

Netuberkulozne mikobakterije

Ljiljana ŽMAK^{1*}, dr. sc., dr. med.,
specijalist medicinske mikrobiologije s
parazitologijom

Mateja JANKOVIĆ^{2*}, dr. med.,
specijalist interne medicine

Mihaela OBROVAC¹, dr. sc., mag.
medicinske biokemije

Vera KATALINIĆ-JANKOVIĆ¹, prim., dr.
med., specijalist medicinske mikrobiologije
s parazitologijom

¹Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

²Klinički bolnički centar, Klinika za plućne
bolesti "Jordanovac", Zagreb

* Ljiljana Žmak i Mateja Janković podjednako
su pridonijele radu

Ključne riječi

netuberkulozne mikobakterije
Hrvatska
mikobakterioze

Key words

non-tuberculous mycobacteria
Croatia
mycobacteriosis

Primljeno: 2013–04–04

Received: 2013–04–04

Prihvaćeno: 2013–06–20

Accepted: 2013–06–20

Uvod

Danas je u rodu *Mycobacterium* opisano više od 150 vrsta, a u grupu netuberkuloznih mikobakterija (NTM) uključene su sve vrste osim *Mycobacterium leprae* i *M. tuberculosis* (MTB) kompleksa [1]. NTM su ubikvitarni mikroorganizmi, prisutni u tlu, prašini, površinskim vodama, moru, ali i vodovodnim sistemima [2, 3]. Uz rijetke iznimke dokumentiranog prijenosa s osobe na osobu, ove se bakterije većinom prenose putem inhalacije inficiranog aerosola iz okoliša, ingestijom kontaminirane hrane ili

Pregledni rad

Danas je poznato oko 150 vrsta netuberkuloznih mikobakterija. Ovi okolišni patogeni, premda niskog patogenog potencijala, mogu u čovjeka uzrokovati niz bolesti. Općenito uzrokuju četiri klinička entiteta: plućnu bolest, limfadenitis, kožne promjene te diseminiranu bolest, najčešće kod imunokompromitiranih osoba. Postavljanje dijagnoze mikobakterioze nije nimalo jednostavno te su u tu svrhu razrađeni kriteriji koji uključuju kliničku prezentaciju, mikrobiološke nalaze te radiološke promjene. Samo liječenje ovih bolesti dugotrajno je i komplicirano. Preporučuje se primjena kombinacije lijekova, ovisno o vrsti mikobakterije, te trajanje liječenja najmanje 12 mjeseci od negativizacije kulture. U Hrvatskoj se danas godišnje otkriva između 150–450 izolata te oko dvadesetak bolesnika s mikobakteriozom. Od ukupnog broja izolata prevladava *M. gordonae*, saprofitna mikobakterija koja samo iznimno dovodi do razvoja bolesti. Od patogenih mikobakterija, uzročnika mikobakterioze, u Hrvatskoj su najznačajnije *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. chelonae* i *M. abscessus*.

Non-tuberculous mycobacteria

Review article

Currently, there are approximately 150 *Mycobacterium* species identified. Despite their low pathogenic potential, these organisms are able to cause a variety of diseases in humans including lung disease, lymphadenitis, cutaneous infections and disseminated disease, most commonly in immunocompromised persons. The diagnosis of mycobacteriosis is challenging and includes criteria that combine clinical presentation of disease, microbiological findings and radiographic appearance. The treatment of non-tuberculous mycobacteria infections is also troublesome and long lasting. Current guidelines propose the specific drug regimens depending on the species isolated and duration of therapy for at least 12 months after culture conversion. In Croatia, about 150–450 isolates of non-tuberculous mycobacteria are detected per year, but the number of patients is significantly lower, around 20 per year. The most frequently isolated species is *M. gordonae*, a saprophytic organism that rarely causes disease. In Croatia, the most significant non-tuberculous mycobacteria causing disease are *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. kansasii*, *M. chelonae* and *M. abscessus*.

vode te inokulacijom prilikom traume, kirurškog zahvata ili tijekom određenih postupaka kao što su tetoviranje i piercing [2, 3]. Spoznaja o patogenom potencijalu NTM raste od 50-tih godina dvadesetog stoljeća nadalje, a prekretnicom se smatra rad Buhlera i Pollacka. U njemu se opisuju dva slučaja plućne bolesti slične tuberkulozi uzrokovane drugom vrstom mikobakterije, danas poznatom pod imenom *M. kansasii* [4]. Iako općenito niskog patogenog potencijala, NTM mogu izazvati različiti spektar bolesti od kojih je najčešći plućni oblik, odnosno plućna mikobakterioza, a slijede ga limfadenitis u djece,

kožne promjene te diseminirani oblik bolesti u imunokompromitiranih osoba [5, 6]. Upravo s pojavom infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV), raste interes za ove mikroorganizme, a razvoj laboratorijskih metoda i postignuća u molekularnoj biologiji značajno utječu na otkrivanje, identifikaciju i porast broja vrsta NTM tijekom zadnja tri desetljeća. U tom je periodu otkriveno preko 60 novih vrsta NTM što znači u prosjeku dvije nove vrste svake godine [7, 8]. Nekoliko je nedavnih studija s područja Sjeverne Amerike i Zapadne Europe pokazalo značajan porast ukupne izolacije NTM [9–13]. Iako se navedeni trend dijelom može pripisati razvoju laboratorijskih tehnika i metodologije, povećanje broja izolata nije isključivo laboratorijski fenomen. Vjeruje se kako je rast prevalencije NTM, a time i bolesti koje uzrokuju, posljedica demografskih promjena kao što je starenje populacije, koje sa sobom nose slabljenje imunološkog sustava i pojavu niza predisponirajućih bolesti [5, 14].

Klasifikacija mikobakterija

Pojedine vrste NTM po svojim su osobinama vrlo heterogene te se razlikuju po brojnim karakteristikama [2, 13, 15, 16]. Od sredine prošloga stoljeća koristi se klasifikacija koju su opisali Runyon i Timpe [17]. Spomenuta klasifikacija svrstava NTM prema različitoj brzini rasta, stvaranju pigmenta te morfologiji kolonija u četiri grupe: spororastuće, koje mogu biti nefotokromogene, fotokromogene i skotokromogene, te brzorastuće mikobakterije. Ukoliko se uzme u obzir klinička značajnost pojedinih vrsta, NTM se dijele na uvjetno patogene, oportunističke mikobakterije i čiste saprofite. Međutim, nije uvijek lako povući granicu među pojedinim grupama tako da ponekad i saprofitne mikobakterije mogu dovesti do razvoja mikobakterioze, osobito kod imunokompromitiranih bolesnika.

Laboratorijska dijagnostika

Kako bi se potvrdila klinička sumnja na mikobakteriozu, važno je laboratorijski potvrditi uzročnika iz uzorka bolesnika te po potrebi napraviti i histološki nalaz. Vrsta uzorka koji se šalje na analizu naravno ovisi o mjestu infekcije, tako da se u slučaju plućnih promjena većinom radi o iskašljaju, bronhalnom aspiratu i bronhoalveolarnom lavatu. Međutim, kod diseminiranih i izvanplućnih zahvaćenosti uzorci mogu uključivati različite briseve, biopate, punktate, ali i hemokulturu. Sama obrada uzoraka kod sumnje na mikobakteriozu ne razlikuje se od obrade kod sumnje na tuberkulozu [6]. Kod najčešćih, uzoraka iz respiratornog sustava, radi se direktni mikroskopski preparat fluorescentnom metodom te se uzorak nasađuje za kultivaciju na krute i tekuće podloge. Nakon porasta kolonija sama identifikacija vrste radi se biokemijskim testovima i novijim hibridizacijskim testovima. Radi sve većeg broja novootkrivenih NTM te ograničenog broja vrsta koje

možemo prepoznati rutinskim molekularnim testovima, u bolje opremljenim laboratorijima identifikacija NTM izolata radi se metodom sekvencioniranja [6]. Također se u novije vrijeme u tu svrhu koristi i inačica masene spektrometrije (MALDI-TOF, od engl. *matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight*) zasnovana na principu matricom potpomognute laserske desorpcije/ionizacije [18]. Izolacija NTM iz uzorka ne znači da bolesnik ima mikobakteriozu. Dijagnoza mikobakterioze ovisi o više faktora uključujući vrstu mikobakterije te uzorak iz kojeg je izolirana, broj izolata, kliničku sliku i radiološke nalaze.

Obzirom na navedene razlike među vrstama kao i razlike vezane za bolesnike i njihove predležće bolesti, jasno je da je postavljanje dijagnoze NTM bolesti kompleksno i zahtjeva suradnju kliničara, mikrobiologa i radiologa. Valja također napomenuti kako ispitivanje osjetljivosti netuberkuloznih bakterija na antimikrobne lijekove nije standardizirano. Premda postoje smjernice ispitivanja osjetljivosti za pojedine vrste netuberkuloznih mikobakterija, ne postoji jasna korelacija između osjetljivosti antimikrobnih lijekova *in vitro* i njihove kliničke djelotvornosti [19].

Kliničke karakteristike bolesti uzrokovanih netuberkuloznim mikobakterijama

Plućne mikobakterioze

Plućne mikobakterioze se poglavito manifestiraju kao sporo-progresivne, ali često teško izlječive bolesti i javljaju se u tri karakteristična oblika. Kavitarni oblik nalikuje tuberkulozi, kako radiološki tako i klinički. Bolest najčešće zahvaća gornje režnjeve pluća i bolesnici često imaju simptome poput produktivnog kašlja, gubitka na težini i malaksalosti. Ovaj je tip bolesti najčešće prisutan u bolesnika s već postojećom plućnom bolesti, uključujući kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) i ranije preboljelu tuberkulozu pluća [20, 21]. Među opisanim uzročnicima nalazi se veliki broj različitih NTM, a tipični je bolesnik muškarac u dobi između 50 i 60 godina [5]. Drugi oblik bolesti je retikulonodularni oblik, često udružen s bronhiektazijama. Ovaj tip je karakteriziran radiološkim nalazom malih nodularnih lezija i/ili bronhiektazija, a najčešće pogađa srednji režanj i lingulu. Kao najčešći uzročnici spominju se *M. avium* i *M. abscessus*, a tipični su bolesnici starije žene bez predisponirajućih plućnih bolesti [22, 23]. Ovaj oblik bolesti u tih se žena naziva i sindromom *Lady Windermere* prema imenu glavnog lika iz poznatog romana Oscara Wildea, *Lady Windermere's Fan* [24]. Treći je oblik bolesti vrlo sličan hipersenzitivnom pneumonitisu. Pretpostavlja se da su bolesnici izloženi NTM, najčešće *M. avium* complex (MAC), putem aerosola proizvedenog u malim parnim kupeljima za osobnu uporabu (eng. *hot tub*). Stoga se ovaj oblik bolesti najčešće naziva *hot tub lung*. Klinički se bolesnici prezentiraju

kašljem, vrućicom i nedostatkom zraka, dok je najčešći radiološki nalaz infiltrat tipa mliječnog stakla i mozaički uzorak na snimkama kompjuterizirane tomografije visoke rezolucije (HRCT). Iako točna patogenezna ostaje kontroverza, smatra se da je bolest posljedica kombinacije infekcije i imunološki posredovane upale provocirane antigenima NTM [25]. Obzirom na sveprisutnost NTM u okolišu, bolesnike s predležecim bolestima i nespecifičnost simptoma, postavljanje dijagnoze plućne mikobakterioze nije jednostavno. Za razliku od vrsta MTB kompleksa, kod izolacije NTM iz dišnog sustava, a u odsustvu vidljivih znakova bolesti koristi se pojam kolonizacije i liječenje se u pravilu ne provodi. Općenito, pozitivna kultura iz uzorka nesterilnog podrijetla, kao što je dišni ili probavni sustav, ne znači nužno i bolest uzrokovanu NTM. Može se raditi o nedavnoj ekspoziciji u okolišu i posljedičnoj slučajnoj prisutnosti patogena u respiratornom traktu ili pak kontaminaciji prilikom uzimanja uzorka ili kasnije obrade u mikrobiološkom laboratoriju. Čak i ispiranje usta vodom, prije uzimanja uzorka, može dovesti do kontaminacije iskašljaja NTM prisutnima u vodovodnoj vodi, a najčešći izvor pseudoepidemija su kontaminirani medicinski instrumenti. Obzirom na navedeno, klinička se značajnost kulture pozitivne na NTM mora promatrati kroz skup kliničkih i mikrobioloških podataka. Kako bi pomogli kliničarima u razlikovanju prave plućne bolesti i slučajnog nalaza pozitivne kulture iz dišnog sustava, Britansko torakalno društvo i Američko torakalno društvo objavili su dijagnostičke kriterije koji kombiniraju mikrobiološke podatke, radiološku sliku te kliničke simptome u bolesnika [5, 26, 27]. Najnovije smjernice koje su zajedno predložili Američko torakalno društvo i Američko društvo za zarazne bolesti prikazane su u Tablici 1 [5].

Izvanplućni oblici bolesti

Izvanplućni oblici bolesti uzrokovani NTM su općenito rijetki, no važnu iznimku čini limfadenitis u dječjoj dobi

te diseminirani oblici bolesti u imunokompromitiranih bolesnika, kao što su bolesnici zaraženi HIV-om odnosno bolesnici liječeni različitim imunosupresivima. Za razliku od dileme koja se javlja nakon izolacije NTM iz dišnog sustava, izolacija NTM iz primarno sterilnih mjesta svakako zahtjeva promptnu reakciju i liječenje.

Limfadenitis i drugi ograničeni oblici bolesti

Limfadenitis koji uzrokuju NTM uglavnom se javlja u djece mlađe od 8 godina i u pravilu zahvaća limfne čvorove jedne regije, najčešće u području vrata i submandibularno [28]. Bolest je u većini slučajeva dobroćudnog tijeka i obično se liječi kirurškom ekscizijom [5].

M. marinum je najčešći uzročnik ograničenih kožnih promjena, karakteriziranih pojedinačnim papulonodularnim, verukoznim ili ulcerirajućim lezijama. Lezije se uglavnom javljaju u području gornjih ekstremiteta, a kod tipičnog bolesnika u anamnezi se nalazi kontakt s akvarijem i/ili bazenima [29]. *M. fortuitum* može uzrokovati sličan oblik bolesti, a infekcija najčešće nastaje nakon traume ili u području operativne rane [30]. Brzorastuće NTM, najčešće *M. chelonae* i *M. abscessus*, mogu uzrokovati lokalne upale oka i uha i to uglavnom nakon kirurških zahvata kao što su lasersko skidanje očne dioptrije i timpanostomija s postavljanjem cjevčica [31, 32]. Obje infekcije su teško liječive i mogu rezultirati trajnim oštećenjem vida, odnosno sluha.

Diseminirani oblik bolesti

Diseminirani oblik bolesti javlja se u imunokompromitiranih bolesnika, osobito bolesnika sa stečenim sindromom imunodeficiencije (AIDS), bolesnika na terapiji imunosupresivima nakon transplantacije solidnog organa i bolesnicima s različitim hematološkim malignitetima [5]. U posljednje je vrijeme prepoznata još jedna skupina

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu plućne mikobakterioze Američkog torakalnog društva i Američkog društva za zarazne bolesti*

Table 1. Diagnostic Criteria of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease of the American Thoracic Society (ATS) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)*

Dijagnostički kriterij / Diagnostic criteria	Opis / Description
Klinički / Clinical	opći, odnosno respiratorni simptomi i
	isključen drugi moguć/vjerojatni uzrok simptoma i
Radiološki / Radiographic	nodularni crtež ili kaviteti na konvencionalnom RTG; ili HRCT prikaz multifokalnih bronhiektazija s multiplim centrilobularnim nodusima ii
Mikrobiološki / Microbiologic	pozitivna kultura najmanje dva odvojeno uzeta iskašljaja iii
	pozitivna kultura najmanje jednog uzorka BAL/aspirata bronha iii
	histopatološki nalaz granulomatozne infekcije i pozitivna kultura iz barem jednog uzorka iskašljaja ili aspirata bronha.

* modificirano prema/adopted by Griffith DE i sur. [5]

RTG – rentgen; BAL – bronhoalveolarni lavat; HRCT – kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

rizičnih bolesnika, onih na terapiji biološkim lijekovima (poput blokatora faktora nekroze tumora alfa) zbog različitih imunološki posredovanih upalnih bolesti [33].

Diseminirani oblik bolesti prezentira se s dva različita klinička entiteta. Prvi je karakteriziran vrućicom, gubitkom na težini, noćnim znojenjem i generaliziranom limfadenopatijom, a može biti praćen leukopenijom ili čak pancitopenijom uslijed zahvaćanja koštane srži [5, 34, 35]. Ovaj oblik bolesti najčešće uzrokuju MAC i *M. simiae* te se javlja u bolesnika s AIDS-om, hematološkim malignitetima te nakon transplantacije solidnog organa. Dijagnoza se najčešće postavlja kulturom iz uzorka krvi, a kultura iz uzoraka biopsije koštane srži nudi sličnu (60 do 75 %) ili tek nešto višu razinu osjetljivosti [35–37]. Alternativno, u dvjema je studijama objavljeno da kultura iz uzorka biopsije jetre može pružiti bržu i točniju dijagnozu [38, 39]. U bolesnika zaraženih HIV-om s diseminiranim oblikom MAC-bolesti, pokazana je visoka učinkovitost režima baziranih na makrolidu te su stoga i preporučena terapijska opcija [5, 40].

Drugi oblik diseminirane bolesti karakteriziran je difuznim kožnim promjenama, koje uključuju potkožne čvoriće, apscese, pustule, ulkuse ili neku od kombinacija navedenih promjena. Ovaj se oblik bolesti, najčešće uzrokovan s *M. chelonae*, *M. abscessus* i *M. haemophilum*, javlja u bolesnika s poremećajem imunološkog sustava uzrokovanog drugim čimbenicima, a ne HIV-infekcijom [5, 15, 41]. Nije poznat razlog zbog kojega se ne javlja u bolesnika s HIV/AIDS-om, ali se pretpostavlja da je razlog zahvaćanja kože bolji rast navedenih mikroorganizama pri nižim temperaturama (optimum oko 30 °C), iako ovaj koncept nije eksperimentalno potvrđen. Dijagnoza se postavlja histološkim pregledom bioptata kože (granulomi prisutni u 30 do 50 % slučajeva) i kultivacijom bioptata.

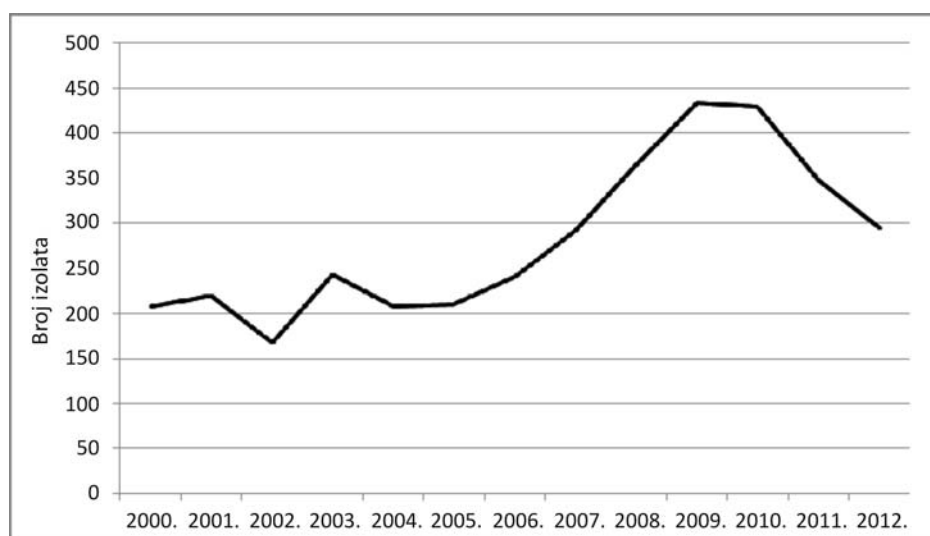
Međutim, točna osjetljivost i specifičnost navedenih pristupa još nije sistematski proučena.

Liječenje mikobakterioza

Nakon što je postavljena dijagnoza mikobakterioze, postavlja se pitanje treba li bolesnika liječiti, kojim lijekovima te koliko dugo. U počecima, plućne su mikobakterioze liječene na jednak način kao i tuberkuloza, što se ubrzo pokazalo neučinkovitim [15]. U narednim je desetljećima, daljnjim razvojem lijekova, testiran čitav niz različitih terapijskih režima, a krajem dvadesetog stoljeća, objavljene su i prve studije korištenja terapijskih režima na bazi makrolida u plućnoj bolesti uzrokovanoj s MAC [42–44]. Unatoč razlikama i dvojabama koje su proizašle iz navedenih istraživanja, trenutni je konsenzus većine stručnjaka da se bolesnici liječe terapijskim režimima koji kombiniraju nekoliko lijekova, ovisno o vrsti NTM koja je uzrokovala bolest, u trajanju od najmanje 12 mjeseci nakon konverzije kulture u negativnu [5]. U odabranoj populaciji bolesnika, operativno liječenje u kombinaciji s lijekovima prije i poslije operacije mogu biti od značajne koristi [5].

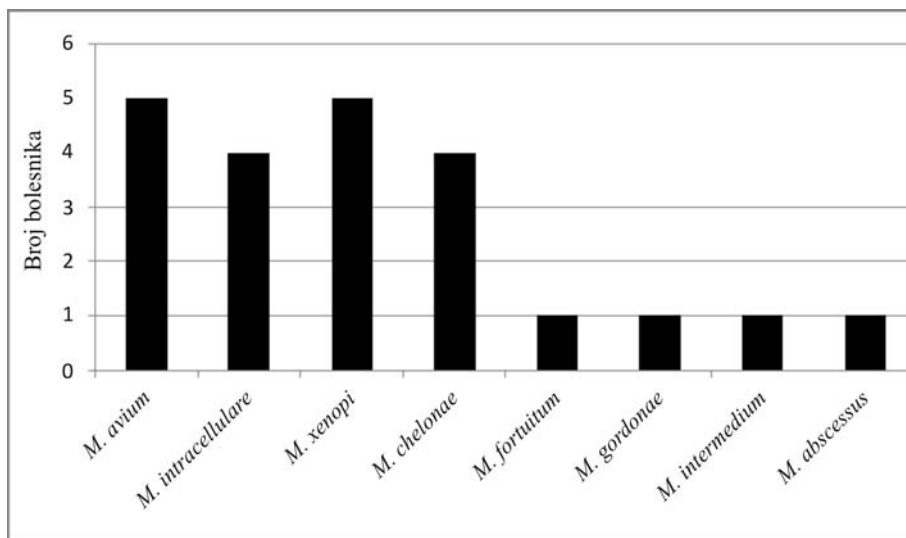
Netuberkulozne mikobakterije u Hrvatskoj

U Odjelu za dijagnostiku tuberkuloze Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, identificiraju se i bilježe svi izolati NTM još od 1982. godine, no do nedavno nije bilo sustavne epidemiološke analize NTM izoliranih u Hrvatskoj. U posljednjih 15 godina u Hrvatskoj svake se godine bilježi sve veći broj izolata NTM, prosječno oko 150–450 izolata godišnje (Slika 1). Međutim, stvarnih bolesnika s



Slika 1. Broj izolata netuberkuloznih mikobakterija od 2000. do 2012. godine u Hrvatskoj

Figure 1. The number of non-tuberculous mycobacteria isolates in the period 2000–2012 in Croatia



Slika 2. Broj bolesnika i vrsta netuberkuloznih mikobakterija koja je uzrokovala mikobakteriozu u 2012. godini u Hrvatskoj
Figure 2. The number of patients and non-tuberculous mycobacteria species causing mycobacterial disease in 2012 in Croatia

mikobakteriozom je značajno manje, oko 15–20 (Slika 2). Incidencija plućne mikobakterioze u Hrvatskoj procijenjena je na oko 0,4 slučaja na 100 000 stanovnika [45]. Premda se ovaj broj čini malim, trebamo uzeti u obzir da je kod pojedinih vrsta NTM smrtnost iznimno visoka, čak i uz primjenu terapije. Od ukupno 150 poznatih NTM vrsta u Hrvatskoj smo do sada izolirali oko 30, a najčešći izolat je saprofitna mikobakterija *M. goodii*. Među dokazanim mikobakteriozama predominiraju infekcije s *M. xenopi*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* i *M. abscessus* [45, 46]. Kod većine bolesnika radi se o plućnoj zahvaćenosti, međutim opisane su i kožne promjene te diseminacija sa smrtnim ishodom [47]. Vjeruje se da će u zemlji kao što je Hrvatska, u kojoj je incidencija tuberkuloze sve niža, broj ovih uzročnika biti svakom godinom sve veći. Tako je primjerice 2001. godine od ukupnog broja izolata mikobakterija, 96 % pripadalo *M. tuberculosis*, a 4 % NTM, dok je 2011. godine postotak NTM bio tri puta veći. U tom je razdoblju zabilježen značajan pad incidencije tuberkuloze s 33/100 000 stanovnika 2001. godine na 15/100 000 stanovnika 2011. godine. Većinu (preko 95 %) svih izolata NTM čine izolati iz respiratornog sustava, dok su izvanplućni izolati bili tek povremeni nalaz. Ovakva predominacija NTM izoliranih iz respiratornog sustava u Hrvatskoj ima uz stvarnu predilekciju ovih uzročnika za pluća i podlogu u načinu otkrivanja ovih uzročnika. Još se uvijek na ove uzročnike rijetko misli te se najčešće otkrivaju prilikom testiranja uzoraka (u velikom postotku su to uzorci iz respiratornog sustava) na prisutnost bacila tuberkuloze.

Danas je poznato da se distribucija vrsta NTM, osobito onih izoliranih iz respiratornog sustava, značajno razlikuju obzirom na zemljopisnu lokaciju [5, 10, 48, 49]. Situacija se dodatno komplicira uslijed rastućeg znanja o tome da se

i klinička značajnost pojedine vrste može razlikovati u različitim zemljopisnim regijama [5, 10, 13, 50]. I u Hrvatskoj imamo podatke da je incidencija pojedinih izolata NTM različita ovisno o zemljopisnoj regiji unutar države [45]. Tako je incidencija plućne mikobakterioze veća u priobalnim dijelovima države u odnosu na kontinent. Premda u Hrvatskoj imamo značajno manje izolata NTM nego u pojedinim zemljama Europe, vjerujemo kako će se situacija u budućnosti ipak promijeniti. Budući da su NTM to češće što je niža incidencija tuberkuloze (u Hrvatskoj u padu zadnjih pola stoljeća), starija populacija te veća izloženost raznim imunosupresivnim terapijama, za očekivati je daljnji porast pojavnosti NTM uzrokovanih bolesti [5, 49].

Stoga je važno nastaviti podizati svijest o NTM, naglasiti kako su i kod nas već dugo prisutne kao uzročnici bolesti te da moramo na njih misliti u diferencijalnoj dijagnostici određenih stanja. Treba napomenuti kako je kod infekcije NTM od ključne važnosti timski pristup različitih medicinskih stručnjaka koji jedini može osigurati bržu, točniju i kvalitetniju skrb za ove bolesnike. U budućnosti bi osobitu pažnju trebalo usmjeriti na standardizaciju ispitivanja osjetljivosti NTM na antimikrobne lijekove te utvrditi korelaciju između *in vitro* osjetljivosti antimikrobnih lijekova i njihove kliničke djelotvornosti.

Literatura

- [1] Falkinham JO. Ecology of nontuberculous mycobacteria – where do human infections come from? *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 95–102.
- [2] Falkinham JO. Impact of human activities on the ecology of nontuberculous mycobacteria. *Future Microbiol* 2010; 5: 951–60.
- [3] Aitken ML, Limaye A, Pottinger P, i sur. Respiratory outbreak of *Mycobacterium abscessus* subspecies *massiliense* in a Lung

- Transplant and Cystic Fibrosis Center. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 231–2.
- [4] Buhler VB, Pollak A. Human infection with atypical acid-fast organisms; report of two cases with pathologic findings. *Am J Clin Pathol* 1953; 23: 363–74.
- [5] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliot BA, i sur., for the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement. Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416.
- [6] van Ingen J. Diagnosis of Nontuberculous Mycobacterial Infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 103–9.
- [7] Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory Diagnosis of Mycobacterial Infections: New Tools and Lessons Learned. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 834–46.
- [8] LPSN (List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature) Website: <http://www.bacterio.net/m/mycobacterium.net>
- [9] Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997–2003. *Thorax* 2007; 62: 661–6.
- [10] Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen JL, i sur. Spanish Group for Non-Tuberculosis Mycobacteria. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1186–93.
- [11] Andrejak C, Thomsen VQ, Johansen IS, i sur. Nontuberculous Pulmonary Mycobacteriosis in Denmark; Incidence and Prognostic Factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 514–21.
- [12] Moore JE, Kruyshaar ME, Ormerod LP, Drobniewski F, Abubakar I. Increasing report of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. *BMC Public Health* 2010; 10: 612.
- [13] van Ingen J, Bendien SA, de Lange WCM, i sur. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax* 2009; 64: 502–6.
- [14] Kennedy TP, Weber DJ. Nontuberculous mycobacteria an underappreciated cause of geriatric lung disease. *Am J Crit Care Med* 1994; 149: 1654–8.
- [15] Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am rev Respir Dis* 1979; 119: 107–59.
- [16] Schulze-Roebbecke R, Buchholtz K. Heat susceptibility of aquatic mycobacteria. *Appl Environ Microbiol* 1992; 58: 1869–73.
- [17] Timpe A, Runyon EH. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. *J Lab Clin Med* 1954; 44: 202–9.
- [18] Saleeb PG, Drake SK, Murray PR, Zelazny AM. Identification of mycobacteria in solid-culture media by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1790–4.
- [19] van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 149–61.
- [20] Aksamit TR. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with pre-existing lung disease. *Clin Chest Med* 2002; 23: 643–53.
- [21] Oliver LM, Weber DJ, Lee JH, i sur. Nontuberculous mycobacteria II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 835–40.
- [22] Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, i sur. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 321: 863–9.
- [23] Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. *Mycobacterium avium*-intra-cellular pulmonary infection in HIV-negative patients without pre-existing lung disease: diagnostic and management limitations. *Chest* 1999; 115: 1033–40.
- [24] Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101: 1605–9.
- [25] Aksamit TR. Hot tub lung: infection, inflammation, or both? *Semin Respir Infect* 2003; 18: 33–9.
- [26] Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunistic mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax* 2000; 55: 210–18.
- [27] American Thoracic Society. Wallace JR Jr, Glassroth J, Griffith DE, Olivier KN, Cook JL, Gordin F. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1–S25.
- [28] van Ingen J, van Soolingen D. Cervicofacial lymphadenitis caused by nontuberculous mycobacteria; host, environmental or bacterial factors? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75: 722–3.
- [29] Petrini B. *Mycobacterium marinum*: ubiquitous agent of water borne granulomatous skin infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 609–13.
- [30] Uslan DZ, Kowalski TJ, Wengenack NL, Virk A, Wilson JW. Skin and soft tissue infections due to rapidly growing mycobacteria: comparison of clinical features, treatment, and susceptibility. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1287–92.
- [31] Chandra NS, Torres MF, Winthrop KL, i sur. Cluster of *Mycobacterium chelonae* keratitis cases following laser-in-situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 819–30.
- [32] Franklin DJ, Starke JR, Brady MT, Brown BA, Wallace RJ Jr. Chronic otitis media after tympanostomy tube placement caused by *Mycobacterium abscessus*: a new clinical entity? *Am J Otol* 1994; 15: 313–20.
- [33] van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PNR, van Soolingen D. Mycobacterial disease in patients with Rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 649–56.
- [34] Gordin FM, Cohn DL, Sullam PM, Schoenfelder JR, Wynne BA, Horsburgh CR Jr. Early manifestation of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease: a prospective evaluation. *J Infect Dis* 1997; 176: 126–32.
- [35] Kilby JM, Marques MB, Jaye DR, Tabereaux PB, Reddy VB, Waites KB. The yield of bone marrow biopsy and culture compared with blood culture in the evaluation of HIV infected patients for mycobacterial and fungal infections. *Am J Med* 1998; 104: 123–8.
- [36] Akpek G, Lee SM, Gagnon DR, Cooley TP, Wright DG. Bone marrow aspiration, biopsy and culture in the evaluation of HIV-infected patients for invasive mycobacteria and histoplasma infections. *Am J Hematol* 2001; 67: 100–6.
- [37] Ker CC, Huang CC, Huang SY, i sur. Comparison of bone marrow studies with blood culture for etiological diagnosis of disseminated mycobacterial and fungal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 89–93.

- [38] Prego V, Glatt AE, Roy V, Thelmo W, Dincsoy H, Raufman JP. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy, and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 333–6.
- [39] Cappell MS, Schwartz MS, Biempica L. Clinical utility of liver biopsy in patients with serum antibodies to the human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1990; 88: 123–30.
- [40] Shafran SD, Singer J, Philips DP, i sur. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloksacin. *N Engl J Med* 1996; 335: 377–83.
- [41] Saubolle MA, Kiehn TE, White MH, Rudinsky MF, Armstrong D. *Mycobacterium haemophilum*: microbiology and expanding clinical and geographic spectra of disease in humans. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 435–47.
- [42] Hunter AM, Campbell IA, Jenkins PA, Smith AP. Treatment of pulmonary infections caused by the *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Thorax* 1981; 36: 326–9.
- [43] Research Committee of the British Thoracic Society. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid and rifampicin and ethambutol. *Thorax* 2001; 56: 167–72.
- [44] Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1766–72.
- [45] Jankovic M, Samarzija M, Sabol I, i sur. Geographical distribution and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria in Croatia. *IJTLD* 2013; 17: 836–41.
- [46] Marušić A, Katalinić-Janković V, Popović-Grle S, i sur. *Mycobacterium xenopi* pulmonary disease – epidemiology and clinical features in non-immunocompromised patients. *J Infect* 2009; 58: 108–12.
- [47] Jankovic M, Zmak L, Krajinovic V, i sur. A fatal *Mycobacterium chelonae* infection in an immunosuppressed patient with systemic lupus erythematosus and concomitant Fahr's syndrome. *J Infect Chemother* 2011; 17: 264–7.
- [48] Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, i sur. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: A NTM-NET collaborative study. *Eur Resp J* 2013; 42: 1604–13.
- [49] Marras TK, Daley CL. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002; 23: 553–67.
- [50] Taillard C, Greub G, Webber R, i sur. Clinical implications of *Mycobacterium kansasii* species heterogeneity: Swiss National Survey. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1240–4.