

**Zofia Bakuła¹, Aleksandra Safianowska², Magdalena Nowacka-Mazurek³,
Jacek Bielecki¹, Tomasz Jagielski^{1*}**

¹Zakład Mikrobiologii Stosowanej, Instytut Mikrobiologii, Wydział Biologii,
Uniwersytet Warszawski, ul. I. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Żwirki i Wigury 61, 02-091 Warszawa

³Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny,
ul. Stefana Banacha 1A, 02-097 Warszawa

Wpłynęło w marcu 2014 r.

1. Wprowadzenie. 2. Prątki niegruźlicze. 3. Charakterystyka *Mycobacterium kansasii*. 4. Epidemiologia. 5. Diagnostyka laboratoryjna. 6. Patogeneza i obraz kliniczny. 6.1. Interakcje patogen-gospodarz. 6.2. Źródła zakażeń. 6.3. Czynniki ryzyka. 6.4. Rozpoznanie. 6.5. Obraz kliniczny. 7. Leczenie. 8. Podsumowanie

***Mycobacterium kansasii*: pathogen biology and clinical and epidemiological features of infections**

Abstract: Nontuberculous mycobacteria (NTM) are opportunistic pathogens widely spread in the environment that may produce life-threatening infections in humans. With the increased number of patients suffering from different forms of immunosuppression, there has been a resurgence in interest in NTM and increase in the prevalence of NTM diseases. Although the incidence of *Mycobacterium kansasii* infections shows significant geographical variability, in most places, *M. kansasii* ranks first as a cause of pulmonary NTM syndromes in the HIV-negative population and second as a cause of disseminated infection in HIV-positive patients. In Poland, among cases of NTM disease, the number of which has been remarkably on the rise in recent years, those attributable to *M. kansasii* are in majority. Many epidemiological aspects of *M. kansasii* infection, concerning the pathogen's reservoirs, contagiousness, transmission routes and distribution in different geographic regions and among different human populations, are unknown or only poorly understood. As with other NTM, *M. kansasii* infections are believed to be acquired from environmental exposures rather than by person-to-person transmission. Rarely *M. kansasii* has been isolated from soil, natural water systems or animals. Instead it has almost exclusively been recovered from municipal tap water, which is considered to be its major environmental reservoir. Culturing of *M. kansasii* from human tissues may not necessarily represent true infection but a non-pathogenic colonization or contamination. Thus, a reliable diagnosis of *M. kansasii* disease relies upon an in-depth clinical and laboratory investigation, requiring integration of symptomatological, radiological, and microbiological data. In thoracic imaging, *M. kansasii* infections may manifest as cavitations, opacities, small nodules and bronchiectasis, most frequently situated in the upper lobes, but lesions may also be present in other sites of the lungs. Treatment of *M. kansasii* infections is based on a combined and long lasting (at least 15 months) regimen consisting of ethambutol, isoniazid and rifampicin.

1. Introduction. 2. Non-tuberculous mycobacteria. 3. Characteristics of *Mycobacterium kansasii*. 4. Epidemiology. 5. Laboratory diagnostics. 6. Pathogenesis and clinical features. 6.1. Host-pathogen interactions. 6.2. Sources of infections. 6.4. Risk factors. 6.4. Diagnosis. 6.5. Clinical picture. 7. Treatment. 8. Summary

Słowa kluczowe: *Mycobacterium kansasii*, mykobakterioza, prątki niegruźlicze

Key words: *Mycobacterium kansasii*, mycobacteriosis, non-tuberculous mycobacteria, NTM

1. Wprowadzenie

Prątki (*Mycobacterium*) to grupa bakterii kwaso-opornych, charakteryzujących się małą wrażliwością na działanie niekorzystnych czynników środowiskowych. Bakterie te mają wydłużony, pałeczkowaty kształt, a ich wielkość waha się od 0,2 do 0,4 µm średnicy i od 2 do 10 µm długości. Drobnoustroje należące do tego rodzaju są tlenowe, pozbawione zdolności ruchu, bezotoczkowe i nieprzetrwalnikujące. Charakterystyczną cechą prątków jest specyficzna budowa ściany komórkowej, która zawiera znaczne ilości substancji lipidowych, takich jak kwasy mykolowe, lipoarabinomannan

(LAM), czy woski, przy czym różnice dotyczące składu chemicznego ściany obserwowane są zarówno między różnymi gatunkami prątków, jak też między szczepami tego samego gatunku.

Do rodzaju *Mycobacterium* należy obecnie około 165 gatunków bakterii [57]. Przyporządkowano je do trzech grup: [i] *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) – grupa prątków wywołujących gruźlicę u ludzi i zwierząt (do tej grupy należą m.in.: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. orygis*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, *M. mungi*), [ii] prątki wywołujące trąd (*M. leprae*) [iii] prątki niegruźlicze (NTM, *non-tuberculous mycobacteria*) [61, 105].

* Autor korespondencyjny: Zakład Mikrobiologii Stosowanej, Instytut Mikrobiologii, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego, ul. I. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa, e-mail: t.jagielski@biol.uw.edu.pl

2. Prątki niegruźlicze

Prątki niegruźlicze zostały wyodrębnione jako osobna grupa przez Pinner'a [71]. Poza terminem „prątki niegruźlicze – NTM” zatwierdzonym przez American Thoracic Society (ATS) w literaturze funkcjonują obecnie także inne określenia opisujące tę grupę: „prątki inne niż gruźlicze” (MOTT, *mycobacteria other than tuberculosis*), prątki atypowe, środowiskowe, oportunistyczne [1, 87]. Do grupy NTM należy obecnie około 140 gatunków bakterii [106].

W obrębie NTM wyróżnia się prątki wolnorosnące (SGM, *slow growing mycobacteria*), których kolonie pojawiają się w hodowlach zwykle po upływie od 1 do 8 tygodni, oraz szybkorosnące (RGM, *rapid growing mycobacteria*), które na wytworzenie kolonii potrzebują mniej niż 7 dni [29, 36]. Inny podział, zaproponowany przez Runyon'a dzieli prątki na 4 grupy, w zależności od zdolności wytwarzania barwnika i szybkości wzrostu [83]. Wyróżnia on: [i] prątki fotochromogenne – wolnorosnące, wytwarzające barwnik po ekspozycji na światło, [ii] skotochromogenne – wolnorosnące, produkujące barwniki także w ciemności, [iii] niechromogenne – wolnorosnące, nieprodukujące barwników, oraz [iv] prątki szybkorosnące. Kolejny podział rozróżnia prątki niepatogenne od patogenów oportunistycznych [114].

Prątki niegruźlicze są wolno żyjącymi saprofitami występującymi powszechnie w środowisku, m.in. w zbiornikach wodnych i glebie, i to właśnie te środowiska uważane są za ich naturalny rezerwuuar. Izolowane są także z wody pitnej, biofilmów, kurzu, ziemi doniczkowej, tkanek zwierzęcych i produktów spożywczych [27, 30, 117].

Prątki NTM zaobserwowano wkrótce po odkryciu przez Roberta Kocha prątka gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*). Początkowo nie były one uważane za chorobotwórcze, aż do lat 50. ubiegłego wieku [54]. Obecnie znanych jest 25 gatunków prątków atypowych uznawanych za czynniki etiologiczne chorób, tzw. mykobakterioz [106]. Szacuje się jednak, że około 60% wszystkich gatunków prątków może powodować choroby człowieka o zmiennym obrazie klinicznym, przebiegu i rokowaniach [70]. Prątki atypowe mogą powodować zakażenia klinicznie jawne jak i bezobjawowe zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Wśród najczęstszych manifestacji klinicznych mykobakterioz są choroby płuc (około 90% wszystkich przypadków), zapalenia węzłów chłonnych, zakażenia skóry i tkanek miękkich oraz zakażenia uogólnione (szczególnie u pacjentów chorych na AIDS). Diagnostyka zakażeń prątkami NTM jest trudna i często niejednoznaczna. Podobnie, trudne i nieustalone jest leczenie wymagające długotrwałego przyjmowania kombinacji leków, często źle tolerowanych przez pacjentów [36, 40].

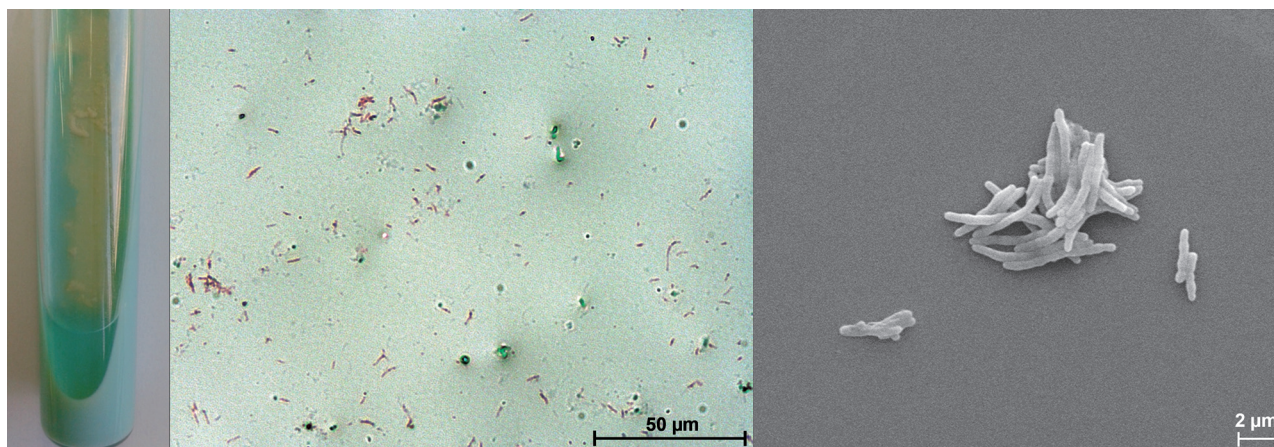
Zwykle schorzenia wywołane prątkami niegruźliczymi rozwijają się u osób z upośledzeniem układu odpornościowego, np. w wyniku leczenia nowotworów, terapii preparatami anty-TNF- α (TNF, *tumor necrosis factor*), terapii immunosupresyjnych (po przeszczepach narządów, u osób z chorobami autoagresywnymi), czy też u chorych z HIV/AIDS. Do rozwoju chorób wywołanych przez NTM mogą przyczyniać się zaburzenia genetyczne dotyczące receptora interferonu γ (IFN- γ) lub mutacje w genie kodującym interleukinę 12 (IL-12) lub w receptorze dla IL-12 [21, 92]. Do innych czynników ryzyka zalicza się m.in. deformacje płuc [44, 50] i przebyte lub współistniejące choroby płuc, np. przebytą gruźlicę płuc, pylicę krzemową, mukowiscydozę [21]. Podatne na zakażenie NTM wydają się też osoby cierpiące na refluks żołądkowo-przełykowy [51]. Inną grupą narażoną na rozwój zakażenia stanowią osoby uzależnione od alkoholu [92] oraz dzieci po zabiegach dentystrycznych [96, 113]. Opisywane są także przypadki zakażeń NTM u osób nienależących do żadnej z powyższych grup ryzyka (tj. u osób bez chorób przebytych lub współistniejących). Zwykle są to osoby starsze, częściej mężczyźni niż kobiety [48].

Według ATS zapadalność na mykobakteriozy wynosi 1–1,8 na 100 000 osób [36]. Szacunki te bazują jednak na niepełnych danych, ponieważ zakażenia prątkami niegruźliczymi nie podlegają obowiązkowi rejestracji. Obserwuje się duże zróżnicowanie geograficzne zakażeń NTM, przy czym uwagę zwraca częstsze ich występowanie w krajach wysoko rozwiniętych. W niektórych badaniach częstość zakażeń prątkami NTM jest kilkakrotnie wyższa w stosunku do danych ATS [60], choć różnice te mogą wynikać z odmiennych kryteriów diagnostycznych doboru grup w poszczególnych badaniach.

W latach 70. w Polsce przeprowadzono badanie grupy 700 tysięcy chorych zarejestrowanych w poradniach przeciwgruźliczych w województwie katowickim, warszawskim i w Łodzi. Wskaźnik zakażeń prątkami atypowymi ustalono na poziomie 1,4 na 100 000 chorych (1970 r.), a cztery lata później wskaźnik ten wyniósł już 4,3 na 100 000 chorych [122].

3. Charakterystyka *Mycobacterium kansasii*

Prątki *Mycobacterium kansasii* po raz pierwszy opisali Buhler i Polloc w 1953 roku. Komórki *M. kansasii* charakteryzują się umiarkowaną długością wśród pałeczek kwasoopornych (około 0,2 μm średnicy i 5 μm długości) (Rys. 1B-C). W warunkach laboratoryjnych wzrastają w temperaturze od 32°C do 42°C (nie obserwuje się wzrostu w temperaturze powyżej 45°C). Hodowane na podłożu Löwensteina-Jensen'a lub Middlebrook'a w temperaturze 37°C wzrastają po około



Rys. 1. Prątki *M. kansasii* na pożywce Löwenstein'a-Jensen'a (A.); szczegóły morfologii w obrazie mikroskopii świetlnej (pow. 40x) (B.) i skaningowej (SEM; pow. 5000x) (C.)

10 dniach. Kolonie mogą przybierać kształt od płaskich do wypukłych, o nieregularnych brzegach i gładkiej lub szorstkiej morfologii (Rys. 1A).

Pod wpływem światła widzialnego zazwyczaj zmieniają kolor na pomarańczowy, dzięki produkcji karotenoidów, głównie β -karotenu (ok. 85% wytwarzanych karotenoidów) i likopenu (15%) [23]. Przedłużająca się ekspozycja na światło może indukować wytwarzanie ciemnoczerwonych kryształów β -karotenu na powierzchni i wewnątrz kolonii. Szczepy *M. kansasii* produkują katalazę i reduktazę azotanową, hydrolizują Tween-80 i mocznik. W tabeli I przedstawiono wybrane cechy biochemiczne i fizjologiczne prątków *M. kansasii*. Tak jak inne prątki niegruźlicze, prątki *M. kansasii*

wykazują fenotypowe zróżnicowanie wewnątrzgatunkowe, jednak genetyczne podstawy tego zjawiska nie są znane [46].

Ponieważ prątki *M. kansasii* oraz niechromogenne, wolnorosnące prątki *M. gastrii* mają identyczną sekwencję 16S rDNA, dyskutowano czy prątek *M. gastrii* nie jest podgatunkiem *M. kansasii* [111]. Ostatecznie, analiza sekwencyjna regionu ITS (*internal transcribed spacer*) oraz genu *hsp65* rozdzieliła te dwa gatunki [81].

Badania przeprowadzone przez Ross i wsp. [80] oraz późniejsze, poświęcone analizie regionu ITS [3], wykrywaniu sekwencji insercyjnej IS1652 [118], a także analizie PCR-RFLP (*PCR-restriction fragment length polymorphism*) genu *hsp65* [25, 101], wykazały

Tabela I
Wybrane cechy fenotypowe prątków *M. kansasii*

| Badana cecha | | Fenotyp |
|--|--------------------------|--|
| Kolonie | | Gładkie lub szorstkie, inkubowane bez dostępu do światła w kolorze kości słoniowej |
| Optymalna temperatura inkubacji | | 37°C |
| Czas wzrostu w optymalnej temperaturze | | 7–20 dni (wolnorosnący) |
| Klasyfikacja Runyon'a | | Fotochromogenne, po inkubacji na świetle kolonie żółto-pomarańczowe |
| Redukcja azotanów | | + |
| Aktywność katalazy | | + |
| Hydroliza mocznika | | + |
| Hydroliza Tween-80 | | + |
| Test redukcji tellurytu | | – |
| Akumulacja niacyny | | – |
| Produkcja arylosulfatazy | | – |
| Aktywność pyrazynamidazy | | + |
| Pobieranie żelaza | | – |
| Wzrost na podłożu | T ₂ H 1 µg/ml | + |
| | 5% NaCl 28°C | – |
| | Agar McConkey'a | – |

zróznicowanie genetyczne w obrębie *M. kansasii*. Polimorfizm genetyczny tego gatunku potwierdzono w dwóch kompleksowych badaniach, w których wykryto pięć różnych typów genetycznych (I–V). Picardéa i wsp. badali zarówno szczepy kliniczne jak i środowiskowe stosując analizę reaktywności DNA z sondami wykrywającymi sekwencje IS1652 oraz powtórzone sekwencje typu MPTR (*major polymorphic tandem repeat*; rodzaj powtórzonego DNA, stanowiący serię krótkich powtórzeń o długości 10 pz, występujący w szczepach *M. kansasii*, ale też *M. tuberculosis* i *M. goodii*), a także przy pomocy techniki PFGE (elektroforeza pulsacyjna w zmiennym polu elektrycznym; *pulsed-field gel electrophoresis*), AFLP (polimorfizm długości amplifikowanych fragmentów; *amplified fragment length polymorphism*) oraz *hsp65* PCR-RFLP. Wszystkie metody, poza IS1652-RFLP, ujawniły wśród szczepów *M. kansasii* istnienie 5 różnych grup (klasterów), definiowanych jako typy genetyczne [69]. Dalsze badania wykazały istnienie dwóch dodatkowych typów genetycznych *M. kansasii* (typ VI i VII) [77, 97].

4. Epidemiologia

Szacowana częstość zachorowań wywołanych przez prątki *M. kansasii* waha się od 2–3,1 na 1 000 000 [3] do 11,8 na 100 000 osób [52] i wzrasta do nawet 532 na 100 000 osób w populacji chorych na AIDS [61]. Prątki *M. kansasii* należą, obok prątków kompleksu *M. avium*, do najczęściej izolowanych prątków niegruźliczych z próbek klinicznych na całym świecie.

Prątek *M. kansasii* jest drugim najczęstszym czynnikiem etiologicznym chorób płuc wywołanych przez NTM w Stanach Zjednoczonych i występuje najczęściej w południowej i centralnej części tego kraju. W latach 1971–1999 prątki *M. kansasii* były najczęściej izolowanymi prątkami w Veterans Affairs Hospital w Omaha. Zaobserwowano, że o ile liczba zakażeń prątkiem gruźliczym w 20-letnim okresie spadała, to liczba zakażeń wywołanych prątkiem *M. kansasii* była stabilna, wreszcie przewyższając liczbę zakażeń *M. tuberculosis* [10]. W badaniach przeprowadzonych w Wirginii wykazano, że spośród zakażeń prątkami NTM, zakażenia wywołane prątkami *M. kansasii*, *M. xenopi* i *M. fortuitum* były częstsze niż te wywołane prątkami kompleksu *M. avium* [89].

Analiza przypadków zakażeń NTM z lat 1992–2002 na podstawie danych Koreańskiego Instytutu Gruźlicy pokazała, że liczba zakażeń prątkami *M. kansasii* wzrosła, z jednego przypadku w 1992 roku do 62 w 2002 roku [121]. W Izraelu w latach 2004–2010 zarejestrowano 215 przypadków zakażeń prątkami NTM. Gatunkiem najczęściej izolowanym był *M. xenopi*

(39.1%), kolejnym *M. simiae* (24.2%). Jednak wśród przypadków istotnych klinicznie najczęściej izolowanymi gatunkami były *M. kansasii* i *M. avium* [12].

Analiza 5 497 przypadków z centrów pneumonologii w Portugalii wykazała, że u 510 chorych izolowano prątki, w tym prątki niegruźlicze u 58 pacjentów. Izolowano szczepy *M. intracellulare* (15,5%), *M. fortuitum* (13,8%), *M. goodii* (12,1%) i *M. kansasii* (10,3%) [8]. W latach 1984–1992 zaobserwowano w Anglii niemal 10-krotny wzrost liczby zakażeń prątkami MAC w porównaniu z zakażeniami prątkami *M. kansasii* [120]. Badania przeprowadzone w Anglii, Walii i Irlandii Północnej pokazały, że zapadalność na mykobakteriozy wywołane prątkami NTM wzrosła z 0,9 na 100 000 osób w 1995 do 2,9 na 100 000 w 2006 roku. Najczęściej izolowanymi gatunkami były *Mycobacterium avium-intracellulare* (43%), *M. malmoense* i *M. kansasii* [63]. W badaniach retrospektywnych, obejmujących lata 2000–2007, przeprowadzonych w jednym z londyńskich szpitali analizowano przypadki zakażeń wolnorosnącymi prątkami u pacjentów powyżej 18. roku życia, HIV-seronegatywnych i spełniających kryteria diagnostyczne wg ATS. Prątki *M. kansasii* reprezentowały najczęściej izolowany gatunek prątków NTM. Przy tym izolacja powiązana była zwykle z chorobą, a nie kolonizacją [24].

W badaniu przeprowadzonym w 29 krajach z pięciu kontynentów przeanalizowano 14 537 przypadków zakażeń NTM. Prątki *M. kansasii* znalazły się na szóstym miejscu wśród najczęściej izolowanych gatunków prątków z 561 przypadkami (4%). W Ameryce Południowej i Francji prątki *M. kansasii* były po prątkach MAC, najczęściej izolowanymi prątkami niegruźliczymi. Prątki *M. kansasii* najczęściej izolowano w Polsce, na Słowacji i w Wielkiej Brytanii (odpowiednio 35%, 36% i 11% spośród wszystkich wyizolowanych NTM w danym kraju; średnia dla Europy wynosiła 5%). W Japonii prątki *M. kansasii* znalazły się na trzecim miejscu po prątkach *M. goodii* i *M. abscessus* [42].

W Polsce obserwuje się wzrost liczby przypadków chorób wywoływanych prątkami NTM. Grubek-Jaworska i wsp. szacują zapadalność na poziomie 2,4 na 100 000 osób [37]. Co trzeci wyizolowany od pacjenta z mykobakteriozą płuc prątek niegruźliczy w Polsce to *M. kansasii* [42, 109]. W badaniu Nowackiej-Mazurek prątki *M. kansasii* były czynnikiem etiologicznym mykobakteriozy płuc u 68% chorych (74 z grupy 108 chorych) [65].

Podsumowując, chociaż obserwuje się duże zróznicowanie geograficzne w występowaniu zakażeń prątkami *M. kansasii*, w wielu regionach zajmują pierwsze miejsce jako przyczyna chorób płuc z powodu prątków niegruźliczych w populacji HIV-seronegatywnej oraz drugie miejsce jako przyczyna zakażenia uogólnionego wśród pacjentów HIV-seropozytywnych [11].

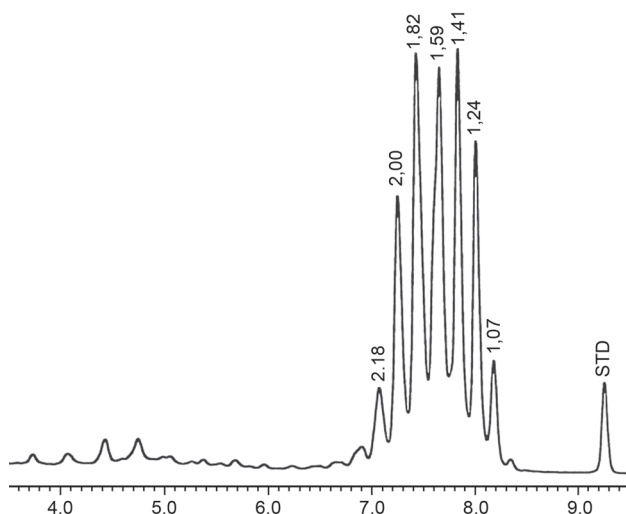
5. Diagnostyka laboratoryjna

Identyfikacja prątków niegruźliczych, w tym prątków *M. kansasii* przez długi czas opierała się jedynie na ocenie cech fenotypowych oraz charakterystyce właściwości biochemicznych. Testy tego typu są czasochłonne (zajmują do 2 miesięcy), a ich wyniki nie zawsze są jednoznaczne.

Do niedawna metodą referencyjną w identyfikacji gatunkowej prątków była analiza kwasów mykolowych techniką wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC, *high-pressure liquid chromatography*) [15]. Prątki *M. kansasii* charakteryzują się wzorem elucyjnym z jedną grupą szczytów chromatograficznych (Rys. 2.) [85]. Technika HPLC obciążona jest jednak wysokimi kosztami aparaturowymi oraz koniecznością stosowania toksycznych rozpuszczalników organicznych.

W ciągu ostatnich dwóch dekad, opracowanych zostało kilka metod identyfikacji opartych na analizie DNA, które z powodzeniem stosowane są w różnicowaniu prątków *M. kansasii* od innych gatunków prątków. W 1991 roku, H u a n g i wsp. opracowali sondę DNA pMK1-9 specyficzną dla *M. kansasii*, zarówno szczepów klinicznych, jak i środowiskowych [43]. Jednak w badaniu przeprowadzonym przez Ross i wsp. wykazano, że spośród 105 szczepów *M. kansasii*, 20 (19%) nie dawało sygnału dla sondy pMK1-9 [80]. Kolejna sonda DNA, opisana przez Y a n g i wsp., obecna na plazmidzie p6123, zdolna była do specyficznego hybrydowania z DNA wszystkich badanych szczepów *M. kansasii*, także tych, które były negatywne w reakcji z sondą pMK1-9 [119].

Obecnie na rynku dostępne są cztery certyfikowane testy diagnostyczne wykorzystywane do identyfikacji prątków *M. kansasii* (a także innych gatunków należących do grupy NTM). Są to: [i] test AccuProbe (Gen-Probe, San Diego, USA), wykrywający 16S rRNA, [ii] INNO LiPA MYCOBACTERIA v.2 (Innogenetics,



Rys. 2. Wzór elucyjny kwasów mykolowych *M. kansasii* otrzymany techniką wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC)

Ghent, Belgia), [iii] Speed-oligo® Mycobacteria (Vircell, Santa Fé Granada, Hiszpania), których celem jest region ITS, między genami kodującymi 16S i 23S rRNA, a także [iv] GenoType Mycobacterium CM/AS (*common mycobacterial/additional species*) (Hain Lifescience, Nehren, Niemcy). Umożliwiający detekcję swoistych gatunkowo regionów w obrębie 23S rDNA. Poza testem AccuProbe, wszystkie pozostałe opierają się na amplifikacji DNA techniką PCR, a następnie hybrydacji produktów amplifikacji z odpowiednio zaprojektowanymi oligonukleotydami, związanymi na pasku nitrocelulozowym. Wszystkie te testy okazały się skuteczne w identyfikacji najczęściej występujących gatunków prątków, w tym *M. kansasii* [53, 78, 84, 86, 102, 104]. System Accuprobe identyfikuje 5 taksonów *Mycobacterium*, a ściślej prątki kompleksu *M. tuberculosis* oraz 4 gatunki prątków NTM: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* i *M. goodii*. Z kolei testy INNO LiPA MYCOBACTERIA i Speed-oligo® Mycobacteria wykrywają odpowiednio 17 i 14 różnych taksonów w oparciu o kombinację sygnałów pochodzących z hybrydacji z 14 lub 6 sondami. Test GenoType Mycobacterium CM (*common mycobacteria*) pozwala na jednoczesną identyfikację *M. tuberculosis* complex oraz 13 gatunków prątków niegruźliczych, w tym *M. kansasii*, *M. avium* complex (MAC), *M. xenopi*, *M. fortuitum*, czy *M. goodii*.

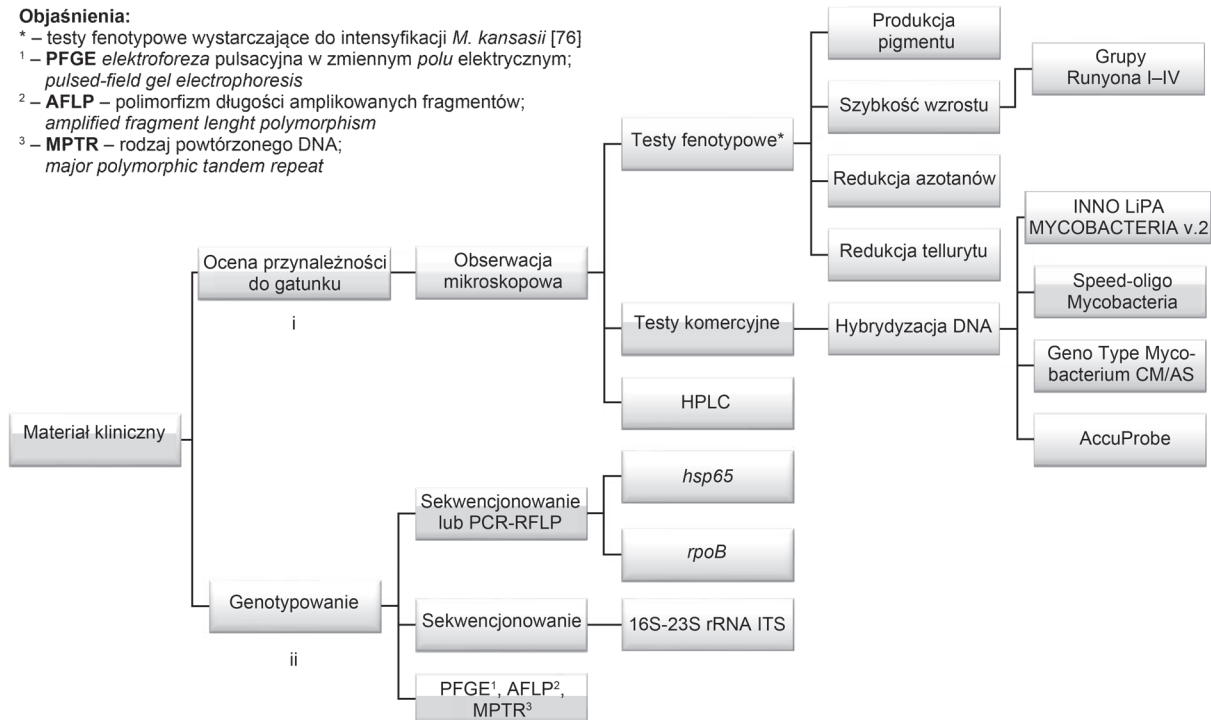
Alternatywną wobec technik opartych o hybrydację DNA metodę identyfikacji kilkunastu gatunków prątków NTM zaproponowali P l i k a y t i s i wsp. W metodzie tej, amplifikuje się techniką PCR fragment genu kodującego białko szoku cieplnego (*hsp65*) o długości ok. 1 380 pz, a następnie otrzymany produkt poddaje się analizie restrykcyjnej (PCR-RFLP) [72]. Metodę tę zmodyfikowali T e l e n t i i wsp. [101], a w oparciu o nią kolejni badacze zaproponowali algorytm identyfikacji umożliwiający różnicowanie 34, a później nawet 54 gatunków prątków [14, 25]. Udaną próbę zastosowania tej metody w diagnostyce podjęto także w Polsce [31]. W identyfikacji gatunkowej prątków NTM, w tym *M. kansasii* zastosowanie znalazły także inne niż *hsp65* geny metabolizmu podstawowego, m.in. *dnaJ* [99], *rpoB* [49] oraz *tuf* [93] kodujące odpowiednio: stresowe białko opiekuńcze, podjednostkę β polimerazy RNA oraz czynnik elongacji Tu (EF-Tu).

Na rysunku 3 przedstawiono schemat postępowania w identyfikacji gatunkowej oraz genotypowaniu *M. kansasii*.

6. Patogeneza i obraz kliniczny

6.1. Interakcje patogen-gospodarz

Prątki *M. kansasii* należą do patogenów oportunistycznych ludzi, chociaż odnotowuje się także przypadki zakażeń wśród różnych gatunków zwierząt, np.

Rys. 3. Algorytm postępowania przy identyfikacji gatunku *M. kansasii* (i) oraz ustaleniu typu genetycznego *M. kansasii* (ii)

psów i ostronosów [64, 79]. Patogeneza mykobakterioz, w tym tych wywołanych przez prątki *M. kansasii* jest mało poznana, a wiedza dotycząca czynników wirulencji *M. kansasii* jest szczątkowa. Niewiele wiadomo także na temat mechanizmów odpowiedzi immunologicznej gospodarza na zakażenie prątkiem *M. kansasii*. Można jedynie przypuszczać, że mechanizmy te zbliżone są do tych jakie poznano dla innych prątków, w tym przede wszystkim dla prątka gruźlicy.

Ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej odgrywa z pewnością tzw. I linia obrony, oparta o mechanizmy niespecyficzne, głównie mechanizmy oczyszczania układu oddechowego. Gdy mykobakterie pokonają tę barierę, pobudzone zostają mechanizmy odpowiedzi komórkowej, a w dalszym etapie, odpowiedzi humoralnej gospodarza. Przy tym największe znaczenie w infekcji prątkowej ma odpowiedź komórkowa [82, 98].

W początkowej fazie zakażenia, prątki wychwytywane są przez makrofagi. Pochłanianie mykobakterii przez makrofagi możliwe jest dzięki zlokalizowanym na ich powierzchni receptorom, rozpoznającym specyficzne ligandy prątkowe – receptorom dopełniacza (CR1, CR3, CR4), receptorom mannozowo-fukozylowym, Toll-podobnym (TLR – *Toll like receptors*), integrinowym, fibronektyny oraz receptorom zmiataczom [91, 98, 108]. Prątki znajdujące się w makrofagach mogą być zabite i strawione bądź utrzymywać się w fagosomach, indukować apoptozę makrofagów, czy wreszcie namnażać się doprowadzając do niszczenia makrofagów i rozsiewu w organizmie [82]. Zdolność do hamo-

wania tworzenia fagolizosomu zaobserwowano dla prątków *M. tuberculosis*, *M. avium* i *M. marinum*, ale nie dla *M. lepraemurium* [19]. W aktywowanych makrofagach dochodzi do produkcji reaktywnych form tlenu i azotu, toksycznych dla prątków. Aktywne makrofagi produkują także cytokiny (między innymi TNF- α) sprzyjające rozwojowi stanu zapalnego, a także wydzielają IL-12, która indukuje różnicowanie limfocytów T w kierunku komórek typu Th1, wspierających odpowiedź komórkową. Makrofagi aktywują też komórki NK (*natural killers*) wykazujące aktywność cytotoksyczną wobec makrofagów zawierających prątki [74]. Poza makrofagami, w fagocytozę prątków zaangażowane są również komórki dendrytyczne [98], komórki M [73, 100] oraz neutrofile [66]. Zarówno dla prątków *M. tuberculosis*, jak i *M. marinum*, wykazano, że makrofagi zaangażowane są w migrację bakterii do głębszych tkanek [19].

W przypadku infekcji *M. tuberculosis*, około 2 tygodnie po zakażeniu następuje rozwój swoistej odpowiedzi komórkowej. Limfocyty T rozpoznają antygeny prątków i różnicują w efektorowe limfocyty T CD4+ i CD8+ z receptorami α/β . Limfocyty Th1 CD4+, rozpoznają antygeny prezentowane przez komórki prezentujące antygen (APC, *antigen presenting cells*), w połączeniu z cząsteczkami głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) klasy II, a także wydzielają m.in. IFN- γ , który stymuluje ekspresję antygenów zgodności tkankowej na powierzchni makrofagów oraz indukuje syntezę enzymów lizosomalnych, sprzyjając eliminacji zaka-

zonych komórek [67]. Limfocyty cytotoksyczne CD8+ indukują apoptozę zakażonych komórek po rozpoznaniu antygeny w kontekście cząsteczek MHC klasy I [115] uwalniając ziarna cytolityczne zawierające perforyny i granzymy. Ponadto, limfocyty CD8+ wydzielają szereg cytokin, w tym tak ważny w odpowiedzi przeciwprątkowej INF- γ [92]. W odpowiedź przeciwprątkową zaangażowane są także limfocyty T γ/δ noszące cechy zarówno limfocytów T, jak i komórek NK. Są one zdolne do rozpoznawania antygenów, nie prezentowanych w cząsteczce MHC [116].

Podsumowując, przebieg zakażenia prątkowego zależy głównie od równowagi pomiędzy rozwojem prątków w makrofagach a odpowiedzią immunologiczną gospodarza, w szczególności niszczeniem prątków przez komórki fagocytarne. Chociaż molekularne aspekty zakażeń *M. kansasii* nie są prawie w ogóle poznane, wydaje się, że mogą one, przynajmniej w pewnym stopniu, być zbieżne z obserwacjami dla innych prątków atypowych i prątków gruźlicy.

Wykazano, że znajdujące się wewnątrz komórki eukariotycznej prątki *M. kansasii* aktywują kaspazę 1 a następnie sekrecję interleukiny IL-1 β na drodze aktywacji kompleksu białek cytoplazmatycznych NLRP-3/ASC, biorących udział w procesie zapalnym. W aktywacji tego kompleksu istotną rolę odgrywają także pompy potasowe, katepsyna B i produkcja reaktywnych form tlenu [17].

Niewiele wiadomo na temat indukcji apoptozy makrofagów przez prątki *M. kansasii*. Wykazano, że szczep kliniczny *M. kansasii* SM-1 indukował śmierć większej liczby komórek makrofagowej linii komórkowej RAW 264.7 aniżeli szczep referencyjny ATCC12478. Wykazano także, że apoptoza indukowana prątkami *M. kansasii* jest związana ze stresem retikulum endoplazmatycznego, a kliniczny szczep SM-1 indukuje silniejszą odpowiedź stresową w linii RAW 264.7 w porównaniu ze szczepem referencyjnym. Stężenie reaktywnych form tlenu wzrosło tylko w komórkach zakażonych szczepem klinicznym [55]. W innych badaniach wykazano, że za indukcję apoptozy makrofagów może być odpowiedzialny składnik ściany komórkowej Kan-LM, lipomannan *M. kansasii* [38].

Istotne jest, że apoptoza makrofagów prowadzi do eliminowania sfagocytowanych drobnoustrojów, podczas gdy nekroza jest związana z uwalnianiem wewnątrzkomórkowych patogenów i enzymów lizosomalnych, co w konsekwencji prowadzi do rozprzestrzenienia zakażenia i uszkodzenia tkanek. Wyniki badań wskazują, że ludzkie makrofagi zakażone prątkami mogą prezentować oba typy śmierci komórki. Im wyższa wirulencja szczepu, tym bardziej przeważa mechanizm nekrotyczny makrofagów nad apoptozą [33].

Prątki wykształciły wiele mechanizmów, które chronią je przed działaniem bakteriobójczych czynników

ludzkiego organizmu. Na pewno istotną rolę u prątków *M. kansasii* odgrywa budowa ściany komórkowej. Kwasy mykolowe, które tworzą silnie hydrofobową powierzchnię komórki, chronią prątki przed działaniem lizozymu, proteaz, wolnych rodników i składowych układu dopełniacza. Lipoarabinomannan ogranicza wytwarzanie wolnych rodników tlenowych i ekspresję cząsteczek MHC klasy II oraz powierzchniowych sulfatydów. Wykazano także, że niektóre gatunki prątków dzięki posiadaniu takich enzymów, jak katalaza oraz dysmutaza ponadtlenkowa mogą przeżyć w makrofagach także po wykształceniu fagolizosomu [108]. Może to tłumaczyć wyższą wirulencję szczepów *M. kansasii* z wysoką aktywnością katalazy [95].

Stosunkowo częste współwystępowanie prątków *M. kansasii* w habitacie człowieka w zderzeniu z niewielką liczbą infekcji wywoływanych przez ten patogen wskazuje na jego niską wirulencję i inwazyjność. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań sugerują, że typ I *M. kansasii* jest najbardziej rozpowszechniony wśród szczepów klinicznych na całym świecie, w tym także w Polsce [9] i rzadko izolowany jest ze środowiska. W badaniach przeprowadzonych do tej pory wykazano, że szczepy *M. kansasii* odpowiedzialne za zakażenia u ludzi należą niemal wyłącznie do typu I i II. Co ciekawe, pacjenci HIV-seropozytywni są szczególnie podatni na zakażenie typem II *M. kansasii* [69, 97, 103]. Związek między typem II *M. kansasii* a HIV-seropozytywnością można tłumaczyć niskim potencjałem chorobotwórczym tego genotypu [97]. Genetyczne podstawy zróżnicowanej wirulencji różnych typów genetycznych *M. kansasii* nie są znane.

6.2. Źródła zakażeń

Uważa się, że głównym źródłem zakażeń prątkami *M. kansasii*, podobnie jak w przypadku innych NTM, jest środowisko. Drobnoustrój ten jest często izolowany z próbek wody, szczególnie wody wodociągowej, którą uważa się za główny rezerwuuar patogenu. Rzadziej izolowany jest z próbek gleby i naturalnych zbiorników wodnych. Odnotowano także kilka doniesień dotyczących izolacji prątków *M. kansasii* z innych typów próbek, jak np. tkanek zwierzęcych. Wykazano także, że prątki *M. kansasii* nie są izolowane z próbek środowiskowych na niektórych obszarach np. z wody pochodzącej z New Hampshire, Bostonu, Finlandii, Kenii, Zairu, czy próbek gleby z Ugandy [107]. Długoterminowe badania dotyczące izolacji prątków *M. kansasii* z próbek środowiskowych pokazują, że obecność tego patogenu w próbkach jest niestała i zmienia się w czasie. Badania pokazują także, że prątki *M. kansasii* częściej izolowane są z obszarów miejskich niż wiejskich [4, 114].

Związek między naturalnym rezerwuarem prątków *M. kansasii* a chorobą u ludzi pozostaje wciąż w dużej

mierze niejasny. Wykazano, że bakterie te izolowane są z próbek wody wodociągowej w rejonach, z których pochodzą pacjenci z rozpoznaną mykobakteriozą [29]. Do zakażenia prątkiem *M. kansasii* dochodzi najprawdopodobniej w wyniku bezpośredniego kontaktu ze źródłem patogenu. Wrota infekcji nie są znane, chociaż niektórzy badacze wskazują jako główną drogę wnikania – drogę wziewną [34]. Transmisja zakażeń między ludźmi nie została potwierdzona.

6.3. Czynniki ryzyka

W 1996 roku, Falkinham i wsp. wskazali jako czynniki ryzyka zakażeń prątkami *M. kansasii* przewlekłe choroby płuc, takie jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP, COPD, *chronic obstructive pulmonary disease*), pylica płuc, a także uzależnienie od nikotyny i alkoholu. Zwiększone ryzyko zachorowania na mykobakteriozę powodowaną przez *M. kansasii* zaobserwowano także u chorych na nowotwory oraz narażonych na pył w miejscu pracy (kopalnie, zakłady metalowe, huty szkła) [29]. W 2004 roku przeprowadzono analizę 302 przypadków płucnej infekcji prątkami *M. kansasii*. Wykazano, że 73% pacjentów było palaczami, 65% cierpiało na POChP, a 56% nadużywało alkoholu. Wśród 24 śmiertelnych przypadków, 96% pacjentów cierpiało na POChP [58].

Poza miejscowymi zmianami struktury i funkcji płuc w przebiegu przebytych lub współistniejących chorób kolejna grupa czynników ryzyka zachorowania na mykobakteriozę powodowaną przez *M. kansasii* związana jest z ogólnoustrojowymi zaburzeniami odporności. Zazwyczaj uogólnione zakażenie wywołane prątkami *M. kansasii* rozwija się u chorych z upośledzeniem odporności powstałym na przykład w wyniku leczenia nowotworów złośliwych, terapii lekami anty-TNF- α , czy też u zakażonych HIV, szczególnie u chorych na AIDS. W tej ostatniej grupie chorych ryzyko wzrasta wraz z obniżaniem liczby komórek typu CD4+ [13, 111]. Mykobakteriozy występują również częściej u osób z uwarunkowanymi genetycznie nieprawidłowościami receptora IFN- γ , nieprawidłowościami IL-12 oraz podczas długotrwałego leczenia kortykosteroidami. Prątki *M. kansasii* zajmują pierwsze miejsce pod względem najczęściej izolowanych prątków niegruźliczych u osób po transplantacji serca, a drugie miejsce – u osób po transplantacji nerek, i odpowiadają za blisko czwartą część wszystkich przypadków zakażeń NTM u tych pacjentów [26]. Z przeprowadzonej w 2010 roku analizy piśmiennictwa kazuistycznego, spośród 67 pacjentów HIV-seronegatywnych z uogólnioną postacią mykobakteriozy, u 36% współistniała ona z chorobą układu krwiotwórczego (białaczki, zespoły mielodysplastyczne, nowotwory mieloproliferacyjne), 23% pacjentów w terapii innych chorób sto-

sowało kortykosterydy, a blisko 10% przyjmowało inne leki immunosupresyjne [39].

Zakażenie prątkami *M. kansasii* stwierdza się także z innymi przewlekłymi chorobami, takimi jak: przewlekłe zapalenie wątroby, czy anoreksja [20].

Należy zaznaczyć, że mykobakterioza płuc wywołana przez prątki *M. kansasii* nawet w około 40% przypadków może przebiegać bez wcześniejszych chorób układu oddechowego [94]

6.4. Rozpoznanie

Właściwe rozpoznanie choroby wywołanej prątkami *M. kansasii* oparte jest o wnikliwe badanie kliniczne i laboratoryjne, wymagające syntetycznej oceny danych klinicznych, radiologicznych i mikrobiologicznych. Rozpoznanie mykobakteriozy wywołanej prątkami *M. kansasii* jest trudne. Zdarzają się rozpoznania fałszywie dodatnie z powodu zanieczyszczenia badanych materiałów biologicznych, np. wodą wodociągową, jednak kontaminacja środowiskowa występuje rzadziej niż w przypadku innych prątków NTM. Często zakażenia *M. kansasii* diagnozowane są także jako gruźlica, ze względu na bardzo podobną płucną manifestację choroby.

Według wytycznych ATS z 2007 roku mykobakteriozę płuc rozpoznać można wyłącznie, gdy chory spełnia odpowiednie kryteria mikrobiologiczne i kliniczne [36]. Musi być to równoczesne spełnienie co najmniej jednego z kryteriów mikrobiologicznych oraz pełnego kryterium klinicznego. **Kryteria mikrobiologiczne:** (i) pozytywne wyniki posiewów dwóch niezależnych próbek płwociny, (ii) pozytywne wyniki co najmniej jednej hodowli popłuczyn oskrzelowych lub popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych (BALF, *bronchoalveolar lavage fluid*), (iii) wynik badania histopatologicznego wskazujący na obecność zakażenia mykobakteryjnego i równocześnie dodatni wynik hodowli materiału z biopsji płuca, (iv) odpowiedni wynik badania histopatologicznego materiału z biopsji płuca oraz dodatni wynik hodowli co najmniej jednej próbki płwociny, popłuczyn oskrzelowych lub BALF; **kryteria kliniczne** (i) objawy choroby układu oddechowego (takie jak kaszel, krwioplucie, duszność, stany gorączkowe, utrata masy ciała, poty nocne), z towarzyszącymi zmianami stwierdzanymi w badaniach obrazowych (zmiany guzkowe lub jamy lub rozstrzenia oskrzeli z drobnymi guzkami), (ii) wykluczenie innych chorób. Wytyczne te budzą jednak pewne kontrowersje. U chorych na AIDS, infekcja prątkiem *M. kansasii* może dość szybko doprowadzić do zgonu, dlatego istotne jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia. Niektórzy badacze sugerują, że już pojedynczy wynik posiewu powinien być wystarczającym wskaźnikiem do rozpoczęcia leczenia [18]. W rozpoznaniu uogólnionej postaci zakażenia prątk-

kiem *M. kansasii* wykorzystuje się często próbki krwi i tkanki limfatycznej. Problem stanowią także mykobakteriozy płuc przebiegające w postaci guzków bądź guzów, bez towarzyszących objawów klinicznych. Diagnostyka różnicowa zakażeń prątkami *M. kansasii* obejmuje gruźlicę oraz pozostałe mykobakteriozy (w tym przede wszystkim zakażenia prątkami *Mycobacterium avium*), aktynomycozę, aspergilozę, histoplazmozę oraz sporotrychozę.

6.5. Obraz kliniczny

Najczęstszą postacią kliniczną jaką przybiera zakażenie prątkami *M. kansasii* jest przewlekła choroba płuc przypominająca gruźlicę (rys. 4).

Znacznie rzadziej dochodzi do zakażeń tkanek innych niż płuca, np. węzłów chłonnych (głównie u dzieci; przypadki bardzo rzadkie), układu mięśniowo-szkieletowego, czy skóry (infekcja zajmując skórę oraz tkankę podskórną, najczęściej towarzyszy chorobie uogólnionej). Prątki *M. kansasii* mogą być również przyczyną zakażeń sztucznych zastawek serca, zapalenia wsierdza, a także innych zakażeń związanych z przerwaniem ciągłości tkanek podczas operacji lub innych zabiegów medycznych. Zakażenia prątkami *M. kansasii* mogą mieć także postać choroby uogólnionej (systemowej), zazwyczaj u chorych z upośledzoną odpornością.

W płucnej postaci choroby wywołanej zakażeniem prątkami *M. kansasii* wśród objawów występują: kaszel (stwierdzany jest u 91% pacjentów), odkrztuszanie płwociny (85%), spadek wagi (53%), duszność (51%), bóle w klatce piersiowej (34%), krwioplucie (32%) oraz

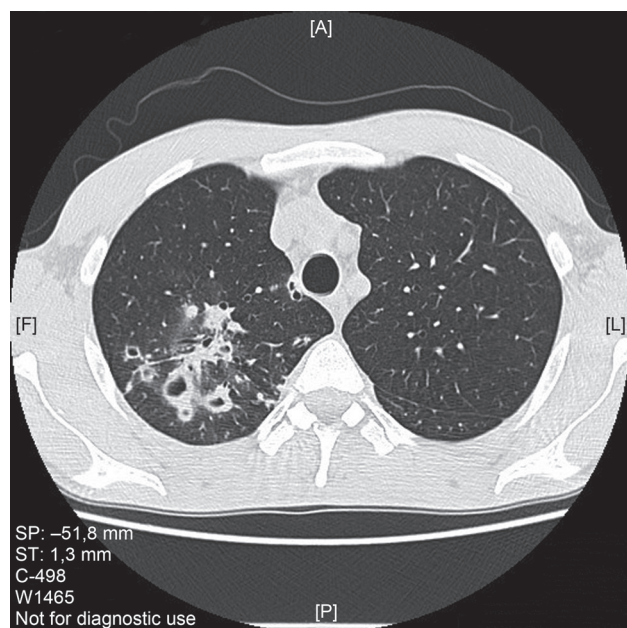
gorączka i pocenie się (17%) [28]. Wyniki badań radiologicznych są podobne do tych uzyskiwanych od osób chorych na gruźlicę. W najczęstszej postaci radiologicznej dominują zmiany jamiste, naciekowo-jamiste lub włóknisto-jamiste, zlokalizowane najczęściej w płatach górnych. Ta postać przypomina zmiany obserwowane u chorych na gruźlicę i określana jest jako typ 1 lub gruźliczopodobny. Wśród chorych z tą postacią mykobakteriozy dominują mężczyźni, prawdopodobnie z powodu większego rozpowszechnienia nałogu palenia tytoniu i częstszego występowania POChP [22]. Drugą postacią mykobakteriozy płuc stanowią zmiany guzkowo-rozstrzeniowe zlokalizowane najczęściej w środkowych i dolnych płatach. W tym wypadku zalecane jest wykonanie wysokorozdzielczej tomografii komputerowej płuc (HRCT, *high resolution computer tomography*), w którym to badaniu można uwidocznic: drobne guzki, zacienienia o typie pączkującego drzewa (*tree-in-bud*) oraz walcowate rozstrzenia oskrzeli [36]. Opisano również przypadki o zupełnie nietypowym przebiegu (zakażenie sekwestru płuca, owrzodzenia w błonie śluzowej oskrzeli, pojedynczy guzek płuca) [2, 56, 59].

U osób z AIDS, u których doszło do zakażenia prątkami *M. kansasii* płucna postać kliniczna stanowi połowę przypadków [16, 112].

Zakażenie prątkami *M. kansasii* może zająć skórę oraz tkankę podskórną. Zwykle do zakażenia dochodzi w wyniku urazu bądź po operacjach. Rozpoznanie opiera się na analizie wyniku badania histopatologicznego. Choroba przyjmuje postać zmian guzkowych i nierówności na skórze, z początku małych, wraz z postępem choroby – z tendencją do progresji. W późniejszym obrazie choroby obserwuje się martwicę tkanki. Zakażenia skórne rozwijają się zwykle powoli i nie wykazują skłonności do samorzutnego gojenia się. Zakażenia obejmujące tylko skórę są dość rzadkie [45]. Infekcja może dalej rozprzestrzeniać się powodując zapalenie węzłów chłonnych, oddalonych narządów, a także prowadzić do choroby uogólnionej.

Zapalenie węzłów chłonnych, głównie szyjnych, wywołane przez prątki *M. kansasii* diagnozowane jest zwykle u dzieci oraz u osób chorych na AIDS [32, 75]. Węzły chłonne powiększają się szybko i jednostronnie. Rozpoznanie opiera się na badaniu histopatologicznym oraz uzyskaniu wzrostu prątków *M. kansasii* w hodowli.

Zakażenie uogólnione prątkami *M. kansasii* występuje głównie u osób z upośledzeniem odporności. U chorych obserwuje się obniżoną liczbą komórek CD4+ [11, 16]. U chorych zakażonych HIV (w tej grupie rozsiana infekcja występuje u około czwartej części zakażonych prątkami *M. kansasii*) objawy zakażenia rozsianego są niespecyficzne. Zwykle jest to gorączka, poty, utrata masy ciała, ból brzucha, biegunka. U osób HIV-seronegatywnych zakażenie rozsiane prątkiem



Rys. 4. Mykobakterioza płuc wywołana zakażeniem *M. kansasii*. Na zdjęciu z tomografii komputerowej widoczne zmiany jamiste i guzkowate zagęszczenia w prawym płucu

M. kansasii objawia się często podskórnymi guzkami lub ropniami [39]. Analiza retrospektywna 63 przypadków rozsianej infekcji wywołanej prątkami *M. kansasii* (lata: 1953–2007) wykazała, że częściej dotyczy mężczyzn (czterokrotnie częściej niż kobiet) w wieku od $45,0 \pm 22,3$ lat. Zakażeniem objęte są głównie płuca, ale także węzły chłonne, śledziona, wątroba, szpik kostny, skóra oraz układ kostny, przewód pokarmowy i moczowy [39].

7. Leczenie

Skuteczne schematy leczenia schorzeń wywołanych przez prątki *M. kansasii* są ciągle na etapie opracowywania. Najczęściej stosowana jest antybiotykoterapia, przy czym monoterapia nie przynosi oczekiwanych efektów. W wypadku zakażeń prątkami *M. kansasii* sporadycznie korzysta się z leczenia chirurgicznego. Większość szczepów *M. kansasii* w badaniach *in vitro* jest oporna na izoniazyd (INH) i pyrazynamid (PZA) oraz niskie stężenia streptomycyny (SM) oraz kwasu p-aminosalicylowego (PAS) [110]. Oporność na INH i SM, stwierdzana często w badaniach *in vitro*, nie znajduje potwierdzenia w obserwacji klinicznej, gdzie surowicze stężenia tych leków są wyższe niż w testach lekowności. Stąd zalecane jest, aby w zakażeniach prątkami *M. kansasii* oznaczać wstępnie tylko wrażliwość na ryfampicynę (RMP) – podstawowy lek w leczeniu mykobakteriozy wywołanej przez ten patogen. Dodatkowo wykazano, że oporność szczepów *M. kansasii* na INH lub etambutol (EMB) zwykle powiązana jest z opornością na RMP [7].

Zgodnie z wytycznymi ATS w leczeniu zakażeń prątkami *M. kansasii* zaleca się terapię kombinowaną, składającą się z RMP (10 mg/kg/dobę), INH (5 mg/kg/dobę) i EMB (15 mg/kg/dobę). U chorych z ciężką lub rozległą postacią choroby można rozważyć dołączenie aminoglikozydu (amikacyny (Am) lub SM w dawce 15 mg/kg, 3 razy w tygodniu) przez okres 2–3 miesięcy. Terapia powinna trwać minimum 18 miesięcy, i co najmniej 12 miesięcy od momentu odprątkowania, (tj. negatywizacji wyników posiewu) [36]. Kliniczną poprawę uzyskuje się zwykle po 3–6 miesiącach leczenia. Badania wykazały także skuteczność 3-lekowej terapii RMP+EMB+Am [41]. W sytuacji gdy stwierdzono obecność szczepów opornych na RMP, stosuje się schematy trójlekowe zawierające EMB, SM, klarytromycynę lub azytromycynę, lewofloksacynę, moksifloksacynę lub sulfametoksazol. Stosowanie ryfabutyliny, jako leku wykazującego mniejszą interakcję z lekami antyretrowirusowymi, jest preferowane u chorych zakażonych HIV. U osób poddanych terapii antyretrowirusowej zalecana może być także zamiana RMP na moksifloksacynę.

Przeprowadzono liczne analizy dotyczące przeszłych i aktualnych schematów leczenia zakażeń prątkami *M. kansasii*. Badania dotyczące terapii sprzed okresu stosowania RMP, po 6 miesiącach leczenia wykazywały konwersję płwociny na poziomie od 52 do 81%, a odsetek nawrotów na poziomie 10% [68]. Dzięki zastosowaniu RMP, wyniki leczenia farmakologicznego zakażeń prątkami *M. kansasii* uległy znaczącej poprawie. Konwersja płwociny po 4 miesiącach leczenia w schemacie zawierającym RMP wynosiła 100% u 180 pacjentów z trzech niezależnych badań [5, 6, 68]. Nawroty zaobserwowano jedynie u 0,8% pacjentów.

Ponieważ trwające ok. 18 miesięcy leczenie jest kosztowne i wymaga dużej dyscypliny od pacjenta (regularne, systematyczne przyjmowanie leków), trwają badania nad opracowaniem bardziej przyjaznych schematów terapeutycznych. Wykazano np., że dodawanie do klasycznego schematu leczenia SM dwa razy w tygodniu skutkowało wyleczeniem 39 (z 40) pacjentów już po 12 miesiącach trwania terapii [6]. W badaniach przeprowadzonych przez British Medical Research Council, podawano RMP oraz niską dawkę EMB przez 9 miesięcy 155 pacjentom. Konwersję płwociny obserwowano u 99,4% pacjentów, jednak liczba nawrotów po 5 latach od zakończenia leczenia wynosiła 10% [47]. Przeprowadzono także badania nad wyłączeniem EMB ze schematu trójlekowego po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Pacjentów w liczbie 28 podzielono na dwie grupy: przyjmujących leki przez 12 i 18 miesięcy. Zaobserwowano konwersję płwociny u wszystkich pacjentów w obu grupach. Nawrót zaobserwowano tylko u jednej osoby z grupy krócej przyjmującej leki [90]. Griffin i wsp., badali skuteczność terapii opartej na podawaniu klarytromycyny, RMP i EMB 14 pacjentom z płucną postacią mykobakteriozy 3 razy w tygodniu. Wszyscy pacjenci zostali wyleczeni i u żadnego nie zaobserwowano nawrotów [35].

Powodem długiej terapii jest zapobieganie nawrotom. W badaniu w skróconym okresie 12-miesięcznego schematu leczenia po 4-letniej obserwacji stwierdzono 6,6% nawrotów mykobakteriozy [88].

8. Podsumowanie

Wiedza na temat zakażeń wywołanych przez prątki niegruźlicze, w tym prątki *M. kansasii*, jest bardzo ograniczona. Jeszcze do niedawna zagadnienie epidemiologii i patogenezy chorób wywołanych zakażeniami *M. kansasii* rzadko było przedmiotem poważniejszych opracowań w literaturze światowej, zaś krajowe piśmiennictwo w tym zakresie było niemal nieobecne. W ostatnich latach jednak, wraz z rosnącą prevalencją zakażeń NTM w świecie oraz coraz bogatszym zasobem metod badawczych, w tym przede wszystkim metod

analizy genetycznej, obserwuje się coraz większe zainteresowanie prątkami niegruźliczymi.

Pomimo wzrastającej wiedzy na temat zakażeń prątkami *M. kansasii*, nadal stanowią one poważne wyzwania diagnostyczne i terapeutyczne. Szczególnie trudne bywa często odróżnienie zakażenia od kontaminacji. Identyfikacja gatunkowa i właściwa diagnoza są kosztowne i długotrwałe. Brakuje też wystandaryzowanych metod oznaczania lekowrażliwości. Niedostateczne są dane dotyczące lekooporności w szczepach *M. kansasii* czy mechanizmów wirulencji tego patogenu. Nie ustalone są także związki między właściwościami genotypowymi a prezentowanym profilem fenotypowym. Istotne luki w wiedzy na temat prątków *M. kansasii* powodują, że epidemiologiczne aspekty zakażeń tymi bakteriami, w tym rezerwuar patogenu, zakaźność, drogi transmisji, rozpowszechnienie w różnych regionach geograficznych pozostają niejasne.

* * *

Artykuł powstał w ramach projektu badawczego «LIDER» realizowanego ze środków przyznanych przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju (Nr: LIDER/044/457/L-4/12/NCBR/2013).

Piśmiennictwo

- Abdalla C.M., de Oliveira Z.N., Sotto M.N., Leite K.R., Canavez F.C., de Carvalho C.M.: Polymerase chain reaction compared to other laboratory findings and to clinical evaluation in the diagnosis of cutaneous tuberculosis and atypical mycobacteria skin infection. *Int. J. Dermatol.* **48**, 27–35 (2009)
- Abe M., Kobashi Y., Mouri K., Obase Y., Miyashita N., Nakata M., Oka M.: Solitary pulmonary nodule due to *Mycobacterium kansasii*. *Intern. Med.* **50**, 775–778 (2011)
- Abed Y., Bollet C., de Micco P.: Demonstration of *Mycobacterium kansasii* species heterogeneity by the amplification of the 16S–23S spacer region. *J. Med. Microbiol.* **42**, 112–114 (1995)
- Ahn C.H., Lowell J.R., Ahn S.S., Ahn S., Hurst G.A.: Chemotherapy for pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: efficacies of some individual drugs. *Rev. Infect. Dis.* **3**, 1028–1034 (1981)
- Ahn C.H., Lowell J.R., Ahn S.S., Ahn S., Hurst G.A.: Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *Am. Rev. Respir. Dis.* **128**, 1048–1050 (1983)
- Ahn C.H., Lowell J.R., Onstad G.D., Shuford E.H., Hurst G.A.: A demographic study of disease due to *Mycobacterium kansasii* or *M. intracellulare-avium* in Texas. *Chest*, **75**, 120–125 (1979)
- Ahn C.H., Wallace R.J., Steele L.C., Murphy D.T.: Sulfonamide-containing regimens for disease caused by rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. *Am. Rev. Respir. Dis.* **135**, 10–16 (1987)
- Amorim A., Macedo R., Lopes A., Rodrigues I., Pereira E., Scand J.: Non-tuberculous mycobacteria in HIV-negative patients with pulmonary disease in Lisbon, Portugal. *Infect. Dis.* **42**, 626–628 (2010)
- Bakuła Z., Safianowska A., Nowacka-Mazurek M., Bielecki J., Jagielski T.: Subtyping of *Mycobacterium kansasii* by PCR-restriction enzyme analysis of the *hsp65* gene. *Biomed Res. Int.* **2013**, 178725 (2013)
- Bittner M.J., Horowitz E.A., Safranek T.J., Preheim L.C.: Emergence of *Mycobacterium kansasii* as the leading mycobacterial pathogen isolated over a 20-year period at a midwestern Veterans Affairs hospital. *Clin. Infect. Dis.* **22**, 1109–1110 (1996)
- Bloch K.C., Zwerling L., Pletcher M.J., Hahn J.A., Gerberding J.L., Ostroff S.M., Vugia D.J., Reingold A.L.: Incidence and clinical implications of isolation of *Mycobacterium kansasii*: results of a 5-year, population-based study. *Ann. Intern. Med.* **129**, 698–704 (1998)
- Braun E., Sprecher H., Davidson S., Kassis I.: Epidemiology and clinical significance of non-tuberculous mycobacteria isolated from pulmonary specimens. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **17**, 96–99 (2013)
- Breathnach A., Levell N., Munro C., Natarajan S., Pedler S.: Cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* **20**, 812–817 (1995)
- Brunello F., Ligozzi M., Cristelli E., Bonora S., Tortoli E., Fontana R.: Identification of 54 mycobacterial species by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of the *hsp65* gene. *J. Clin. Microbiol.* **39**, 2799–2806 (2001)
- Butler W.R. i Kilburn J.P.: Identification of major slowly growing pathogenic mycobacteria and *Mycobacterium gordonae* by high-performance liquid chromatography of their mycolic acids. *J. Clin. Microbiol.* **30**, 2402–2407 (1988)
- Campo R.E., Campo C.E.: *Mycobacterium kansasii* disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* **24**, 1233–1238 (1997)
- Chen C.C., Tsai S.H., Lu C.C., Hu S.T., Wu T.S., Huang T.T., Said-Sadier N., Ojcius D.M., Lai H.C.: Activation of an NLRP3 inflammasome restricts *Mycobacterium kansasii* infection. *PLoS One*, **7**, e36293 (2012)
- Corbett E.L., Blumberg L., Churchyard G.J., Moloi N., Mallory K., Clayton T., Williams B.G., Chaisson R.E., Hayes R.J., De Cock K.M.: Nontuberculous mycobacteria defining disease in a prospective cohort of South African miners. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **160**, 15–21 (1999)
- Cosma C.L., Sherman D.R., Ramakrishnan L.: The secret lives of the pathogenic mycobacteria. *Annu. Rev. Microbiol.* **57**, 641–676 (2003)
- Cosson M.A., Morand P.C. i wsp.: Temporal interferon-gamma release response to *Mycobacterium kansasii* infection in an anorexia nervosa patient. *J. Med. Microbiol.* **61**, 1617–1620 (2012)
- Daley C.L., Griffith D.E.: Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **14**, 665–671 (2010)
- Daley C.L., Heifets L.: Other mycobacteria causing human disease (w) Tuberculosis a comprehensive clinical reference, red. H.S. Schaaf, A. Zumla, Saunders, Philadelphia, 2009, s. 60–74.
- David H.L.: Carotenoid Pigments of *Mycobacterium kansasii*. *Appl. Microbiol.* **28**, 696–699 (1974)
- Davies B.S., Roberts C.H., Kaul S., Klein J.L., Milburn H.J.: Non-tuberculous slow-growing mycobacterial pulmonary infections in non-HIV-infected patients in south London. *Scand. J. Infect. Dis.* **44**, 815–819 (2012)
- Devallois A., Goh K.S., Rastogi N.: Rapid identification of mycobacteria to species level by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis of the *hsp65* gene and proposition of an algorithm to differentiate 34 mycobacterial species. *J. Clin. Microbiol.* **35**, 2969–2973 (1997)
- Doucette K., Fishman J.A.: Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin. Infect. Dis.* **38**, 1428–1439 (2004)
- Eaton T., Falkinham III J.O., von Reyn C.F.: Recovery of *Mycobacterium avium* from cigarettes. *J. Clin. Microbiol.* **33**, 2757–2758 (1995)

28. Evans S.A., Colville A., Evans A.J.: Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of the clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis. *Thorax*, **51**, 1248–1252 (1996)
29. Falkinham J.O.: Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin. Chest Med.* **23**, 529–551 (2002)
30. Falkinham, J.O.: Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J. Appl. Microbiol.* **107**, 356–367 (2009)
31. Fangrat A., Walkiewicz R., Safianowska A., Grubek-Jaworska H., Chazan R.: Identyfikacja gatunkowa prątków z rodzaju *Mycobacterium* na podstawie analizy polimorfizmu genu *hsp65* z użyciem techniki PCR-RFLP. *Pneumonol. Alergol. Pol.* **74**, 95–100 (2006)
32. Flint D., Mahadevan M., Barber C., Grayson D., Small R.: Cervical lymphadenitis due to non-tuberculous mycobacteria: surgical treatment and review. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **53**, 187–194 (2000)
33. Gil D.P., León L.G., Correa L.I., Maya J.R., París S.C., García L.F., Rojas M.: Differential induction of apoptosis and necrosis in monocytes from patients with tuberculosis and healthy control subjects. *J. Infect. Dis.* **189**, 2120–2128 (2004)
34. Griffith D.E., Brown-Elliott B.A., Wallace R.J.: Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin. Infect. Dis.* **37**, 1178–1182 (2003)
35. Griffith D.E.: Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Clin. Chest Med.* **23**, 613–621 (2002)
36. Griffith D.E., Winthrop K. i wsp.: 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.* **175**, 367–416 (2007)
37. Grubek-Jaworska H., Walkiewicz R., Safianowska A., Nowacka-Mazurek M., Krenke R., Przybyłowski T., Chazan R.: Nontuberculous mycobacterial infections among patients suspected of pulmonary tuberculosis. *Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **28**, 739–744 (2009)
38. Guérardel Y., Maes E., Briken V., Chirat F., Leroy Y., Locht C., Strecker G., Kremer L.: Lipomannan and lipoarabinomannan from a clinical isolate of *Mycobacterium kansasii*: novel structural features and apoptosis-inducing properties. *J. Biol. Chem.* **278**, 36637–36651 (2003)
39. Han S.H., Kim J.M. i wsp.: Disseminated *Mycobacterium kansasii* infection associated with skin lesions: a case report and comprehensive review of the literature. *J. Korean Med. Sci.* **25**, 304–308 (2010)
40. Heifets L.: Mycobacterial infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **25**, 283–295 (2004)
41. Heurlin N., Petrini B.: Treatment of non-tuberculous mycobacterial infections in patients without AIDS. *Scand. J. Infect. Dis.* **25**, 619–623 (1993)
42. Hoefsloot W., Wagner D. i wsp.: A snapshot of the geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: An NTM-net collaborative study. *Eur. Respir. J.* **42**, 1604–1613 (2013)
43. Huang Z.H., Ross B.C., Dwyer B.: Identification of *Mycobacterium kansasii* by DNA hybridization. *J. Clin. Microbiol.* **29**, 2125–2129 (1991)
44. 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.* **144**, 914–918 (1991)
45. James W.D., Berger T.G.: Mycobacterial diseases (w) Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology, red. G.R. Saunders, Elsevier, Filadelfia, 2011, rozdział 16.
46. Jenkins P.A., Banks J., Campbell I.A., Smith A.P.: *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax*, **49**, 442–445 (1994)
47. Jenkins P.A., Pattyn S.R., Portaels F., Diagnostic bacteriology (w) Nontuberculous Mycobacteria, red. C. Rattledge i J. Stanford, Academic Press Ltd., Londyn, 1982, s. 441–470.
48. Kennedy T.P., Weber D.J.: Nontuberculous mycobacteria. An underappreciated cause of geriatric lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **149**, 1654–1658 (1994)
49. Kim B.J., Lee K.H., Park B.N., Kim S.J., Bal G.H., Kim S.J., Kook Y.H.: Differentiation of mycobacterial species by PCR-restriction analysis of DNA (343 base pairs) of the RNA polymerase gene (*rpoB*). *J. Clin. Microbiol.* **39**, 2102–2109 (2001)
50. Kim R.D., Greenberg D.E., Ehrmantraut M.E.: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **178**, 1066–1074 (2008)
51. Koh W.J., Lee J.H., Kwon Y.S., Lee K.S., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Kwon O.J.: Prevalence of gastroesophageal reflux disease in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Chest*, **131**, 1825–1830 (2007)
52. Kubín M., Svandová E., Medek B., Chobot S., Olsovský Z.: *Mycobacterium kansasii* infection in an endemic area of Czechoslovakia. *Tubercle*, **61**, 207–212 (1980)
53. Lee A.S., Jelfs P., Sintchenko V., Gilbert G.L.: Identification of non-tuberculous mycobacteria: utility of the GenoType Mycobacterium CM/AS assay compared with HPLC and 16S rRNA gene sequencing. *J. Med. Microbiol.* **58**, 900–904 (2009)
54. Lee W.J., Kang S.M., Sung H., Won C.H., Chang S.E., Lee M.W., Kim M.N., Choi J.H., Moon K.C.: Non-tuberculous mycobacterial infections of the skin: a retrospective study of 29 cases. *J. Dermatol.* **37**, 965–972 (2010)
55. Lim J.L., Choi H.H., Choi J.A., Jeong J.A., Cho S.N., Lee J.H., Park J.B., Kim H.J., Song C.H.: *Mycobacterium kansasii*-induced death of murine macrophages involves endoplasmic reticulum stress responses mediated by reactive oxygen species generation or calpain activation. *Apoptosis*, **18**, 150–159 (2013)
56. Lin S.H., Lee L.N., Chang Y.L., Lee Y.C., Ding L.W., Hsueh P.R.: Infected pulmonary sequestration caused by *Mycobacterium kansasii*. *Thorax*, **60**, 355 (2005)
57. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature – Baza LPSN (<http://www.bacterio.net/m/mycobacterium.html>)
58. Malivan N., Zvetina J.R.: Clinical features and follow up of 302 patients with *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a 50 year experience. *Postgrad. Med. J.* **81**, 530–533 (2005)
59. Manali E.D., Tomford W.J., Liao D.W., Farver C., Mehta A.C.: *Mycobacterium kansasii* endobronchial ulcer in a nonimmunocompromised patient. *Respiration*, **72**, 305–308 (2005)
60. Marras T.K., Chedore P., Ying A.M., Jamieson F.: Isolation prevalence of pulmonary nontuberculous mycobacteria in Ontario, 1997–2003. *Thorax*, **62**, 661–666 (2007)
61. Marras T.K., Morris A., Gonzalez L.C., Daley C.L.: Mortality prediction in pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection and Human Immunodeficiency Virus. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **170**, 793–798 (2004)
62. McMurray D.N., Mycobacteria & Nocardia. (w) Medical microbiology, red. S. Baron. University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, 1996, rozdział 33.
63. Moore J.E., Kruijshaar M.E., Ormerod L.P., Drobniewski F., Abubakar A.: Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. *IBM Public Health*, **10**, 612 (2010)
64. Murai A., Maruyama S., Nagata M., Yuki M.: Mastitis caused by *Mycobacterium kansasii* infection in a dog. *Vet. Clin. Pathol.* **42**, 377–381 (2013)

65. Nowacka-Mazurek M.: Prątki gruźlicze jako czynniki etiologiczne choroby płuc. Praca doktorska. Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, 2012
66. Peters J., Gatfield J.: Hijacking the host: survival of pathogenic mycobacteria inside macrophages. *Trends Microbiol.* **10**, 142–146 (2002)
67. Petrofsky M., Bermudez L.E.: CD4+ T cells but not CD8+ or $\gamma\delta$ + lymphocytes are required for host protection against infection and dissemination through the intestinal route. *Infect. Immun.* **73**, 2621–2627 (2005)
68. Pezzia W., Raleigh J.W., Bailey M.C., Toth E.A., Silverblatt J.: Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin. *Rev. Infect. Dis.* **3**, 1035–1039 (1981)
69. Picardeau M., Prod'hom G., Raskine L., LePennec M.P., Vincent V.: Genotypic characterization of five subspecies of *Mycobacterium kansasii*. *J. Clin. Microbiol.* **35**, 25–32 (1997)
70. Piersimoni C., Scarparo C.: Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons. *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 1351–1358 (2009)
71. Pinner M.: Atypical acid-fast microorganisms. *Am. Rev. Tuberc.* **32**, 424–445 (1935)
72. Plikaytis B.B., Plikaytis B.D., Mitchell A., Yakrus W., Butler R., Woodley C.L., Silcox V.A., Shinnick T.M.: Differentiation of slowly growing *Mycobacterium* species, including *Mycobacterium tuberculosis*, by gene amplification and restriction fragment length polymorphism analysis. *J. Clin. Microbiol.* **30**, 1815–1822 (1992)
73. Ponnusamy D., Periasamy S., Tripathi B.N., Pal A.: *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis invades through M cells and enterocytes across ileal and jejunal mucosa of lambs. *Res. Vet. Sci.* **94**, 306–312.
74. Reddy V., Andersen B.: Immunology of tuberculosis (w): Mycobacteria – basic aspects, red. Gangadharm P.R.J., Jenkins P.A., 1998, s. 235–253.
75. Reddy V.C., Prasad C.E., Aparna S., Gokhale S., Anjeneyulu.: A study of mycobacterial species causing lymphadenitis. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* **39**, 130–135 (2008)
76. Ribón W.: Biochemical isolation and identification of mycobacteria, biochemical testing. (w) InTech, red. J. C. Jimenez-Lopez, 2012, (<http://www.intechopen.com/books/biochemical-testing/biochemical-isolation-and-identification-of-mycobacteria>)
77. Richter E., Niemann S., Rüscher-Gerdes S., Hoffner S.: Identification of *Mycobacterium kansasii* by using a DNA probe (AccuProbe) and molecular techniques. *J. Clin. Microbiol.* **37**, 964–970 (1999)
78. Richter E., Rüscher-Gerdes S., Hillemann D.: Evaluation of the GenoType Mycobacterium assay for identification of mycobacterial species from cultures. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 1769–1775 (2006)
79. Rocha V.C., Corrêa S.H., Setzer A.P., Catão-Dias J.L., Ramos M.C., Fiori W., Ikuta C.Y., Ferreira Neto J.S.: *Mycobacterium kansasii* isolation from captive South American coati (*Nasua nasua*). *J. Zoo Wildl. Med.* **44**, 167–168 (2013)
80. Ross B.C., Jackson K., Yang M., Sievers A., Dwyer B.: Identification of a genetically distinct subspecies of *Mycobacterium kansasii*. *J. Clin. Microbiol.* **30**, 2930–2933 (1992)
81. Roth A., Fischer M., Hamid M.E., Michalke S., Ludwig W., Mauch H.: Differentiation of phylogenetically related slowly growing mycobacteria based on 16S-23S rRNA gene internal transcribed spacer sequences. *J. Clin. Microbiol.* **36**, 139–147 (1998)
82. Rudnicka W.: Molekularne mechanizmy odporności na gruźlicę. *Post. Mikrobiol.* **43**, 107–127 (2004)
83. Runyon E.H.: Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med. Clin. North Am.* **43**, 273–290 (1959)
84. Russo C., Tortoli E., Menichella D.: Evaluation of the new GenoType Mycobacterium assay for identification of mycobacterial species. *J. Clin. Microbiol.* **44**, 334–339 (2006)
85. Safianowska A., Walkiewicz R., Grubek-Jaworska H., Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E., Glapiński J., Chazan R.: Analiza kwasów mikołowych różnych gatunków z rodzaju *Mycobacterium* metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC). *Pneumonol. Alergol. Pol.* **70**, 130–138 (2002)
86. Safianowska A., Walkiewicz R., Nejman-Gryz P., Chazan R., Grubek-Jaworska H.: Porównanie dwóch technik typowania prątków niegruźliczych: cieczowej chromatografii wysokociśnieniowej i molekularnego systemu GenoType Mycobacterium CM/AS. *Pneumonol. Alergol. Pol.* **78**, 363–368 (2010)
87. Salvana E.M., Cooper G.S., Salata R.A.: Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: an emerging disease in infliximab-treated patients. *J. Infect.* **55**, 484–487 (2007)
88. Santin M., Dorca J. i wsp.: Long term relapse after 12-month treatment for *Mycobacterium kansasii* lung disease. *Eur. Respir. J.* **33**, 148–152 (2009)
89. Satyanarayana G., Heysell S.K., Scully K.W., Houpt E.R.: Mycobacterial infections in a large Virginia hospital, 2001–2009. *BMC Infect. Dis.* **5**, 111–113 (2011)
90. Sauret J., Hernandez-Flix S., Castro E., Hernandez L., Ausina V., Coll P.: Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months chemotherapy. *Tuber. Lung Dis.* **76**, 104–108 (1995)
91. Schorey J.S., Carroll M.C., Brown E.J.: A macrophage invasion mechanism of pathogenic mycobacteria. *Science*, **227**, 1091–1093 (1997)
92. Sexton P., Harrison A.C.: Susceptibility to nontuberculous mycobacterial lung disease. *Eur. Respir. J.* **31**, 1322–1333 (2008)
93. Shin J.H., Cho E.J., Lee J.Y., Yu J.Y., Kang Y.H.: Novel diagnostic algorithm using *tuf* gene amplification and restriction fragment length polymorphism is promising tool for identification of nontuberculous mycobacteria. *J. Microbiol. Biotechnol.* **19**, 323–330 (2009)
94. Shitrit D., Baum G.L. i wsp.: Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection in Israel, 1999–2004: clinical features, drug susceptibility, and outcome. *Chest*, **129**, 771–776 (2006)
95. Steadham, J.E.: High catalase *Mycobacterium kansasii* isolated from water in Texas. *J. Clin. Microbiol.* **11**, 496–498 (1980)
96. Swanson D.S., Pan X., Kline M.W., McKinney Jr R.E., Yogev R., Lewis L.L.: Genetic diversity among *Mycobacterium avium* complex strains recovered from children with and without human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* **178**, 776–782 (1998)
97. Taillard C., Prod'hom G. i wsp.: Clinical implications of *Mycobacterium kansasii* species heterogeneity: Swiss National Survey. *J. Clin. Microbiol.* **41**, 1240–1244 (2003)
98. Tailleux L., Neyrolles O. i wsp.: DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J. Exp. Med.* **197**, 121–127 (2003)
99. Takewaki S., Okuzumi K., Manabe I., Tanimura M., Miyamura K., Nakahara K., Mazaki Y., Ohkubo A., Nagai R.: Nucleotide sequence comparison of the mycobacterial *dnaJ* gene and PCR-restriction fragment length polymorphism analysis for identification of mycobacterial species. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **44**, 159–166 (1994)
100. Teitelbaum R., Schubert W., Gunther L., Kress Y., Macaluso F., Pollard J.W., McMurray D.N., Bloom B.R.: The M cell as a portal of entry to the lung for the bacterial pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunity*, **10**, 641–650 (1999)
101. Telenti A., Marchesi F., Balz M., Bally F., Böttger E.C., Bodmer T.: Rapid identification of mycobacteria to the species level

- by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J. Clin. Microbiol.* **31**, 175–178 (1993)
102. Tortoli E., Brusarosco G. i wsp.: Performance assessment of new multiplex probe assay for identification of mycobacteria. *J. Clin. Microbiol.* **39**, 1079–1084 (2001)
 103. Tortoli E., Simonetti M.T., Lacchini C., Penati V., Urbano P.: Tentative evidence of AIDS-associated biotype of *Mycobacterium kansasii*. *J. Clin. Microbiol.* **32**, 1779–1782 (1994)
 104. Tortoli E., Simonetti M.T., Lavinia F.: Evaluation of reformulated chemiluminescent DNA probe (AccuProbe) for culture identification of *Mycobacterium kansasii*. *J. Clin. Microbiol.* **34**, 2838–2840 (1996)
 105. van Ingen J., van Soolingen D. i wsp.: Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerg. Infect. Dis.* **18**, 653–655 (2012)
 106. van Ingen J.: Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **34**, 103–109 (2013)
 107. von Reyn C.F., Falkinham J.O. i wsp.: Isolation of *Mycobacterium avium* complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. *J. Clin. Microbiol.* **31**, 3227–3230 (1993)
 108. Vrba A., Kwiatkowska S.: *Mycobacterium tuberculosis* jako przykład patogenu wewnątrzkomórkowego. Wzajemne relacje między mikro- i makroorganizmem. *Pol. Merk. Lek.* **162**, 508 (2009)
 109. Walkiewicz R., Safianowska A., Grubek-Jaworska H., Nowacka-Mazurek M., Renke R., Przybyłowski T., Chazan R.: Frequency of mycobacterioses among the patients with positive cultures of nontuberculous mycobacteria (NTM) – 5 year study. *Eur. J. Resp. J. Suppl.* **48**, 190 (2004)
 110. Wallace R.J., O'Brien R., Glassroth J., Raleigh J., Dutt A.: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am. Rev. Respir. Dis.* **142**, 940–953 (1990)
 111. Wayne L.G., Sramek H.A.: Agents of newly recognized or infrequently encountered mycobacterial diseases. *Clin. Microbiol. Reviev.* **5**, 1–25 (1992)
 112. Witzig R.S., Fazal B.A., Mera R.M., Mushatt D.M., Dejace P.M., Greer D.L., Hyslop N.E.: Clinical manifestations and implications of coinfection with *Mycobacterium kansasii* and human immunodeficiency virus type 1. *Clin. Infect. Dis.* **21**, 77–85 (1995)
 113. Wolinsky E.: Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin. Infect. Dis.* **20**, 954–963 (1995)
 114. Wolinsky E.: Nontuberculous mycobacteria and associated disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **119**, 107–159 (1979)
 115. Woodworth J.S., Behar S.M.: *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD8+ T cells and their role in immunity. *Crit. Rev. Immunol.* **26**, 317–352 (2006)
 116. Xi X., Han X., Li L., Zhao Z.: $\gamma\delta$ T cells response to *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis patients using preponderant complementary determinant region 3 sequence. *Indian J. Med. Res.* **134**, 356–261 (2011)
 117. Yajko D.M., Chin D.P., Gonzalez P.C., Nassos P.S., Hopewell P.C., Rheingold A.L.: *Mycobacterium avium* complex in water, food, and soil samples collected from the environment of HIV-infected individuals. *J. AIDS Hum. Retroviruses*, **9**, 176–182 (1995)
 118. Yang M., Ross B.C., Dwyer B.: Identification of an insertion sequence-like element in a subspecies of *Mycobacterium kansasii*. *J. Clin. Microbiol.* **31**, 2074–2079 (1993)
 119. Yang M., Ross B.C., Dwyer B.: Isolation of a DNA probe for identification of *Mycobacterium kansasii*, including the genetic subgroup. *J. Clin. Microbiol.* **31**, 2769–2772 (1993)
 120. Yates M.D., Pozniak A., Grange J.M.: Isolation of mycobacteria from patients seropositive for the human immunodeficiency virus (HIV) in south east England: 1984–1992. *Thorax*, **48**, 990–995 (1993)
 121. Yim J.J., Park Y.K., Lew W.J., Bai G.H., Han S.K., Shim Y.S.: *Mycobacterium kansasii* pulmonary diseases in Korea. *J. Korean Med. Sci.* **20**, 957–960 (2005)
 122. Żbikowski H.: Występowanie prątków atypowych u chorych z gruźlicą płucną wybranych terenach kraju w latach 1970–1974. *Pneum. Pol.* **48**, 357–366 (1980)