domenech P., M.S. Jimenez, M.C. Menendez, T.J. Bull, S. Samper, A. Manrique, and M.J. Garcia. 1997. *Mycobacterium mageritense* sp.nov.*Int.J.Syst.Bacteriol.* 47: 535- 540



- DOWLING P.T.: Return of tuberculosis screening and preventive therapy. Am. Fam. Physician 43(2): 457- 67, 1991
- Ehlers, S., and E. Richter. 2001. Differential requirement for interferon-gamma to restrict the growth of or eliminate some recently identified species of nontuberculous mycobacteria in vitro. Clin. Exp. Immunol. 124: 229- 238
- Enrico Tortoli, Clinical Microbiology Reviews, Apr. 2003, p. 319- 354 (Runyon, E. H. 1959. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med. Clin. North. Am. 43: 273- 29
- Enrico Tortoli, Clinical Microbiology Reviews, Apr. 2003, p. 319- 354
- Enrico Tortoli. Impact of Genotypic Studies on mYcobacterial Taxonomy: The New Mycobacteria of the 1990s. Clin Microbiol Rev. 2003 April; 16(2):319- 354.
- Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev 1996, 9:177-215.
- Fanning A., and S. Edwards. 1991. Mycobacterium bovis infection in human beings in contact with elk (Cervus elaphus) in Alberta, Canada. Lancet 338: 1253- 1255.
- Floyd, M.M., Gross, D.A. Bonato, V.A. Silcox, R.W. Smithwick, B. Metchock, J.T. Crawford, and W.R. Butler. 2000. Mycobacterium kubicae sp.nov., a new slowly growing, scotochromogenic mycobacterium. Int. J.Syst. Evol. Microbiol. 50: 1877- 1816
- Floyd, M.M., L.S. Guthertz, V.A. Silcox, P.S. Duffey, Y. Jang, E.P Desmond, J.T. Crawford, and W.R. Butler. 1996. Characterization of an SAV organism and proposal of Mycobacterium triplex sp.nov.J.Clin.Microbiol.. 34: 2963- 2967
- Fordham von Reyn C, Jacobs NJ, Arbeit RD, Maslow JN, Niemczyk S. Polyclonal *Mycobacterium avium* infections in patients with AIDS: variations in antimicrobial susceptibilities of different strains of *Mycobacterium avium* isolated from the same patient. J Clin Microbiol 1995, 33:1008-1010.
- Fraser, V., and R.J. Wallace, Jr. 1996. Nontuberculous mycobacteria, p. 1224- 1237. In C.G. mayhal (ed.), Hospital epidemiology and infection control. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md.



- Friedman, N.D., and D.J. Sexton. 2001. Bursitis due to *Mycobacterium goodii*, a recently described, rapidly growing mycobacterium. *J. Clin. Microbiol.* 39: 404- 405.
- Galarraga, M.C., A. Torreblanca, and M.S. Jimenez. 2002. Aislamiento de *Mycobacterium lentiflavum* en un caso sospechoso de cancer de pulmon. *Enferm.Infect.Microbiol.Clin.* 20 : 93- 94.
- Gallagher, J., and R.S. Clifton- Hadley. 2000. Tuberculosis in badgers; a review of the disease and its significance for other animals. *Res. Vet. Sci.* 69: 203- 217.
- Little, T.W. A., P.F. Naylor, and J.W. WileSmith. 1982. Laboratory study of *Mycobacterium bovis* infection in badgers and calves. *Vet. Rec.* 111: 550- 557.
- Nolan, A., and J.W. WileSmith. 1994. Tuberculosis in badgers (*Meles meles*). *Vet. Microbiol.* 40: 179- 191
- GARCIA- LEONI M.E. και συν.: High Incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 9(4) : 283- 5, 1990.
- Georghion P., A.M. patel, and A. Kostantinos. 1989. *Mycobacterium bovis* as an occupational hazard in a battoir workers. *Aust. N.Z.J. Med.* 19: 409- 410.
- Gholizadeh, Y., A. Varnert, C. Maslo, B. Salanze, H. Badaoui, V. Vincent, and A. Bure- Rossier. 1998. *Mycobacterium celatum* infection in two HIV- infected patients treated prophylactically with rifabutin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 17 : 278- 281.
- Gordin F, Masur H. Prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994, 18(Suppl 3):S223-S226.
- Grange, J. M., and C. H. Collins. 1987. Bovine tubercle bacilli and disease in animals and man. *Epidemiol. Infect.* 99: 221- 234.
- Griffith D E, Girard W, Wallace R J. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993. 147: 1271- 1278.
- Prince D S, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditionw. *New Engl J Med* 1989; 321: 863- 868
- Griffith, D.E., W.M. Girard, and R.J. Wallace, Jr. 1993. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. *Am.Rev.Respir.Dis.* 147: 1271- 1278
- Haas, W.H., W.R. Butler, P. Kirschner, B.B. Plikaytis, M.B. Coyle, B. Amthor, A.G. Steigerwalt, D.J. Brenner, M. Salfinger, J.T. Crawford, E.C. Bottger,



and H.J. remer. 1997. A new agent of mycobacterial lymphadenitis in children: *Mycobacterium heidelbergense* sp.nov. J. Clin. Microbiol. 35: 3203- 3209

- Haggblom, M.M., L.J. Nohynek, N.J. Palleroni, K. Kronquist, E.L. Nurmlaho- lassila, M.S. Salkinoja- Salonen, S. Klatte, and R.M. Kroppenstedt. 1994. Transfer of polychlorophenol- degrading *Rhodococcus chlorophenolicus* (Apajalahti et al. 1986) to the genus *Mycobacterium* as *Mycobacterium chlorophenolicum* comb. Nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 44: 485- 493
- Hahn H. Is manufacture of Emmental cheese from raw milk safe from the viewpoint of public health? Tierarzt Umsch 1959; 14: 254- 256.
- Hammer, B W.; babel, F J. Dairy bacteriology 4th ed. New York, N.Y: John Wiley and Sons Inc; 1957
- Havlir DV. *Mycobacterium avium* complex: advances in therapy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994, 13:915-924.
- Heifets L, Mor N, Vanderkolk J. *Mycobacterium avium* complex strains resistant to clarithromycin and azithromycin. Antimicrob Agents Chemother 1993, 37:2364-2370.
- Heitkamp, M.A., W. Franklin, and C.E. Cerniglia. 1988. Microbial metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbons: isolation and characterization of a pyrene- degrading bacterium. Appl.Environ.Microbiol. 54: 2549- 2555
- Hirschel, B., H.R. Chang, N. Mach, P.F. Piguet, J. Cox, J.D. Piguet, M.T. Silva, L. Larsson, P.R. Klaster, J.E.R. Thole, L. Rigouts, and F. Portaels. 1990. Fatal infection with a novel unidentified mycobacterium in a man with the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 323: 109- 113
- Hoff, E., M. Sholtis, G. Procop, C. Sabella, J. Goldfarb, R. Wyllie, R. Cunningham, and L.H.G. Stockman. 2001. *Mycobacterium triplex* infection in a liver transplant patient. J.Clin.Microbiol. 39: 2033- 2034)
- Hoffner SE, Heurlin N, Petrini B, Svenson SB, Källenius G. *Mycobacterium avium* complex develop resistance to synergistically active drug combinations during infection. Eur Respir J 1994, 7:247-250.
- Hole, N.H. 1958. Johne's disease. Adv.vet.sci., 4: 341- 387
- Horsburgh C R, chin D P, Yajko D M, Hopewell P C, Nassos P S, Elkin E P, Hadley W K, Stone E N, Simon E M, Gonzales P, Ostroff S, Reingold A L. Enviromental risk factors for acquisition of *Mycobacterium avium* complex in J Infect Dis 1994; 170: 362- 367



- Hughes, M.S., N.W. Ball, D.N. Love, P.J. Canfield, D.I. Wigney, D. Dawson, P.E. Davis, and R. Malik. 1999. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection in a FIV- positive cat. *J. Feline Med Surg.* 1: 23- 29
- Hull SI, Wallace RJ, Bobey DG, Price KE, Goodhines RA, Swenson GM, Silcox VA. Presence of aminoglycoside acetyltransferase and plasmids in *Mycobacterium fortuitum*. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129:614-618.
- Imler, S., P. preplan, P. Rohner, R. Auckenthaler, and B. Hirschel. 1996. Disseminierte infection mit *Mycobacterium celatum*. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 126: 1062- 1065.
- Inderlied CB, Kemper CA, Bermudez LE. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev* 1993, 6:266-310.
- Inderlied CB, Nash KA. Antimycobacterial agents: in vitro susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biological fluids. In: Lorian V. *Antibiotics in laboratory medicine* (4th ed). Williams and Wilkins (eds), Baltimore 1996, 127-175.
- Inderlied CB. Antimycobacterial susceptibility testing: present practices and future trends. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, 13:980-993.
- Inglis V, Roberts Rj, Bromage NR. *Bacterial Diseases of Fish*. London: Black well Scientiofic. 1993. Roberts Rj. *Fish pathology*. 3rd ed. Toronto: WB Saunders. 2001: 326- 327
- Iotov I, Todorov D. Study of survival of *Mycobacterium tuberculosis* in Bulgarian whitw cheese during ripening and storage. *Nauchini Trud.* 1959; 1: 33- 38
- Jackson K, Sievers A, Ross BC, Dwyer B. Isolation of a fastidious *Mycobacterium* species from two AIDS patients. *J Clin Microbiol* 1992, 30:2934- 2937.
- Jonathan Cohen, Wiliam G Dowderly. *Infectious Diseases*, Chapter 33: *Mycobacteria*.
- Kamerbeek, J., L. Schouls, A. Kolk, M. Van Agterveld, D. Van Soolingen, S. Kuijper, A. Bunschoten, H. Molhuizen, R. Shaw, M. Goyal, and J.D.A. van Embolen. 1997. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.* 35: 907- 914



- Kazda, J., E. Stackebrandt, J. Smida, D.E. Minnikin, M. Daffe, J.H. Parlett, and C. Pitulle. 1990. *Mycobacterium cookii* sp. Nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 40: 217-223
- Kazda, J., H.J. Muller, E. Stackebrandt, M. Daffe, K. Muller, and C. Pitulle. 1992. *Mycobacterium madagascariense* sp.nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 42: 524- 528
- Keet, D.F., N.P. Kriek, M.L. Penrith, A. Michel, and H. Huchzermeyer. 1996. Tuberculosis in buffaloes (*Syncerus caffer*) in the Kruger National Park: spread of the disease to other species. Onderstepoort. J. Vet. Res. 63: 239- 244
- Kent, P.T., and G.P. Kubica. 1985. Public health mycobacteriology. A guide for the level III laboratory. Centers for Disease Control. Atlanta
- Khan, A.A., S.J. Kim, D.D. Paine, and C.E. Cerniglia. 2002. Classification of a polycyclic aromatic hydrocarbon- metabolizing bacterium, *Mycobacterium* sp. Strain PYR- 1, as *Mycobacterium vanbaalenii* sp.nov.Int.J.Syst.Evol.Microbiol. 52: 1997-2002
- Kiehn T E, White M, Pursell K J, Boone N, Tsivitis M, Brown A E, Polsky B, Armstrong D. A cluster of four cases of *Mycobacterium haemophilum* infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 114- 118.
- Kiehn T E, White M. *Mycobacterium haemophilum*: An emerging pathogen. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 925- 931.
- Kiehn T E, White M. *Mycobacterium haemophilum*: An emerging pathogen. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 925- 931.
- Kirschner P, Vogel U, Hein R, Böttger EC. Bias of culture techniques for diagnosing mixed *Mycobacterium genavense* and *Mycobacterium avium* infection in AIDS. J Clin Microbiol 1994, 32:828-831.
- Kirschner, P., A. Teske, K.H. Schroder, R.M. Kroppenstedt, J. Nolters, and E.C. Böttger. 1992. *Mycobacterium confluentis* sp. Nov. Int. J. Syst. Bacteriol. 42: 257- 262
- KISTNASAMY B.: Tuberculosis in Commerce and Industry in Wester Cape suburb, South Africa. Am. J. Ind. Med. 18(1): 87- 93, 1990.
- Kleespies, M., R.M. Kroppenstedt, F.A. Rainey, L.E. Webb, and E. Stackebrandt. 1996. *Mycobacterium hodleri* sp.nov., a new member of the fast-growing mycobacteria capable of degrading polycyclic aromatic hydrocarbons. Int. J. Syst. Bacteriol. 45: 549- 553



- Kochi, A. 1991: The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 72, 1- 6
- Koukila- Kahkola, P., B. Springer, E.C. Bottger, L. Paulin, E. Jantzen, and M.L.Katila. 1995. *Mycobacterium branderi* sp. Nov., a new potential human pathogen. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 45: 549- 553
- Krisjansson M, Bieluch V M, Byeff P D. *Mycobacterium haemophilum* infection in immunocompromised patients: cases reports and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 906- 910.
- Kusunoki, S., and T. Exaki. 1992. Proposal of *Mycobacterium peregrinum* sp. Nov., nom. Rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. Abscessus (Kubica et al.) to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. Nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 42: 240- 245
- LAMB R.J., YEH I.T.: Tuberculosis- AIDS and I.V. drug abuse. *N., Med.* 87(5): 413- 5, 1990.
- Larsen, A.B. & Groth, A.H. 1949. Johne's disease in the United States. *Med.Small Anim.Clin.*, 44: 294- 295
- Little, T.W.A., P.F. Naylor, and J.W. WileSmith. 1982. Laboratory study of *Mycobacterium bovis* infection in badgers and calves. *Vet. Rec.* 111: 550- 557
- Livingstone P.G. 2000. Avances en material de diagnostico, control y erradicacion de la tuberculosis bovina (*Mycobacterium bovis*) en enimaes domesticos y salvajes. 68th Sesion General, Comite Internatioanal. Office International des Epizooties, Paris, France
- Luquin, M., V. Ausina, V. Vincent Levy- Frebault, M.A. Laneelle, F. Belda, M. Garcia- Barcelo, G. Prats, and M. Daffe. 1993. *Mycobacterium brumae* sp. Nov., a rapidly growing nonphotochromogenic mycobacterium. *Int. J. Syst. Bacterial.* 43: 405- 413
- M. J. Mediel, V. Rodriguez, G. Codina, and N. Martin- Casabona. 2000. Isolation of *Mycobacteria* from Frozen Fish Destined for Human Consumption.. *Appl Environ Microbiol.* August; 66(8): 3637- 3638
- M. J. Mediel, V. Rodriguez, G. Codina, and N. Martin- Casabona. 2000. Isolation of *Mycobacteria* from Frozen Fish Destined for Human Consumption.. *Appl Environ Microbiol.* August; 66(8): 3637- 3638



- Martin C, Timm J, Rauzier J, Gomez-Lus R, Davies J, Gicquel B. Transposition of an antibiotic resistance element in mycobacteria. *Nature* 1990, 345:739-743.
- MARTIN D. και συν.: AIDS and tuberculosis. *S. Afr. Med. J.* 78(9): 533- 5, 1990.
- Masur H and the Public Health Service Task Force on the Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* complex. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1993, 329:898-904.
- Matsiota-Bernard P, Thierry D, de Truchis P, Saillour M, Paraire F, Gueston J-L, Nauciel C. *Mycobacterium genavense* infection in a patient with AIDS who was successfully treated with clarithromycin. *Clin Infect Dis* 1995, 20:1565-1566.
- Matthews, J.A., and H.D. Liggitt. 1983. Disseminated mycobacteriosis in a cat. *J.Am.Vet.Med.Assoc.* 183: 701- 702
- McADAM J.M. και συν.: The spectrum of tuberculosis in a New York City men's shelter clinic (1982- 1988). *Chest* 97(4): 798- 805, 1990.
- McKenna MT, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign- born persons in thw United States, 1986 to 1993.
- McMullan, R., J. Xu, M. Kelly, T. Stanley, J.E. Moore, B.C. Millar, M. Wylie, C.E. GoldSmith, and D.R.T. Shepherd. 2002. *Mycobacterium triplex* pulmonary infection in an immunocompetent patient. *J.Infect.* 44: 263- 264
- Meier A, Kirschner P, Springer B, Steingrube VA, Brown BA, Wallace RJ, Böttger EC. Identification of mutations in 23S rRNA gene of clarithromycin-resistant *Mycobacterium intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38:381-384.
- Meier, A., P. Kirschner, K.H. Schroder, J. Wolters, R.M. Kroppenstedt, and E.C. Bottger. 1993. *Mycobacterium intermedium* sp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 43: 204- 209
- Mendum, T.A., B.Z. Chilima, and P.R. Hirsch. 2000. The PCR amplification of non- tuberculous mycobacterial 16S rRNA sequences from soil. *FEMS Microbiol. Lett.* 185: 189- 192
- Metchok, B.G.; Nolte, F.S; Wallace, R J., Jr *Mycobacterium*. In. P.R. Murray (ed.), *Manual of clinical microbiology* 7th ed. Washington, D.C. American Society for Microbiology; 1999



- Moore, J.S., M. Christensen, R.W. Wilson, R.J. Wallace, Jr., Y. Zhang, D.R. Nash, and B. Shelton. 2000. Mycobacterial contamination of metalworking fluids: involvement of a possible new taxon of rapidly growing mycobacteria. *AIHAJ* 61: 205- 213
- Morris, R. S., D. U. Pfeiffes and R. Jackson. 1994. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections. *Vet. Microbiol.* 40: 153- 157
- Moss, M.t., J.D. Sanderson, M.L.V. Tizard, J. Hermon- Taylor, F.A.K. El-Zaatari, D.C. Markesich, and D.Y. Graham. 1992. Polymerase chain reaction detection of *Mycobacterium paratuberculosis* and *Mycobacterium avium* subsp. *Silvaticum* in long term cultures from Crohn's disease and control tissues. *Gut* 33: 1209- 1213
- N Engl J Med. 1995; 332: 1071- 1076. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward the elimination of tuberculosis- United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48: 732- 736
- Narain, J.P., Raviglione, M.C. and Kochi, A. 1992: HIV- associated tuberculosis in developing countries: epidemiology and strategies for prevention. *Tubercle and Lung Disease* 73, 311- 21 (and WHO publication, Geneva 1992: WHO/TB/92.164)
- NCCLS 2000. Antimycobacterial susceptibility testing fmycobacteria, *Nocardia* and other aerobic actinomycetes. Tentative standard M24- T2, 2nd ed. NCCLS, Wayne, Pa
- Ngo Niobe, S., C.M. Bebear, M. Clerc, J.L. pellegrin, C. Bebear, and J. Maugein. 2001. Disseminated *Mycobacterium lentifiavum* infection in a human immunodeficiency virus- infected patient. *J. Clin. Microbiol.* 39: 2030- 2032
- Nightingale SD, Cameron W, Gordin FM, Sullam PM, Cohn DL, Chaisson RE et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med* 1993, 329:828-833.
- Noga Ej. Fish Disease iagnosis and Treatment. St. louis: Mosby- Year Book, 1996: 157- 159.
- Nunn, P., Gathua, S., Kibuga, D. et al. 1992: The impact of HIV resource utilization by patients with tuberculosis in a tertiary referral hospital, Nairobi, Kenya. *Tubercle And Lung Disease* 73, 273- 9



- O' reilly L.M., and C.J. Daborn. 1995. The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infections in animals and man: a review. *Tuberc. Lung. Dis.* 76 (Suppi. 1): 1-46.
- Pang Y, Brown BA, Stengrube VA, Wallace RJ, Romberts MC. Tetracycline resistance determinants in *Mycobacterium* and *Streptomyces* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1994, 38:1408-1412.
- Paterson, D.L., N. Singh, T. Gayowski, and I.R. marino. 1998. *Mycobacterium mucogenicum* bacteremia in a patient with cirrhosis. *J.Clin.Gastroenterol.* 27: 346- 347
- Pechere, M., M. Opravil, A. Wald, J.P. Chave, M. Bessesen, A. Sievers, R. Hein, J. Von Overbeck, R.A. Clark, E. Tortoli, S. Emler, P. Kirschner, V. Gabriel, E.C. Bottger, B. Hirschel, and the Swiss HIV Cohort Study. 1995. Clinical and epidemiological features of infection with *Mycobacterium genavense*. *Arch. Intern. Med.* 155: 400- 404
- Pfyffer, G.E., R. Auckenthaler, J.D.A. van Embden, and D. Van Soolingen. 1998. *Mycobacterium canettii*, the smooth variant of *M. tuberculosis*, isolates\d from a Swiss patient exposed in Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 4: 631- 634
- Pfyffer, G.E., W. Weder, A. Strassle, and E.W. Russi. 1998. *Mycobacterium heidelbergense* species nov.infection mimicking a lung tumor.*Clin.Infect.Dis.* 27 : 649- 650.
- Piersimoni, C., E. Tortoli, F. de Lalla, D. Nista, S. Bornigia, and G.de Sio. 1997. Isolation of *Mycobacterium celatum* from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 24 : 144- 147.
- Plemmons R M, McAllister C K, Garces M C, Ward R L. Osteomyelitis due to *Mycobacterium haemophilum* in a cardiac transplant patient: case report and analysis of interaction among clarithromycin, rifampin, and cuclosporine. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 995- 997.
- Portaels, F., L. Realini, L. Bauwens, B. Hirschel, W.M. Meyers, and W. De. Meurichy. 1996. Mycobacteriosis caused by *Mycobacterium genavense* in birds kept in a zoo: 11- year survey. *J. Clin. Microbiol.* 94: 319- 323
- Prodinger, W.M., A. Eigentler, F. Allerberger, M. Schonbauer, and W. Glawischning. 2002. Infection of red deer, cattle, and humans with *Mycobacterium bovis* subsp. *Caprae* in Western Austria. *J. Clin. Microbiol.* 40: 2270- 2272



- Rastogi N, Frehel C, Ryter A, Ohayon H, Lesourd M, David HL. Multiple drug resistance in *Mycobacterium avium*: is the wall architecture responsible for the exclusion of antimicrobial agents? *Antimicrob Agents Chemother* 1981, 20:666-677.
- Rastogi N, Goh KS, David HL. Enhancement of drug susceptibility of *Mycobacterium avium* by inhibitors of cell envelope synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990, 34:759-764.
- Rastogi N, Labrousse V. Extracellular and intracellular activities of clarithromycin used alone and in association with ethambutol and rifampin against *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother* 1991, 35:462-470.
- Reischl, U., S. Emler, Z. Horak, J. Kaustova, R.M. Kroppenstedt, N. Lehn, and L. Naumann. 1998. *Mycobacterium bohemicum* sp.nov., a new slow- growing scotochromogenic mycobacterium. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 48: 1349- 1355
- Relschi, U., S. Emler, Z. Horak, J. Kaustova. R. M. Kroppenstedt, N. Lehn, and L. Naumann, 1998. *Mycobacterium bohemicum* sp. nov., a new slow- growing scotochromogenic mycobacterium, *Int. J. Syst. Bacteriol.* 48: 1349- 1355
- Rhodes, M.W., H. Kator, S. Kotob, P.van Berkum, I. Kaattari, W. Vogelbein, M.M. Floyd, W.R. Butler, F.D. Quinn, C. Ottinger, and E. Shotts. 2001. A unique *Mycobacterium* species isolated from an epizootic of striped bass (*Morone saxatilis*). *Emerg.Infect.Dis.* 7: 896- 899
- Richter, E., S. Niemann, F.O. Gloeckner, G. E. Pfyffer, and S. Rusch-Gerdes. 2002. *Mycobacterium holsaticum* sp.nov.*J.Clin. Microbiol.* 39: 3023
- Robonson P., D. Morris, and R. Antic. 1988. *Mycobacterium bovis* as an occupational hazard in abattoir workers. *Aust. N.Z.J. Med.* 18: 701- 703
- RODRIGUES L.C., SMITH P.G.: Tuberculosis in developing countries and methods for its control. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 84 (5): 739- 744, 1990)
- Rogers P L, Walker R E, lane H C, Witebsky F G, Kovacs J A, Parrillo J E, Masur H. Disseminated *Mycobacterium haemophilum* infection in two patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 84: 640- 642.
- Roth, A., U. Reischl, N. Schonfeld, L. Naumann, S. Emler, M. Fischer, H. Mauch, R. Loddenkemper, and R.M. Kroppenstedt. 2000. *Mycobacterium heckeshornense* sp. nov., a new pathogenic slowly growing *Mycobacterium* sp. causing cavitary lung disease in an immunocompetent patient. *J. Clin. Microbiol.* 38: 4102- 4107



- Rush- Gerdes, S., E. Wandelt Freerksen, and K.H. Schroder. 1985. Vorkommen von *Mycobacterium shimoidei* in der Bundesrepublik Deutschland. Zentralbl.Bakteriol.Mikrobiol.Hyg.Abt. 1 Orig. B 259: 146- 150.
- S. Fournier and V. Vincent, Letter, Ann. Intern. Med. 128: 409, 1998
- S. Fournier and V. Vincent, Letter, Ann. Intern. Med. 128: 409, 1998.
- Saubolle M A, Kiehn T E, White M H, Rudinsky N F, Armstrong D. *Mycobacterium haemophilum*: microbiology and expanding clinical and geographic spectra of disease in humans. Clin Microbiol rev 1996; 9: 435- 447.
- Schinsky, M.F., M.M. McNeil, A.M. Whitney, A.G. Steigerwalt, B.A. Lasker, M.M. Floyd, G.G. Hogg, D.J. Brenner, and J.M. Brown. 2000. *Mycobacterium septicum* sp.nov., a new rapidly growing species associated with catheter- related bacteremia. Int.J.Syst.Evol.Microbiol. 50: 575- 581
- Schmitt, S.M., S.D. Fitzgerald, T.M. Cooley, C.S. Bruning- Fann, L. Sullivan, D. Berry, T. Carlson, R.B. Minnis, J.B. payeur, and J. Sikarskie. 1997. Bovine tuberculosis in free- ranging white- tailed deer from Michigan. J. Wildl. Dis. 33: 749- 758
- Schroder, K.H., and I. Juhlin. 1997. *Mycobacterium malmoeense* sp.nov.Int.Syst.Bacteriol. 27: 241- 246
- Schroder, K.H., L. Neumann, R.M. Kroppenstedt, and U. Reischl. 1997. *Mycobacterium hassiacum* sp. Nov., a new rapidly growing thermophilic mycobacterium. Int. J. Syst. Bacterial. 47: 86- 91
- Schulzer, M., Fitzgerald, J.M., Enarson, D.A. and Grzybowski, S. 1992: An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub- Saharan Africa resulting from HIV infection. Tubercle and Lung Disease 73, 52- 8
- Shelton, B.G., W.D. FLanders, and G.K. Morris. 1999. *Mycobacterium* sp.as a possible cause of hypersensitivity pneumonitis in machine workers. Emerg. Infect. Dis. 5: 270- 273
- SHERSON D., LANDER F: morbidity of pulmonary tuberculosis among silicotic nonsilicotic joundry workers in Denmark. J. Occup. Med. 32(2): 110- 3, 1990.
- Shojaei, H., J. G. Magee, R. Reeman, M. Yates, N.U. Horadagoda, and M. Goodfellow. 2000. *Mycobacterium elephantis* sp. Nov., a rapidly growing non- chromogenic mycobacterium isolated from an elephant. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 50: 1817- 1820



- Shojaei, H., M. Goodfellow, J.G. Magee, R. Freeman, F.K. Gould, and C.G. Brignall. 1997. *Mycobacterium novocastrense* sp.nov., a rapidly growing photochromogenic mycobacterium. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 47: 1205- 1207
- Slutsky AM, Arbeit RD, Barber TW, Rich J, Fordham von Reyn C, Pieciak W et al. Polyclonal infections due to *Mycobacterium avium* complex in patients with AIDS detected by pulsed-field gel electrophoresis of sequential clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1994, 32:1773-1778.
- Sompolinsky D, lagziel A, Naveh D, Yankielevitz T. *Mycobacterium haemophilum* sp. Nov., a new pathogen of humans. *Int J Syst Bacteriol* 1978; 28: 67- 75
- Springer, B., E. Tortoli, I. Richter, R. Grunewald, S. Rush- Gerdes, K. Habicht, M. Fischer, and H. Mauch. 2000. Novel diagnostic algorithm for identification of mycobacteria using genus- specific amplification of the 16S- 23S rRNA gene spacer and restriction endonucleases *J. Clin. Microbiol.* 38: 1094- 1104.
- Springer, B., E.C. Bottger, P. Kirschner, and R.J. Wallace, Jr. 1995. Phylogeny of the *Mycobacterium chelonae*- like organism based on partial sequencing of the 16S rRNA gene and proposal of *Mycobacterium mucogenicum* sp.nov.*Int.J.Syst.Bacteriol.* 45: 262- 267
- Springer, B., P. Kirschner, G. Rost- Meyer, K.H. Schroder, R.M. Kroppenstedt, and E.C. Bottger. 1993. *Mycobacterium interjectum*, a new species isolated from a patient with chronic lymphadenitis. *J.Clin.Microbiol.* 31: 3083- 3089
- Springer, B., W.K. Wu, T. Bodmer, G. Haase, G.E. Pfyffer, M. Reiner, R.M. Kroppenstedt, K.H. Schroder, S. Emler, J.O. Kilburn, P. Kirschner, A. Telenti, M.B. yle, and E.C. Bottger. 1996. Isolation and characterization of an unique group of slowly growing mycobacteria: description of *Mycobacterium lentiflavum* sp.nov. *J. Clin. Microbiol.* 34: 1100- 1107
- Stead W. και συν.: Racial differences in susceptibility to infection by *Mycobacterium tuberculosis*. *N. Engl. J. Med.* 322(7): 422- 7, 1990.
- Straus W L, Ostroff S M, Jernigan D B, Kiehn T E, Sordillo E M, Armstrong D, Boone N, Schneider N, Kilburn J O, Silcox V A, LaBombardi V, Good R C. Clinical and epidemiologic characteristics of *Mycobacterium haemophilum*, an emerging pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1994; 120: 119- 125



- Streeter R N, Hoffsis G F, Bech- Nielson S, Shulaw W P, Rings D M. Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from colostrums and milk of subclinically infected cows. *Am J Vet Res* 1995; 56: 1322- 1324.
- Styblo K.: Impact of HIV infection on the tuberculosis problem in world-wide. *Kekkaku* 65(6): 429- 38, 1990
- Styblo K.: The global aspects of tuberculosis and HIN infection. *Int. Union Tuberc. Lung Dis.* 65(1): 28- 32, 1990.
- Sugita M. και συν.: Pulmonary tuberculosis. An occupational hazard for Pathologists and pathology technicians in Japan. *Acta pathol. Jpr* 40(2): 116- 27, 1990.
- Surveillance of tuberculosis in Europe – EuroTB. Report on tuberculosis cases notified in 2003.
- Sweeney R W, Whitlock R H, Rosenberger A E. *Mycobacterium paratuberculosis* cultured from milk and supramammary lymph nodes of infected asymptomatic cows. *J. Clin. Microbial* 1992; 30: 166- 171.
- Taylor T.K., Wilks C R, McQueen D S. Isolation of *Mycobacterium paratuberculosis* from the milk of a cow with Johne's disease. *Vet Rec* 1981; 109: 532- 533
- Thibert L, Level F, Martineau B. Two cases with *Mycobacterium haemophilum* infection in Canada. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 621- 623
- Thorel M F, Krichevsky M, Levy- Frebault V V. Numerical taxonomy of mycobactin- dependent mycobacteria, emended description of *Mycobacterium avium*, and description of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* subsp. nov., and *Mycobacterium avium* subsp. *silvaticum* subsp. nov. *Int J Syst. Bacteriol* 1990; 40: 254- 260).
- Torkko, P., S. Suomalainen, E. Livanainen, M. Suntari, E. Tortoli, L. Paulin, and M.L. Katila. 2000. *Mycobacterium xenopi* and related organisms isolated from stream waters in Finland and description of *Mycobacterium botniense* sp. Nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 50: 283- 289
- Torkko, P., S. Suomalainen, E. Liavanainen, E. Tortoli, M. Suutari, J. Seppanen, L. Paulin, and M.L. katila. 2002. *Mycobacterium palustre* sp.nov., a potentially pathogenic slow- growing mycobacterium isolated from veterinary and clinical specimens, and Finnish stream water. *Int.J.Syst.Evol.Microbiol.* 52: 1519- 1525



- Torkko, P., S. Suomalainen, E. Iivanainen, M. Suutari, L. Paulin, E. Rudback, E. Tortoli, V. Vincent, R. Mattila, and M.L. Katila. 2001. Characterization of *Mycobacterium bohemicum* isolated from human, veterinary, and environmental sources. *J. Clin. Microbiol.* 39:207- 211.
- Tortoli, E., C. Piersimoni, D. Bacosi, A. Bartoloni, F. Betti, L. Bono, C. Burrini, G. De Sio, C. Lacchini, and A. Mantella. 1995. Isolation of the newly described species *Mycobacterium celatum* from AIDS patients. *J. Clin. Microbiol.* 33: 137- 140
- Tortoli E, Simonetti T, Dionisio D, Meli M. Cultural studies on two isolates of «*Mycobacterium genavense*» from patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994, 18:7-12.
- Tortoli, E., A. Bartoloni, E.C. Bottger, S. Emler, C. Garzelli, E. Magliano, A. Mantella, N. Rastogi, L. Rindi, C. Scarparo, and P. Urbano. 2001. Burden of unidentifiable mycobacteria in a reference laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 39: 4058-4065
- Tortoli, E., A. Bartoloni, M.L. Erba, E. Levre, N. Lombardi, A. Mantella, and L. Mecocci. 2002. Human infections due to *Mycobacterium lentiflavum*. *J. Clin. Microbiol.* 40: 728- 729
- Tortoli, E., C. Piersimoni, D. Bacosi, A. Bartoloni, F. Betti, L. Bono, C. Burrini, G. De Sio, C. Lacchini, and A. Mantella. 1995. Isolation of the newly described species *Mycobacterium celatum* from AIDS patients. *J. Clin. Microbiol.* 33: 137- 140.
- Tortoli, E., C. Piersimoni, R.M. Kroppenstedt, J.I. Montoya- Burgos, U. Reischl, A. Giacometti, and S. Emler. 2001. *Mycobacterium doricum* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51: 2007- 2012
- Tortoli, E., P. Kirschner, B. Springer, A. Bartoloni, C. Burrini, A. Mantella, M. Scagnelli, C. Scarparo, M.T. Simonetti, and E.C. Bottger. 1997. Cervical lymphadenitis due to an unusual mycobacterium. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 16: 308- 311
- Tortoli, E., R.M. Kroppenstedt, A. Bartoloni, G. Caroli, I. Jan, J. Pawlowsky, and S. Emler. 1999. *Mycobacterium tusciae* sp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 49: 1839- 1844



- Tortoli, E., U. Reischl, G. Besozzi, and S. Emler. 1998. Characterization of an isolate belonging to the newly described species *Mycobacterium hassiacum* Diagn.Microbiol.infect.Dis 30: 193- 196
- Tsukamura, M. 1983. Numerical classification of 280 strains of slowly growing mycobacteria. Proposal of *Mycobacterium tuberculosis* series, *Mycobacterium avium* series, *mycobacterium nonchromogenicum* series. Microbiol. Immunol. 27: 315- 334
- Tsukamura, M., H. Shomoide, and W. B. Shaefer. 1975.A possible new pathogen of group III mycobacteria. J.Gen.Microbiol. 88: 377- 380), (Tsukamura, M. 1982. *Mycobacterium shimooidei* sp.nov., nom.rev., a lung pathogen.Int.J.Syst.Bacteriol.32: 67- 69
- Tuberculosis Information management System User's Guide (Division of TB Elimination, Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis Information Management System (TIMS) User's Guide. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention; October 1998. Surveillance Appendix I
- Turenne, C., P. Chedore, J. Wolfe, F. Jamieson, G. Broukhanski, K. May, and A. Kabani. 2002. Phenotypic and molecular chatacterization of clinical isolates of *Mycobacterium elephantis* from human specimens. J. Clin. Microbiol. 40: 1230- 1236
- Turenne, C., P. Chedore, J. Wolfe, F. Jamieson, G. Broukhanski, K. May, and A. Kabani. 2002. *Mycobacterium lacus* sp.nov., a new slow- growing non-chromogenic clinical isokate. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 52: 2135- 2140
- U. S. Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy for *Mycobacterium avium* complex: Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex for adults and adolescents infected with human immunodeficiency virus. Morbid Mortal Weekly Rep 1993, 42(RR-9):14-19.
- Ungvarski P.J.: Human immunodeficiency virus (HIV) and *Mycobacterium tuberculosis* (TB). J. NY State Nurses Assoc. 21(4): 7- 10, 1990
- Urenne, C., P. Chedore, J. Wolfe, F. Jamieson, K. May, and A. Kabani. 2002. Phenotypic and molecular characterization of clinical isolates of *Mycobacterium elephantis* from human specimena.J.Clin.Microbiol. 40: 1230- 1236
- Van Soolingen, D., T. Hoogenboezem, P.E.W. de haas, P.W.M. Hermans, M.A.Koedam, K.S. Teppema, P.J. Brennan, G.S. Besra, F. Portaeis, J. Top, L.M.



Schouls, and J.D.A. van Embdem. 1997. A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: Characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 47: 1236- 1245

- Vuorio, R., M.A. Andersson, F.A. Rainey, R.M. Kroppenstedt, P. Kampfer, H.J. Busse, M. Viljanen, and M. Salkinoja Salonen. 1999. A new rapidly growing mycobacterial species, *Mycobacterium murale* sp.nov., isolated from the indoor walls of a children's day care centre. *Int.J. Syst.Bacteriol.* 49: 25- 35

- Wallace RJ, 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*. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132:409-416.

- Wallace RJJ, o' Brien R, Glassroth J, Raleigh J, Duff A. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142:940-953.

- Wallace, R.J., Jr., B.A. Brown- Elliot, L. Hall, G. Roberts, R.W. Wilson, L.B. Mann, C.J. Crist, S.H. Chiu, R. Dunlap, M.J. Garcia, J.T. Bagwell, and K.C. Jost, Jr. 2002. Clinical and laboratory features of *Mycobacterium mageritense*. *J.Clin.Microbiol.* 40: 2930- 2935

- Wallace, R.J., Jr., R. O'Brien, J. Glassroth, J. Raleigh, and A. Dutt. 1990. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Statement of the American Thoracic Society; prepared by an ad hoc committee of the Scientific Assembly of Microbiology, Tuberculosis, and Pulmonary Infection. *Am.Rev.Respir.Dis.* 142: 940- 953

- Wallace, R.J., Jr., V.A. Silcox, M. Tsukamura, B.A. Brown, J.O. Kilburn, W.R. Butler, and G. Onyi. 1993. Clinical significance, biochemical features, and susceptibility patterns of sporadic isolates of the *Mycobacterium chelonae*- like organism. *J.Clin.Microbiol.* 31: 3231- 3239.

- Wayne, L. G., και H. A. Sramek. 1992. Agents of newly recognized or infrequently encountered mycobacterial diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 5: 1- 25

- White M H, Papadopoulos E B, Small T N, Kiehn T E, Armstrong D. *Mycobacterium haemophilum* infections in bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995; 60: 957- 960.

- WHO News: Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1990



- WHO News: Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1990, Rodrigues L.C., Smith P.G.: Tuberculosis in developing countries and methods for its control. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 84 (5): 739-744, 1990
- WHO. Global tuberculosis control, World Health Organisation, Geneva 2003
- Willumsen, P., U. Karlson, E. Stackebrandt, and R.M. Kroppenstedt. 2001. *Mycobacterium frederiksbergense* sp. Nov., a novel polycyclic aromatic hydrocarbon- degrading *Mycobacterium* species. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 51: 1715- 1722
- Wilson, R.W., V.A. Steingrube, E.C. Bottger, B. Springer, B.A. Brown-Elliot, V. Vincent, K.C. Jost, Jr., Y. Zhang, M>J. Garcia, S.H. Chiu, G.O. Onyi, H. Rossmore, D.R. Nash, and R.J. Wallace, Jr. 2001. *Mycobacterium immunogenum* sp.nov., a novel species related to *Mycobacterium abscessus* and associated with clinical disease, pseudo- outbreaks and contaminated metalworking fluids: an international cooperative study on mycobacterial taxonomy. Int.J.Syst.Evol.Microbiol. 51: 1751- 1764
- Wolfe, J. C. Turenne, M. Alfa, G. Harding, L. Thibert, and A. Kabani. 2000. *Mycobacterium branderi* from both a hand infection and a case of pulmonary disease. J. Clin. Microbiol. 38: 3896- 3899
- Wolinsky 1978 και Manual of Clinical Microbiology, 8th ed., 2003.
- Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. Clin Infect Dis 1992, 15:1-12.
- Wolinsky, E. 1979.Nontuberculosis mycobacteria and associated diseases. Am. Rev. Respir. Dis. 119: 107- 159
- World Health Organization. 1994. TB- a global emergency. Geneva, World Health Organization, WHO/TB/94.177
- World Health Organization. 1994.ired immunodeficiency syndrome (AIDS)- data as at 30 June 1994. Weekly Epidemiological Record 69, 189- 96
- World Health Organization. 1994: The HIV/ AIDS and tuberculosis epidemics. Implications for TB control. Geneva, World Health Organization, WHO/TB/CARG(4)/94.4
- World Health Organization: Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Third Global Report. The WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 1999-2002. Geneva 2004.



- Wright, P.W., Wallace, R.J. Syndromes, diagnosis and treatment of rapidly growing mycobacteria. In: Rossman M D, MacGregor R R, editors. Tuberculosis: Clinical management and new challenges. New York, N.Y: McGraw Hill, Inc: 1995. p. 373- 389
- Xenos, G. Christopoulos, Chr., Psychas, V., Leontides, S., Mitliangas, P. & Magoutas, P. 1984. paratuberculosis in sheep and goats in ceratin regions of northern and central Greece. Workshop in paratuberculosis CEC, Denmark 1984. 113- 121
- Zappe C H, Barlow D, Zappe H, Bolton I J, Roditi D, Steyn L M, 16S rRNA sequence analysis of an isolate of *Mycobacterium haemophilum* from a heart transplant patient. J Med Microbiol 1995; 43: 189- 191
- Zuber PLF, Knowles LS, Binkin NJ, Tipple MA, Davidson PT. Tuberculosis among foreign- born persons in Los Angeles Country, 1992- 1994. Tuber Lung Dis. 1996; 77: 524- 530
- Zurawski, C.A., G.D. Cage, D. Rimland, and H.M. Blumberg. 1997. Pneumonia and bacteremia due to *Mycobacterium celatum* masquerading as *Mycobacterium xenopi* in patient with AIDS: an underdiagnosed problem? Clin. Infect. Dis. 24: 140- 143
- Γιαμαρέλλου Ε. Αντιφυματικά φάρμακα. Στο: Σφηκάκης Π, Γιαμαρέλλου Ε και συν. Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή θεραπεία. Λίτσας (εκδ), Αθήνα 1991, 229- 264.
- Γιαμαρέλλου Ε. Νεότερες κινολόνες. Στο: Σφηκάκης Π, Γιαμαρέλλου Ε και συν. Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή θεραπεία. Λίτσας (εκδ), Αθήνα 1991, 199-228.
- Γιατρομανωλάκης Ν. και συν.: Δείκτης μυκοβακτηριδιακής μόλυνσης σε νεαρές ηλικίες στην Ελλάδα κατά τα έτη 1981- 1988. Ιατρική 54: 437- 441, 1988
- Γιατρομανωλάκης Ν.: Η φυματίωση και το αντιφυματικό πρόγραμμα σήμερα. Ιατρ. Επιθ. Εν. Δυνάμ. 14:2, 1980
- Δασκαλόπουλος Γ., Κωνσταντόπουλος Σ.: Άτυπα μυκοβακτηρίδια στην Ελλάδα. Πρώτη φάση μελέτης. Πνεύμων 1(2), 1987
- Ε. Μαρίνης, Χ. Κωστόπουλος, Σ. Νικολάου και συν. Αντοχή του *M. tuberculosis* στα πρωτεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, διαχρονική εξέλιξη στον Ελλαδικό χώρο κατά τα έτη 1991- 2000. Πνεύμων, 2002;15(suppl):29- 42.
- Ελληνική ένωση κατά της Φυματίωσης και των νόσων του αναπνευστικού συστήματος: Θέσεις ομοφωνίας για την φυματίωση στην Ελλάδα. Αθήνα, 1990



- Εργαστηριακή Μυκοβακτηριολογία- Γενικό Μέρος. Ε. Βογιατζάκης, Γ. Βρυώνη. Ε. Μαρίνης. Εκδόσεις Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης 'Σωτηρία', 2003.
- Θεοδωρακόπουλος Π. και συν.: Κατανάλωση αντιφυματικών φαρμάκων στην Ελλάδα σε σχέση με τον αριθμό νέων περιπτώσεων φυματίωσης. Ετήσιο Πανελλ. Ιατρ. Συνέδρ. 1988
- Kastli P, Binz M. Die Lebensfähigkeit von mycobacterium tuberculosis in verschiedenen kasesorten. *Milchwissenschaft* 1949; 4: 391- 394
- Μητλιάγκας, Π., Ψύχας, Β. & Λεοντίδης, Σ. 1992. Παραφυματίωση των βοοειδών. Γεωτεχνικά επισημονικά θέματα. Τεύχος 1, σελ: 53- 60
- Μπάζα Α. και συν.: Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της πνευμονικής φυματίωσης στην Ελλάδα. *Material Medica Greca* 7 (3), Ιούνιος 1988
- Παπαευαγγέλου Γ.: Επιδημιολογικοί δείκτες της φυματίωσης Ιατρ. Επιθ. Εν. Δυνάμ. 15:425- 431, 1981
- Πετρίκκος Γ. Αμινογλυκοσίδες. Στο: Σφηκάκης Π, Γιαμαρέλλου Ε και συν. Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή θεραπεία. Λίτσας (εκδ), Αθήνα 1991, 103-123.
- Χαλεβελάκης Γ, Λεγάκης Ν, Περόγαμβρος Τ. Αμινογλυκοσίδες. Στο: Αντιβιοτικά και συνήθεις λοιμώξεις. Χαλεβελάκη Χ (εκδ), Αθήνα 1994, 166-182.
- Χαλεβελάκης Γ, Λεγάκης Ν, Περόγαμβρος Τ. Κινολόνες. Στο: Αντιβιοτικά και συνήθεις λοιμώξεις. Χαλεβελάκη Χ (εκδ), Αθήνα 1994, 255-268.
- Χαλεβελάκης Γ, Λεγάκης Ν, Περόγαμβρος Τ. Μακρολίδες. Στο: Αντιβιοτικά και συνήθεις λοιμώξεις. Χαλεβελάκη Χ (εκδ), Αθήνα 1994, 183-190.
- Χαλεβελάκης Γ, Λεγάκης Ν, Περόγαμβρος Τ. Ριφαμπικίνη. Στο: Αντιβιοτικά και συνήθεις λοιμώξεις. Χαλεβελάκη Χ (εκδ), Αθήνα 1994, 235-238.
- Χαλεβελάκης Γ, Λεγάκης Ν, Περόγαμβρος Τ. Αντιφυματικά φάρμακα. Στο: Αντιβιοτικά και συνήθεις λοιμώξεις. Χαλεβελάκη Χ (εκδ), Αθήνα 1994, 279-298.
- Χαλεβελάκης Γ, Λεγάκης Ν, Περόγαμβρος Τ. Αντιφυματικά φάρμακα. Στο: Αντιβιοτικά και συνήθεις λοιμώξεις. Χαλεβελάκη Χ (εκδ), Αθήνα 1994, 279-298.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

- Στατιστικά Στοιχεία Κρουσμάτων Φυματίωσης στον Ευρωπαϊκό Χώρο.
- Στατιστικά Στοιχεία Κρουσμάτων Φυματίωσης ανά τον Κόσμο.

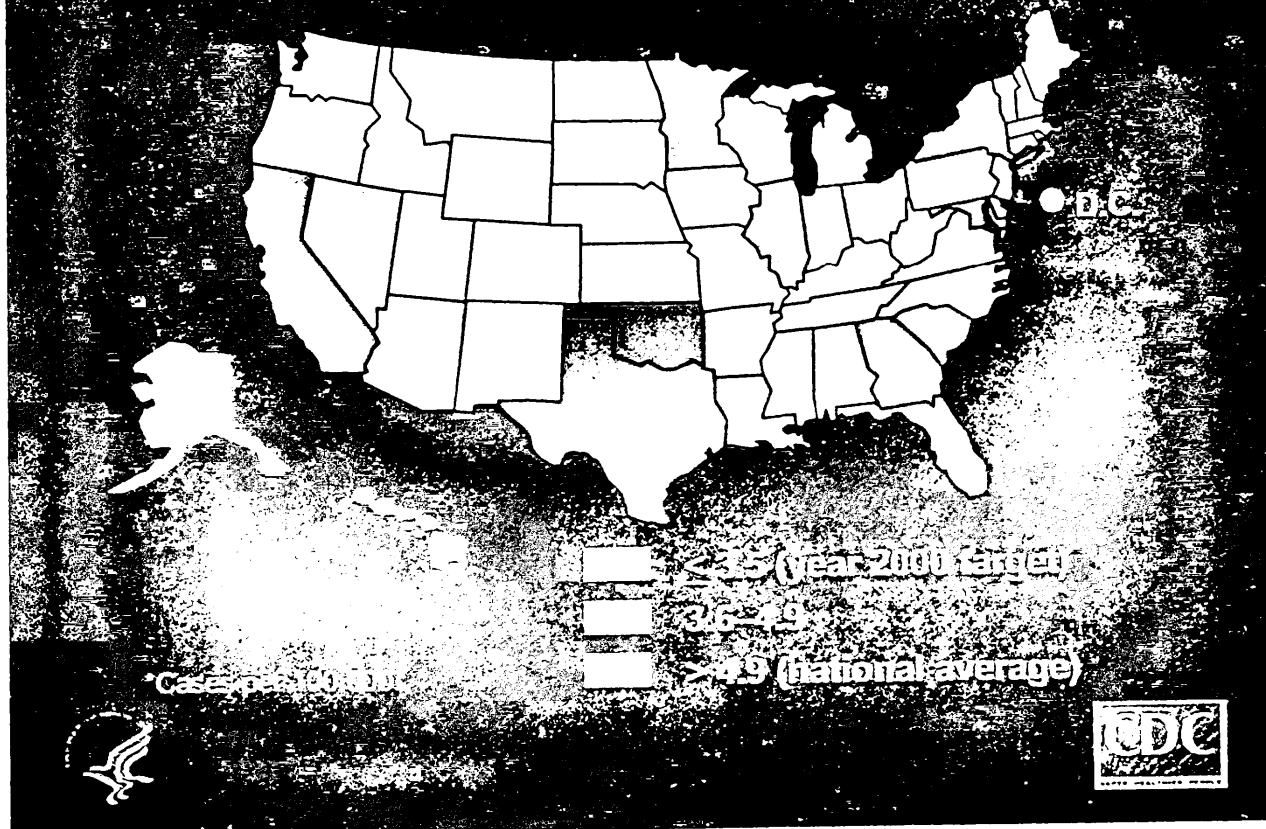


Στους χάρτες που ακολουθούν παρατίθενται τα κρούσματα φυματίωσης των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (Η.Π.Α.), τα στοιχεία προέρχονται από το 'National Center for HIV, STD and TB Prevention'.

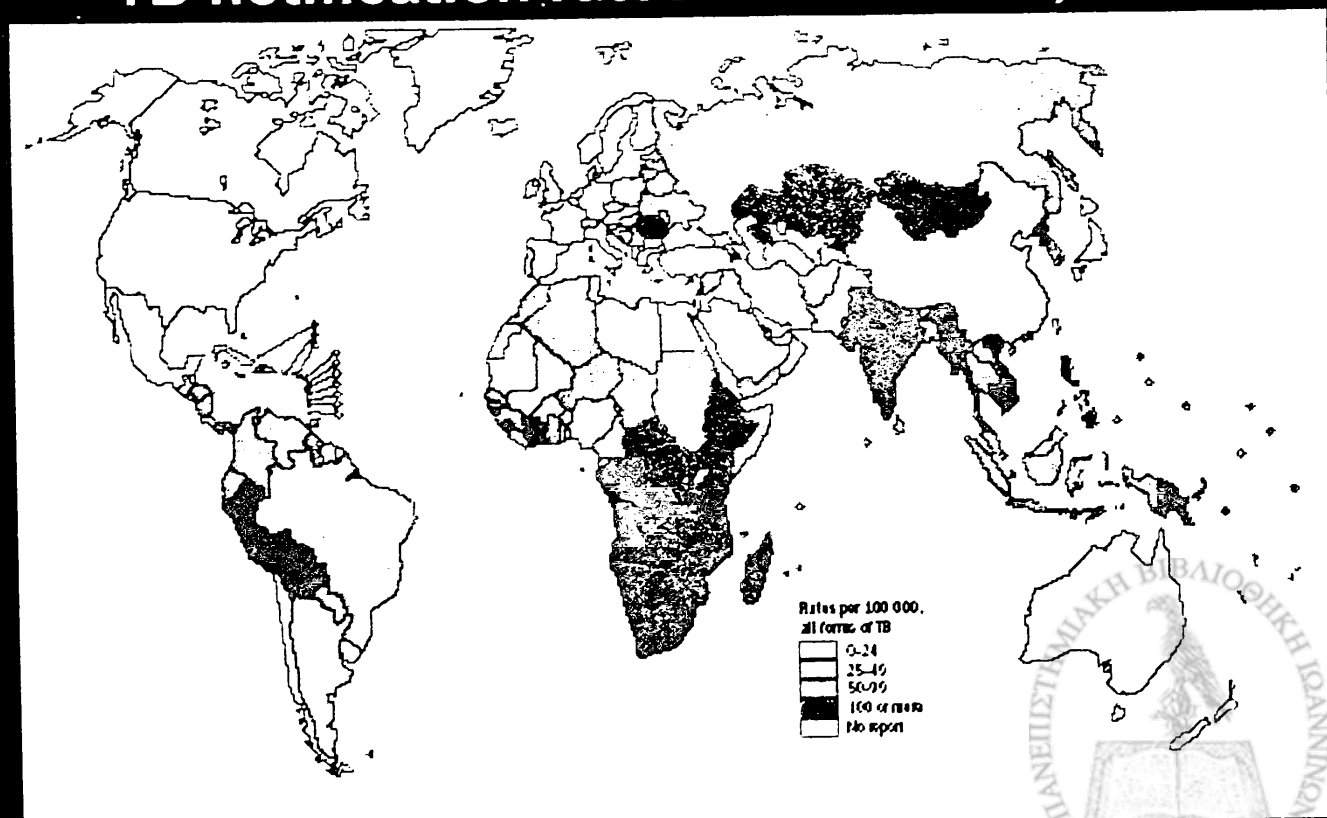
Τα στοιχεία που αφορούν τον Ευρωπαϊκό Χώρο προέρχονται από τα στατιστικά δεδομένα της Ευρωπαϊκής Ένωσης ('European Commission-Surveillance of tuberculosis in Europe').



TB Case Rates,* United States, 2004

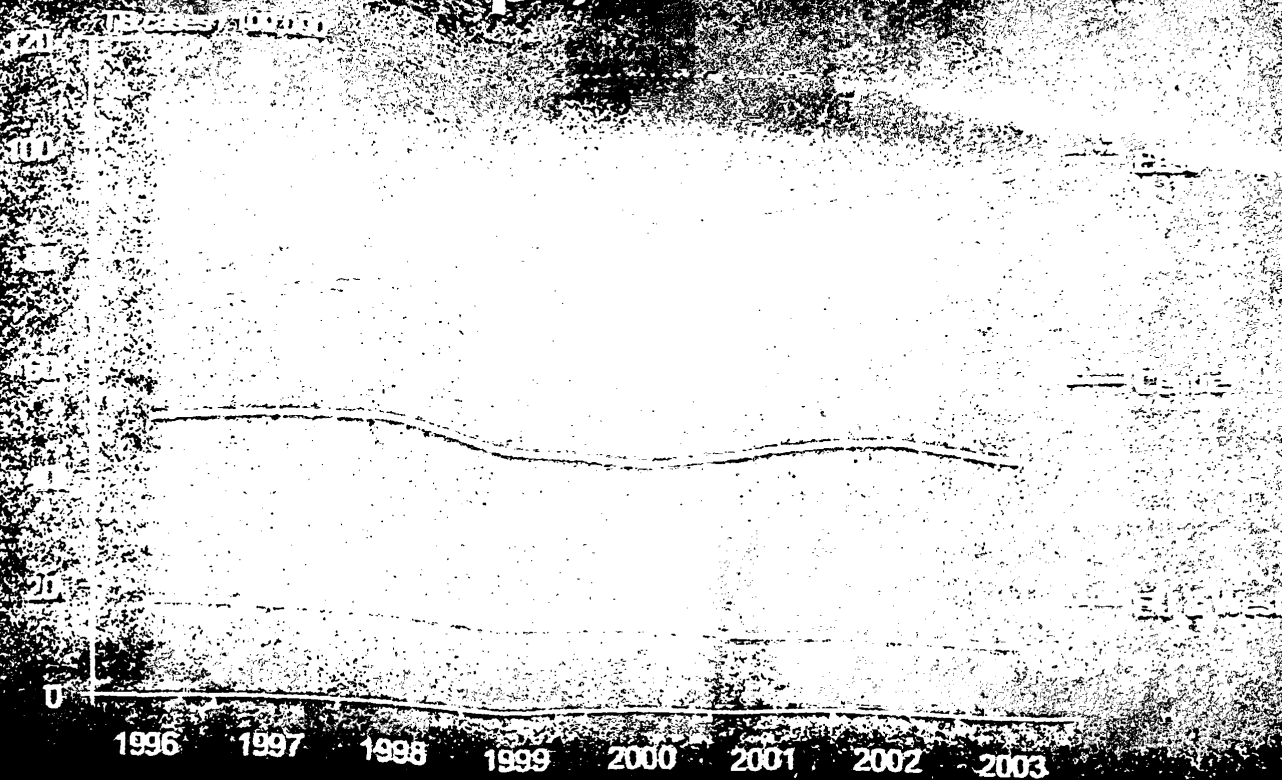


TB notification rates in the world, 2003



Source: WHO

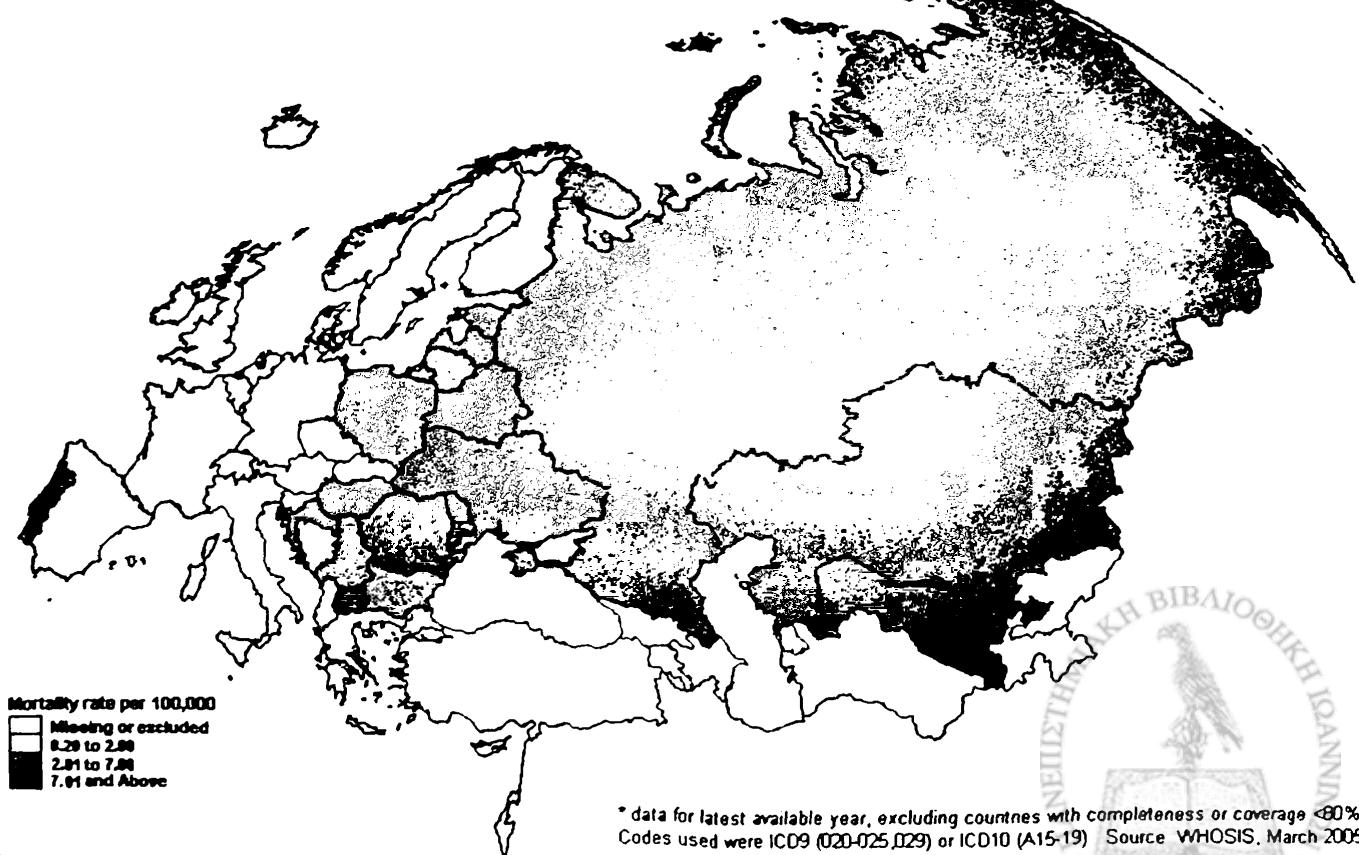
TB notification rates by geographic area, Europe, 1996-2003



* excluding Bosnia & Herzegovina

EuroTB

Total tuberculosis mortality rates, 1998-2003 *



* data for latest available year, excluding countries with completeness or coverage <80%
Codes used were ICD9 (020-025.029) or ICD10 (A15-19) Source: WHOSIS, March 2005

Figure 1. Tuberculosis notification rates per 100 000 population, 2002



Figure 2. Proportion of tuberculosis cases of foreign origin, 2002

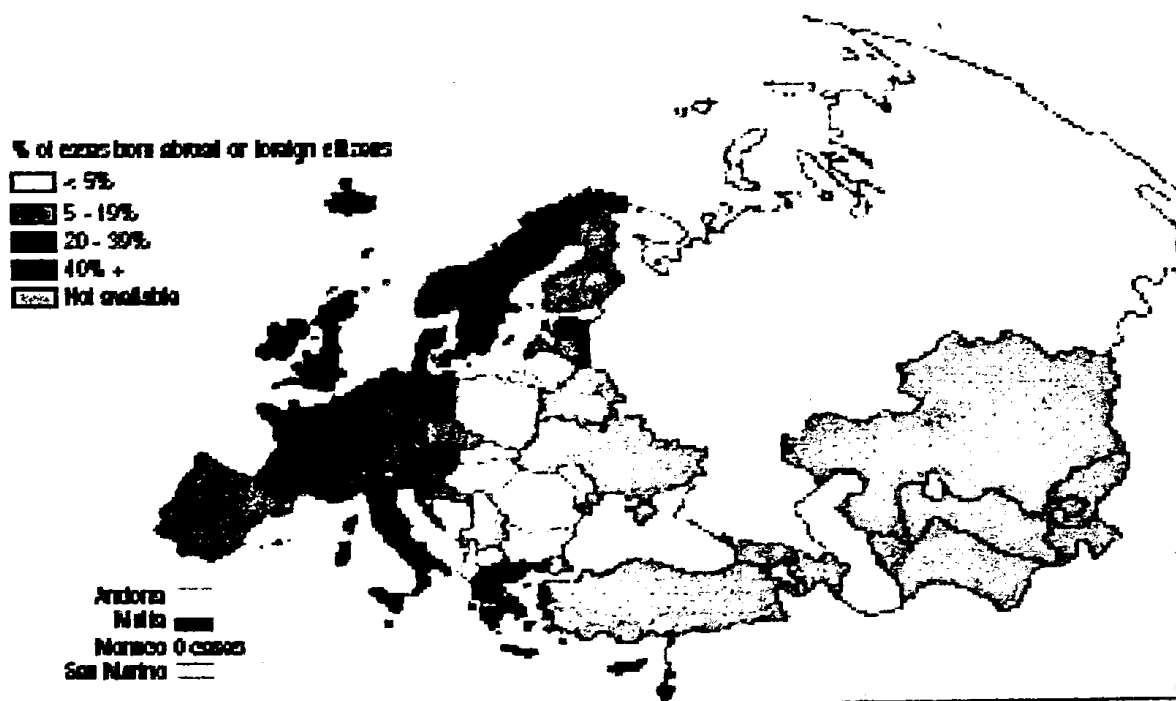
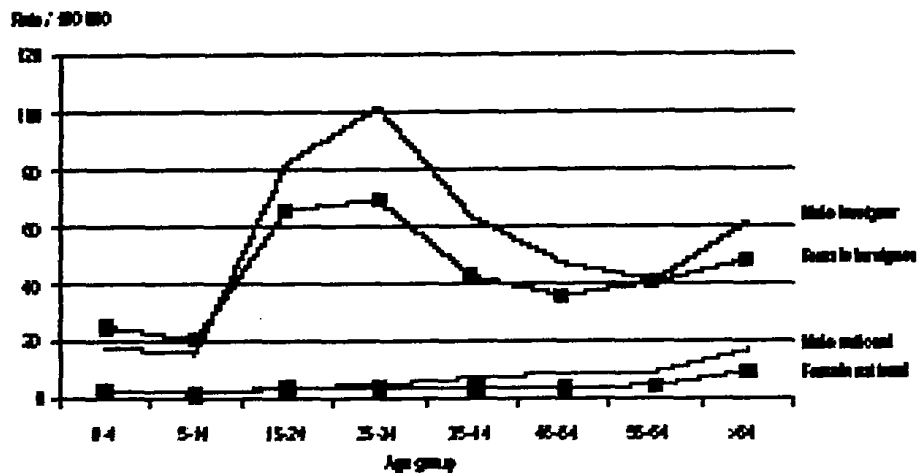


Figure 3. TB notification rates by age group, sex and geographic origin, EU & West*, 2002



* Excludes primary care data for patients from Africa, Belgium, Bulgaria, France, Greece, Hungary, Iceland, Italy, Latvia, Lithuania, Slovakia, Slovenia, Switzerland, Turkey, Cyprus

Figure 4. Tuberculosis notification rates by geographic area, 1995-2002

