

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Άτυπα μυκοβακτηρίδια Επιδημιολογικά και διαγνωστικά κριτήρια και θεραπευτικές προσεγγίσεις

Αν και τα άτυπα μυκοβακτηρίδια ανακαλύφθηκαν αμέσως μετά από την ανακάλυψη του βακίλου της φυματίωσης από τον Koch, η κλινική αξιολόγησή τους άρχισε τη δεκαετία του 1950. Από τότε έχουν αναγνωριστεί πολλά νέα είδη άτυπων μυκοβακτηριδίων σε φορείς ή όχι του ιού του AIDS με πνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο. Τα περισσότερα από αυτά έχουν απομονωθεί από το νερό, το χώμα ή τη σκόνη του περιβάλλοντος και έτσι είναι φυσικό να απομονώνονται συχνά στις καλλιέργειες των πτυέλων των ανθρώπων χωρίς πάντα να προκαλούν κλινική νόσο. Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές επιδημιολογικές μελέτες, που αποδεικνύουν ότι η επίπτωσή τους ποικίλλει στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Η κλινική και η ακτινολογική εικόνα είναι πολλές φορές πολύπλοκη και δύσκολα διακριτή από εκείνη που προκαλεί το *M. tuberculosis*. Η προϊούσα αύξηση των περιπτώσεων κλινικής νόσου που αποδίδεται στα άτυπα μυκοβακτηρίδια οφείλεται τόσο στη νόσο του AIDS όσο και στη βελτίωση των εργαστηριακών διαγνωστικών μεθόδων. Έτσι, σε ανταπόκριση των αναγκών που έχουν προκύψει, η American Thoracic Society (ATS) το 1997 και η British Thoracic Society (BTS) το 1999 εξέδωσαν διεθνείς οδηγίες σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία της άτυπης μυκοβακτηριδιακής νόσου. Όμως, και οι δύο εταιρείες επισημαίνουν τη δυσκολία της τεκμηρίωσης της νόσου από άτυπα μυκοβακτηρίδια, ενώ δείχνουν ότι, παρά την είσοδο νέων φαρμακευτικών ουσιών, όπως των μακρολιδών και της ριφαμπουτίνης, που είναι διαθέσιμες από το 1990, παρατηρούνται μεγάλα ποσοστά αποτυχίας στη θεραπεία της άτυπης φυματίωσης ή στις υποτροπές της.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η αξιολόγηση της κλινικής εικόνας που προκαλούν τα άτυπα μυκοβακτηρίδια (nontuberculous mycobacteria, NTM) έγινε μετά το 1950, αν και η ανακάλυψή τους έγινε σχετικά νωρίς μετά από την ανακάλυψη του *M. tuberculosis* από τον Koch, όταν ταξινομήθηκαν ως «άτυπα μυκοβακτηρίδια» με βάση τα *in vitro* χαρακτηριστικά τους. Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι οξεάντοχοι μικροοργανισμοί, με διαφορετική όμως βιολογική συμπεριφορά και μικρότερη λοιμογόνο δύναμη συγκριτικά με το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (ΜΦ).^{1,2}

Μέχρι τώρα, έχουν αναγνωριστεί 91 είδη άτυπων μυκοβακτηριδίων, αλλά παρά τη συνεχή ταυτοποίηση των νέων ειδών, το 30% που εντοπίζεται στο νερό, το έδαφος και τον αέρα δεν έχει ακόμη ταυτοποιηθεί.³ Οι κλινικές και οι ακτινολογικές εκδηλώσεις της NTM-μόλυνσης είναι ποικίλες και συχνά πολύπλοκες, σε σημείο που μπορεί να

μην είναι ευδιάκριτες από εκείνες της φυματίωσης που προκαλείται από το *M. tuberculosis*. Η θεραπεία των ασθενών με άτυπη φυματίωση απαιτεί εξατομίκευση, κάτι που εξαρτάται από το είδος των άτυπων μυκοβακτηριδίων, το σημείο και τη σοβαρότητα της λοίμωξης, τις υποκείμενες νόσους, τις δοκιμασίες ευαισθησίας, καθώς επίσης τη γενική κατάσταση του οργανισμού που έχει προσβληθεί. Όμως, το κόστος της θεραπείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, η ανάγκη παρατεταμένης θεραπείας και οι συχνές αναζωπυρώσεις επηρεάζουν την έκβαση της νόσου.⁴⁻⁶

Πρώτος ο Pinner, το 1935, χρησιμοποίησε τον όρο «άτυπα μυκοβακτηρίδια», ενώ από τότε τους αποδόθηκαν και άλλες ονομασίες, όπως «μυκοβακτηρίδια διαφορετικά της φυματίωσης» (mycobacteria other than tuberculosis, MOTT) και «αταξινόμητα» (unclassified), αλλά και «περιβαλλοντικά μυκοβακτηρίδια» (environmental mycobacteria, EM). Ο Cruz, το 1938, απομόνωσε στο Rio de Janeiro το *M. fortuitum* από ασθενή και ακολούθησε ο Handuroy, που

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2008, 25(25):418-431
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2008, 25(25):418-431

Ε. Γερογιάννη,
Μ. Παπαλά,
Κ.Ι. Γουργουλιάνης

Πνευμονολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας,
Λάρισα

Nontuberculous mycobacteria:
Epidemiologic and diagnostic
criteria and treatment options

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Άτυπα μυκοβακτηρίδια
Διάγνωση
Επιδημιολογία
Θεραπεία

Υποβλήθηκε 22.1.2007
Εγκρίθηκε 22.5.2007

ταυτοποίησε το *M. kansasii*. Οι Linell και Morden το 1954 απομόνωσαν το *M. marinum* και το 1957 οι Chapman et al, οι Wolinsky, Rynearson, Kiewiet και Thompson απομόνωσαν άτυπα μυκοβακτηρίδια από υγιείς ανθρώπους, ζώα, πσιίνες και χώμα. Η συνεχής ανάπτυξη του αριθμού και της επίπτωσης των μολύνσεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια και τα πρόσφατα πλεονεκτήματα τόσο στις διαγνωστικές όσο και στις θεραπευτικές μεθόδους, οδήγησαν στην έκδοση αντίστοιχων οδηγιών από την ATS (American Thoracic Society) το έτος 1997 και από την BTS (British Thoracic Society) το έτος 1999.⁷

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

2.1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά-πηγές μόλυνσης

Η κύρια πηγή μόλυνσης από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι το περιβάλλον, δηλαδή το νερό, το χώμα και η σκόνη. Το καλύτερο μελετημένο από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι το *M. avium complex*. Εκτεταμένες περιβαλλοντικές μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής έχουν δείξει ότι το *M. avium complex* αναπτύσσεται στις φυσικές υδάτινες πηγές, κυρίως στις νοτιοανατολικές περιοχές. Η αερομεταφορά των οργανισμών αυτών πιθανόν να αποτελεί έναν επιπλέον μηχανισμό μετάδοσης της νόσου. Ακόμα, ορολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεταφορά από τα ζώα στον άνθρωπο δεν είναι αξιόλογη και με πρόσφατες μοριακές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι τα είδη που μολύνουν ανθρώπους και ζώα είναι διαφορετικά. Επομένως, είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι οι φυσικές υδάτινες πηγές αποτελούν την κύρια πηγή μόλυνσης για το *M. avium complex*, ενώ απομονώνεται επίσης στο πόσιμο νερό.⁸ Τέλος, σε μια μελέτη που αφορούσε σε γενικευμένη άτυπη φυματίωση σε ασθενείς με AIDS, βρέθηκε ότι μερικές περιπτώσεις είναι πιθανόν να προέρχονται από το πόσιμο νερό των νοσοκομείων.⁸ Το *M. avium complex* έχει την ικανότητα να μεταδίδεται και από τη στοματική οδό. Αυτό επιτυγχάνεται με τη μόλυνση της εντερικής βλέννης του τελικού ειλεού μέσω της επιφάνειας των επιθηλιακών κυττάρων.⁹

Το νερό είναι επίσης πιθανή πηγή μόλυνσης πολλών άλλων αναγνωρισμένων άτυπων μυκοβακτηριδίων, περιλαμβανομένων των *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. simiae*.¹⁰ Τα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια, όπως τα *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, συχνά απομονώνονται από το έδαφος και τις φυσικές υδάτινες πηγές και είναι αυτά που συνδέονται με νοσοκομειακή νόσο, οι πηγές της οποίας είναι το νερό της βρύσης, το νερό διύλισης και ο πάγος που παρασκευάζεται από αυτό.¹¹ Το *M. xenopi* είναι υποχρεωτικά θερμόφιλο και εντοπίζεται στο ζεστό πόσιμο νερό των νοσοκομείων, φθάνοντας εκεί μέσω των

θερμαινόμενων αγωγών, όπου η θερμοκρασία είναι 43–45 °C.^{8,12} Το *M. malmoense* έχει αναδειχθεί ως ένα από τα κύρια παθογόνα στη Βόρεια Ευρώπη και έχει ανευρεθεί και αυτό σε υδάτινες πηγές της Φινλανδίας, στο έδαφος του Ζαΐρ και στην Ιαπωνία, ενώ το *M. simiae* σε χώρες όπως το Ισραήλ, η Κούβα και η νοτιοδυτική Αμερική.^{13–16}

Πολλά ακόμη πρέπει να διευκρινιστούν σχετικά με την παθογένεση της μόλυνσης και της νόσου που προκαλείται από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια. Επιδημιολογικές και πρόσφατες μελέτες με τη μέθοδο του DNA-αποτυπώματος (DNA-fingerprint) καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι σπάνια. Από τις πιθανές πηγές μόλυνσης του αναπνευστικού, η αερομεταφορά των άτυπων μυκοβακτηριδίων πιθανόν να παίζει κάποιο ρόλο στην πνευμονική νόσο, αλλά και ο απευθείας ενοφθαλμισμός με μολυσμένο από το περιβάλλον νερό ή άλλα υλικά ίσως να αποτελεί πιθανή πηγή μόλυνσης για ασθενείς με νόσο των μαλακών μορίων. Για τους ασθενείς με HIV-λοίμωξη, πιθανόν η νόσος να αρχίζει με αποικισμό του γαστρεντερικού συστήματος και στη συνέχεια αιματογενώς να προσβάλλει πολλά όργανα, όπως ο μυελός των οστών, οι λεμφαδένες, το ήπαρ και ο σπλήνας. Τέλος, δεν είναι ακόμη γνωστό αν η NTM νόσος εκδηλώνεται αμέσως μετά από τη μόλυνση ή αν ακολουθεί μια λανθάνουσα περίοδος, όπως στην περίπτωση της λοίμωξης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης.⁵

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΑΤΥΠΗΣ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Οι κύριες κλινικές μορφές της νόσου είναι η πνευμονική νόσος, η λεμφαδενίτιδα, η νόσος του δέρματος και των μαλακών μορίων και η γενικευμένη νόσος.

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για εμφάνιση νόσου φαίνονται στον πίνακα 1.

3.1. Πνευμονική νόσος

Η χρόνια πνευμονική νόσος είναι η συχνότερη κλινική εκδήλωση της νόσου που προκαλούν τα άτυπα μυκοβακτηρίδια.²⁷ Το *M. avium complex* (MAC), ακολουθούμενο από το *M. kansasii*, είναι το συχνότερο παθογόνο που προκαλεί πνευμονική νόσο στις ΗΠΑ. Άλλα παθογόνα που περιστασιακά προκαλούν πνευμονική νόσο είναι τα *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. szulgai*, *M. malmoense* και *M. celatum*. Το *M. xenopi* είναι το δεύτερο μετά το *M. avium complex* αίτιο άτυπης πνευμονικής νόσου σε περιοχές του Καναδά, του Ηνωμένου Βασιλείου και άλλων περιοχών της Ευρώπης, ενώ το *M. malmoense* είναι δεύτερο μετά το *M. avium complex* στη Σκανδιναβία και σε άλλες περιοχές της

Πίνακας 1. Προδιαθεσικοί παράγοντες άτυπης φυματίωσης.

-
- Μεγάλη ηλικία (συνήθως 40–70 έτη)^{17,18}
 - Περιβάλλον (παράλιες)¹⁹
 - Θερμό κλίμα²⁰
 - Αγροτικές περιοχές^{18,19}
 - Σιλίκωση, πνευμονοκονίαση²¹
 - Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια²²
 - Βρογχεκτασίες^{23,24}
 - Ακτινολογικές αλλοιώσεις προηγούμενης φυματίωσης²⁵
 - HIV-νόσος²³
 - Κακοήθεια²⁶
 - Σακχαρώδης διαβήτης²³
 - Κατάχρηση οινόπνεύματος²⁶
-

Βόρειας Ευρώπης.²⁸ Είναι αξιοσημείωτη η παρατήρηση ότι το *M. avium* προσβάλλει άτομα με υποκείμενο νόσημα του αναπνευστικού, όπως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD), ή ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, όπως ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα ή εξωπνευμονικό καρκίνο. Τα παιδιά σπάνια αναπτύσσουν νόσο από NTM, εκτός εκείνων με κυστική ίνωση.⁵ Υπάρχουν ακόμη περιπτώσεις στις οποίες οι ασθενείς αποικίζονται ή και νοσούν από άτυπη λοίμωξη χωρίς υποκείμενη πνευμονική νόσο.

Τα κλινικά συμπτώματα της άτυπης φυματίωσης είναι ποικίλα και μη ειδικά και μπορούν εύκολα να συγχυθούν είτε με αυτά της φυματίωσης που προκαλείται από το *M. tuberculosis complex*, είτε με το υποκείμενο πνευμονικό νόσημα. Περιλαμβάνουν βήχα ξηρό ή παραγωγικό, βλενοπουώδη απόχρεμψη, αιμόφυρτα πτύελα ή αιμόπτυση, απώλεια βάρους, εύκολη κόπωση, νυκτερινούς ιδρώτες, δύσπνοια στην κόπωση ή την ηρεμία, διόγκωση υπογνάθιων και τραχηλικών λεμφαδένων και, επομένως, πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από τα συμπτώματα της λοίμωξης από το *M. tuberculosis complex* ή από εκείνα της υποκείμενης πνευμονικής νόσου.

Υπάρχουν διαφορές στην ακτινολογική εικόνα της άτυπης πνευμονικής νόσου από εκείνη που προκαλείται από το *M. tuberculosis complex*. Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια σχηματίζουν λεπτοτοιχωματικές κοιλότητες με λιγότερα περικολοτικά διηθήματα, έχουν λιγότερο βρογχογενή αλλά περισσότερο κατά συνέχεια ιστού διασπορά της νόσου και η προσβολή του υπεζωκότα κοντά στις περιοχές της βλάβης του παρεγχύματος είναι πιο συχνή. Περιστασιακά, η άτυπη πνευμονική νόσος εμφανίζεται ως πυκνωτική νόσος ή ως μονήρες οζίδιο χωρίς κοιλοποίηση. Οι πλευριτικές συλλογές είναι σπάνιες. Πρόσφατες μελέτες με υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία (HRCT) θώρακα έχουν δείξει

ότι περίπου στο 90% των ασθενών με νόσο του *M. avium* υπάρχει συσχέτιση με πολυεστιακές βρογχεκτασίες, οι οποίες συνήθως εντοπίζονται στο δεξιό μέσο λοβό και στη lingula. Οι βλάβες συνοδεύονται από οζίδια διαμέτρου <5 mm στις προσβεβλημένες περιοχές.²⁹ Η ακτινολογική εικόνα του *M. kansasii* θυμίζει την αναζωπύρωση φυματίωσης από το *M. tuberculosis complex*, κάτι που σημαίνει ότι παρατηρούνται παλιά ινώδη στοιχεία και κοιλότητες στους άνω λοβούς, καθώς και διηθήσεις παρόμοιες με εκείνες των ασθενών που έχουν προσβληθεί από το *M. avium*.³⁰

Υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για τη διαθεσιμότητα των ειδικών για κάθε είδος άτυπου μυκοβακτηριδίου δερματικών δοκιμασιών. Δυστυχώς, πολλά αντιγόνα είναι κοινά μεταξύ διαφορετικών ειδών άτυπων μικροοργανισμών, για τα οποία ήδη υπάρχουν δοκιμασμένες αντιγονικές δερματικές δοκιμασίες διασταυρούμενες αλλά δυστυχώς παρατηρούνται αντιδράσεις μεταξύ των φυματινών (purified protein derivative, PPD). Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες παρέχουν ελπίδες για υψηλότερη ειδικότητα της δερματικής δοκιμασίας για το *M. avium complex*, αν και ακόμη δεν έχει εγκριθεί.³¹

Η απουσία των ειδικών διαγνωστικών χαρακτηριστικών στη φυσική εξέταση, το ιστορικό και την ακτινογραφία θώρακα και η μειωμένη διαγνωστική αξία των δερματικών δοκιμασιών, καθιστά την απομόνωση με την καλλιέργεια των άτυπων μικροοργανισμών απαραίτητη για τη διάγνωση. Παρόλα αυτά, εφόσον οι συγκεκριμένοι οργανισμοί απαντώνται συχνά στο περιβάλλον, η επιλοίμωξη του υλικού καλλιέργειας είναι πιθανή. Επομένως, μία μοναδική θετική καλλιέργεια πτυέλων, ειδικά με μικρό αριθμό άτυπων μικροοργανισμών, δεν επαρκεί πάντα για τη διάγνωση της άτυπης νόσου. Κάποιοι παλαιότεροι συγγραφείς ισχυρίζονταν ότι η αναπνευστική οδός, ειδικά των ασθενών με χρόνια νόσο του αναπνευστικού, «αποικίζεται» από άτυπα μυκοβακτηρίδια και ως πιο συχνό περιγράφηκε το *M. avium complex*, γεγονός όμως που δεν μπορεί να τεκμηριωθεί, αφού είναι δύσκολος ο διαχωρισμός μεταξύ «αποικισμού» και «διήθησης» των ιστών.³²

Είναι σημαντικό να γίνει σαφές ότι η απομόνωση των άτυπων μυκοβακτηριδίων από δείγματα της αναπνευστικής οδού ασθενών δεν σημαίνει απαραίτητα ότι ο ασθενής αυτός έχει άτυπη φυματίωση. Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις, η διάγνωση της πνευμονικής νόσου από άτυπα μυκοβακτηρίδια στηρίζεται στο συνδυασμό των ακτινολογικών, των κλινικών και των εργαστηριακών ευρημάτων. Οι βρογχικές εκκρίσεις έχει δείχθει ότι αποτελούν κατάλληλο υλικό καλλιέργειας για το *M. tuberculosis*. Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί ανάλογες μελέτες για τα άτυπα μυκοβακτηρίδια, η καλλιέργεια των βρογχικών εκκρίσεων είναι περισσότερο ευαίσθητη από εκείνη των

πτύλων. Περίπου 90% των ασθενών με νόσο που προκαλείται από το *M. kansasii* και οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο που προκαλείται από το *M. avium complex* έχουν κοιλιοκτικούς σχηματισμούς στην ακτινογραφία θώρακα.³³ Όσον αφορά στους ασθενείς χωρίς κοιλότητα, η παρουσία κλινικών συμπτωμάτων και τα ευρήματα στη HRCT είναι συμπληρωματικά στοιχεία για τη διάγνωση της άτυπης νόσου. Αν και τα μικροβιολογικά κριτήρια έχουν αναλυθεί καλύτερα για την άτυπη νόσο με κοιλότητες και για τα ευρήματα της HRCT που αποδίδονται στα *M. avium complex* και *M. kansasii*, είναι λογικό να εφαρμόζονται και για τη διάγνωση της νόσου που προκαλείται από τα υπόλοιπα άτυπα μυκοβακτηρίδια.

Η βιοψία του πνεύμονα είναι πιθανόν απαραίτητη σε ασθενείς με μη διαγνωστικές καλλιέργειες και ανάλογα ακτινολογικά ευρήματα, με υποψία ύπαρξης άλλης νόσου με παρόμοια ακτινολογική εικόνα. Εάν το δείγμα ιστού αποδώσει άτυπο μυκοβακτηρίδιο και ανάλογες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, επιβεβαιώνεται η νόσος. Εάν η βιοψία ιστού αποδώσει αρνητική καλλιέργεια, συνήθως λόγω του μικρού δείγματος, αλλά ανάλογη ιστοπαθολογική εικόνα, υπάρχει πιθανότητα το άτομο να νοσεί όταν ένα ή περισσότερα δείγματα πτύλων ή βρογχικών εκκρίσεων αποδώσουν θετική καλλιέργεια.⁵

Ειδικά, τα διαγνωστικά κριτήρια της άτυπης πνευμονικής νόσου, σύμφωνα με την ATS και την BTS, είναι αυτά που αναφέρονται στους πίνακες 2 και 3.^{5,6}

3.2. Λεμφαδενίτιδα

Είναι νόσος που παρατηρείται στα παιδιά μεταξύ του πρώτου και του πέμπτου έτους της ηλικίας τους.³⁴ Εντοπίζεται κυρίως στην πλάγια τραχηλική χώρα, αλλά και στους πρωταίους, υπογνάθιους και υπερκλείδιους λεμφαδένες, ενώ η έναρξή της είναι ύπουλη με σπάνια συστηματικά συμπτώματα. Οι αδένες είναι μονόπλευροι στο 95% των περιπτώσεων και η ακτινογραφία θώρακα συνήθως φυσιολογική.³⁵ Οι μικροοργανισμοί που συχνότερα ευθύνονται είναι το *Mycobacterium avium* του συμπλέγματος MAC και *M. malmoense*, οι οποίοι χρησιμοποιούν τη στοματική κοιλότητα ως την κύρια πύλη εισόδου στον οργανισμό.²⁸

Τα περισσότερα παιδιά με άτυπη λεμφαδενίτιδα θετικοποιούν την ειδική δερματική δοκιμασία, όπως είναι το PPD-B για το *M. avium complex*.³⁶ Πιο πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιούν ένα άλλο είδος δερματικής δοκιμασίας, το "sensitin", με μεγαλύτερη ειδικότητα έναντι της δοκιμασίας φυματίνης PPD.³⁷ Βρέθηκε ότι το δεύτερο είναι πιο ειδικό για τον πληθυσμό με γνωστή νόσο από το *M. avium complex*. Όμως, οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι ακόμη διαθέσιμες για

ευρεία κλινική χρήση και δεν συστήνονται για τη διάγνωση της άτυπης νόσου. Στην κλινική πράξη, στα περισσότερα παιδιά, που δοκιμάζονται με φυματινικές μονάδες (5 TU PPD φυματίνη), παρατηρείται διάμετρος αντίδρασης 5–9 mm εξαιτίας της διασταυρούμενης αντίδρασης με τα άτυπα μυκοβακτηρίδια, αλλά μερικά παιδιά μπορεί να είναι αρνητικά και περίπου το ένα τρίτο να έχουν διάμετρο αντίδρασης 10 mm ή περισσότερη.³⁵

Η διάκριση της φυματιώδους λεμφαδενίτιδας που προκαλείται από το *M. tuberculosis complex* από την άτυπη λεμφαδενίτιδα είναι απαραίτητη, επειδή η πρώτη απαιτεί θεραπεία ενώ η δεύτερη όχι.⁵ Έτσι, η διάγνωση της άτυπης λεμφαδενίτιδας στηρίζεται στην ιστοπαθολογική εμφάνιση του λεμφαδένα με εικόνα τυροειδοποιημένου κοκκιώματος, στην αρνητική δερματική δοκιμασία και στη μη ανεύρεση του *M. tuberculosis complex*. Η αναρρόφηση του λεμφαδένα με βελόνα δείχνει κοκκιώματα σε ποσοστό όχι πάνω από 60%, ενώ η ανεύρεση θετικής καλλιέργειας σε τεμαχίδιο δεν υπερβαίνει το 50%.⁵ Πάντως, η διαγνωστική βιοψία του λεμφαδένα πρέπει να αποφεύγεται, γιατί καταλήγει στο σχηματισμό συριγγίου.⁵ Θεραπεία εκλογής για τα παιδιά με τραχηλική λεμφαδενίτιδα είναι η χειρουργική εξαίρεση των λεμφαδένων χωρίς τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Το ποσοστό επιτυχίας της μεθόδου ανέρχεται σε 95%.

3.3. Άλλες εξωπνευμονικές εντοπίσεις της νόσου

Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια που προκαλούν φυματίωση του δέρματος, του υποδόριου ιστού, των συνδέσμων, των τενόντων και των οστών είναι το *M. fortuitum*, το *M. abscessus*, το *M. marinum* και το *M. ulcerans*.⁵ Οι πιο συχνές πύλες εισόδου είναι τα σημεία συχνών μικροτραυματισμών, όπως τα νύχια, τα ανοικτά χειρουργικά τραύματα ή τα κατάγματα ή ακόμη η μακροχρόνια ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων, οι περιτοναϊκοί καθετήρες ή οι επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης.³⁷

Το *M. marinum* είναι η αιτία του «κοκκιώματος της πσίνας» ή του «κοκκιώματος του ενυδρείου».⁵ Οι προσβεβλημένες περιοχές συνήθως εμφανίζονται ως βλατίδες εντοπισμένες στους αγκώνες, στα γόνατα και στις πελματιαίες επιφάνειες των ποδιών και των χεριών, που προοδευτικά μετατρέπονται σε δερματικά έλκη. Η συμμετοχή γειτονικών λεμφαδένων είναι σπάνια. Οι μικροοργανισμοί εισέρχονται στο δέρμα από παλαιότερα σημεία τραυματισμού κατά τη διάρκεια καθαρισμού ψαριών ή από τραύματα ψαριών θαλάσσιου νερού. Η διάγνωση γίνεται με την ανεύρεση του NTM σε καλλιέργεια του προσβεβλημένου ιστού ή από βιοψία του. Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική αφαίρεση σε συνδυασμό με πλαστική επέμβαση του δέρματος.⁵

Πίνακας 2. Κριτήρια για τη διάγνωση της άτυπης πνευμονικής νόσου σύμφωνα με την American Thoracic Society (ATS).

HIV-αρνητικοί ασθενείς – προδιαθεσικοί παράγοντες	HIV-θετικοί ασθενείς	
Περιορισμένη ανοσοκαταστολή	Γενικευμένη ανοσοκαταστολή	
Αλκοολισμός (<i>M. avium complex</i>)	Λευχαιμία	
Βρογχεκτασίες	Λέμφωμα	
Κυανωτική καρδιακή νόσος	Μεταμόσχευση	
Κυστική ίνωση	Άλλη θεραπεία ανοσοκαταστολής	
Παλαιά μυκοβακτηριδιακή νόσος		
Πνευμονική νόσος		
Κάπνισμα/χρονία αποφρακτική πνευμονοπάθεια		
Ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό		
1. Κλινικά κριτήρια		
- Συμβατά συμπτώματα: Βήχας, καταβολή, πυρετός, απώλεια βάρους, αιμόπτυση, δύσπνοια, ειδικά σε προχωρημένη νόσο και επιδείνωση της κλινικής εικόνας εάν υπάρχει υποκείμενο νόσημα και	Ομοίως	Ομοίως
- Τεκμηριωμένος αποκλεισμός άλλων νοσημάτων, όπως φυματίωση, καρκίνος, ιστοπλάσωση, που να ερμηνεύουν τα συμπτώματα ή η επαρκής θεραπεία άλλης νόσου χωρίς αποτέλεσμα	Ομοίως	Ομοίως
2. Ακτινολογικά κριτήρια		
- Οποιαδήποτε από τα παρακάτω ακτινολογικά ευρήματα. Εάν τα ευρήματα είναι παλαιότερα του ενός έτους, θα πρέπει να υπάρχει ένδειξη επιδείνωσης: Διηθήσεις με ή χωρίς οζίδια (μόνιμα ≥ 2 μηνών ή εξελισσόμενα) - κοιλοποίηση - πολλαπλά οζίδια	α. Ομοίως	α. Ομοίως
- Οποιοσδήποτε από τις παρακάτω βλάβες στη HRCT Πολλαπλά μικρά οζίδια Πολυεστιακές βρογχεκτασίες με ή χωρίς μικρά οζίδια	β. Ομοίως	β. Ομοίως
3. Μικροβιολογικά κριτήρια		
A. Τρία τουλάχιστον δείγματα (πτύελα, βρογχικές εκκρίσεις) σε χρονικό διάστημα ενός έτους - 3 θετικές καλλιέργειες με αρνητικό άμεσο παρασκεύασμα ή - 2 θετικές καλλιέργειες με ένα θετικό άμεσο παρασκεύασμα	Ομοίως	Ομοίως
B. Ένα μόνο δείγμα βρογχικών εκκρίσεων (λόγω αδυναμίας αποβολής πτυέλων) - Θετική καλλιέργεια με 2+, 3+, 4+ ανάπτυξης ή - Θετική καλλιέργεια με 2+, 3+, 4+ ανάπτυξης και θετικό άμεσο παρασκεύασμα ή	Ομοίως εκτός από: Καλλιέργεια θετική με 1+ ή μεγαλύτερη ανάπτυξη	Ομοίως εκτός από: Καλλιέργεια θετική με 1+ ή μεγαλύτερη ανάπτυξη (εξαιρείται το <i>M. avium complex</i>)
Γ. Βιοψία ιστού - Οποιαδήποτε ανάπτυξη σε βρογχοπνευμονικό ιστοτεμάχιο - Κοκκίωμα ή και οξεάντοχοι μικροοργανισμοί σε υλικό βιοψίας με μία ή περισσότερες καλλιέργειες πτυέλων ή βρογχικών εκκρίσεων - Ανάπτυξη από φυσιολογικά στείρα εξωπνευμονική περιοχή	Ομοίως	Ομοίως

Για την τεκμηρίωση της πνευμονικής νόσου χρειάζονται όλα τα κριτήρια: (1) κλινικά, (2) ακτινολογικά, (3) μικροβιολογικά
HRCT: Υψηλής ευκρίνειας αξονική τομογραφία

3.4. Γενικευμένη νόσος από άτυπα μυκοβακτηρίδια σε HIV-αρνητικούς ασθενείς

Είναι πιθανότερο να προσβάλλει άτομα με κάποιο είδος ανοσοκαταστολής, π.χ. λευχαιμία, παρατεταμένη χρήση κορτικοστεροειδών ή μεταμόσχευση οργάνου. Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια που επικρατούν σε αυτή την κατηγορία

είναι το *M. avium complex*, το *M. kansasii*, το *M. chelonae*, το *M. scrofulaceum*, το *M. abscessus* και το *M. haemophilum*.³⁷⁻³⁹ Η νόσος μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, είτε ως γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια που αποδράμει αυτόματα.³⁹ Η θνητότητα σχετίζεται με το είδος και τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου. Η διάγνωση πραγματοποιείται με την απομόνωση των μυκοβακτη-

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια άτυπης πνευμονικής νόσου σύμφωνα με την British Thoracic Society (BTS) για τα μυκοβακτηρίδια *M. kansasii*, *M. avium intracellulare complex*, *M. malmoense*, *M. xenopi*.

Η πνευμονική νόσος διαγιγνώσκεται, όταν αναπτύσσονται θετικές καλλιέργειες δειγμάτων πτυέλων σε διάστημα τουλάχιστον 7 ημερών, σε ασθενείς των οποίων η ακτινογραφία θώρακα είναι ενδεικτική μυκοβακτηριακής νόσου με ή χωρίς συμπτωματολογία

ριδίων σε αιμοκαλλιέργειες, σε καλλιέργειες μυελού των οστών ή σε βιοψία δέρματος, όταν υπάρχουν πολλαπλές βλάβες σε αυτό.

3.5. Γενικευμένη νόσος από άτυπα μυκοβακτηρίδια σε ασθενείς με AIDS

Συμβαίνει συνήθως σε HIV-οροθετικά άτομα με προχωρημένη ανοσοκαταστολή, δηλαδή με κύτταρα CD⁴ <50/mL και σπάνια με CD⁴ >100/mL.⁴⁰ Τα κλινικά ευρήματα είναι ο υψηλός παρατεταμένος πυρετός, συχνά συνοδευόμενος από νυκτερινούς ιδρώτες, η απώλεια βάρους και τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως π.χ. διάρροια και κοιλιακά άλγη. Τα κλινικά ευρήματα μπορεί να είναι μόνο αυτά της προχωρημένης HIV-νόσου, αν και πιθανόν να συνυπάρχουν η κοιλιακή και η οπισθοπεριτοναϊκή αδενοπάθεια και η σπληνομεγαλία. Η αναιμία είναι το πλέον χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα για τους περισσότερους ασθενείς, με αιματοκρίτη <25%. Η αλκαλική φωσφατάση είναι αυξημένη στο ένα τρίτο των ασθενών και μπορεί να είναι ενδεικτική της ηπατικής προσβολής από το *M. avium*. Επομένως, η διάγνωση της γενικευμένης νόσου από το *M. avium* είναι πολύ πιθανή σε κάθε HIV-θετικό άτομο με CD⁴ <500/mL και ιστορικό εμπυρέτου, απώλειας βάρους, αναιμίας, διάρροιας ή αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης, καθώς και ιστορικό άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων.⁵

Το *M. avium* είναι αυτό που απομονώνεται κυρίως στο αίμα και μία μόνο αιμοκαλλιέργεια έχει ευαισθησία 90%, σε συμπτωματικούς ασθενείς. Άλλα άτυπα μυκοβακτηρίδια, που αποτελούν αίτια γενικευμένης νόσου στους HIV-θετικούς ασθενείς, είναι τα *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. malmoense*, αλλά σε μικρότερο ποσοστό από το *M. avium*.^{27,40}

4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΤΥΠΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

Οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση του *M. tuberculosis complex* έχουν βρει εφαρμογή και στα άτυπα μυκοβακτηρίδια. Το CDC (Control Disease Center), το 1993, ανανέωσε τις αρχές και τις μεθόδους

καλλιέργειας του *M. tuberculosis* με τις τεχνικές που έχουν αποδειχθεί σε έναν πολύ μεγάλο βαθμό αποτελεσματικές και για τα NTM είδη.⁴¹

Οι καλλιέργειες πρέπει να πραγματοποιούνται σε ένα ή περισσότερα στερεά μέσα και σ' ένα υγρό μέσο και απαιτούνται τρία τουλάχιστον δείγματα πτυέλων. Οι προτεινόμενες μέθοδοι για την καλλιέργεια αίματος είναι με το BACTEC 13 A θρεπτικό υλικό ή η μέθοδος της φυγοκέντρησης 7H10 ή 7H11 (Isolator: Wampde Laboratoire, Cranbury, N. Jersey) και είναι απαραίτητες για την αρχική εκτίμηση.⁴²

Οι τύποι στερεών μέσων που είναι διαθέσιμοι είναι το κλασικό Lowenstein-Jensen agar και το Middlebrook 7H10 ή 7H11 άγαρ.⁴² Η ποσοτικοποίηση της καλλιέργειας στο άγαρ (0 έως 4+) είναι σημαντική για την κλινική επιβεβαίωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Το θρεπτικό υλικό μπορεί να περιέχει πολλά αυτοματοποιημένα εμπορικά συστήματα, όπως το BACTEC 12 B και το ραδιοσημασμένο ESP Culture System II (Difco Laboratories, Detroit, Michigan).⁴³

Γνωρίζοντας ότι τα άτυπα μυκοβακτηρίδια υπάρχουν σε ένα μεγάλο αριθμό στο περιβάλλον και ειδικά στο νερό, έχουν γίνει πολλές προσπάθειες απομόνωσής τους από αυτά τα υλικά με τις μεθόδους που προαναφέρθηκαν. Το 2001, οι Chiao-tang et al χρησιμοποίησαν το νερό ενός νοσοκομείου ως υλικό της μελέτης.⁴⁴ Μετά από τη μικροσκοπική ανάλυση ακολούθησε η καλλιέργεια σε υλικό Lowenstein-Jensen και ανάλυση PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism). Τα είδη που απομονώθηκαν ήταν κυρίως το *M. avium* και το *M. gravenese*, που προκαλούν άτυπη φυματίωση, ειδικά στους ανοσοκατασταμένους ασθενείς.⁴⁵ Κάτι αντίστοιχο επιχειρήθηκε το 2000 από τους Argueta et al, όπου απομονώθηκαν άτυπα μυκοβακτηρίδια από είδη φαγητού.⁴⁶ Και εδώ, το κυρίαρχο είδος ήταν το *M. avium complex*. Το 2004, οι September et al απομόνωσαν άτυπα μυκοβακτηρίδια στα συστήματα διανομής του νερού και τα υδραγωγεία, εύρημα που συμφωνεί με παλαιότερες μελέτες των Daillouel et al το 2003, των Falkinham et al το 2001 και των Le Dantec et al το 2002.⁴⁷⁻⁵⁰

Οι παραδοσιακές μέθοδοι ταυτοποίησης των NTM, όπως και του *M. tuberculosis*, στηρίζονται στις στατιστικές πιθανότητες εκδήλωσης ενός προτύπου αντίδρασης των μυκοβακτηριδίων σε μια σειρά βιοχημικών δοκιμασιών. Η δοκιμασία νιασίνης ήταν η πλέον χρήσιμη για το διαχωρισμό των άτυπων μυκοβακτηριδίων από το *M. tuberculosis*, με θετική δοκιμασία για τα πρώτα και αρνητική για το δεύτερο.⁵

Ο Runyon ήταν ο πρώτος που επιχειρήσε να ταξινομήσει τα άτυπα μυκοβακτηρίδια σε κατηγορίες με βάση τους ρυθμούς ανάπτυξης και τη χρώση των καλλιεργειών. Η ταυτοποίηση των ειδών έχει γίνει περισσότερο πολύπλοκη

και ο αριθμός των πιθανώς παθογόνων άτυπων μυκοβακτηριδίων έχει αυξηθεί μετά από την εισαγωγή αυτών των κριτηρίων διαχωρισμού. Μια πιο κατάλληλη ταξινόμηση με βάση τον τύπο της κλινικής νόσου που προκαλούν, φαίνεται στον πίνακα 4.⁵

Εξαιτίας των αργών ρυθμών των παραδοσιακών μεθόδων ταυτοποίησης, τα περισσότερα κλινικά κέντρα σήμερα χρησιμοποιούν μία ή περισσότερες νέες ταχείες μεθόδους ταυτοποίησης αυτών των μικροοργανισμών, γεγονός που είναι πολύ σημαντικό για την περαιτέρω θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Οι μέθοδοι αυτές συστήνονται για την ταυτοποίηση των NTM, όταν είναι δυνατόν.

Οι μέθοδοι που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι οι ανιχνευτές νουκλεϊκών οξέων "gene probes", που αναγνωρίζουν χρωμοσωμικό DNA ή ριβοσωμικό RNA, η μοριακή μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR)

και η χρωματογραφία GLC (gas liquid chromatography), που συντελεί στην ανίχνευση ενός συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος του μυκοβακτηριδιακού οργανισμού, αλλά με χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα (52% και 89%, αντίστοιχα). Η μέθοδος του DNA fingerprint χρησιμοποιείται κυρίως σε επιδημιολογικές μελέτες. Η ταυτοποίηση των άτυπων μυκοβακτηριδίων μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί με το BACTEC NAP test, το HPLC και το DNA-probes.^{51,52}

Οι δοκιμασίες ευαισθησίας συστήνονται στην αρχή της θεραπείας, για να βοηθήσουν τον κλινικό γιατρό σε περιπτώσεις που θα προκύψει θεραπευτική αποτυχία ή υποτροπή της νόσου.

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΤΥΠΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Είναι ένα θέμα στο οποίο δεν υπάρχει ομοφωνία, επειδή

Πίνακας 4. Ταξινόμηση των άτυπων μυκοβακτηριδίων που απομονώνονται από τους ανθρώπους σύμφωνα με την American Thoracic Society (ATS).

Κλινική νόσος	Συχνοί αιτιολογικοί παράγοντες	Χαρακτηριστικά ειδών		Ασυνήθιστοι αιτιολογικοί παράγοντες
		Γεωγραφική κατανομή	Μορφολογικά χαρακτηριστικά*	
Πνευμονική νόσος	<i>M. avium complex</i>	Παγκόσμια	Μη χρωμογόνο, βραδέως αναπτυσσόμενο (>7 ημέρες)	<i>M. simiae</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. asiaticum</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. smegmatis</i>
	<i>M. kansasii</i>	ΗΠΑ, Ευρώπη, περιοχές με ορυχεία	Χρωμογόνο	
	<i>M. abscessus</i>	Παγκόσμια, κυρίως ΗΠΑ	Ταχέως αναπτυσσόμενο, μη χρωμογόνο	
	<i>M. xenopi</i>	Ευρώπη, Καναδάς	Βραδέως αναπτυσσόμενο, χρωμογόνο	
	<i>M. malmoense</i>	Β. Ευρώπη, Ηνωμένο Βασίλειο	Βραδέως αναπτυσσόμενο, μη χρωμογόνο	
Λεμφαδενίτιδα	<i>M. avium complex</i>	Παγκόσμια	Μη χρωμογόνο	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. haemophilum</i>
	<i>M. scrofulaceum</i>	Παγκόσμια	Χρωμογόνο	
	<i>M. malmoense</i>	Β. Ευρώπη, Ηνωμένο Βασίλειο	Βραδέως αναπτυσσόμενο	
Δερματική νόσος	<i>M. marinum</i>	Παγκόσμια	Φωτοχρωμογόνο, απαιτεί χαμηλές θερμοκρασίες για απομόνωση	<i>M. avium complex</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. nonchromogenicum</i>
	<i>M. chelonae</i>	ΗΠΑ	Χρωμογόνο	
	<i>M. fortuitum</i>	Παγκόσμια	Ταχέως αναπτυσσόμενο, μη χρωμογόνο	
	<i>M. ulcerans</i>	Αυστραλία, τροπικές περιοχές, Αφρική, Ασία	Βραδέως αναπτυσσόμενο, χρωμογόνο	
Γενικευμένη νόσος	<i>M. avium complex</i>	Παγκόσμια	Στελέχη ασθενών με AIDS, συνήθως χρωμογόνο (80%)	<i>M. abscessus</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. conspicuum</i> , <i>M. genavense</i>
	<i>M. kansasii</i>	ΗΠΑ	Φωτοχρωμογόνο	
	<i>M. chelonae</i>	ΗΠΑ	Μη χρωμογόνο	
	<i>M. haemophilum</i>	ΗΠΑ, Αυστραλία	Μη χρωμογόνο, συχνά χαμηλές θερμοκρασίες και CO ₂ για την ανάπτυξη	

* Φωτοχρωμογόνο: Το στέλεχος είναι πολύ λίγο χρωματισμένο στο σκοτάδι, αλλά μετατρέπεται σε έντονο κίτρινο χρώμα με σύντομη έκθεση στο φως

απουσιάζουν οι ευρείες και μεγάλες κλινικές μελέτες έτσι ώστε να προταθούν διεθνείς οδηγίες.

5.1. Πνευμονική νόσος που προκαλείται από το *M. avium*

Επιχειρώντας μια μικρή αναδρομή, τα αποτελέσματα της θεραπείας του *M. avium* στην πριν από τις μακρολίδες εποχή ήταν απογοητευτικά.⁵³ Η εισαγωγή όμως των νεότερων μακρολιδών, όπως της κλαριθρομυκίνης και της αζιθρομυκίνης, θεωρήθηκε πολύ σημαντικό βήμα, γιατί τα φάρμακα αυτά αποτέλεσαν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Πρέπει όμως να γίνει σαφές ότι, στην πραγματικότητα, η διάρκεια της θεραπείας δεν έχει καθοριστεί ακόμη. Ο εμπειρικός συνδυασμός φαρμάκων, που περιλαμβάνει την κλαριθρομυκίνη και συνήθως την εθαμβουτόλη και μια ριφαμυκίνη, επιτυγχάνει αποστείρωση στο 90% των περιπτώσεων.⁵⁴

Η προτεινόμενη αγωγή σύμφωνα με την ATS περιλαμβάνει συνήθως τρία φάρμακα: κλαριθρομυκίνη σε δόση 500 mg δύο φορές την ημέρα ή αζιθρομυκίνη 250 mg ημερησίως ή 500 mg τρεις φορές την εβδομάδα, ριφαμπουτίνη σε δόση 300 mg την ημέρα ή ριφαμυκίνη 600 mg την ημέρα και εθαμβουτόλη 25 mg/kg την ημέρα για τους 2 πρώτους μήνες, ακολουθούμενη από 15 mg/kg την ημέρα. Η στρεπτομυκίνη συστήνεται για τους 2–3 πρώτους μήνες θεραπείας ή περισσότερο για εκτεταμένη νόσο και για ασθενείς που έχουν δυσανεξία στα υπόλοιπα φάρμακα. Οι προτεινόμενες δόσεις της στρεπτομυκίνης, με στόχο τη μικρότερη τοξικότητα, φαίνονται στον πίνακα 5.

Η διάρκεια της αγωγής ήταν 18–24 μήνες πριν από την εισαγωγή των μακρολιδών, γεγονός που στηριζόταν σε εμπειρικά στοιχεία.⁵ Με την εισαγωγή όμως των μακρολιδών, φαίνεται να είναι αποδεκτό ένα μικρότερο χρονικό διάστημα αγωγής. Όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν κλινική βελτίωση μέσα σε 3–6 μήνες και αρνητικοποιούν τα πτύελα μέσα σε 12 μήνες υπό αγωγή με μακρολίδη.⁵⁵ Ειδικά για τη διάρκεια

της θεραπείας, οι τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι μετά από παρακολούθηση 12 μηνών με αρνητικές καλλιέργειες δεν παρατηρήθηκε αναζωπύρωση της νόσου στους επόμενους 18 μήνες. Σε περίπτωση αποτυχίας σε αυτές τις χρονικές περιόδους, πρέπει να γίνει έλεγχος για το ενδεχόμενο μη συμμόρφωσης στην αγωγή ή ανθεκτικότητας στη μακρολίδη. Οι ασθενείς οφείλουν να προσκομίζουν πτύελα κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της αγωγής για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια, ώστε να διαπιστωθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία, και μετά το τέλος της αγωγής περιοδικά, για την εκτίμηση πιθανής αναζωπύρωσης.

Για τους ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στην αγωγή με μακρολίδη λόγω ανθεκτικότητας, δυσανεξίας ή μη συμμόρφωσης και οι οποίοι έχουν εξελισσόμενη, συμπτωματική νόσο, είναι προφανώς απαραίτητη μια εναλλακτική θεραπεία. Συστήνεται, με βάση τις οδηγίες της ATS του 1990, το σχήμα να αποτελείται από 4 φάρμακα, που περιλαμβάνουν την ισονιαζίδη 300 mg την ημέρα, τη ριφαμυκίνη 600 mg την ημέρα, την εθαμβουτόλη 25 mg/kg την ημέρα για τους 2 πρώτους μήνες ακολουθούμενη από 15 mg/kg την ημέρα, και τη στρεπτομυκίνη για τους πρώτους 3–6 μήνες της αγωγής.⁵⁶

Στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα φάρμακα στην πολυανθεκτική άτυπη φυματίωση, αλλά περιορίζονται λόγω της τοξικότητάς τους ή λόγω των ελάχιστων στοιχείων που είναι διαθέσιμα για την αποτελεσματικότητά τους. Μια εναλλακτική λύση για τους ασθενείς που δεν ανέχονται ή αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στα αντιφυματικά φάρμακα πρώτης γραμμής περιλαμβάνει τη σιπροφλοξασίνη 750 mg δύο φορές την ημέρα ή την οφλοξασίνη 400 mg δύο φορές την ημέρα, την κλοφαζιμίνη 100 g την ημέρα, την εθειοναμίδη 250 mg δύο φορές την ημέρα και την παρατεταμένη χρήση στρεπτομυκίνης ή αμικασίνης 3–5 φορές την εβδομάδα.⁵

Σε περίπτωση που υπάρχει πτωχή ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και η νόσος είναι εντοπισμένη, η χειρουργική επέμβαση προτείνεται ως λύση ανάγκης.⁵³ Συνήθως, όμως, η αμφοτερόπλευρη εντόπιση της πνευμονικής νόσου, η προχωρημένη ηλικία και το ιστορικό των ασθενών έχει περιορίσει τον αριθμό των ασθενών που είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση.

Σύμφωνα με την BTS, η θεραπεία πρώτης γραμμής για την πνευμονική νόσο από το *M. avium complex* περιλαμβάνει ριφαμυκίνη σε δόση 450 mg την ημέρα, αν το σωματικό βάρος είναι <50 kg, ή 600 mg την ημέρα αν το βάρος σώματος είναι >50 kg, και εθαμβουτόλη 15 mg/kg για 24 μήνες, με ή χωρίς ισονιαζίδη ανάλογα με τη δοκιμασία ευαισθησίας.⁶ Στους ασθενείς στους οποίους σημειώνεται θεραπευτική αποτυχία ή αναζωπύρωση, υπάρχουν οι εξής

Πίνακας 5. Προτεινόμενες δόσεις στρεπτομυκίνης σε σχέση με την ηλικία και το βάρος των ασθενών με φυσιολογική κρεατινίνη ορού.

Βάρος και ηλικία	Θεραπεία έναρξης	Θεραπεία συντήρησης
≥50 kg και ≤50 ετών	1 g 5 φορές εβδομαδιαία	1 g 3 φορές εβδομαδιαία
<50 kg και ≤50 ετών	500 mg 5 φορές εβδομαδιαία	750 mg 2 φορές εβδομαδιαία
>50 kg και 50–70 ετών	500 mg 5 φορές εβδομαδιαία	750 mg 2 φορές εβδομαδιαία
>70 ετών	750 mg 2 φορές εβδομαδιαία	750 mg 2 φορές εβδομαδιαία

εναλλακτικές λύσεις: συνέχιση της αγωγής επ' αόριστο ή προσθήκη ενός ή περισσότερων από τους ακόλουθους παράγοντες: σπιροφλοξασίνη (750 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα), κλαριθρομυκίνη (500 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα) ή στρεπτομυκίνη 0,75–1 g ενδομυϊκά μία φορά την ημέρα, ώσπου οι καλλιέργειες να αρνητικοποιηθούν για διάστημα 12 μηνών. Μέχρι τώρα, πάντως, δεν υπάρχει απόδειξη –σύμφωνα με την BTS– ότι τέτοιου είδους προσθήκη στο θεραπευτικό πρωτόκολλο έχει κάποιο πλεονέκτημα έναντι της διπλής αγωγής με ριφαμπικίνη και εθαμβουτόλη. Η χειρουργική επέμβαση είναι μια επιλογή για εντοπισμένη νόσο και καλή γενική κατάσταση του ασθενούς.⁶

5.2. Θεραπεία εξωπνευμονικών μορφών νόσου από *M. avium*

Η εξωπνευμονική νόσος περιλαμβάνει τη λεμφαδενίτιδα, την προσβολή των οστών, του δέρματος και του υποδόριου ιστού. Η λεμφαδενίτιδα, όπως προαναφέρθηκε, είναι συχνότερη στα παιδιά και αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τις οδηγίες της ATS με χειρουργική εξαίρεση των λεμφαδένων, με ποσοστό επιτυχίας 95%.⁵⁷ Σε περίπτωση αναζωπύρωσης, συνήθως πραγματοποιείται μια δεύτερη χειρουργική επέμβαση, εκτός από τα άτομα εκείνα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου όσον αφορά στο χειρουργείο, στα οποία χορηγείται πολλαπλή αντιφυματική αγωγή παρόμοια εκείνης που εφαρμόζεται στην πνευμονική νόσο.³⁵

Η θεραπεία εκλογής της λεμφαδενικής νόσου, σύμφωνα με τις οδηγίες της BTS, ταυτίζεται με τις παραπάνω οδηγίες και, επομένως, συστήνεται η χειρουργική εξαίρεση των προσβεβλημένων λεμφαδένων, ενώ η αντιφυματική αγωγή με ριφαμπικίνη, εθαμβουτόλη και κλαριθρομυκίνη για >2 χρόνια συστήνεται σε ασθενείς όπου η χειρουργική επέμβαση είναι αδύνατη.⁵⁸

5.3.1. Θεραπεία γενικευμένης νόσου σε ασθενείς με HIV-νόσο. Η γενικευμένη νόσος συνδέεται με μεγάλη θνητότητα στους ασθενείς με AIDS. Σε μια μελέτη της φυσικής πορείας της νόσου, ο μέσος όρος επιβίωσης ήταν 134 ημέρες μετά από την πρώτη θετική καλλιέργεια αίματος και μόνο το 13% των ασθενών είχαν επιβιώσει ένα χρόνο μετά.⁵⁹ Όπως και στις άλλες περιπτώσεις, η εισαγωγή των μακρολιδίων στη θεραπεία προσέφερε μεγάλη βοήθεια.

Εξαιτίας των προβλημάτων της ανθεκτικότητας του *M. avium* στις αντιφυματικές ουσίες, η χρήση πολλαπλών φαρμάκων θεωρείται απαραίτητη για τη θεραπεία του ασθενούς. Βασιζόμενοι σε πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία, χρησιμοποιείται πάντα ένα ελάχιστο σχήμα τριών φαρμάκων, δηλαδή κλαριθρομυκίνη σε δόση 500 mg δύο φορές την ημέρα ή αζιθρομυκίνη 250 ή 500 mg την ημέρα, εθαμβουτόλη σε δόση 25 mg/kg τους πρώτους δύο μήνες και στη συνέχεια

15 mg/kg ημερησίως και ριφαμπουτίνη. Η αμικασίνη και η στρεπτομυκίνη είναι δραστικές επίσης, ενώ μία από τις δύο θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην αρχική θεραπεία, ειδικά για ασθενείς με έντονα συμπτώματα εξαιτίας της νόσου από το *M. avium complex*.⁶⁰

Ένα σοβαρό πρόβλημα, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σε ασθενείς με HIV-νόσο που λαμβάνουν αναστολείς πρωτεασών είναι ότι η χρήση ριφαμυκινών και ειδικά της ριφαμπικίνης αυξάνει το μεταβολισμό αυτών των παραγόντων, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα τη μικρότερη συγκέντρωσή τους και ίσως την προαγωγή ανθεκτικών HIV στελεχών. Οι τελευταίες μελέτες προτείνουν τη χορήγηση ριφαμπουτίνης σε μέτριες δόσεις, χαμηλότερες από τις συνήθεις, γεγονός το οποίο είναι προτιμότερο από την πλήρη διακοπή των αναστολέων των πρωτεασών.⁶¹ Είναι ευνόητο ότι σε αυτή την κατηγορία ασθενών απαιτείται ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος με επιθετική αντι-ική θεραπεία, που περιλαμβάνει τον αναστολέα των πρωτεασών, και η οποία θα συντελέσει στην καταπολέμηση της γενικευμένης άτυπης φυματίωσης.

Συμπερασματικά, οι ριφαμυκίνες θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στη θεραπευτική αγωγή της άτυπης φυματίωσης σε ασθενείς με HIV-νόσο και η εκτίμηση της σημαντικότητάς τους να υπολογίζεται ανάλογα με το άτυπο μυκοβακτηρίδιο που απομονώνεται.

5.3.2. Προφύλαξη σε γενικευμένη νόσο ασθενών με AIDS. Είναι απαραίτητο να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με CD₄ <500/mL και ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων, αφού βέβαια αποκλειστεί η περίπτωση της ενεργού φυματίωσης πριν από την έναρξη της χημειοπροφύλαξης, έτσι ώστε να προληφθεί η ανάπτυξη ανθεκτικής φυματίωσης.

Υπάρχουν τρεις κυρίως επιλογές χημειοπροφύλαξης. Η ριφαμπουτίνη φάνηκε να είναι αποτελεσματική σε δύο διπλές-τυφλές μελέτες, λαμβανόμενη σε δοσολογία 300 mg την ημέρα.⁶² Μια δεύτερη επιλογή είναι η κλαριθρομυκίνη σε δοσολογία 500 mg δύο φορές την ημέρα, για την οποία έχει δειχθεί ότι είναι περισσότερο αποτελεσματική απ' ό,τι η ριφαμπουτίνη.⁶³ Τέλος, η αζιθρομυκίνη σε δόση 1200 mg μία φορά την εβδομάδα, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με τη ριφαμπουτίνη, φαίνεται επίσης να είναι αποτελεσματική.⁶⁴

Η τελική επιλογή θα εξαρτηθεί από την ανοχή στα φάρμακα, το κόστος και ενδεχομένως τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση με τους αναστολείς των πρωτεασών.

5.4. Πνευμονική νόσος που προκαλείται από το *M. kansasii*

Η πνευμονική νόσος είναι η συχνότερη εκδήλωση μετά

από προσβολή από το *M. kansasii* και προσβάλλει κυρίως ενήλικες, λευκούς άνδρες.

Οι τρέχουσες συστάσεις της ATS για τη θεραπεία της πνευμονικής νόσου περιλαμβάνουν ισονιαζίδη 300 mg, ριφαμπικίνη 600 mg και εθαμβουτόλη 25 mg/kg τους δύο πρώτους μήνες και στη συνέχεια 15 mg/kg για 18 μήνες, με συμπλήρωση 12 μηνών αρνητικών καλλιιεργειών. Στους ασθενείς που δεν ανέχονται κάποιο από τα τρία φάρμακα, η κλαριθρομυκίνη φαίνεται να είναι μια λογική εναλλακτική λύση, αλλά η αποτελεσματικότητά της δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμη από κλινικές μελέτες. Η πυραζιναμίδα αντενδείκνυται ως τρίτο φάρμακο, αφού όλα τα στελέχη φαίνεται ότι είναι ανθεκτικά. Το ποσοστό υποτροπής με τη ριφαμπικίνη δεν φάνηκε να υπερβαίνει το 1,1% και το ποσοστό αρνητικοποίησης των πτυέλων στο πρώτο τετράμηνο υπό αγωγή που περιέχει ριφαμπικίνη είναι 100%.⁶⁵ Επίσης, γίνεται λόγος για τη χρήση της στρεπτομυκίνης σε δόση 1 g δύο φορές την εβδομάδα τους τρεις πρώτους μήνες στην παραπάνω συνιστώμενη αγωγή.⁶⁶

Σε ενήλικες ασθενείς, των οποίων τα απομονωμένα στελέχη είναι ανθεκτικά στη ριφαμπικίνη, συστήνεται ένα θεραπευτικό πρωτόκολλο με υψηλής δόσης ισονιαζίδη 900 mg, πυριδοξίνη 50 mg καθημερινά, υψηλής δόσης εθαμβουτόλη 25 mg/kg την ημέρα και σουλφαμεθοξαζόλη 1 g τρεις φορές την ημέρα, μέχρι την αρνητικοποίηση των καλλιιεργειών για 12–15 μήνες.⁶⁷ Επίσης, γίνεται λόγος για τη χρήση της στρεπτομυκίνης σε δόση 1 g πέντε φορές την εβδομάδα τους τρεις πρώτους μήνες, ακολουθούμενη από διακεκομμένη χρήση στρεπτομυκίνης ή αμικασίνης για έξι μήνες συνολικά.

Ακολουθώντας τις οδηγίες της BTS στον ασθενή με πνευμονική άτυπη νόσο από το *M. kansasii*, χορηγείται ριφαμπικίνη σε δόση 450 mg την ημέρα εάν το σωματικό βάρος είναι <50 kg και 600 mg την ημέρα εάν το βάρος σώματος είναι >50 kg και εθαμβουτόλη σε δόση 15 mg/kg για 9 μήνες, ο συνδυασμός των οποίων θεωρείται επαρκής για τους περισσότερους ασθενείς. Για τους ανοσοκατασταλαμένους, όμως, θα ήταν φρόνιμο να συνεχιστεί η θεραπεία για 15–24 μήνες ή μέχρι την αρνητικοποίηση των πτυέλων για 12 μήνες. Οι ασθενείς που δεν συμφορώνονται με την αγωγή θα πρέπει να παρακολουθούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα και η κάθε αναζωπύρωση να θεραπεύεται εκ νέου με εθαμβουτόλη και ριφαμπικίνη για 15–24 μήνες. Σε περίπτωση, τέλος, που δεν θα υπάρξει ανταπόκριση στην παραπάνω αγωγή, είναι χρήσιμη η προσθήκη στρεπτομυκίνης και προθειοναμίδης.⁶

5.5. Θεραπεία εξωπνευμονικών σημείων της νόσου από το *M. kansasii*

Η λεμφαδενίτιδα που οφείλεται στο *M. kansasii* συνήθως

αποτελεί νόσο των μικρών παιδιών και η προτεινόμενη θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεση των προσβεβλημένων λεμφαδένων, ενώ για οποιαδήποτε άλλη εξωπνευμονική εντόπιση εφαρμόζεται η ίδια αντιμικροβιακή θεραπεία που ακολουθείται και στην πνευμονική νόσο, σύμφωνα με την ATS.⁵ Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα στελέχη έχουν μειωμένη ευαισθησία στην ισονιαζίδη, αλλά η ανθεκτικότητα στη ριφαμπικίνη και στις κινολόνες είναι σπάνια.⁶⁸

Όπως και στην Αμερική, έτσι και στη Μεγάλη Βρετανία η λεμφαδενική νόσος είναι συχνότερη στα παιδιά και θεραπεύεται με χειρουργική εξαίρεση των αντίστοιχων λεμφαδένων, σύμφωνα με τις οδηγίες της BTS.⁶ Η αναζωπύρωση της νόσου θα πρέπει να θεραπεύεται με περαιτέρω εξαίρεση και φαρμακευτική θεραπεία για 9–24 μήνες με ριφαμπικίνη και εθαμβουτόλη. Η διάρκεια της αγωγής είναι αμφιλεγόμενη, αλλά, κατόπιν μελετών, το καλύτερο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με τη διπλή θεραπεία για 9 μήνες και σε, μη ανταπόκριση, με την προσθήκη προθειοναμίδης και στρεπτομυκίνης ή και μακρολίδης.⁶

5.6. Πνευμονική και εξωπνευμονική νόσος που προκαλείται από τα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια

Οι περισσότερες περιπτώσεις (>90%) αποδίδονται σε τρία είδη ταχέως αναπτυσσόμενων μυκοβακτηριδίων: το *M. fortuitum*, το *M. chelonae* και το *M. abscessus*.³⁷ Η επίπτωση της πνευμονικής νόσου που προκαλείται από τα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια δεν είναι γνωστή. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που προσβάλλονται είναι ηλικιωμένοι >60 ετών, γυναίκες, μη καπνιστές χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες ή με γνωστή νόσο των πνευμόνων. Τα υποκείμενα νοσήματα που προδιαθέτουν σε νόσηση από τα παραπάνω είδη άτυπων περιλαμβάνουν υπολειμματικές βλάβες των πνευμόνων από παλαιά φυματίωση, γαστροοισοφαγικές διαταραχές, λιποειδική πνευμονία, κυστική ίνωση και βρογχεκτασίες.⁶⁹ Με τις νεότερες μεθόδους ταυτοποίησης αποδείχθηκε ότι σε ποσοστό 80% το *M. abscessus* είναι υπεύθυνο για τα περιστατικά νόσησης από τα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια.⁶⁹

Αναφερόμενοι συνοπτικά στην κλινική και την ακτινολογική εικόνα της πνευμονικής νόσου, διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς έχουν συμπτώματα όπως βήχα, εύκολη κόπωση, απώλεια βάρους, νυκτερινούς ιδρώτες και πυρετό. Στην ακτινογραφία θώρακα, αντίστοιχα, υπάρχει μια ποικιλία ευρημάτων, όπως δικτυοζώδεις διηθήσεις και κυψελιδικές σκιάσεις στους άνω κυρίως λοβούς. Κοιλοποίηση συμβαίνει στο 15% των περιπτώσεων.

Η προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή, ακολουθώντας τις οδηγίες της ATS, για το *M. fortuitum* περιλαμβάνει τις

νεότερες μακρολίδες, τις κινολόνες, τις σουλφοναμίδες και τη δοξυκυκλίνη, ενώ οι δοκιμασίες ευαισθησίας σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητες.⁷⁰ Μελέτες δείχνουν ότι 6–12 μήνες αγωγής με δύο φάρμακα οδηγεί συνήθως σε πλήρη ίαση. Το *M. abscessus* είναι ευαίσθητο στην αμικασίνη, την κεφοξιτίνη, την ιμιπενέμη και τις νεότερες μακρολίδες (κλαριθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη) και ο συνδυασμός των δύο, αμικασίνης και κεφοξιτίνης, για 2–4 εβδομάδες επιτυγχάνει σημαντική βελτίωση. Η χειρουργική θεραπεία προτείνεται για εντοπισμένη νόσο.⁶⁹

Σύμφωνα με την BTS, η θεραπευτική αγωγή της πνευμονικής νόσου περιλαμβάνει τη ριφαμπικίνη 450 mg εάν το σωματικό βάρος είναι <50 kg και 600 mg εάν το βάρος σώματος είναι >50 kg, εθαμβουτόλη 15 mg/kg και κλαριθρομυκίνη 500 mg δύο φορές την ημέρα. Οι κινολόνες, οι σουλφοναμίδες, η αμικασίνη, η κεφοξιτίνη και η ιμιπενέμη πιθανόν να έχουν κάποια θέση στη θεραπεία.⁷¹

Η εξωπνευμονική νόσος από τα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια εντοπίζεται κυρίως στο δέρμα έπειτα από χειρουργικό ή άλλο τραύμα και αποδράμει αυτόματα ή μετά από χειρουργική εξαίρεση.³⁷ Σε σοβαρή νόσο προκαλούμενη από τα *M. fortuitum* και *M. abscessus* χορηγείται αμικασίνη ενδοφλεβίως σε δόση 10–15 mg/kg σε δύο διαιρεμένες δόσεις σε ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός αμικασίνης με κεφοξιτίνη σε δόση 12 g/ημέρα ενδοφλεβίως συστήνεται ως θεραπεία έναρξης για τουλάχιστον δύο εβδομάδες. Σε περίπτωση ανθεκτικότητας στην κεφοξιτίνη χρησιμοποιείται η ιμιπενέμη. Τέλος, η θεραπεία από το στόμα περιλαμβάνει την κλαριθρομυκίνη, την κλοφαζιμίνη, τη σιπροφλοξασίνη και τη δοξυκυκλίνη, όταν το στέλεχος είναι ευαίσθητο σε αυτούς τους παράγοντες.⁵

Με τις παραπάνω προτάσεις της ATS συμφωνεί και η BTS, σύμφωνα με την οποία, μετά από τη χειρουργική εξαίρεση, που προτείνεται ως θεραπεία εκλογής, ακολουθεί φαρμακευτική αγωγή με σιπροφλοξασίνη σε δόση 750 mg δύο φορές την ημέρα και αμινογλυκοσίδη ή ιμιπενέμη.⁷² Μερικοί κλινικοί συμπεριλαμβάνουν και την κλαριθρομυκίνη στο προηγούμενο θεραπευτικό πρωτόκολλο σε δόση 500 mg δύο φορές την ημέρα.⁷³ Η διάρκεια της αγωγής ποικίλλει από έξι μήνες έως δύο χρόνια.

6. ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Τα αντιφυματικά φάρμακα, αν και συντελούν στη θεραπεία της φυματίωσης που προκαλείται από άτυπα μυκοβακτηρίδια, δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικότητας. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες που οδηγούν σε αυτή την τοξική δράση είναι η μεγάλη ηλικία των ασθενών, η επηρεασμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, ο

χρόνιος αλκοολισμός, η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, η αλληλεπίδραση των αντιφυματικών φαρμάκων μεταξύ τους και η μη συμμόρφωση του ασθενούς στις φαρμακευτικές οδηγίες. Γι' αυτό, είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται συστηματικός έλεγχος των διαφόρων συστημάτων του οργανισμού, έτσι ώστε να αποφευχθεί η τοξικότητα των αντιφυματικών ουσιών.

Συγκεκριμένα, η χρήση της εθαμβουτόλης επηρεάζει το οπτικό σύστημα, προκαλώντας ελάττωση της οπτικής οξύτητας και αχρωματοψία, η χρήση της κυκλοσερίνης, της σιπροφλοξασίνης, της οφλοξασίνης και της εθειοναμίδης το κεντρικό νευρικό σύστημα, η χρήση της ισονιαζίδης, της ριφαμπικίνης, της κλαριθρομυκίνης και της εθειοναμίδης την ηπατική λειτουργία. Επίσης, η στρεπτομυκίνη, η αμικασίνη, η αζιθρομυκίνη, οι σουλφοναμίδες και η ριφαμπουτίνη έχουν επίδραση στη νεφρική λειτουργία και στο αιμοποιητικό σύστημα.⁷⁴ Όσον αφορά στις αμινογλυκοσίδες, ο έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με την ισορροπία, την ικανότητα βάδισης ειδικά στο σκοτάδι, τη ζάλη και τη δυσκολία ακοής. Τιμές ουρίας και κρεατινίνης στην έναρξη της θεραπείας λειτουργούν ως σημεία αναφοράς και απαιτείται ελάττωση των δόσεων της στρεπτομυκίνης όταν οι τιμές αυτές υπερβούν τα φυσιολογικά όρια.⁵ Τέλος, για την κυκλοσερίνη θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε σημεία διαταραχής του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως λήθαργος, κατάθλιψη και διαταραχές της προσωπικότητας.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επίπτωση της νόσου, πνευμονικής και εξωπνευμονικής, που προκαλείται από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια συνεχώς αυξάνει με ποικίλο ρυθμό σε όλες τις γεωγραφικές περιοχές. Το βελτιούμενο συνεχώς επίπεδο των διαγνωστικών μεθόδων και η αύξηση της συχνότητας των νοσημάτων που προκαλούν ανοσοκαταστολή, όπως το AIDS, ανοίγουν νέες προοπτικές στη διάγνωση και τη θεραπεία των νοσημάτων από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια. Έχουν αναγνωριστεί πολλά είδη άτυπων μυκοβακτηριδίων, από τα οποία άλλα είναι παθογόνα και άλλα όχι για τον άνθρωπο. Για το λόγο αυτόν έχουν διεξαχθεί και συνεχώς διεξάγονται μελέτες για τον προσδιορισμό της επιδημιολογίας τους αλλά και της κλινικής εικόνας και των θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Τα επόμενα χρόνια αναμένεται αύξηση της επίδρασης των άτυπων μυκοβακτηριδίων στον άνθρωπο. Αυτό είναι πολύ πιθανό να καταλήξει σε περισσότερες κλινικές περιπτώσεις λοιμώξεων από άτυπα μυκοβακτηρίδια. Οι κύριοι παράγοντες που συντελούν σε αυτή την αύξηση είναι η χλωρίωση του νερού, που καταστρέφει τους υπόλοιπους μικροοργανισμούς και καταργεί τον ανταγωνισμό

μεταξύ των μικροβίων, και το αυξανόμενο ποσοστό του πληθυσμού με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως AIDS, ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, καθώς και η ίδια η αύξηση του ορίου ηλικίας. Επομένως, πρέπει να γίνουν προσπάθειες ώστε να απομακρυνθούν, όσο το δυνατόν, τα άτυπα μυκοβακτηρίδια από τις φυσικές πηγές του περιβάλλοντος με τις οποίες έρχεται σε επαφή ο άνθρωπος και ειδικά εκείνα που θεωρούνται παθογόνα.

Με βάση όλα τα παραπάνω, είναι σαφές ότι οι λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια παραμένουν μια πρόκληση για τους εργαστηριακούς και τους κλινικούς γιατρούς, που καλούνται να τα απομονώσουν με τις νέες εργαστηριακές

μεθόδους, ενώ παράλληλα να διαφοροδιαγνώσουν την πραγματική λοίμωξη από τον αποικισμό. Νέες προοπτικές μελέτες αναμένονται να σχεδιαστούν, οι οποίες θα αφορούν στα νέα φάρμακα και θα συμπεριλαμβάνουν διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα, με σκοπό την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τη διάρκεια της θεραπείας, το ποσοστό επιτυχίας τους, αλλά και το ποσοστό υποτροπών των λοιμώξεων από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια. Τέλος, πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες σχετικά με την παθογένεση της άτυπης λοίμωξης, την κατανόηση της δράσης τους στον ανθρώπινο οργανισμό και, επομένως, την ανάλογη θεραπεία από τον κλινικό ιατρό.

ABSTRACT

Nontuberculous mycobacteria: Epidemiologic and diagnostic criteria and treatment options

E. GEROGIANNI, M. PAPALA, K.I. GOURGOULIANIS

Department of Respiratory Medicine, University Hospital of Larissa, Larissa, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(4):418–431

Although nontuberculous mycobacteria (NTM) were observed soon after Koch's discovery of *Mycobacterium tuberculosis*, the clinical significance of NTM was not appreciated until the 1950s when they were classified as "atypical mycobacteria" on the basis of their *in vitro* characteristics. Since this time many large series of both HIV-positive and -negative patients, suffering from pulmonary and extrapulmonary diseases attributable to what are now named "nontuberculous mycobacteria" have been described. Most NTM organisms have been isolated from water, soil and dust, so their growth in respiratory secretion culture may raise the question of specimen contamination and can not always document disease. Many epidemiologic studies have demonstrated that the prevalence of NTM disease is variable and differs between geographic regions. NTM cause variable clinical and radiographic features which are not usually distinct from those caused by *M. tuberculosis*. The increase in HIV prevalence in developed countries and improvements in methods of detection and culture have contributed to the apparent increase in disease burden. In response to this increase in the burden of the disease the American Thoracic Society (ATS) in 1997 and the British Thoracic Society (BTS) in 1999 issued guidelines on the diagnosis and management of NTM infections. Both sets of guidelines highlight the difficulties of identifying patients with clinical disease, and indicate that the success rates with the suggested therapeutic regimens are often poor, with failure to eradicate the organisms and recurrence of disease after cessation of therapy.

Key words: Diagnosis, Epidemiology, Nontuberculous mycobacteria, Treatment

Βιβλιογραφία

- HENRY MT, INAMDAR L, O'RIORDAIN D, SCHWEIGER M, WATSON JP. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: Epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 2004, 23:741–746
- MARKS J, JENKINS PA. The opportunistic mycobacteria – 20 year retrospect. *Postgrad Med J* 1971, 47:705–709
- PRIMM TP, LUCERO CA, FALKINHAM JO 3rd. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17:98–106
- KOH WJ, KWON OJ, LEE KS. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases: A Korean prospective. *J Korean Med Sci* 2005, 20:913–925
- AMERICAN THORACIC SOCIETY, WALLACE RJ Jr, GLASSROTH J, GRIF-FITH DE, OLIVIER KN, COOK JL ET AL. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156:S1–S25
- SUBCOMMITTEE OF THE JOINT TUBERCULOSIS COMMITTEE OF THE BRITISH THORACIC SOCIETY. Management of opportunistic mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax* 2000, 55:210–218
- ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ. Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο, 1997. Επανάδοση, 2004
- COLLINS CH, GRANGE JM, YATES MD. Mycobacteria in water. *J Appl Bacteriol* 1984, 57:193–211

9. BERMUDEZ LE, SANGARI FJ. Mycobacterial invasion of epithelial cells. *Subcell Biochem* 2000, 33:231–249
10. FALKINHAM JO 3rd. Nontuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med* 2002, 23:529–551
11. HOFFMAN PC, FRASER DW, ROBICSEK F, O'BAR PR, MAUNEY CU. Two outbreaks of sternal wound infections due to organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex. *J Infect Dis* 1981, 143:533–542
12. McSWIGGAN DA, COLLINS CH. The isolation of *M. kansasii* and *M. xenopi* from water systems. *Tuberculosis (Edinb)* 1974, 55:291–297
13. LIVANAINEN EK, MARTIKAINEN PJ, VAANANEN PK, KATILA ML. Environmental factors affecting the occurrence of mycobacteria in brook waters. *Appl Environ Microbiol* 1993, 59:398–404
14. PORTAELS F, LARSSON L, JENKINS PA. Isolation of *Mycobacterium malmoense* from the environment in Zaire. *Tuber Lung Dis* 1994, 76:160–162
15. SAITO H, TOMIOKA H, SATO K, TASAKA H, DE KIO S. *Mycobacterium malmoense* isolated from soil. *Microbiol Immunol* 1994, 38:313–315
16. LAVY A, YOSHPE-PURER Y. Isolation of *Mycobacterium simiae* from clinical specimens in Israel. *Tuberculosis (Edinb)* 1992, 63:279–285
17. ROBAKIEWICZ M, GRZYBOWSKI S. Epidemiological aspects of nontuberculous mycobacterial disease and of tuberculosis in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1974, 109:613–620
18. AHN CH, LOWELL JR, ONSTAD GD, SHUFORD EH, HURST GA. A demographic study of disease due to *Mycobacterium kansasii* or *M. intracellulare avium* in Texas. *Chest* 1979, 75:120–125
19. ISAAC-RENTON JL, ALLEN EA, CHAO CW, GRZYBOWSKI S, WHITTAKER EI, BLACK WA. Isolation and geographic distribution of *Mycobacterium* other than *M. tuberculosis* in British Columbia, 1972–1981. *CMAJ* 1985, 133:573–576
20. TSUKAMURA M, KITA N, SHIMOIDE H, ARAKAWA H, KUZE A. Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137:1280–1284
21. MARKS J. "Opportunist" mycobacteria in England and Wales. *Tuberculosis (Edinb)* 1969, 50:78–80
22. FRANCE AJ, McLEOD DT, CALDER MA, SEATON A. *Mycobacterium malmoense* infections in Scotland: An increasing problem. *Thorax* 1987, 42:593–595
23. LORTHOLARY O, DENIEL F, BOUDON P, LEPENNEC MP, MATHIEU M, SOILLEUX M ET AL. *Mycobacterium kansasii* infection in a Paris suburb: Comparison of disease presentation and outcome according to human immunodeficiency virus status. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, 3:68–73
24. SHIGETO E, SATO H, KAWAHARA S, KURAOKA T, MIYAZAWA T. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in Hiroshima Prefecture. *Kekkaku* 1996, 71:513–518
25. CORBETT EL, HAY M, CHURCHYARD GJ, HERSELMAN P, CLAYTON T, WILLIAMS BG ET AL. *Mycobacterium kansasii* and *M. scrofulaceum* isolates from HIV-negative South Africa gold miners: Incidence, clinical significance and radiology. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999, 3:501–507
26. DEBRUNNER M, SALFINGER M, BRANDII O, VON GRAEVENITZ A. Epidemiology and clinical significance of nontuberculous mycobacteria in patients negative for human immunodeficiency virus in Switzerland. *Clin Infect Dis* 1992, 15:330–345
27. FALKINHAM JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 1996, 9:177–215
28. HENRIQUES B, HOFFNER SE, PETRINI B, JUHLIN I, WAHLEN P, KALLENIUS G. Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden: Report of 221 cases. *Clin Infect Dis* 1994, 18:596–600
29. HARTMAN TE, SWENSEN SJ, WILLIAMS DE. *Mycobacterium avium intracellulare complex*: Evaluation with CT. *Radiology* 1993, 187:23–26
30. GRIFFITH DE. Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Clin Chest Med* 2002, 23:613–621
31. VON REYN CF, GREEN PA, McCORMICK D, HUITT GA, MARSH BJ, MAGNUSSON M ET AL. Dual skin testing with *Mycobacterium avium* sensin and purified protein derivative: An open study of patients with *M. avium complex* infection or tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1994, 19:15–20
32. GOOD RC, SNIDER DE. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States. *J Infect Dis* 1980, 146:829–833
33. AHN CHJ, McLARTY W, AHN SS, AHN SI, HURST GA. Diagnostic criteria for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium intracellulare*. *Am Rev Respir Dis* 1982, 125:388–391
34. LINCOLN EM, GILBERT LA. Disease in children due to mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis* 1972, 105:683–714
35. WOLINSKY E. Mycobacterial lymphadenitis in children: A prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 1995, 20:954–963
36. DEL BECCARO MA, MENDELMAN PM, NOLAN C. Diagnostic usefulness of mycobacterial skin test antigens in childhood lymphadenitis. *Pediatr Infect Dis* 1989, 8:206–210
37. WALLACE RJ Jr, SWENSON JM, SILCOX VA, GOOD RC, TSCHEN JA, STONE MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Rev Infect Dis* 1983, 5:657–679
38. LICHTENSTEIN IH, MCGREGOR RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: Report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983, 5:216–226
39. KIEHNTE, WHITE M. *Mycobacterium haemophilum*: An emerging pathogen. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994, 13:925–931
40. HORBURGH CJ Jr, SELIK RM. The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:4–7
41. TENOVER FC, CRAWFORD JT, HUEBNER RE, GEITER LJ, HORSBURGH CR Jr, GOOD RC. The resurgence of tuberculosis: Is your laboratory ready? *J Clin Microbiol* 1993, 31:767–770
42. HEIFETS LB. Quantitative cultures and drug susceptibility testing of *Mycobacterium avium* clinical isolates before and during the antimicrobial therapy. *Res Microbiol* 1994, 145:188–196
43. WOODS GL, FISH G, PLAUNT M, MURPHY T. Clinical evaluation of Difco ESP Culture System II for growth and detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1997, 35:121–124
44. CHIAO-TANG C, LING-YU W, CHEN-YI L, SHIAO-PING H. Identification of nontuberculous mycobacteria existing tap water by PCR-restriction fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol* 2002, 68:3159–3161
45. HILLEBRAND-HAVERKORT ME, KOLK AH, KOX LF, TEN VELDEN JJ, TEN VEEN JH. Generalized *Mycobacterium gevanense* infection in HIV-infected patients: Detection of the *Mycobacterium* in hospital tap water. *Scand J Infect Dis* 1999, 1:63–68
46. ARGUETA C, YODER S, HOLTZMAN AE, ARONSON TW, GLOVER N, BERLIN OG ET AL. Isolation and identification of nontubercu-

- ious mycobacteria. *J Food Prot* 2000, 63:930–933
47. SEPTEMBER SM, BROZEL VS, VENTER SN. Diversity of nontuberculoïd *Mycobacterium* species in biofilms of urban and semi-urban drinking water distribution systems. *Appl Environ Microbiol* 2004, 70:7571–7573
 48. DAILLOUX MM, ALBERT M, LAURAIN C, ANDOLFATTO S, LOZNIIEWSKI A, HARTEMANN P ET AL. *Mycobacterium xenopi* and drinking water biofilms. *Appl Environ Microbiol* 2003, 69:6946–6948
 49. FALKINHAM JO III, NORTON CD, LeCHEVALIER MW. Factors influencing numbers of *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* and other mycobacteria in drinking water distribution systems. *Appl Environ Microbiol* 2001, 67:1225–1231
 50. Le DANTEC C, DUGUET JP, MONTIEL A, DUMOUTIER N, DUBROU S, VINCENT V. Chlorine disinfection of atypical mycobacteria isolated from a water distribution system. *Appl Environ Microbiol* 2002, 68:1025–1032
 51. LAZLO A, SIDDIQI SH. Evaluation of a rapid radiometric differentiation test for the *Mycobacterium tuberculosis complex* by selective inhibition with p-nitro-a-acetyl-amino-b-hydroxy-propiofenone. *J Clin Microbiol* 1984, 19:694–698
 52. BUTLER WR, AHEARN DG, KILBURN JO. High performance liquid chromatography of mycolic acids as a tool in the identification of *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Rhodococcus* and *Mycobacterium* species. *J Clin Microbiol* 1986, 23:182–185
 53. CORPE RF. Surgical management of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium intracellulare*. *Rev Respir Dis* 1981, 3:1064–1067
 54. WALLACE RJ Jr, BROWN BA, GRIFFITH DE, GIRARD WM, MURPHY DT, ONYI GO ET AL. Initial clarithromycin monotherapy for HIV (-) patients with *Mycobacterium avium intracellulare complex* lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149:1335–1341
 55. 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, 153:1766–1772
 56. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142:940–953
 57. CASTRO DJ, HOOVER L, CASTRO DJ, ZUCKERBRAUN L. Cervical mycobacterial lymphadenitis: Medical vs surgical management. *Arch Otolaryngol* 1985, 111:816–819
 58. SCHAAD UB, VOTTELETO, McCRACKEN GH, NELSON JD. Management of atypical mycobacterial lymphadenitis in childhood: A review based on 380 cases. *J Pediatr* 1979, 95:356–360
 59. NIGHTINGALE SD, BYRD LT, SOUTHERN PM, LOCKUSCH JD, CAL SX, WYNNE BA. Incidence of *Mycobacterium avium intracellulare complex* in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Infect Dis* 1992, 165:1082–1085
 60. BARON EJ, YOUNG LS. Amicacin, ethambutol and rifampin for treatment of disseminated *Mycobacterium avium intracellulare* infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1986, 5:215–220
 61. CENTER FOR DISEASE CONTROL. Impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *MMWR* 1996, 45:921–925
 62. NIGHTINGALE SD, CAMERON DW, GORDIN FM, SULLAM PM, COHN DL, CHAISSON RE ET AL. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium complex* in AIDS. *N Engl J Med* 1993, 329:828–833
 63. BENSON CA, COHN DL, WILLIAMS P. A phase III prospective, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of clarithromycin vs rifabutin for prevention of *Mycobacterium avium complex* disease in HIV positive patients with CD4 cells ≤ 100 cells/mL. Program and abstracts of the 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, DC. Infectious Diseases Society of America 1996 (Abstract 205)
 64. HAVLIR DV, DUBE MP, SATTLEFR, FORTHAL DN, KEMPER CA, DUNNE MW ET AL. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium complex* with weekly azithromycin, daily rifabutin or both. *N Engl J Med* 1996, 335:392–398
 65. PEZZIA W, RALEIGH JW, BAILEY MC, TOTH EA, SILVERBLATT J. Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: Recent experience with rifampin. *Rev Infect Dis* 1981, 3:1035–1039
 66. AHN CH, LOWELL JR, AHN SS, AHN SI, HURST GA. Short course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis* 1983, 128:1048–1050
 67. AHN CH, WALLACE RJ Jr, STEELE LC, MURPHY DT. Sulfonamide-containing regimens for disease caused by rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:10–16
 68. ALCAIDE F, CALATAYUD L, SANTIN M, MARTIN R. Comparative *in vitro* activities of linezolid, telithromycin, clarithromycin, levofloxacin, moxifloxacin, and four conventional antimicrobial drugs against *Mycobacterium kansasii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:4562–4565
 69. GRIFFITH DE, GIRARD WM, WALLACE RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: An analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993, 145:1271–1278
 70. SWENSON JM, WALLACE RJ Jr, SILCOX VA, THORNSBERRY C. Antimicrobial susceptibility testing of 5 subgroups of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985, 28:807–811
 71. GRIFFITH DE, GIRARD WM, WALLACE RJ. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147:1271–1278
 72. WALLACE RJ Jr, SWENSON JM, SILCOX VA, GOOD RC, TSCHEN JA, STONE MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Rev Infect Dis* 1983, 5:657–679
 73. WALLACE RJ Jr, TANNER D, GRENNIN PJ, BRENNAN PJ, BROWN BA. Clinical trials of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*. *Ann Intern Med* 1993, 119:482–486
 74. GRIFFITH DE, BROWN BA, GIRARD WM, WALLACE RJ Jr. Adverse effects associated with high-dose rifabutin in macrolide-containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium complex* lung disease. *Clin Infect Dis* 1995, 21:594–598
- Corresponding author:
- I. Gerogianni, Department of Respiratory Medicine, University Hospital of Larissa, Mezourlo, GR-412 22 Larissa, Greece
e-mail: igerogianni@yahoo.gr