

Ewelina Wilińska, Monika Szturmowicz

Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej  
 Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Torbicki

## Mikobakteriozy płuc — obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie

### Lung mycobacteriosis — clinical presentation, diagnostics and treatment

#### Abstract

Nontuberculous mycobacteria (NTM) are a group of bacteria that may cause human disease mycobacteriosis, but do not cause tuberculosis or leprosy. NTM are acquired through environmental exposure to water, aerosols, soil, dust and are transferred to human through inhalation, ingestion, and skin lesions, due to injuries, surgical procedures, or intravenous catheters. People with suppressed immune response, with pre-existing lung damage in the course of various lung diseases are most likely to be affected. There is no evidence of person-to-person spread of these diseases. A variety of manifestations of NTM infection have been described, but the lungs remain the most commonly involved site. Molecular methods allow the quicker differentiation of NTM from TB isolates and help to identify new NTM species. The purpose of this article is to review the common clinical manifestations of NTM lung disease, the conditions associated with NTM lung disease, diagnostic criteria and treatment of the most frequent species of NTM.

**Key words:** nontuberculous mycobacteria, mycobacteriosis, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium kansasii*, antituberculous drugs

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 2: 138–147**

#### Streszczenie

Prątki niegruźlicze to grupa bakterii, które wywołują u ludzi chorobę zwaną mikobakteriozą, w odróżnieniu od prątków powodujących gruźlicę lub trąd. Prątki niegruźlicze występują powszechnie w środowisku, są izolowane z wody, powietrza, gleby. Do zakażenia dochodzi drogą inhalacyjną, pokarmową i przez uszkodzony naskórek. Prątki niegruźlicze charakteryzują się niską patogennością; chorują zwykle osoby z upośledzoną odpornością oraz osoby z uprzednio występującą chorobą płuc. Nie ma dowodów na przenoszenie zakażenia pomiędzy ludźmi. Najczęstszą postacią kliniczną mikobakteriozy jest choroba płuc. Diagnostyka oparta na metodach molekularnych pozwala na szybszą identyfikację gatunków prątków niegruźliczych i odróżnienie ich od prątków gruźliczych. W pracy przedstawiono współczesne poglądy na temat epidemiologii, obrazu klinicznego i radiologicznego oraz sposobu rozpoznawania i metod leczenia płucnych postaci mikobakteriozy.

**Słowa kluczowe:** prątki niegruźlicze, mikobakterioza, *Mycobacterium avium complex*, *Mykobakterium kansasii*, leki przeciwprątkowe

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 2: 138–147**

#### Wstęp

Mikobakteriozy to choroby wywoływane przez prątki niegruźlicze, określane jako NTM (*nontuberculous mycobacteria*), MOTT (*mycobacteria other than tuberculosis*) lub atypowe, w odróżnieniu od prątków powodujących gruź-

licę — *M. tuberculosis complex* — i trąd — *M. leprae*. Prątki niegruźlicze są szeroko rozpowszechnione w środowisku, występują głównie w glebie i zbiornikach wodnych, często są tylko saprofitami, kolonizują drogi oddechowe, przewód pokarmowy i układ moczowo-płciowy człowieka [1–6].

**Adres do korespondencji:** lek. Ewelina Wilińska, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Klinika Chorób Wewnętrznych Klatki Piersiowej, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa, e-mail: ewelina.wilinska@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 20.05.2009 r.  
 Copyright © 2010 Via Medica  
 ISSN 0867–7077

Tabela 1. Wybrane gatunki prątków niegruźliczych uznawane za patogenne lub niepatogenne dla człowieka (wg Słupek i wsp. [3])

Table 1. Pathogenic and non pathogenic species of nontuberculous mycobacteria [3]

Cechy morfologiczne prątków/ <i>Morphologic features of NTM</i>	Gatunek prątków/ <i>Species of NTM</i>	
	Patogenne/ <i>Pathogenic</i>	Niepatogenne/ <i>Non pathogenic</i>
Prątki wolno rosnące:		
1 grupa — fotochromogenne	<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. simiae</i> <i>M. asiaticum</i> <i>M. genavense</i>	
2 grupa — skotochromogenne	<i>M. xenopi</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. cookii</i>	<i>M. goodii</i>
3 grupa — niechromogenne	<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. ulcerans</i> <i>M. triviale</i> <i>M. gastri</i> <i>M. nonchromogenicum*</i>	<i>M. terre complex</i>
Prątki szybko rosnące:		
4 grupa	<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. para fortuitum complex</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. phlei</i> <i>M. flavescens</i>	<i>M. vaccae</i>

\*Opisano zakażenie skóry

## Klasyfikacja

Prątki niegruźlicze zostały podzielone przez Runyona [7] na 4 grupy, w zależności od zdolności do wytwarzania barwnika i szybkości wzrostu. Są to prątki fotochromogenne, czyli wytwarzające barwnik tylko w świetle (np. *M. kansasii*), skotochromogenne — wytwarzające barwnik w świetle i w ciemności (np. *M. xenopi*), niewytwarzające barwnika — niefotochromogenne (np. *M. avium* i *M. intracellulare*, określane łącznie jako *M. avium complex* — MAC) i szybko rosnące (np. *M. fortuitum*). Uproszczony podział, obejmujący głównie czas wzrostu, dzieli prątki na: wolno rosnące, które pojawiają się w hodowlach po upływie 2–8 tygodni, oraz prątki szybko rosnące (RGM, *rapid growing mycobacteria*), których wzrost obserwuje się już po upływie 3–5 dni. Do grupy RGM należą między innymi: *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae*.

Inny podział klasyfikuje prątki niegruźlicze do grupy potencjalnie patogennych, jak: MAC, *M. ka-*

*nsasii*, *M. ulcerans*, *M. xenopi*, *M. fortuitum* oraz do grupy potencjalnie niepatogennych, jak: *M. goodii*, *M. terrae*, *M. gastrii*, *M. vaccae* [8]. W tabeli 1 przedstawiono najczęściej wykrywane gatunki prątków niegruźliczych, z uwzględnieniem szybkości wzrostu, wytwarzania barwnika i patogenności [3].

Do tej pory opisano ponad 125 gatunków prątków niegruźliczych i stale obserwuje się wzrost liczby nowo zidentyfikowanych gatunków, co wiąże się z rozwojem metod identyfikacji prątków i technik biologii molekularnej [1, 4].

## Epidemiologia

Prątki niegruźlicze wywołują bezobjawowe zakażenia lub klinicznie jawne zachorowania — mikobakteriozy.

Częstość bezobjawowych zakażeń u ludzi może być określona w sposób pośredni i tylko w rejonach o niskiej częstości zakażenia prątkami gruźlicy, na

podstawie testów skórnych z tuberkuliną [9]. Nie ma dowodów, aby bezobjawowe zakażenie przechodziło w postać utajoną [1].

Mikobakterioza najczęściej występuje jako choroba płuc, znacznie rzadziej obejmuje inne narządy, powodując zapalenie węzłów chłonnych, skóry i tkanek miękkich oraz chorobę rozsianą u osób z zaburzeniami odporności [1, 2].

Dane dotyczące częstości występowania mikobakterioz są skąpe, co wynika przede wszystkim z braku narodowych rejestrów, takich, jakie są prowadzone w przypadku gruźlicy [10]. Zapadalność na mikobakteriozy określana szacunkowo na podstawie częstości izolowania prątków niegruźliczych wynosi około 1–1,8 zachorowań na 100 000 osób [1].

W Polsce pierwsze badania na dużej populacji chorych dotyczące częstości mikobakterioz zostały przeprowadzone w latach 1971–1974 przez Janowca i wsp. [11]. Żbikowski [12], badając ponad 700 tysięcy chorych zarejestrowanych w poradniach przeciwgruźliczych trzech regionów Polski (województwo katowickie, warszawskie i m. stołeczne Łódź), określił szacunkowo częstość izolacji prątków niegruźliczych w przeliczeniu na 100 000 osób na 1,4 (w 1970 r.) i 4,3 (w 1974 r.).

Wyniki wielu innych badań sugerują wzrastającą liczbę zachorowań na mikobakteriozy na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat [13–16]. Większą liczbę zachorowań można częściowo tłumaczyć udziałem zakażeń prątkami niegruźliczymi w rosnących populacjach pacjentów należących do grup ryzyka, między innymi: chorych na AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), mukowiscydozę, leczonych immunosupresyjnie i preparatami biologicznymi skierowanymi przeciwko czynnikowi martwicy guzów (*TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha*) [6, 17, 18] oraz osób po transplantacji narządów [2, 10, 19].

Udział poszczególnych gatunków prątków w wywoływaniu mikobakteriozy u ludzi różni się w poszczególnych częściach świata. W większej części opublikowanych badań najczęstszym prątkiem niegruźliczym, powodującym chorobę płuc, jest MAC [4, 5]. W dalszej kolejności częstość patogennych prątków niegruźliczych zależy od rejonu geograficznego: w Stanach Zjednoczonych są to *M. kansasii* i *M. abscessus*, w Kanadzie, Wielkiej Brytanii i niektórych częściach Europy — *M. xenopi*, w północnej Europie i Skandynawii — *M. malmoense* [1, 4, 5, 13, 19]. W populacji polskiej, według Słuppek i wsp. [20], najczęstszymi patogenami były: *M. kansasii*, MAC i *M. xenopi*.

## Patogeneza

Mimo postępu w diagnostyce mikobakterioz wiedza dotycząca patogeny tych chorób jest ciągle niekompletna. Nie ma dowodów na przeniesienie zakażenia ze zwierząt na ludzi ani pomiędzy ludźmi [1–4, 10]. Zachorowania u ludzi są najprawdopodobniej spowodowane kontaktem z prątkami znajdującymi się w środowisku. W obronie przed infekcją istotne znaczenie ma nieuszkodzony naskórek, kwaśna treść żołądka oraz sprawny mechanizm oczyszczania dróg oddechowych.

Wiadomo, że w wywoływaniu choroby odgrywają rolę zarówno czynniki bakteryjne, jak i predyspozycje gospodarza [10].

Pierwszym ogniwem odpowiedzi immunologicznej na zakażenie NTM jest ich fagocytoza przez makrofagi. Pobudzone makrofagi produkują cytokiny, między innymi IL-12 (*interleukin 12*) i *TNF- $\alpha$* . Interleukina 12, łącząc się z receptorem na powierzchni aktywowanych limfocytów T, stymuluje produkcję interferonu gamma (*IFN- $\gamma$ , interferon gamma*) i dalsze wydzielanie *TNF- $\alpha$* . Pod wpływem *IFN- $\gamma$*  dochodzi do zwiększenia ekspresji antygenów zgodności tkankowej na powierzchni makrofagów oraz do aktywacji enzymów lizosomalnych i zabijania prątków; *TNF- $\alpha$*  jest cytokiną o kluczowym znaczeniu dla powstawania ziarniaków zapalnych [21]. Patomechanizm rozwoju mikobakterioz wyjaśnia zwiększoną podatność na zachorowanie u osób z niedoborem limfocytów T CD4+, na przykład chorych na AIDS oraz z uwarunkowanymi genetycznie zaburzeniami w obrębie receptorów *IFN- $\gamma$* , a także leczonych preparatami biologicznymi skierowanymi przeciwko *TNF- $\alpha$*  [10].

## Czynniki ryzyka

Czynnikiem ryzyka zachorowania na mikobakteriozy są stany, w których dochodzi do uogólnionych zaburzeń odporności (choroby nowotworowe, zakażenie HIV, leczenie immunosupresyjne i antagonistami *TNF- $\alpha$* , alkoholizm) [1, 21].

Do rzadkich przyczyn rozwoju mikobakteriozy, występującej niekiedy u wielu członków rodziny, są zaburzenia genetyczne dotyczące receptora dla *IFN- $\gamma$*  i IL-12 [4, 6, 21].

Kolejną grupę czynników ryzyka mikobakteriozy stanowią deformacje klatki piersiowej: kifoskolioza i klatka piersiowa lejkowata ze współistniejącym wypadaniem płata zastawki mitralnej [22, 23]. Ten ostatni typ zaburzeń dotyczy często kobiet w wieku pomenopauzalnym.

Inna grupa czynników ryzyka ma związek z lokalnymi zaburzeniami odporności, które występują u chorych z przebytą lub aktualnie to-

czącą się chorobą płuc. Należą do nich: przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), mukowiscydoza, przebyta gruźlica płuc, torbielowatość płuc, pylica krzemowa, alergiczna aspergilloza oskrzelowo-płucna i proteinoza pęcherzykowa płuc [1–4].

Ważną grupą czynników ryzyka mikobakteriozy płuc są stany sprzyjające aspiracji treści żołądkowej (reflaks żołądkowo-przełykowy, achalazja przełyku) [24].

Dużą grupę stanowią czynniki związane z opieką medyczną (dializy, zabiegi kardiochirurgiczne i chirurgii plastycznej, długotrwałe utrzymanie cewniki do wkłuc centralnych) [1, 25].

### Objawy kliniczne mikobakteriozy płuc

Objawy kliniczne mikobakteriozy płuc są niecharakterystyczne, często wynikają z chorób współistniejących, towarzyszących zakażeniom prątkami niegruźliczymi. Większość pacjentów ma przewlekły lub nawracający kaszel, często z wykrztuszaniem wydzieliny. Ponadto mogą wystąpić: osłabienie, zmęczenie, stany podgorączkowe, duszność, krwioplucie, ból w klatce piersiowej, chudnięcie [1–3, 19, 20].

### Objawy radiologiczne mikobakteriozy płuc

Mikobakterioza płuc ma kilka postaci radiologicznych. Najczęściej występuje pod postacią zmian włóknisto-jamistych (podobnie do gruźlicy) albo zmian guzkowych z rozstrzeniami oskrzeli [1, 2]. Mogą też pojawiać się dobrze wysyczone nacieki zapalne lub pojedyncze guzki w płucach [26].

Postać z wytworzeniem jam najczęściej zajmuje płaty górne (podobnie jak w gruźlicy). Najczęściej jest wykrywana w przeglądowym badaniu radiologicznym klatki piersiowej. Dominują w tej grupie mężczyźni, palący papierosy, nadużywający alkoholu, ze zdiagnozowaną wcześniej chorobą płuc, na przykład przebyłą gruźlicą, POChP [2, 10]. Ta postać choroby może być wywołana zakażeniem: MAC, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. malmoense* i RGM [10]. Odróżnienie tej postaci mikobakteriozy od gruźlicy na podstawie zmian radiologicznych jest trudne. W chorobie wywołanej przez prątki niegruźlicze jamy są bardziej cienkościennie, a obszar zacienienia wokół nich jest mniejszy niż w gruźlicy. W mikobakteriozie rzadziej niż w gruźlicy płuc stwierdza się zmiany odoskrzelowe i wysięk opłucnowy [1].

Postać z wytworzeniem guzków i rozstrzeni oskrzeli najczęściej zajmuje płaty środkowe i dolne. Do jej wykrycia niezbędne jest wykonanie to-

mografii komputerowej płuc o wysokiej rozdzielczości (TKWR). W badaniu TKWR są opisywane mnogie, małe (< 5 mm) guzki, zlokalizowane centralnie w zrazikach na obwodzie płuc, oraz rozstrzenie oskrzeli. Ta postać mikobakteriozy często jest stwierdzana u starszych, szczupłych, niepalących kobiet, bez poprzedzającej choroby płuc. Patogeny odpowiedzialne za tę postać choroby to: MAC, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. chelonae* [2]. Postać wywołana przez MAC, występująca u niepalących kobiet po menopauzie, zajmująca płat środkowy i języczek, jest określana przez część autorów jako choroba Lady Windermere [27].

Mikobakterioza płuc, wywołana przez prątki szybko rosnące, często zajmuje kilka płatów, zmiany są wielogniskowe, mogą mieć charakter guzkowy lub śródmiąższowo-pęcherzykowy. Znacznie rzadziej (w ok. 15% przypadków) rozwijają się zmiany jamiste. Ta postać mikobakteriozy dotyczy często osób z zaburzeniami predysponującymi do aspiracji treści żołądkowej [3, 26].

### Diagnostyka mikobakteriozy płuc

Przy pobieraniu materiałów do badania w kierunku mikobakteriozy istotne jest unikanie kontaktu z wodą wodociągową, w której mogą być obecne prątki niegruźlicze.

Diagnostyka zakażeń prątkami niegruźliczymi obejmuje ocenę bakterioskopową, hodowlę na selektywnych dla prątków podłożach płynnych (Bactec 460TB, MGIT) i stałych (Middlebrooka i Lowensteina-Jensena) oraz identyfikację gatunków [1].

Do wykrywania prątków w badaniu bakterioskopowym stosuje się barwienia fluorochromowe oraz barwienia metodą Ziehl-Neelsena. W hodowlach są wstępnie oceniane szybkość wzrostu i zabarwienie kolonii. Za obecnością prątków niegruźliczych przemawia szybki wzrost kolonii (< 7 dni świadczy o obecności RGM) albo obecność barwnych kolonii o gładkiej powierzchni.

Do identyfikacji gatunków prątków niegruźliczych służą analiza chromatograficzna kwasów mykologicznych techniką wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC, *high performance liquid chromatography*) [28] oraz metody molekularne PCR. Obejmują one technikę hybrydyzacji, amplifikację, sekwencjonowanie DNA oraz analizę długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP, *restriction fragments length polymorphism*) [29].

W wielu laboratoriach stosuje się testy komercyjne — sondy DNA, które służą do szybkiej identyfikacji prątków: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. gordonae*, w krótkim (kilka godzin) czasie, z czułością powyżej 90% [30].



## Zasady rozpoznawania mikobakteriozy płuc

Rozpoznanie mikobakteriozy opiera się na objawach subiektywnych, badaniu radiologicznym i badaniu bakteriologicznym. W rozpoznawaniu mikobakteriozy są stosowane wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Płuc (ATS, *American Thoracic Society*) opracowane w 2007 roku.

Mikobakteriozę płuc można rozpoznać u chorego spełniającego kryteria kliniczne i mikrobiologiczne.

Kryteria kliniczne (konieczne spełnienie obu) obejmują:

1. objawy choroby układu oddechowego i zmiany guzkowe lub jamiste w badaniu radiologicznym klatki piersiowej albo wieloogniskowe rozstrzenie oskrzeli z wieloma drobnymi guzkami stwierdzanymi w badaniu TKWR;
2. wykluczenie innych chorób.

Kryteria mikrobiologiczne obejmują:

1. dodatnie wyniki posiewów płwociny, przynajmniej z dwóch oddzielnie pobranych próbek, lub
2. dodatni wynik przynajmniej jednej hodowli popłuczyn oskrzelowych lub płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego lub
3. dodatni wynik badania histologicznego (ziarniniaki i nacieki typowe dla zakażeń wywołanych przez prątki lub stwierdzenie obecności prątków kwasoopornych) i jednocześnie dodatni wynik hodowli z przezoskrzelowej lub w inny sposób wykonanej biopsji płuc lub
4. dodatni wynik badania histologicznego preparatu z biopsji płuc i dodatni wynik hodowli jednej lub więcej niż jednej próbki płwociny lub popłuczyn oskrzelowych.

Kryteria rozpoznania są tak rygorystyczne, gdyż często zdarza się wyhodowanie prątków, które nie są przyczyną choroby, a zostały wyhodowane przypadkowo, jako wynik zanieczyszczenia pochodzącego ze środowiska. Opisywano pseudoepidemie spowodowane przez fałszywe rozpoznanie mikobakterioz. Pseudoepidemie szpitalne często miały związek z zabiegami bronchoskopii. Źródłem prątków były skażone bronchofibroskopy, myte wodą pobieraną z sieci wodociągowej, i zanieczyszczone preparaty do znieczulenia miejscowego [25].

Chorzy z podejrzeniem choroby płuc, wywołanej przez prątki niegruźlicze, którzy nie spełniają kryteriów diagnostycznych, powinni być obserwowani do czasu ostatecznego potwierdzenia lub wykluczenia mikobakteriozy. Rozpoznanie mikobakteriozy nie oznacza konieczności wdrożenia leczenia. Rozpoczynając leczenie, należy uwzględnić potencjalne ryzyko i korzyści, jakie mogą odnieść poszczególni chorzy.

## Obraz kliniczny mikobakteriozy w wybranych grupach zwiększonego ryzyka

### Zakażenia prątkami niegruźliczymi związane z opieką medyczną

W wielu publikacjach opisywano problem epidemii wywołanych przez prątki niegruźlicze związanych z opieką medyczną [25]. Najczęstszymi źródłami zakażenia były ujęcia wody bieżącej, lód przygotowywany z wody wodociągowej, roztwory z wodą destylowaną, na przykład jodyna. Opisywano zakażenia szpitalne po zabiegach chirurgii plastycznej, po dializach, w przypadku długotrwale utrzymywanych cewników wkłuc centralnych, po wstrzyknięciach w gabinetach medycyny alternatywnej, po zabiegach kardiochirurgicznych i wielu innych operacjach chirurgicznych [25, 31]. Epidemie w placówkach opieki medycznej najczęściej były wywołane przez RGM odporne na działanie powszechnie stosowanych środków dezynfekcyjnych (np. związków chloru, rtęci, roztworów formaldehydu), między innymi *M. fortuitum* i *M. abscessus*.

Amerykańskie Towarzystwo Chorób Płuc sformułowało ogólne zalecenia dotyczące zapobiegania zakażeniom prątkami niegruźliczymi związanymi z opieką medyczną [1]. Należy unikać kontaktu cewników dożylnych i bronchofibroskopów z wodą bieżącą, stosowania lodu z wody wodociągowej na salach operacyjnych, przemywania ran wodą bieżącą, używania chlorku benzalkonium do przemywania skóry przed wstrzyknięciami miejscowymi. Przed wykrztuszeniem płwociny nie wolno pić wody z sieci wodociągowej. Konieczne jest rygorystyczne przestrzeganie zasad sterylizacji sprzętu. Opublikowanie dokładnych zaleceń jest obecnie trudne, w związku z niepełną wiedzą na temat środowiskowych źródeł prątków niegruźliczych.

### Zakażenia prątkami niegruźliczymi w mukowiscydozie

Według danych pochodzących z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych i w Europie prątki niegruźlicze są izolowane z układu oddechowego chorych z mukowiscydozą częściej niż w ogólnej populacji [32], szacunkowo u 4–20% pacjentów [32, 33]. W tej grupie chorych częstość infekcji prątkami niegruźliczymi rośnie z wiekiem [32, 33]. W dużym badaniu, przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych u chorych na mukowiscydozę powyżej 10. roku życia, u 13% chorych wykryto prątki niegruźlicze przynajmniej w jednej próbce płwociny, u 72% z nich stwierdzono wzrost MAC, u 16% — *M. abscessus* [32].

U pacjentów, u których stwierdzano prątki niegruźlicze, relatywnie częściej obserwowano współwystępowanie zakażenia *S. aureus*, rzadziej *P. aeruginosa*. Obecność prątków niegruźliczych w płwocinie chorych z mukowiscydozą przyczyniała się do jej szybszej progresji. W związku z powyższym u chorych na mukowiscydozę zaleca się wykonywanie posiewu w kierunku mikobakteriozy przynajmniej raz w roku oraz w okresie zaostrzeń, jeśli nie obserwuje się poprawy po stosowanym leczeniu. Zasady diagnostyki i leczenia nie różnią się od tych, które są stosowane u chorych bez mukowiscydozy. Przed planowanym leczeniem zaostrzenia infekcyjnego za pomocą antybiotyku makrolidowego należy wykonać posiewy w kierunku prątków niegruźliczych i okresowo je powtarzać, z uwagi na potencjalne ryzyko rozwoju lekooporności. U pacjentów, u których wielokrotnie izolowano prątki niegruźlicze, nie zaleca się stosowania makrolidów w monoterapii [1].

### Zakażenia prątkami niegruźliczymi u chorych na AIDS

Zakażenie wirusem HIV zwiększa ryzyko rozwoju mikobakteriozy, głównie postaci rozsianej [34, 35]. Szczególnie narażeni są chorzy z liczbą limfocytów CD4+ mniejszą niż 50 komórek/ $\mu$ l, przy czym ryzyko zachorowania rośnie w miarę zmniejszania się liczby limfocytów T. Najczęstszą przyczyną choroby rozsianej u pacjentów zakażonych wirusem HIV jest MAC [34]. Klasyczne objawy kliniczne w tej grupie chorych to: gorączka, poty nocne, utrata masy ciała, mogą wystąpić biegunka i ból brzucha [34]. Przedmiotowo stwierdza się limfadenopatię i hepatosplenomegalię. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się ciężką niedokrwistość z hematokrytem poniżej 25%, zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej. Wśród pacjentów z chorobą rozszaną rzadko obserwuje się objawy mikobakteriozy płuc [35]. Pomimo to u pacjentów z AIDS stosunkowo często izoluje się MAC z układu oddechowego. Stwierdzenie prątków MAC w płwocinie chorych na AIDS powinno być sygnałem do wykluczenia choroby rozsianej i zastosowania profilaktycznej antybiotykoterapii, którą zaleca się również u chorych z liczbą limfocytów CD4+ niższą niż 50 komórek/ $\mu$ l. Stosuje się azytromycynę w dawce 1200 mg (raz w tygodniu, doustnie) lub klarytromycynę w dawce 2  $\times$  500 mg/dobę [1].

Drugim pod względem częstości czynnikiem etiologicznym mikobakteriozy u pacjentów z HIV jest *M. kansasii* [36]. Czynnikiem ryzyka rozwoju tej mikobakteriozy jest liczba limfocytów CD4+ poniżej 200/ $\mu$ l. Izolacja *M. kansasii* z układu od-

dechowego z dużym prawdopodobieństwem wskazuje na infekcję wymagającą leczenia [36]. Koinfekcja wirusem HIV i *M. kansasii* u pacjentów z niską liczbą limfocytów CD4+ jest związana ze złym rokowaniem. Chorzy z infekcją *M. kansasii*, w przeciwieństwie do pacjentów z MAC, najczęściej mają objawy choroby płuc, bez cech choroby rozsianej [37].

Aktualnie ciężkie zakażenia prątkami niegruźliczymi (głównie MAC) u chorych na AIDS występują rzadziej, w związku z zastosowaniem leczenia antyretrowirusowego (HAART, *highly active antiretroviral therapy*), które zapobiega dramatycznym obniżeniom liczby limfocytów T CD4+ [34].

### Zakażenia prątkami niegruźliczymi u chorych leczonych preparatami anti-TNF- $\alpha$

Istotnym problemem klinicznym jest zwiększone ryzyko wystąpienia mikobakteriozy u chorych leczonych antagonistami TNF- $\alpha$ , jak infliksimab i adalimumab, oraz białkami fuzyjnymi, zawierającymi część zewnętrzną komórkową receptora TNF- $\alpha$  — etanerceptem. Wskazaniem do stosowania tych leków są najczęściej schorzenia reumatologiczne oraz choroby zapalne jelit [21]. Według danych FDA szacunkowa zapadalność na mikobakteriozy wynosi w tej grupie około 10/100 tysięcy chorych, jest więc co najmniej pięciokrotnie większa niż w populacji ogólnej [21]. Mikobakteriozę płuc obserwowano dwukrotnie częściej w przypadkach leczonych infliksimabem w porównaniu z etanerceptem [21]. Jednakże w ostatnich latach opisano zgony w przebiegu mikobakteriozy (MAC, *M. xenopi* i *M. abscessus*) u chorych leczonych etanerceptem [17, 38].

Chorzy z aktywną postacią mikobakteriozy mogą być leczeni antagonistami TNF- $\alpha$  tylko w przypadku równoczesnego leczenia mikobakteriozy [1].

### Choroba przypominająca alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych

Chorobą wywołaną przez prątki niegruźlicze jest zespół objawów przypominający alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (*hypersensitivity-like disease*) [39]. Jedną z postaci tej choroby (*hot tub lung*) rozwija się u osób wdychających, podczas kąpieli w wannie z hydromasażem, aerozole ciepłej wody zawierającej prątki atypowe [39]. Objawy wynikają z wtórnej reakcji zapalnej dającej obraz alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych (AZPP). Głównym czynnikiem etiologicznym jest MAC, choć inne prątki też mogą być przyczyną choroby. Podobny zespół może się rozwinąć wskutek ekspozycji na aerozole powstające

Tabela 2. Dawkowanie leków najczęściej stosowanych w zakażeniach NTM<sup>a</sup> [1, 10]

Table 2. Dosing of commonly use drugs for NTM

Makrolidy	Klarytromycyna: 500 <sup>b</sup> –1000 mg/d.; 1000 mg 3 razy w tygodniu Azytromycyna: 250 <sup>c</sup> –300 mg/d.; 500–600 mg 3 razy w tygodniu
Etambutol	15 mg/kg/d.; 25 mg/kg 3 razy w tygodniu
Ryfampicyny	Ryfampicyna <sup>d</sup> (10 mg/kg): 450 <sup>e</sup> –600 mg/d. <sup>f</sup> ; 600 mg 3 razy w tygodniu Ryfabutyna: 150 <sup>e</sup> –300 mg/d.; 300 mg 3 razy w tygodniu
Izoniazyd	300 mg/d. <sup>g</sup>
Aminoglikozydy <i>i.v.</i> <sup>h</sup>	Streptomycyna: 25 mg/kg 3 razy w tygodniu; 8–10 mg/kg 2–3 razy w tygodniu Amikacyna: 25 mg/kg 3 razy w tygodniu; 8–10 mg/kg 2–3 razy w tygodniu

<sup>a</sup>Zalecane jest podawanie leków raz na dobę, w przypadku złej tolerancji — podzielenie dawki dobowej; <sup>b</sup>mniejsza dawka klarytromycyny przy masie < 50 kg lub > 70. roku życia; <sup>c</sup>preferowana dawka azytromycyny 250 mg; <sup>d</sup>ryfampicyna jest lepiej tolerowana niż ryfabutyna, indukuje rybosomalne enzymy wątrobowe; <sup>e</sup>mniejsza dawka przy masie < 50 kg; <sup>f</sup>600 mg — dawka maksymalna; <sup>g</sup>w leczeniu opornych na ryfampicynę szczepów *M. kansasii* stosuje się schematy zawierające duże dawki izoniazydu (900 mg); <sup>h</sup>mniejsza dawka dla osób w podeszłym wieku lub przy długoterminowej terapii (≥ 6 mies.). Niektórzy eksperci zalecają dawkę maksymalną 500 mg > 50. roku życia

w przemyśle metalowym, z tym że głównym patogenem jest w tych przypadkach *M. immunogenum* z grupy RGM.

Choroba ma najczęściej początek podostry, z gorączką, dusznością, kaszlem. Dotychczas nie opisano postaci przewlekłej. Radiologicznie choroba przebiega pod postacią zmian rozsianych z guzkami w obrębie całych pól płucnych, obszarów młeczonej szyby i perfuzji mozaikowej [40]. W leczeniu najważniejsze jest zaprzestanie ekspozycji na antygeny prątków. U części chorych uzyskuje się poprawę po zastosowaniu terapii steroidami, lekami przeciwprątkowymi lub podaniu ich łącznie.

## Leczenie

Leczenie mikobakteriozy płuc nie jest łatwe w związku z naturalną opornością prątków atypowych na wiele leków przeciwegruźliczych i częstym brakiem korelacji pomiędzy wynikami testów lekowności *in vitro* a odpowiedzią kliniczną [1, 41]. *American College of Clinical Pharmacology* (ACCP) [10] proponuje wykonywanie testów wrażliwości na klarytromycynę w zakażeniach: *M. avium*, *M. malmoense* i *M. xenopi* oraz RGM: *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*; na ryfampicynę w zakażeniach: *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. szulgai* i na etambutol — *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. szulgai*.

Rodzaj terapii zależy od gatunku prątka, który wywołał chorobę, postaci radiologicznej, ciężkości choroby i stanu ogólnego pacjenta. Niektóre gatunki prątków łatwiej poddają się antybiotykoterapii (*M. kansasii*, *M. szulgai*), inne są trudne w leczeniu (MAC, *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. simiae*).

U większości chorych stosuje się terapię wielolekową. W zakażeniach wywołanych MAC podstawą schematu leczenia są makrolidy [1, 10] i etambutol w skojarzeniu z ryfampicyną i ewentualnie aminoglikozydem. Wyniki leczenia znacznie

poprawiły się po wprowadzeniu nowych makrolidów: klarytromycyny i azytromycyny [42, 43].

Zgodnie z wytycznymi ATS (tab. 2) u pacjentów ze zmianami jamistymi, leczonych w przeszłości z powodu mikobakteriozy oraz w ciężkiej postaci choroby ze zmianami guzkowymi lub rozstrzeniami oskrzeli jest wskazane codzienne leczenie: klarytromycyną (500–1000 mg/d.) lub azytromycyną (250 mg/d.), etambutolem (15 mg/kg/d.), ryfampicyną 450–600 mg/d. lub ryfabutyną (150–300 mg/d.). Dawka klarytromycyny powinna być zredukowana do 500 mg/d. u chorych powyżej 70. roku życia lub z masą ciała poniżej 50 kg. Stosowanie ryfabutyny, jako leku wykazującego mniejszą interakcję z lekami antyretrowirusowymi, jest preferowane u chorych z rozsianą postacią MAC, szczególnie w grupie młodszych chorych zakażonych wirusem HIV. W pierwszych 2–3 miesiącach leczenia należy rozważyć — w grupie chorych ze zmianami jamistymi oraz z ciężką postacią choroby — pozajelitowe podanie aminoglikozydu (amikacyny lub streptomycyny) [1].

U większości chorych ze zmianami guzkowymi lub rozstrzeniami oskrzeli są zalecane: klarytromycyna (1000 mg) lub azytromycyna (500 mg), etambutol (25 mg/kg), ryfampicyna (600 mg), podawane 3 razy w tygodniu.

Leczenie należy kontynuować przez 12 miesięcy od momentu odprątkowania. W tym czasie jest wskazana comiesięczna kontrola posiewu płwociny i badanie bakterioskopowe. Kliniczną poprawę powinno się uzyskać po 3–6 miesiącach leczenia, natomiast posiewy płwociny powinny być jałowe po 12 miesiącach leczenia. Według danych z piśmiennictwa odsetek chorych z konwersją płwociny wynosi 60–100%, a długotrwałe wyleczenie uzyskiwano u 50–82% chorych [10].

W przypadku zmian jamistych wyniki leczenia były znacznie gorsze niż w postaci z guzkami i rozstrzeniami [44].



U pacjentów z powoli postępującą chorobą, starszych, ze współistniejącymi chorobami, źle tolerujących leki można wybrać mniej agresywne schematy lub leczenie hamujące jedynie wzrost drobnoustrojów (np. klarytromycyna lub azytromycyna, ryfampicyna i etambutol podawane 3 razy w tygodniu).

Optymalne leczenie mikobakteriozy, wywołanej szczepem MAC opornym na makrolidy, jest przedmiotem kontrowersji. Niektórzy specjaliści sugerują stosowanie zestawu 4 leków: ryfampicyny (600 mg/d.), izoniazydu 300 mg/d. etambutolu 25 mg/kg/d. przez 2 miesiące, a następnie 15 mg/kg/d. do końca leczenia, oraz streptomycyny przez pierwsze 3–6 miesięcy leczenia. Inni sugerują, aby w takiej sytuacji zastąpić ryfampicynę ryfabutyłą, a streptomycynę — amikacyną, ewentualnie wprowadzić chinolon (po oznaczeniu lekooporności). Obiecujące wyniki uzyskano w pilotowym badaniu z zastosowaniem amikacyny wziewnie (15 mg/kg) [45].

W razie niepowodzenia leczenia u chorych w dobrym stanie ogólnym, ze zmianami w jednym płucu, można rozważyć leczenie operacyjne [46].

Najlepsze wyniki leczenia MAC uzyskuje się u chorych leczonych pierwszorazowo. Dlatego też ważne jest, aby chorzy ci otrzymywali rekomendowaną terapię wielolekową w adekwatnych dawkach.

W mikobakteriozie wywołanej przez *M. kansasii* podstawowym lekiem o potwierdzonej skuteczności jest ryfampicyna. Oporność na izoniazyd i streptomycynę, stwierdzana często w badaniach *in vitro*, nie znajduje potwierdzenia w obserwacji klinicznej, gdzie surowicze stężenia tych leków są wyższe niż w testach lekowrażliwości. Stąd zalecenie, aby w zakażeniach *M. kansasii* testować wstępnie tylko wrażliwość na ryfampicynę [1]. Według ATS leczenie powinno być oparte na schemacie złożonym z: ryfampicyny (10 mg/kg/d.; maks. 600 mg/d.), izoniazydu (5 mg/kg/d.; maks. 300 mg/d.) i etambutolu (15 mg/kg/d.) stosowanych codziennie. U chorych z ciężką lub rozległą postacią choroby można rozważyć dołączenie aminoglikozydu (amikacyny lub streptomycyny w dawce 15 mg/kg, 3 razy w tygodniu) przez 2–3 miesięcy [1, 4]. Obowiązuje roczne leczenie od momentu odprątkowania, łączny czas leczenia wynosi 18–24 miesiące. W przypadku szczepów opornych na ryfampicynę stosuje się schematy 3-lekowe zależnie od wyniku lekooporności, zawierające klarytromycynę lub azytromycynę, moksyflokscynę, etambutol, sulfametoksazol lub streptomycynę. W niektórych przypadkach jest wskazane leczenie chirurgiczne.

Mikobakteriozy płuc, powodowane przez *M. xenopi*, występują głównie u chorych na POChP. Nie ustalono dotychczas optymalnego leczenia, a wyniki testów lekowrażliwości *in vitro* nie pokrywają się z odpowiedzią kliniczną. Zgodnie z zaleceniami ATS stosuje się połączenie klarytromycyny, ryfampicyny i etambutolu przez okres 12 miesięcy od czasu uzyskania jałowych posiewów płwociny. Można też zastosować schemat złożony z izoniazydu, ryfampicyny lub ryfabutyny, etambutolu, klarytromycyny, z ewentualnym wstępnym leczeniem streptomycyną lub, zamiast jednego z leków przeciwgruźliczych, podać fluorochinolon (moksyflokscyna). U chorych, którzy nie odpowiedzieli na antybiotykoterapię, należy rozważyć możliwość leczenia chirurgicznego.

Leczenie mikobakterioz wywołanych przez RGM (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*) powinno być oparte na wynikach lekowrażliwości *in vitro*. Klasyczne leki przeciwprątkowe nie mają zastosowania w tym typie mikobakteriozy. W leczeniu RGM stosuje się amikacynę (oraz tobramycynę dla *M. chelonae*), klarytromycynę, chinolony (szczególnie moksyflokscynę), sulfametoksazol, doksycyklinę, imipenem, linezolid i tigecyklinę [25]. W zakażeniach wywołanych przez *M. fortuitum* i *M. chelonae* zaleca się połączenie dwóch lub trzech leków dobranych na podstawie testów lekowrażliwości przez okres co najmniej 12 miesięcy od czasu uzyskania ujemnych wyników hodowli, w niektórych sytuacjach może być korzystne przedłużenie okresu leczenia [25]. Wyleczenie mikobakteriozy płuc o etiologii *M. abscessus* nie jest możliwe przy użyciu dostępnych antybiotyków. Do tej pory nie ma ustalonych przez ekspertów skutecznych schematów leczenia. Największą szansę wyleczenia mają pacjenci z ograniczoną postacią choroby, u których można zastosować skojarzone leczenie operacyjne i wielolekową antybiotykoterapię [46]. U pozostałych chorych poprawę można uzyskać, stosując przez 2–4 miesiące makrolid i co najmniej jeden lek podawany pozajelitowo (amikacyna, cefoksytyna, imipenem). U chorych opornych lub nietolerujących makrolidów większa część ekspertów zaleca pozajelitowe stosowanie leków dobranych na podstawie testów lekowrażliwości. Część pacjentów uzyskuje poprawę kliniczną po zastosowaniu przerywanego leczenia makrolidami w monoterapii lub z dodatkiem jednego leku podanego pozajelitowo. Ponieważ zakażenia wywołane przez *M. chelonae* często dotyczą ludzi w starszym wieku i mają powolną dynamikę, u części chorych można przestać na obserwacji.



## Podsumowanie

Mikobakteriozy stanowią istotny problem kliniczny, szczególnie wśród chorych leczonych immunosupresyjnie i preparatami anty-TNF- $\alpha$  oraz u chorych zakażonych wirusem HIV. Zakażenia prątkami niegruźliczymi mogą być również przyczyną nowych objawów klinicznych i radiologicznych u chorych z rozpozną uprzednio chorobą płuc, szczególnie w populacji chorych z POChP, mukowiscydozą i przebytą gruźlicą płuc. Rozwój nowoczesnych metod diagnostyki laboratoryjnej przyczynił się do szybszej i dokładniejszej identyfikacji mikobakterii oraz pozwolił na określenie nowych, nierozpoznanych dotąd gatunków. W związku z powszechnym występowaniem mikobakterii w środowisku istotna jest właściwa interpretacja dodatnich wyników posiewów materiałów uzyskanych od chorego. Dlatego też w zaleceniach ATS dotyczących rozpoznawania tych chorób (ostatnie z 2007 r.) podkreślono konieczność spełnienia kryteriów klinicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych. U większości chorych na mikobakteriozę stosuje się wielolekową terapię zachowawczą, zgodnie z opracowanymi wytycznymi. Niekiedy chorzy poddawani są leczeniu operacyjnemu. Efekty leczenia nie są jednak w pełni zadowalające, szczególnie w przypadku nawrotów choroby czy też zakażenia typem pierwotnie opornym na leczenie (np. *M. abscessus*). W wielu przypadkach nie ma ustalonego optymalnego leczenia o potwierdzonej skuteczności. Mimo rosnącego zainteresowania wiedza dotycząca prątków niegruźliczych jest ciągle niepełna, stąd potrzeba dalszych wielośrodkowych badań w tej szybko rozwijającej się dziedzinie.

## Piśmiennictwo

- Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. i wsp. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2007; 175: 367–416.
- Field S.K., Cowie R.L. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2006; 129: 1653–1672.
- Ślupek A. Mikobakteriozy. W: Rowińska-Zakrzewska E. (red.). Gruźlica w praktyce lekarskiej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 271–290.
- Daley C.L., Heifets L. Other mycobacteria causing human disease. W: Schaaf H.S., Zumla A. (red.). *Tuberculosis*. Saunders, Philadelphia 2009; 60–74.
- Yeager H., Farah K.E. Nontuberculous mycobacterial syndromes. W: Schlossberg D. (red.). *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. McGraw-Hill, New York 2006; 413–418.
- Arend S.M., van Soolingen D., Ottenhoff T. Diagnosis and treatment of lung infection with nontuberculous mycobacteria. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15: 201–208.
- Runyon E.H. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med. Clin. North Am.* 1959; 43: 273–290.
- Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119: 107–159.
- von Reyn C.F., Horsburgh C.R., Olivier K.N. i wsp. Skin test reactions to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensiti among health care workers and medical students in the United States. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2001; 5: 1122–1128.
- Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2008; 133: 243–251.
- Janowiec M., Mleczo H., Krychniak W. i wsp. Występowanie mykobakterii atypowych w dobranych ośrodkach badawczych w latach 1971–1974. Analiza danych środowiskowych i klinicznych. *Pneumonol. Pol.* 1977; 45: 353–361.
- Żbikowski H. Występowanie prątków atypowych u chorych z gruźlicą płuc na wybranych terenach w kraju, w latach 1970–1974. *Pneum. Pol.* 1980; 48: 357–366.
- Marras T.K., Chedore P., Ying A.M., Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997–2003. *Thorax* 2007; 62: 661–661.
- Henry M.T., Inamdar L., O'Riordain D., Schweiger M., Watson J.P. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 741–746.
- Bodle E.E., Cunningham J.A., Della-Latta P., Schluger N.W., Saiman L. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria in patients without HIV infection, New York City. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14: 390–396.
- Khan K., Wang J., Marras T.K. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 303–313.
- Maimon N., Brunton J., Chan A.K., Marras T.K. Fatal pulmonary *Mycobacterium xenopi* in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. *Thorax* 2007; 62: 739–740.
- Winthrop K.L., Yamashita S., Beekmann S.E., Polgreen P.M. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1738–1740.
- Dailoux M., Abalain M.L., Laurain C. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1211–1215.
- Ślupek A., Zwolska Z., Miller M., Rowińska-Zakrzewska E. Mykobakterioza płuc — problem diagnostyczny i występowanie w Polsce (badanie retrospektywne). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1997; 65: 326–332.
- Sexton P., Harrison A.C. Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1322–1333.
- Iseman M.D., Buschman D.L., Ackerson L.M. Pectus excavatum and scoliosis: thoracic anomalies associated with pulmonary disease by *Mycobacterium avium* complex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 914–918.
- Kim R.D., Greenberg D.E., Ehrmantraut M.E. i wsp. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 1066–1074.
- Koh W.-J., Lee J.H., Kwon Y.S. i wsp. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest* 2007; 131: 1825–1830.
- De Groote M.A., Huitt G. Infections due to rapidly growing mycobacteria. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42: 1756–176324.
- Yonemori K., Tateishi U., Tsuta K. i wsp. Soliter pulmonary granuloma caused by *Mycobacterium avium*-intracellulare complex. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007; 11: 215–221.
- Reich J.M., Johnson R.E. Mycobacterium avium complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The lady Windermere syndrom. *Chest* 1992; 101: 1605–1609.
- Butler W.R. i wsp. Standardized method for HPLC identification of mycobacteria. UD Department of Health and Human Services 1996. <http://www.cdc.gov/ncidod/dastlr/TB/hplc.pdf>
- Kopacz R., Augustynowicz-Kopeć E., Zabost A., Anielak M., Zwolska E. Molekularna identyfikacja szczepów *M. avium*, izolowanych od chorych, przy użyciu analizy restrykcyjnej sekwencji *hsp65*. Materiały naukowe IX konferencji "Biologia molekularna w diagnostyce chorób zakaźnych i biotechnologii" 2 grudnia 2006, SGGW, Warszawa.
- Lebrun L., Espinasse F., Poveda J.D. i wsp. Evaluation of non-radioactive DNA probes for identification of mycobacteria. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30: 2476–2478.
- Safraneck T.J., Jarvis W.T., Carson L.A. i wsp. Mycobacterium chelonae wound infections after plastic surgery employing contaminated gentian violet skin-marking solution. *N. Engl. J. Med.* 1997; 317: 197–201.
- Olivier K.N., Weber D.J., Wallace R.J. i wsp. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis study group. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 828–834.

33. Pierre-Audigier C., Ferroni A., Sermet-Gaudelas i wsp. Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacterial species among patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 3467–3470.
34. Jones D., Havlir D.V. Nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patient. *Clin. Chest Med.* 2002; 23: 665–674.
35. Hocqueloux L., Lesprit P., Herrmann J.L. i wsp.: Pulmonary *Mycobacterium avium complex* disease without dissemination in HIV-infected patients. *Chest* 1998; 113: 542–548.
36. Cattamanchi A., Payam N., Marras T.K. i wsp. Detailed analysis of the radiographic presentation of *Mycobacterium kansasii* lung disease in patients with HIV infection. *Chest* 2008; 133: 875–880.
37. Bloch K.C., Zwerling L., Pletcher M.J. i wsp. Incidence and clinical implications of isolation of *Mycobacterium kansasii*: results of a 5-year, population-based study. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 698–704.
38. Jaffery S.H., Carrillo M., Betensley A.D., Fatal pulmonary nontuberculous mycobacterial infection in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Chest* 2004; 126: 944S–945S.
39. Glazer C., Martyny J., Rose C. Hot tub associated granulomatous lung disease from mycobacterial bioaerosols. *Clin. Pulm. Med.* 2008; 15: 138–144.
40. Hartman T.E., Jensen E., Tazelaar V.H., Ryu J.H. CT findings of granulomatous pneumonitis secondary to mycobacterium avium-intracellulare inhalation: “Hot tub lung”. *AJR* 2007; 188: 1050–1053.
41. Kobashi Y., Yoshida K., Miyashita N., Niki Y., Oka M. Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium complex* disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium complex* isolates. *J. Infect. Chemother.* 2006; 12: 195–202.
42. Dautzenberg B., Piperno D., Diot P., Truffot-Pernot C., Chavin J.P.; Clarithromycin Study Group of France. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. *Chest* 1995; 107: 1035–1040.
43. Griffith D.E., Brown B.A., Girard W.M., Griffith B.E., Couch L.A., Wallace R.J. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium complex* lung disease. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 1547–1553.
44. Johnson M.M., Waller E.A., Leventhal J.P. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14: 203–210.
45. Davis K.K., Kao P.N., Jacobs S.S. i wsp. Aerosolized amikacin for treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* infections: an observational case series. *BMC Pulm. Med.* 2007; 7: 1–6.
46. Mitchell J.D., Bishop A., Cafaro A., Weyant M.J., Pomerantz M. Anatomic lung resection for nontuberculous mycobacterial disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85: 1887–1893.