

Received: 2011.05.06  
Accepted: 2011.08.18  
Published: 2011.09.07

## Prątki niegruźlicze: *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* – krótka charakterystyka drobnoustrojów i zmian klinicznych przez nie wywoływanych\*

Nontuberculous mycobacteria: *M. marinum*, *M. ulcerans*,  
*M. xenopi* – brief characteristics of the bacteria and  
diseases caused by them

Marek Fol, Joanna Olek, Magdalena Kowalewicz-Kulbat,  
Magdalena Druszczyńska, Wiesława Rudnicka

Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki

### Streszczenie

*Mycobacterium* to zróżnicowana grupa prątków kwasoopornych, wśród których wyróżniamy bezwzględnie patogenne prątki gruźlicy *Mycobacterium tuberculosis* complex i prątki trądu *M. leprae* oraz grupę prątków niegruźliczych. Wiele prątków niegruźliczych wywołuje choroby u osób z niedoborami immunologicznymi, jednak znane są także gatunki zdolne do wywoływania stanów chorobowych u osób niewykazujących niedoborów odporności. Takimi prątkami są m.in. *M. marinum*, *M. ulcerans* oraz *M. xenopi*. Są to prątki środowiskowe, występujące głównie w rozwijających się krajach Afryki, ale mogą być także przenoszone na inne kontynenty. Prątki takie powodują głównie zmiany skórne (przebarwienia, guzy, owrzodzenia) oraz zapalenie stawów. Ze względu na rzadkość ich występowania mikobakterie te są stosunkowo mało poznane. Skuteczne sposoby leczenia chorób wywoływanych przez te prątki są nadal w trakcie badań.

#### Słowa kluczowe:

prątki niegruźlicze • *M. marinum* • *M. xenopi* • *M. ulcerans*

### Summary

*Mycobacterium* is a variable group of acid-fast bacillus which contains pathogenic bacteria causing tuberculosis (MTC – *Mycobacterium tuberculosis* complex) and leprosy (*M. leprae*) as well as numerous nontuberculous mycobacteria (NTM) causing diseases mostly in people with immunodeficiency, although some NTM strains are capable of causing illnesses in non-immunocompromised patients. This group includes for example *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium ulcerans* and *Mycobacterium xenopi*. These microorganisms are environmental mycobacteria, present in developing countries of Africa, but they may also be transferred to other continents. The most common symptoms of diseases caused by these species are skin lesions (hyperpigmentation, tumors, ulcers) and arthritis. Because of the rarity of their occurrence, these mycobacteria are relatively poorly known. Effective ways of treating the diseases caused by these bacilli are still under study.

#### Key words:

nontuberculous mycobacteria • *M. marinum* • *M. xenopi* • *M. ulcerans*

\* Praca finansowana z grantów MNiSzW numer: N N303 345035 oraz N N401 015236.



**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=958464>**Word count:** 5077**Tables:** –**Figures:** –**References:** 92**Adres autora:** dr Marek Fol, Instytut Mikrobiologii, Biotechnologii i Immunologii, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej Uniwersytet Łódzki, ul. S.Banacha 12/16, Łódź 90-237; e-mail: marekfol@poczta.onet.pl

## OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA PRĄTKÓW

Prątki (*Mycobacterium*) to zróżnicowana grupa bakterii kwasoopornych, charakteryzująca się niewielką wrażliwością na działanie niekorzystnych czynników środowiskowych. W metodzie Grama mikobakterie wybarwiają się na kolor ciemnofioletowy, dając wynik dodatni. Jednym z najlepiej poznanych prątków jest *Mycobacterium tuberculosis*, będący głównym czynnikiem etiologicznym gruźlicy. Według statystyk WHO z 2008 roku, na gruźlicę zachorowało aż 9,4 mln osób na świecie. Liczba osób zakażonych prątkami gruźlicy, przebywających latentnie zakażenie tymi bakteriami, oceniono na 2-3 mld [43,89,90]. Oprócz *M. tuberculosis* opisano dotychczas prawie 50 innych przedstawicieli prątków będących czynnikami etiologicznymi chorób wywołanych u człowieka [40]. Prątki mają kształt wydłużony, pałeczkowaty (zazwyczaj prosty lub nieznacznie zakrzywiony). Średnica ich komórek waha się w zakresie 0,2–0,4 µm, natomiast długość 2–10 µm. Drobnoustroje z rodzaju *Mycobacterium* nie wytwarzają otoczki, są nieruchliwe oraz nie wytwarzają rzęsek i przetrwalników. Charakterystyczną cechą prątków jest budowa ściany komórkowej, której skład nawet w 60% mogą stanowić lipidy. Dzięki takiej budowie ściana komórkowa prątków ma charakter hydrofobowy, zapewnia im dużą kwasooporność oraz ochronę przed wysuszeniem, niskim i wysokim pH oraz względnie podwyższoną temperaturą. W ścianie komórkowej *Mycobacterium* znajdują się również liczne substancje o właściwościach antygenowych [5,8,14,26].

## PODZIAŁ PRĄTKÓW

Do rodzaju *Mycobacteria* należy obecnie 120 gatunków, zarówno chorobotwórczych jak i środowiskowych [48]. Przyporządkowano je do trzech następujących grup [50]:

- prątki gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis* complex; MTC),
- prątki trądu (*Mycobacterium leprae*),
- prątki niegruźlicze (NTM – nontuberculous mycobacteria).

Opisane w 1882 r. przez R. Kocha prątki gruźlicy [38] oraz prątki trądu scharakteryzowane po raz pierwszy przez G. H. A. Hansena w 1873 r. [74] są jednymi z najstarszych znanych ludzkości patogenów, których ślady odnajdywane są nawet w liczących kilka tysięcy lat zmuflifikowanych szczątkach ludzkich [61,65].

Do *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) należy 7 gatunków bakterii. Człowiek jest jedynym naturalnym gospodarzem tylko prątków *M. tuberculosis* [71]. Prątek ten odpowiada za kliniczną postać gruźlicy, rozwijając

kompleksowe strategie przetrwania w organizmie gospodarza [26,27,28]. Pozostałe prątki są patogenne dla wielu organizmów, w tym również człowieka, np. *M. bovis* wywołujące infekcje przede wszystkim u bydła [29,52] czy *M. microti* izolowane głównie od nornic, ryjówek, lam, ale też kotów czy świń [39]. Do tej grupy prątków należą również: *M. africanum*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*.

*Mycobacterium leprae* jest wyjątkowym prątkiem ze względu na długi okres podziału (generation time) oraz brak wzrostu na sztucznych podłożach [66]. Infekcje prątkiem trądu ograniczają się przede wszystkim do człowieka. U chorych występują dwie postaci trądu (choroba Hansena, [74]): bardziej zaraźliwa postać lepromatyczna oraz postać mniej zaraźliwa, ale bardziej niebezpieczna dla samego zarażonego – tuberkuloidalna [66]. Jak dotąd, oprócz pancerników, nie udało się zidentyfikować innych dziko żyjących zwierząt będących gospodarzami dla tego gatunku prątków [56].

Dla odróżnienia od bezwzględnie patogennych prątków gruźlicy i trądu, w latach trzydziestych ubiegłego wieku Pinner zaproponował nazwę prątków atypowych [59]. Tradycyjnie nazwą tą obejmuje się gatunki mikobakterii inne niż prątki MTC i *M. leprae*. Prątki te są różnie nazywane: MOTT (*mycobacteria other than tuberculosis*) mikobakterie inne niż gruźlicze, NTM (*nontuberculous mycobacteria*) niegruźlicze mikobakterie, a także prątki środowiskowe, oportunistyczne i saprofityczne [18,92]. Żadna z tych nazw nie została powszechnie przyjęta. Najbardziej akceptowanym terminem opisującym tę grupę prątków jest określenie prątków niegruźliczych NTM, zatwierdzone przez Amerykańskie Towarzystwo Schorzań Klatki Piersiowej (ATS – American Thoracic Society) [37]. Według klasyfikacji Runyona, opisującej prątki pod względem tempa wzrostu, wyglądu kolonii na podłożu Löwensteina-Jensena oraz zdolności do wytwarzania pigmentu, prątki niegruźlicze można podzielić na cztery grupy: fotochromogeny (powolny wzrost, wytwarzanie barwnika pod wpływem światła, np. *M. marinum*, *M. kansasii*), skotochromogeny (powolny wzrost, wytwarzanie barwnika w obecności lub przy braku światła, np. *M. scrofulaceum*, *M. goodii*), niefotochromogeny (powolny wzrost, np. *M. avium-intracellulare*, *M. xenopi*) oraz prątki szybko rosnące niechromogenne (wzrost zazwyczaj w ciągu ok. 7 dni, np. *M. fortuitum*, *M. chelonae*) [25,63].

Prątki NTM to drobnoustroje o wysmukłym kształcie komórek, nieruchliwe, kwasooporne, szeroko rozpowszechnione w różnych środowiskach [18]. Wprawdzie pierwsze prątki NTM zaobserwowano wkrótce po odkryciu *M. tuberculosis* przez R. Kocha, to nie były one uważane za chorobotwórcze dla człowieka aż do lat pięćdziesiątych ub.w [40,48]. Obecnie wiadomo, iż mogą być patogenne

dla ludzi, a najczęstsze postaci kliniczne zmian przez nie wywoływanych to choroby płuc, choroby skóry, zapalenie węzłów chłonnych, rzadziej infekcje układu kostnego czy infekcje rozsiane (disseminated) [40]. Niemal wszystkim gatunkom prątków NTM przypisuje się zdolność do wywoływania zmian chorobowych skóry. W Europie i Stanach Zjednoczonych Ameryki jednym z najpowszechniej występujących prątków atypowych jest *M. marinum*, podczas gdy występowanie *M. ulcerans* ma charakter endemiczny i obejmuje 32 kraje Afryki, zachodniego Pacyfiku, Azji i Ameryki Południowej. Oba wspomniane gatunki charakteryzują się wybitną zdolnością do inwazji tkanek skóry [18]. W przeciwieństwie do nich *M. xenopi* powoduje najczęściej infekcje płucne [82], a obszarami o największym odsetku jego izolacji spośród prątków NTM są: południe Ontario (Kanada), południowo-wschodnia Anglia oraz centralna i wschodnia Europa [83,92].

W pracy opisano trzy wybrane gatunki mikobakterii grupy NTM, które podobnie jak prątki z grupy MTC czy *M. leprae*, wywołują stany chorobowe u osób nieobciążonych defektami immunologicznymi (immunokompetentnych), a o których to chorobach stosunkowo niewiele wiadomo ze względu na rzadkość ich występowania.

#### **MYCOBACTERIUM MARINUM**

*M. marinum* to prątek występujący powszechnie na całym świecie, zwłaszcza na obszarach znajdujących się w pobliżu akwenów wodnych. Powszechnie występuje w wodzie morskiej, wodach słonawych np. na obszarach, gdzie woda morska zasala wodę słodką, w wodach stojących i płynących [57]. W klasyfikacji Runyona, *M. marinum* należy do grupy I obejmującej wolno rosnące (2–3 tyg.) fotochromogeny [25]. Optymalna temperatura wzrostu dla *M. marinum*, to 25–35°C, przy czym słaby wzrost zachodzi w temperaturze 37°C [77].

*Mycobacterium marinum* wyizolowano po raz pierwszy w 1926 r. z ciała ryby słonowodnej pochodzącej z hodowli Filadelfijskiego Akwarium [4,25]. W 1951 r. Linell i Norden jako pierwsi wyizolowali *M. marinum* ze zmian skórnych u człowieka, wskazując na te prątki jako przyczynę obserwowanej infekcji skórnej [1,25].

W warunkach naturalnych *M. marinum* jest patogenem ponad 150 gatunków ryb i żab, a także słodkowodnych węgorzy i ostryg. Zakażać mogą się delfiny i manaty hodowane poza środowiskiem naturalnym. Prątki te izolowano również od afrykańskich ropuch i pytonów królewskich. Odnajdywano je także w glebie i na niezmiętej chorobowo skórze u Afrykańczyków [57]. Infekcje wywołane przez *M. marinum* u ludzi są stosunkowo rzadkie, chociaż w ostatnich latach odnotowuje się wzrost ich występowania. Szacuje się, iż w skali światowej rocznie odsetek zachorowań wynosi poniżej 1 przypadku na 100 000 osób [21,75]. Istnieją jednak regiony o zdecydowanie większym odsetku zachorowań. Szczególnym przykładem jest tu wyspa Satowan wchodząca w skład Mikronezji (centralny Pacyfik), gdzie aż 10% populacji jej mieszkańców cierpi na dolegliwości skórne, wywołane przez niezwykle blisko spokrewnione z *M. marinum* prątki niegruźlicze. Powszechność zakażenia na wyspie jest związana z uprawą taroku (kolokazja, roślina o jadalnych bulwach,

bogata w skrobię), wymagającą wielogodzinnego klęczenia lub kucania w stojącej wodzie [42]. *M. marinum* jest gatunkiem prątka najczęściej wywołującym choroby u ludzi spośród wszystkich znanych prątków niegruźliczych [1,91]. Według ostatnich badań, przypadki zachorowań wywołanych przez prątki NTM stanowią w USA średnio 2,7 na 100 000 [11]. W ostatnich latach zasięg infekcji wywoływanych przez prątki NTM wzrasta ze względu na zwiększone występowanie zjawiska immunosupresji oraz wzrost liczby zabiegów chirurgicznych dotyczących skóry [40]. Zakażenie *M. marinum* występuje niezależnie od wieku oraz płci. Najbardziej narażone są na nie osoby mające kontakt ze słoną wodą oraz ze zwierzętami morskimi. [1] Zmiany chorobowe wywoływane przez ten gatunek prątków określane są często w nomenklaturze medycznej jako „fish tank granuloma” lub „swimming pool granuloma” – ziarniniak „akwarystyczny” bądź ziarniniak basenów kąpielowych [71].

Szeroko zakrojone badania mające na celu poznanie dokładnej sekwencji genomu gatunków należących do *Mycobacteria* wykazały średnio 85% identyczność genomu *M. marinum* z genomem *M. tuberculosis*, wskazując te dwa gatunki jako najbardziej ze sobą spokrewnione [71,77]. Analiza 16S RNA u 80 gatunków mikobakterii sugeruje istnienie wspólnego przodka dla *M. marinum* i *M. tuberculosis* o szerokim zakresie siedliskowym, obejmującym zarówno wewnątrz makroorganizmu, charakterystyczne dla obecnego gatunku *M. tuberculosis*, jak i liczne nisze środowiskowe typowe dla *M. marinum* [71,77]. Niezależnie od dużego podobieństwa genomowego, rozmiar genomu *M. marinum* jest około półtorakrotnie większy od genomu prątka gruźlicy i wynosi 6,6 Mbp. Różnica ta wynika najprawdopodobniej z kilku powodów. Po pierwsze, w przypadku *M. tuberculosis* środowisko bytowania ogranicza się w istocie do jednego żywiciela, jakim jest człowiek, w organizmie którego głównymi komórkami docelowymi są monocyty/makrofagi. Nisze ekologiczne zajmowane przez *M. marinum* są zdecydowanie bardziej różnorodne. Ponadto prątek ten jest patogeny dla wielu gatunków zwierząt, zwłaszcza ryb, a także dla człowieka. Przypuszcza się również, że w transmisji tego drobnoustroju mogą uczestniczyć pierwotniaki, zakażając prątkami zwierzęta wodne na drodze pokarmowej, a nie tylko poprzez uszkodzone powłoki skórne. W przypadku *M. tuberculosis* mamy natomiast do czynienia zazwyczaj z transmisją bakterii drogą powietrzną, poprzez wdychany aerozol [71,77]. Na różnicę w rozmiarze genomów może się też składać zdolność *M. marinum* do wytwarzania żółtego pigmentu w koloniach poddanych działaniu światła. Jest to zapewne wynik adaptacji do warunków środowiska wodnego, w którym narażone na działanie światła prątki podejmują wytwarzanie beta-karotenu, chroniąc się tym samym przed destrukcyjnym działaniem promieni UV i w konsekwencji fotooksydacji [71]. Hipotezę tę może potwierdzać brak genu *crfB* w genomie *M. tuberculosis* (a obecnego u *M. marinum*), koniecznego do zaistnienia pigmentacji, podczas gdy inne geny, od których zależy zarówno pigmentacja jak i ochrona przed działaniem tlenu singletowego wytwarzanego przez gospodarza, obecne są u obu gatunków prątków [77]. Odmienne wielkości genomów obu gatunków prątków mogą też być skutkiem wyjątkowej zdolności *M. marinum* do ucieczki z fagosomu zainfekowanej komórki. Wykazano, iż prątek ten po dostaniu się do wnętrza





makrofaga, podobnie do prątka gruźlicy, może hamować proces dojrzewania pęcherzyków fagosomalnych (arrest phagosome maturation) na etapie wczesnych fagosomów, czego wyrazem jest obecność fagosomalnego markera Rab 5, a brak typowego dla późnych endosomów i lizosomów markera Rab7 [62]. Dodatkowo prątki *M. marinum* mogą się wydostawać z fagosomu i przechodzić do cytosolu, której to cechy nie wykazują prątki gruźlicy *M. tuberculosis*. Prątki *M. marinum* po przedostaniu się do cytosolu zakażonej komórki powodują polimeryzację aktyny na jednym swoim końcu z wytworzeniem charakterystycznego „ogona” (actin tail), wykorzystując go do przesuwania się ku błonie komórki gospodarza, a następnie do przechodzenia do komórki sąsiedniej [71,76]. W ten sposób *M. marinum* może się rozprzestrzeniać w tkankach zakażonego gospodarza, tak jak czynią to inne wewnątrzkomórkowe patogeny bakteryjne, np. z rodzaju *Listeria*, *Shigella* lub *Rickettsia* [31]. Pod względem wywoływanych zmian patologicznych, te wywołane u ryb przez *M. marinum* są podobne do tych będących następstwem infekcji *M. tuberculosis* u ludzi [71], stąd też *M. marinum* jest bardzo użytecznym modelem służącym poznaniu mechanizmów zachodzących w trakcie zakażenia prątkiem gruźlicy [10,12,13,15,78]. Na modelu doświadczalnym, jakim jest wywoływana przez *M. marinum* infekcja u ryby danio pręgowany, udało się m.in. wykazać jaką rolę we wczesnych etapach infekcji prątkami odgrywają formujące się w organizmie gospodarza ziarniniaki (granuloma). Rzuca to nowe światło na ich funkcję, która według dotychczasowych przekonań polegała głównie na ograniczaniu zasięgu infekcji. Volkman i wsp. wykazali, że wczesne ziarniniaki służą jako miejsca, w których dochodzi do zwiększania liczby bakterii. Zainfekowana prątkami komórka makrofaga indukuje proces formowania się granuloma poprzez ułatwienie rekrutacji kolejnych fagocytów, które pochłaniają fragmenty obumarłych zakażonych fagocytów i w ten sposób same ulegają zakażeniu. Formowanie się granuloma jest właśnie efektem wielokrotnego powtarzania się tej sekwencji zdarzeń. Prątki kierują tym procesem za pośrednictwem białek kodowanych przez region RD1, takich jak białko ESAT-6 (early secreted antigenic target). Białko to indukuje wytwarzanie metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej MMP9 (matrix metalloproteinase-9) w komórkach nabłonkowych gospodarza, umiejscowionych najbliżej zainfekowanych makrofagów. Wzmaga to wyraźnie rekrutację makrofagów, przyczyniając się tym samym do formowania granuloma i sprzyja wzrostowi liczebności bakterii. Paradoksalnie zatem komórki, które powinny odpowiadać za skuteczne zneutralizowanie patogenu stają się miejscem jego przeżywania i namnażania [84].

### Zmiany chorobowe wywołane przez *Mycobacterium marinum*

*M. marinum* wywołuje przede wszystkim zmiany chorobowe skóry, co najprawdopodobniej jest związane z optimum temperaturowym wzrostu tych prątków wynoszącym około 30°C, [71]. W początkowych stadiach najczęściej pojawiają się guzki oraz przebarwienia na skórze, głównie rąk, stóp, kolan i łokci. Guzki mogą być pojedyncze, ale częściej występują licznie tworząc skupienia lub są rozprzestrzenione na całej powierzchni atakowanej części ciała [1]. Infekcji może towarzyszyć obrzęk brzuszny, utrata masy ciała czy też brak koordynacji ruchów w trakcie

pływania [71]. Dochodzić może również do infekcji głębiej położonych tkanek, np. zapalenia pochewki ścięgna oraz septycznego zapalenia stawów. W niektórych przypadkach obserwuje się również włókniste zapalenie pęcherzyków płucnych, zapalenie mięśni i kości [1]. Zakażenie prątkiem *M. marinum* przybiera postać postępującej chronicznej infekcji obejmującej również takie narządy wewnętrzne jak wątroba, nerki i śledziona, w których obserwuje się białe guzki, identyfikowane w obrazie mikroskopowym jako ziarniniaki (granuloma) [71]. Zmiany ziarniniakowe obserwowane są również na powierzchni skóry, zwłaszcza na kończynach, w miejscach gdzie przeniknęły do skóry drobnoustroje. Pod względem patologicznym owe granuloma umiejscowione na skórze są podobne do tych wywoływanych przez *M. tuberculosis* w płucach [71]. Istnieją doniesienia o rzadko obserwowanej rozsiaanej postaci infekcji *M. marinum* u osób z obniżoną odpornością, co może sugerować konieczność rozwijania kompleksowej odpowiedzi immunologicznej w celu skutecznego ograniczenia infekcji [55,71,73].

Do zakażenia dochodzi przede wszystkim poprzez kontakt ze środowiskiem wodnym (zarówno samą wodą, jak i zwierzętami wodnymi), w którym obecne są bakterie *M. marinum*. Wśród grup zwiększonego ryzyka znajdują się m.in. rybacy, osoby pracujące przy obróbce ryb, osoby posiadające akwaria zarówno ze słoną, jak i słodką wodą. Do zakażenia może dochodzić w czasie rutynowych zabiegów oczyszczania akwarium lub karmienia wodnych zwierząt, a także w trakcie uprawiania sportów wodnych, poprzez kontakt uszkodzonej skóry z koralowcem lub skorupiakami. Opisano również pojedynczy przypadek zakażenia *M. marinum* u osoby pływającej kajakiem, u której doszło do kontaktu wcześniej uszkodzonej skóry rąk z wodą w rzece [75]. Miejscem stwarzającym zwiększone ryzyko narażenia na kontakt z *M. marinum* może być również basen. Właśnie od pacjenta korzystającego z basenu, *M. marinum* po raz pierwszy został wyizolowany w 1951 roku [53]. Skórne zmiany chorobowe spowodowane infekcją *M. marinum* u osób korzystających z basenów początkowo są umiejscowione w okolicach łokci. Przepuszczalnie jest to związane z opieraniem się łokciami o brzożki basenu [57]. Podniesienie standardów właściwego utrzymania higienicznego tego typu urządzeń oraz stosowanie mocno chlorowanej wody znacznie ogranicza możliwość infekcji sprawiając, iż obecnie ryzyko infekcji *M. marinum* podczas wizyty na basenie jest bardzo niewielkie [6,91]. Skuteczność ochronnej roli chlorowania wody potwierdza to, iż wraz z ograniczeniem stosowania chloru w szwedzkim delfinariu zaobserwowano częstsze infekcje skórne i podskórne u zwierząt tam hodowanych. Najprawdopodobniej było to związane z obfitym wzrostem *M. marinum* w wodzie zbiornika delfinariu [57].

Wciąż trwają badania nad opracowaniem schematu terapii skutecznej dla wszystkich postaci klinicznych zachorowań spowodowanych przez *M. marinum*. Postawienie właściwej diagnozy jest często utrudnione i opóźnione o średnio 3–4 miesiące ze względu na okres inkubacji trwający od 2 tygodni do 4 miesięcy [30]. Rozpoznanie opiera się na podstawie badania histologicznego obejmującego identyfikację zmian ziarniniakowych, wykrycie obecności kwasoodpornych bakterii potwierdzone hodowlą, a także na podstawie badania PCR. Okazuje się jednak, iż tylko u około

30% chorych udaje się potwierdzić obecność prątków *M. marinum*, a u 76% można w biopsji stwierdzić klasyczne granuloma. Stąd też bardzo istotne dla postawienia właściwej diagnozy jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu lekarskiego z uwzględnieniem przebytych uszkodzeń skóry, zainteresowań hobbistycznych (posiadanie akwarium), czy korzystania z basenów i kąpielisk [24]. U osób, u których stwierdzono łagodną postać choroby, może ona ustąpić spontanicznie, jednak jest to proces długotrwały obejmujący nawet dwa-trzy lata [35]. W niektórych sytuacjach stosuje się krioterapię, radioterapię i naświetlanie promieniami X. Czasem konieczna jest również interwencja chirurgiczna, zwłaszcza, gdy występują głębokie guzy na dłoniach lub stopach. Najskuteczniejszą metodą leczenia, jak do tej pory, okazuje się jednak antybiotykoterapia. *M. marinum* wykazuje wprawdzie oporność na działanie takich chemioterapeutyków jak: izoniazyd, pirazynamid oraz kwas paraaminosalicylowy, istnieje jednak wiele preparatów, które skutecznie działają na ten gatunek prątka. Należą do nich m.in. amikacyny, tetracykliny, doksycykliny, rifampicyny oraz etambutol. Często stosuje się różne kombinacje leków w zależności od indywidualnych wymogów związanych z danym pacjentem oraz od stopnia zaawansowania choroby. Kuracja trwa od kilku miesięcy nawet do półtora roku. Przyjmuje się, że średni okres trwania antybiotykoterapii nie powinien być krótszy niż 3 miesiące, a leki należy stosować do 4–6 tygodni od chwili ustąpienia zmian chorobowych [3,7,54]. Szczególnie trudne i istotne jest rozpoznanie infekcji u osób poddanych terapii immunosupresorami, przyjmujących preparaty blokujące działanie TNF- $\alpha$ . Infekcja *M. marinum*, zwłaszcza we wczesnych etapach, może być mylnie rozpoznana jako zapalenie stawów o podłożu reumatoidalnym i skutkować wprowadzeniem do leczenia inhibitorów TNF- $\alpha$ . Sugeruje się, iż może to doprowadzić do objęcia zmianami chorobowymi dużej części powierzchni ciała utrudniając właściwe leczenie [24,41,76].

### MYCOBACTERIUM XENOPI

*Mycobacterium xenopi* po raz pierwszy został wyizolowany w Wielkiej Brytanii przez H. Schwabachera w 1959 roku ze zmian chorobowych skóry u południowoafrykańskiej żaby szponiastej *Xenopus leavis* [67]. Ten szeroko rozpowszechniony, wolno rosnący, termofilny (optimum wzrostu w 42°C) prątek, należący do grupy skotochromogenów [70,83], długo był uważany za wyłącznie saprofityczny lub środowiskowy [64]. Wykazano, iż najczęściej naturalnym środowiskiem bytowania mikobakterii środowiskowych jest wilgotna gleba lub wody gruntowe będące w kontakcie z glebą, skąd mikroorganizmy te wypłukiwane są do rzek i jezior, by na końcu znaleźć się w wodzie morskiej [79]. *M. xenopi* został niedawno wykryty w naturalnych wodach w Finlandii [80]. Drobnoustrój ten jest powszechnie izolowany ze źródeł ciepłej wody, w tym z końcówek prysznicy czy szpitalnych instalacji wodnych [83]. Mikobakterie, podobnie jak i inne drobnoustroje, mogą się dostać do systemów dystrybucji wody wykorzystując luki w systemach jej uzdatniania, poprzez ciekące rury, nieszczelne zawory, uszczelki, złącza, rozgałęzienia, odpływy, niewłaściwe postępowanie z materiałem zakaźnym czy sprzętem medycznym. Kiedy już prątki znajdą się w instalacji wodnej mogą w niej przeżyć i przetrwać, czemu sprzyja im zdolność do wzrostu w środowisku ubogim w substancje odżywcze,

zdolność formowania biofilmów, wchodzenie w interakcje z pierwotniakami czy oporność na środki dezynfekcyjne na bazie chloru [79]. Szeroko zakrojone badania przeprowadzone w Czechach na próbkach wody pochodzącej z instalacji szpitalnych, w których stosowano cztery różne metody jej uzdatniania: nadtlenuk wodoru, nanosrebro, dezynfekcję termiczną lub dwutlenek chloru (oraz woda nieuzdatniana jako kontrola), wykazały w 47% próbek obecność czterech gatunków mikobakterii środowiskowych, wśród których dominował *M. xenopi*. Drobnoustrój ten udało się wyizolować z 51 prób na 120 badanych. Pozostałymi gatunkami były *M. kansasii*, *M. fortuitum* i saprofityczny *M. gordonae*. Okazało się, iż częstość występowania można powiązać ze sposobem dezynfekcji wody. Najbardziej skutecznym okazała się termiczna obróbka oraz użycie ClO<sub>2</sub>, najmniej efektywnym – zastosowanie H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i nanosrebra (97% pozytywnych izolacji) [68].

W 1965 r., prątki *M. xenopi* uznano za oportunistycznie patogenne, po wyizolowaniu ich z płuciny pochodzącej od chorego cierpiącego na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (COPD – chronic obstructive pulmonary disease) [46]. Mimo powszechności występowania *M. xenopi* w środowisku, zwłaszcza w wodzie i glebie, częstość jego izolacji od pacjentów jest bardzo zróżnicowana w zależności od regionu geograficznego [64,83]. W Europie prątek ten jest bardzo często izolowany od pacjentów w południowo-wschodniej Anglii, Włoszech, Francji [64]. Spośród prątków niegruźliczych stanowi trzeci pod względem częstości typ prątka, powodujący choroby płuc, po *M. avium-intracellulare* i *M. kansasii* [19]. W Chorwacji jest on natomiast najczęściej izolowanym prątkiem z grupy mikobakterii NTM [48]. Dane zebrane z 14 krajów Europy, wschodniej Azji i Ameryki Południowej, dotyczące częstości zachorowań wywołanych przez prątki atypowe, wskazują na wyraźny przyrost odsetka izolacji *M. xenopi* w ciągu ostatnich lat [47]. Na drugim biegunie liczby zachorowań wywołanych przez ten typ prątka znajdują się z kolei takie kraje jak Japonia, Australia oraz Stany Zjednoczone, w których jest on izolowany stosunkowo rzadko [17].

### Choroby wywołane przez *M. xenopi*

Nieznany jest dokładny sposób zakażenia *M. xenopi* u ludzi. Przyjmuje się, że drobnoustrój ten dostaje się do organizmu człowieka bezpośrednio ze środowiska w wyniku inhalacji aerozolu lub w trakcie spożywania skażonego pokarmu. Przenoszenie infekcji z człowieka na człowieka lub ze zwierzęcia na człowieka pozostaje kontrowersyjne ze względu na brak jednoznacznych dowodów [82]. Przyczyną zakażenia *M. xenopi* może być kontakt uszkodzonej skóry z zanieczyszczoną prątkami wodą. Ze względu na to, że gatunek ten może kolonizować systemy wodociągowe z ciepłą wodą, duże zagrożenie stanowią również materiały chirurgiczne, które miały kontakt ze skażoną wodą i były źle wysterylizowane [64]. Infekcja *M. xenopi* najczęściej dotyczy płuc, powodując objawy kliniczne podobne do tych, wywołanych przez *M. tuberculosis complex* lub *M. avium-intracellulare* [83]. Rzadziej infekcja może dotyczyć również układu kostnego prowadząc do stanów zapalnych krążków międzykręgowych oraz sąsiednich elementów kostnych (*spondylodiscitis*), może też obejmować stawy z objawami typowymi dla artretyzmu, czy też wreszcie może dotyczyć mięśni powodując powstawanie ropni



[34,64,70]. Odnotowywano również nieliczne przypadki rozszianych postaci infekcji [82]. Niewątpliwie najczęściej drobnoustrój ten izolowany jest z dróg oddechowych, a na choroby płuc przypada aż 70–80% wszystkich przypadków infekcji wywołanych przez *M. xenopi* [64]. Czynnikiem sprzyjającymi kolonizacji płuc przez *M. xenopi* są wcześniej powstałe uszkodzenia narządu związane z przebytymi lub współistniejącymi chorobami, zwłaszcza chorobą obturacyjną płuc lub wcześniejszą gruźlicą [83]. Do grupy zwiększonego ryzyka należą również osoby cierpiące na schorzenia układowe, takie jak np. nowotwory pochodzenia hematologicznego, pacjenci przyjmujący preparaty immunosupresyjne, czy też osoby z niedoborami odporności, w szczególności zakażeni wirusem HIV, u których liczba komórek CD4<sup>+</sup> spadała poniżej 50 w mm<sup>3</sup> [64,82].

Skuteczne schematy leczenia schorzeń wywołanych przez *M. xenopi* są ciągle na etapie opracowywania. Najczęściej stosowana jest antybiotykoterapia, przy czym monoterapia nie przynosi oczekiwanych efektów. Powszechnie używane antybiotyki, na które *M. xenopi* jest wrażliwe to: rifampicyna (RMP), izoniazyd (INH), etambutol (EMB) i pirazynamid (PZA). Kuracja antybiotykowa może trwać nawet 18–29 miesięcy [64]. Według zaleceń Brytyjskiego Towarzystwa Schorzeń Klatki Piersiowej (BTS – British Thoracic Society) standardowa terapia zakażeń płuc wywołanych *M. xenopi* powinna obejmować dwuletni okres przyjmowania RMP i EMB, natomiast rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Schorzeń Klatki Piersiowej i Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (ATS – American Thoracic Society; IDSA – Infectious Disease Society of America) obejmują łączne stosowanie RMP, EMB i INH w połączeniu z makrolidami i opcjonalnie z fluorochinolami (FQ) [83]. U niektórych pacjentów konieczna jest także ingerencja chirurgiczna. W przypadku zapalenia stawów i zakażenia głębszych tkanek ostatecznością może się okazać artroplastyka [64].

### **MYCOBACTERIUM ULCERANS**

*Mycobacterium ulcerans* należy do atypowych prątków śródowiskowych, o szczególnie długim okresie wzrostu na podłożach hodowlanych sięgającym 5–8 tygodni, czasami nawet 6 miesięcy [51]. Analiza genomowa wskazuje, iż jest on blisko spokrewniony z *M. marinum* (ponad 98% zgodności sekwencji DNA) i prawdopodobnie ewoluował od wspólnego z nim przodka [58,60]. W odróżnieniu jednak od *M. marinum*, prątek ten odznacza się brakiem systemu reduktazy azotanowej i fumaranowej, co nie sprzyja jego przeżywaniu w warunkach ubogich w tlen. Dodatkowo prątek ten ma znacznie uboższy zestaw genów odpowiedzialnych za transport żelaza i syntezę lipidów w porównaniu z genami *M. tuberculosis* i *M. marinum*. Jedną z cech najbardziej wyróżniających *M. ulcerans* spośród innych prątków jest wyjątkowo wąski przedział temperaturowy wzrostu bakterii, wahający się od 28 do 34°C, z optimum między 30–33°C. Przypuszcza się, iż tak restrykcyjny przedział temperaturowy związany jest z patogennością *M. ulcerans*, ograniczającą się wyłącznie do powłok skórnych. Jak dotąd prątek ten nie został bowiem wyizolowany ani z narządów wewnętrznych, ani z kości czy krwi [51]. *Mycobacterium ulcerans* jest przyczyną martwiczych, skórnych zmian chorobowych, zwanych owrzodzeniem Buruli (Buruli ulcer – BU). Głównym czynnikiem

chorobotwórczości odpowiedzialnym za powstawanie owrzodzenia jest wytwarzana przez ten drobnoustrój egzotoksyna zwana mikolaktonelem, wykazująca właściwości cytotoksyczne i immunosupresyjne [87]. Innym immunodominującym antygenem wytwarzanym przez *M. ulcerans* jest związane ze ścianą komórkową bakterii 18 kDa białko szoku cieplnego – Hsp18. Jego ewentualna rola w powstawaniu owrzodzenia nie jest znana, natomiast sugeruje się jego udział w formowaniu biofilmu. Co ciekawe, *M. marinum* ma niemalże identyczny gen *hsp18*, jednakże nie podlega on ekspresji [58]. Chociaż pierwszy opis owrzodzenia Buruli, sporządzony przez brytyjskiego lekarza sir Alberta Ruskina Cooka, powstał już w 1897 r., to dopiero w 1948 roku choroba i wywołujący ją patogen zostały opisane przez Petera MacCalluma, któremu udało się wyizolować drobnoustrój od sześciu chorych pochodzących z Bairnsdale w Australii (stąd pierwotna nazwa choroby – Bairnsdale ulcer) [44,86].

### **Owrzodzenie Buruli jako główna choroba wywołana przez *M. ulcerans***

Nazwa opisująca zmiany chorobowe skóry powstające na skutek infekcji *M. ulcerans* została zaproponowana w 1962 r. i pochodzi od nazwy regionu Ugandy (okręg Buruli, obecnie dystrykt Nakasongola), gdzie w latach 60 ub.w. odnotowano bardzo wiele przypadków zachorowań [87]. Wśród chorób pochodzenia prątkowego, owrzodzenie Buruli ze względu na częstość zachorowań, zajmuje trzecie miejsce, po gruźlicy i trądzie, natomiast w niektórych krajach jego endemicznego występowania znajduje się na miejscu drugim [9,51]. Liczba zachorowań wywołanych przez *M. ulcerans* jest jednak znacznie mniejsza, niż liczba zachorowań wywołanych przez *M. tuberculosis* oraz *M. leprae*. Przypadki wystąpienia owrzodzenia Buruli odnotowano dotychczas u pacjentów z przynajmniej 32 różnych krajów świata, głównie w zachodniej i środkowej Afryce (m.in. Wybrzeże Kości Słoniowej, Ghana, Angola, Kongo, Burkina Faso, Sudan, Nigeria), Australii, Azji (najwięcej zachorowań w Nowej Gwinei, Chinach, Indonezji czy Malezji), Ameryce Łacińskiej i Południowej [51,86]. Niewielką liczbę przypadków owrzodzenia Buruli odnotowuje się również w krajach Ameryki Północnej i Europy, a więc na terenach niebędących obszarami endemicznego występowania *M. ulcerans*. Przypadki owrzodzenia Buruli w krajach wysoko uprzemysłowionych dotyczą przede wszystkim emigrantów przybywających z rejonów subtropikalnych oraz turystów odwiedzających kraje strefy występowania *M. ulcerans* [23,49]. Odnotowano pojedynczy przypadek, kiedy do rozwoju infekcji doszło po 7 miesiącach od zaledwie jednodniowej wizyty na obszarze endemicznego występowania owrzodzenia Buruli w południowo-wschodniej Australii [36]. Na terenach endemicznych choroba najczęściej dotyka osoby zamieszkujące tereny wiejskie w bezpośrednim sąsiedztwie bagien, stawów, mokradeł, wolno płynących rzek oraz mieszkańców terenów poddawanych okresowym podtopieniom i zlokalizowanych blisko spiętrzeń wody (zapory, tamy) [45,51].

*M. ulcerans* może powodować zakażenia osób w różnym wieku, choć najbardziej narażone są dzieci, które nie przekroczyły 15 roku życia (około 75% wszystkich zachorowań). Droga transmisji zakażenia nie została w pełni poznana. Przyjmuje się, że najbardziej prawdopodobną przyczyną



zakażenia jest kontakt uszkodzonej skóry z czynnikiem środowiskowym, w którym obecny jest *M. ulcerans* [32,86,87]. Prątek ten udało się wyizolować z kilku gatunków owadów związanych ze środowiskiem wodnym, małży i ryb, przy czym u organizmów tych nie dochodzi do rozwoju infekcji. Niektóre kręgowce lądowe (koala, poturu, oposy, alpaki) zamieszkujące tereny endemicznego występowania owrzodzenia Buruli podlegają naturalnej infekcji *M. ulcerans*. Istnieją doniesienia wskazujące, iż biologicznymi wektorami dla tego patogenu mogą być moskity i niektóre wodne pluskwiaki (z rodzin *Naucoridae* i *Belostomatidae*), jednakże ich rola w transmisji infekcji na człowieka pozostaje bardzo niepewna. Dotychczas odnotowano jedynie dwa przypadki, gdzie przyjmuje się, iż do zakażenia doszło na skutek przeniesienia infekcji z człowieka na człowieka [16,20,51,81,85]. W około 80% przypadków infekcja dotyka przede wszystkim skóry kończyn, zarówno ramion jak i nóg [51]. Pierwsze objawy infekcji to pojawienie się na skórze zmian grudkowatych, guzkowatych, z towarzyszącym im obrzękiem. Z czasem dochodzi do rozwoju zmian wrzodzących z podwijającymi się brzegami rozchodzącymi na boki. Wytwarzany przez *M. ulcerans* mikołakton dyfunduje do skóry i warstw podskórnych indukując powstanie obszarów martwicy, niszcząc zakażone tkanki w procesie apoptozy i nekrozy. Toksyna bakteryjna wykazuje także działanie supresorowe, skutecznie ograniczając aktywność zarówno mechanizmów odporności wrodzonej, jak i nabytej komórkowej. Działanie to nie ogranicza się jedynie do miejsca infekcji, ale obejmuje również leukocyty krwi obwodowej i narządów limfatycznych [87]. Na skutek rozwoju infekcji może dojść do uszkodzenia ścięgien, nerwów oraz stawów, atrofii mięśni, a nawet do uszkodzenia powiek i oczodołów. Powikłaniami choroby mogą być zapalenie kości oraz zapalenie szpiku kostnego. W bardzo rzadkich przypadkach owrzodzenie Buruli może doprowadzić do śmierci w wyniku rozwoju beztlenowych bakterii zgorzeli gazowej lub tężca [33,86]. Sposobem leczenia owrzodzenia Buruli jest przede wszystkim ingerencja chirurgiczna. Wycięcie miejsc zmienionych oraz sąsiadujących zdrowych tkanek hamuje rozwój choroby, nie zawsze jednak zapobiega jej nawrotom. We wcześniejszych stadiach choroby takie leczenie jest bardzo efektywne. W przypadku późniejszych stadiów koniecznym może się okazać także przeszczep skóry. Konsekwencją rozległych zmian chorobowych jest powstawanie blizn, rozwój przykurczy prowadzących do deformacji i dysfunkcji ruchowych, czasami konieczna jest amputacja [51,81,86,87]. Minimalizacji rozsiewu zakażenia sprzyja podanie antybiotyków, przy czym stosowanie monoterapii antybiotykowej jest zazwyczaj nieefektywne. Stąd często stosuje się łącznie: ciprofloksacynę i rifampicynę na 1–2 dni przed i do kilku tygodni po zabiegu chirurgicznym. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca stosowanie rifampicyny i streptomycyny lub amikacyny przez 8 tygodni. Wraz z antybiotykami sugerowane jest również podawanie heparyny, która poprawia krążenie krwi, a przez to dyfuzję leków w organizmie [69,81,87,88]. Alternatywnymi bądź wspomagającymi standardowe leczenie terapiami są: miejscowe ogrzewanie skóry w 40°C (hipertermia), oddziaływanie tlenem w warunkach hiperbarycznych, stosowanie pudru zawierającego fenytoinę, czy wreszcie stosowanie okładów z mieszaniny gliny i minerałów (medicinal clay) [69,81]. Pewne nadzieje w zapobieganiu infekcji wiąże się ze szczepionką BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*),

która wykazuje umiarkowane działanie ochronne w stosunku do *M. ulcerans*, ale tylko przez 6–12 miesięcy. Inne szczepionki oparte na DNA oraz czynnikach zjadliwości *M. ulcerans* są nadal w fazie badań [81,86].

Obserwowany od lat 80 ubiegłego wieku dramatyczny wzrost zachorowań zwłaszcza w Afryce (150–280 przypadków na 100 000 w Ghanie, Wybrzeżu Kości Słoniowej, Beninie [80]) był powodem ogłoszenia przez WHO w 1998 r. Globalnej Inicjatywy do spraw owrzodzenia Buruli (Global Buruli ulcer Initiative), a w 2004 r. podczas 57 Światowego Zgromadzenia WHO uznania tej choroby za nagłący problem, wymagający pilnego opracowania schematów terapii, raportowania zachorowań, metod zapobiegania rozprzestrzeniania się infekcji [80]. Zapobieganie owrzodzeniu Buruli w krajach rozwijających się, głównie w Afryce, jest wyjątkowo trudne ze względu na uwarunkowania socjoekonomiczne. Ekstremalnie niski poziom higieny oraz warunków sanitarnych uniemożliwia w praktyce efektywną profilaktykę dotyczącą *M. ulcerans* np. w postaci ochrony źródeł wody przed zanieczyszczeniami, co mogłoby w pewnym stopniu zredukować możliwość kontaktu człowieka z tym drobnoustrojem [5,6]. Ponadto zaobserwowano, iż wzrost zachorowań towarzyszy gwałtownym zmianom środowiskowym polegającym na: eutrofizacji, nieracjonalnej gospodarce wodnej związanej ze stawianiem zapór czy nieprzemysłanej irygacji terenów, rabunkowej wycince lasów, fragmentaryzacji naturalnych habitatów, a nawet może się wiązać z intensyfikacją hodowli ryb [51].

## PODSUMOWANIE

Spośród znanych ponad 90 gatunków prątków atypowych, około jedna trzecia z nich może wywoływać zmiany chorobowe u ludzi [37]. W większości są to mikroorganizmy szeroko rozpowszechnione w przyrodzie, w dużej części związane ze środowiskiem wodnym bądź wilgotnym. Chociaż drobnoustroje te towarzyszą człowiekowi najprawdopodobniej od tysięcy lat, to dopiero stosunkowo niedawno uznane zostały za istotny i poważny czynnik chorobotwórczości wymagający podjęcia energicznych i pilnych działań związanych z ograniczeniem liczby zachorowań przez nich wywoływanych. Na ten stan rzeczy złożyły się m.in. będące konsekwencją intensywnego przekształcania środowiska naturalnego zmiany przyrodnicze, zmiany w sposobie życia współczesnego człowieka uwzględniające także ogromny postęp w medycynie i związane z tym stosowanie środków immunosupresorowych, postępy w mikrobiologii środowiskowej i diagnostyce mikrobiologicznej pozwalające np. na odkrycie, iż gorąca woda w szpitalnych systemach instalacji wodnej może być kolonizowana przez tę grupę prątków [68]. Chociaż niektóre badania zdają się sugerować, iż niekiedy dramatyczny wzrost liczby odnotowywanych zachorowań wywoływanych przez prątki grupy NTM (jak domniemywa się to w odniesieniu do np. *M. xenopi*) jest raczej konsekwencją coraz doskonalszych testów diagnostycznych niż realnego wzrostu częstości tych infekcji [2], to faktem pozostaje, iż *M. marinum*, *M. xenopi* czy *M. ulcerans* znajdują się w czółówce grupy prątków NTM pod względem liczby wywoływanych infekcji, plasując się w niektórych rejonach świata na trzecim bądź drugim miejscu wśród wszystkich prątków.

Dużą trudnością związaną z prątkami atypowymi jest trafne rozpoznanie czynnika etiologicznego zmian



chorobowych, z którymi pacjent zgłasza się po pomoc medyczną. W konsekwencji może dojść do znacznego opóźnienia we wdrożeniu właściwej terapii. Postępowanie terapeutyczne jest zróżnicowane, najczęściej jednak obejmuje zastosowanie kombinacji przeciwpłatkowych chemioterapeutyków. Często niezbędnym okazuje się postępowanie chirurgiczne, szczególnie w infekcjach związanych z *M. ulcerans* [22]. Chociaż prątek ten, w przeciwieństwie

do *M. marinum* i *M. xenopi* szeroko rozpowszechnionych w różnych rejonach świata, występuje głównie na obszarach subtropikalnych, to jego znaczenie nabiera nowego wymiaru w kontekście wyraźnej intensyfikacji ruchu turystycznego do i z krajów jego endemicznego występowania, jak również w świetle narastających procesów migracyjnych do zamożniejszych krajów tzw. świata zachodniego [91].

## PIŚMIENICTWO

- [1] Afzal A., Nadeem M., Aman S., Kazmi A.H.: *Mycobacterium marinum* infection: A case report. J. Pak. Assoc. Dermatol., 2009; 19: 48–51
- [2] Andrzejak C., Thomsen V.Ø., Johansen I.S., Riis A., Benfield T.L., Duhaut P., Sørensen H.T., Lescure F.X., Thomsen R.W.: Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2010; 181: 514–521
- [3] Arias-Santiago S., Aneiros-Fernández J., Husein-Elahmed H., Girón-Prieto S.M., Muñoz-Medina L., Naranjo-Sintes R.: Painful red nodule on the right hand. Cleve. Clin. J. Med., 2010; 77: 512–515
- [4] Aronson J.D.: Spontaneous tuberculosis in salt water fish. J. Infect. Dis., 1926; 39: 315–320
- [5] Barksdale L., Kim K.S.: *Mycobacterium*. Bacteriol. Rev., 1977; 41: 217–372
- [6] Barton A., Bernstein R.M., Struthers J.K., O'Neill T.W.: *Mycobacterium marinum* infection causing septic arthritis and osteomyelitis. Br. J. Rheumatol., 1997; 36: 1207–1209
- [7] Belić M., Miljković J., Marko P.B.: Sporotrichoid presentation of *Mycobacterium marinum* infection of the upper extremity. A case report. Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat., 2006; 15: 135–139
- [8] Belisle J.T., Vissa V.D., Sievert T., Takayama K., Brennan P.J., Besra G.S.: Role of the major antigen of *Mycobacterium tuberculosis* in cell wall biogenesis. Science, 1997; 276: 1420–1422
- [9] Buruli ulcer. *Mycobacterium ulcerans* infection. Wkly Epidemiol. Rec., 2000; 75: 106–108
- [10] Carvalho R., de Sonnevile J., Stockhammer O.W., Savage N.D., Veneman W.J., Ottenhoff T.H., Dirks R.P., Meijer A.H., Spaik H.P.: A high-throughput screen for tuberculosis progression. PLoS One, 2011; 6: e16779
- [11] Chen H.Y., Chen C.Y., Huang C.T., Ruan S.Y., Chou C.H., Lai C.C., Liao C.H., Tan C.K., Huang Y.T., Yu C.J., Hsueh P.R.: Skin and soft-tissue infection caused by non-tuberculous mycobacteria in Taiwan, 1997–2008. Epidemiol. Infect., 2011; 139: 121–129
- [12] Clay H., Davis J.M., Beery D., Huttenlocher A., Lyons S.E., Ramakrishnan L.: Dichotomous role of the macrophage in early *Mycobacterium marinum* infection of the zebrafish. Cell Host Microbe, 2007; 2: 29–39
- [13] Clay H., Volkman H.E., Ramakrishnan L.: Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. Immunity, 2008; 29: 283–294
- [14] Cole S.T., Brosch R., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D., Gordon S.V., Eiglmeier K., Gas S., Barry C.E. III, Tekaia F., Badcock K., Basham D., Brown D., Chillingworth T., Connor R., Davies R., Devlin K., Feltwell T., Gentles S., Hamlin N., Holroyd S., Hornsby T., Jagels K., Krogh A., McLean J., Moule S., Murphy L., Oliver K., Osborne J., Quail M.A., Rajandream M.A., Rogers J., Rutter S., Seeger K., Skelton J., Squares R., Squares S., Sulston J.E., Taylor K., Whitehead S., Barrell B.G.: Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. Nature, 1998; 393: 537–544
- [15] Davis J.M., Clay H., Lewis J.L., Ghori N., Herbomel P., Ramakrishnan L.: Real-time visualization of *Mycobacterium*-macrophage interactions leading to initiation of granuloma formation in zebrafish embryos. Immunity, 2002; 17: 693–702
- [16] Debacker M., Zinsou C., Aguiar J., Meyers W., Portaels F.: *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) following human bite. Lancet, 2002; 360: 1830
- [17] Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, March 1997. Medical Section of the American Lung Association. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1997; 156: S1–S25
- [18] Dodiuk-Gad R., Dyachenko P., Ziv M., Shani-Adir A., Oren Y., Mendelovici S., Shafer J., Chazan B., Raz R., Keness Y., Rozenman D.: Nontuberculous mycobacterial infections of the skin: a retrospective study of 25 cases. J. Am. Acad. Dermatol., 2007; 57: 413–420
- [19] Donnabella V., Salazar-Schicchi J., Bonk S., Hanna B., Rom W.N.: Increasing incidence of *Mycobacterium xenopi* at Bellevue Hospital: An emerging pathogen or a product of improved laboratory methods? Chest, 2000; 118: 1365–1370
- [20] Eddyani M., Ofori-Adjei D., Teugels G., De Weirtd D., Boakye D., Meyers W.M., Portaels F.: Potential role for fish in transmission of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer): an environmental study. Appl. Environ. Microbiol., 2004; 70: 5679–5681
- [21] El Amrani M.H., Adoui M., Patey O., Asselineau A.: Upper extremity *Mycobacterium marinum* infection. Orthop. Traumatol. Surg. Res., 2010; 96: 706–711
- [22] Esteban J., Ortiz-Pérez A.: Current treatment of atypical mycobacteriosis. Expert Opin. Pharmacother., 2009; 10: 2787–2799
- [23] Ezzedine K., Pistone T., Guir V., Malvy D.: Painful Buruli ulcer in a Malian visitor to France. Acta. Derm. Venereol., 2010; 90: 424
- [24] Fabricius S., Fogh H., Jemec G.B., Baslund B., Agner T.: Widespread *Mycobacterium marinum* infection. Acta Derm. Venereol., 2009; 89: 91–92
- [25] Fabroni C., Buggiani G., Lotti T.: Therapy of environmental mycobacterial infections. Dermatol. Ther., 2008; 21: 162–166
- [26] Flynn J.L., Chan J.: Immune evasion by *Mycobacterium tuberculosis* living with the enemy. Curr. Opin. Immunol., 2003; 15: 450–455
- [27] Flynn J.L., Chan J.: Immunology of tuberculosis. Annu. Rev. Immunol., 2001; 19: 93–129
- [28] Fol M.: *Mycobacterium tuberculosis* – jak przetrwać na wrogim terenie? Postępy Mikrobiol., 2008; 47: 387–392
- [29] Gavier-Widén D., Cooke M.M., Gallagher J., Chambers M.A., Gortázar C.: A review of infection of wildlife hosts with *Mycobacterium bovis* and the diagnostic difficulties of the “no visible lesion” presentation. NZ Vet. J., 2009; 57: 122–131
- [30] Gluckman S.J.: *Mycobacterium marinum*. Clin. Dermatol., 1995; 13: 273–276
- [31] Gouin E., Welch M.D., Cossart P.: Actin-based motility of intracellular pathogens. Curr. Opin. Microbiol., 2005; 8: 35–45
- [32] Hayman J.: Postulated epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection. Int. J. Epidemiol., 1991; 20: 1093–1098
- [33] Houghbédji G.M., Bouchard P., Frenette J.: *Mycobacterium ulcerans* infections cause progressive muscle atrophy and dysfunction, and mycolactone impairs satellite cell proliferation. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2011; 300: R724–R732
- [34] Huang D.B., Gupta A., Gupta G.: Psoas abscess due to *Mycobacterium xenopi* infection. Am. J. Med., 2003; 114: 247–249
- [35] Jogi R., Tying S.K.: Therapy of nontuberculous mycobacterial infections. Dermatol. Ther., 2004; 17: 491–498
- [36] Johnson P.D., Aзуolas J., Lavender C.J., Wishart E., Stinear T.P., Hayman J.A., Brown L., Jenkin G.A., Fyfe J.A.: *Mycobacterium ulcerans* in mosquitoes captured during outbreak of Buruli ulcer, Southeastern Australia. Emerg. Infect. Dis., 2007; 13: 1653–1660
- [37] Katoch V.M.: Infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM). Indian J. Med. Res., 2004; 120: 290–304
- [38] Koch R.: The Aetiology of Tuberculosis. New York: National Tuberculosis Association, 1882
- [39] Kremer K., van Soolingen D., van Embden J., Hughes S., Inwald J., Hewinson G.: *Mycobacterium microti*: more widespread than previously thought. J. Clin. Microbiol., 1998; 36: 2793–2794



- [40] 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.*, 2010; 37: 965–972
- [41] Levesque B.G., Sandborn W.J.: *Mycobacterium marinum* infection in the setting of antitumor necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.*, 2010; 17: 1443–1444
- [42] Lillis J.V., Ansdell D.: Outbreak of nontuberculous mycobacterial disease in the central Pacific. *Dermatol. Clin.*, 2011; 29: 9–13
- [43] Lin P.L., Flynn J.L.: Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J. Immunol.*, 2010; 185: 15–22
- [44] MacCallum P., Tolhurst J.C., Buckle G., Sissons H.A.: A new mycobacterial infection in man. *J. Pathol. Bacteriol.*, 1948; 60: 93–122
- [45] Marion E., Landier J., Boisier P., Marsollier L., Fontanet A., Le Gall P., Aubry J., Djeunga N., Umboock A., Eyangoh S.: Geographic expansion of Buruli ulcer disease, Cameroon. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011; 17: 551–553
- [46] Marks J., Schwabacher H.: Infection due to *Mycobacterium xenopei*. *Br. Med. J.*, 1965; 1: 32–33
- [47] Martin-Casabona N., Bahrmand A.R., Bennedsen J., Thomsen V.O., Curcio M., Fauville-Dufaux M., Feldman K., Havelkova M., Katila M.L., Köksalan K., Pereira M.F., Rodrigues F., Pfyffer G.E., Portaels F., Urgell J.R., Rüsç-Gerdes S., Tortoli E., Vincent V., Watt B.: Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2004; 8: 1186–1193
- [48] Marušić A., Katalinić-Janković V., Popović-Grle S., Janković M., Mažuranić I., Puljić I., Sertić Milić H.: *Mycobacterium xenopi* pulmonary disease – epidemiology and clinical features in non-immunocompromised patients. *J. Infect.*, 2009; 58: 108–112
- [49] McGann H., Stragier P., Portaels F., Gascoyne-Binzi D., Collins T., Lucas S., Mawer D.: Buruli ulcer in United Kingdom tourist returning from Latin America. *Emerg. Infect. Dis.*, 2009; 15: 1827–1829
- [50] McMurray D.N.: *Mycobacteria & Nocardia*. W: Medical microbiology. Red.: S. Baron. University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston (TX) 1996, Chapter 33
- [51] Merritt R.W., Walker E.D., Small P.L., Wallace J.R., Johnson P.D., Benbow M.E., Boakye D.A.: Ecology and transmission of Buruli ulcer disease: a systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2010; 4: e911
- [52] Mostowy S., Inwald J., Gordon S., Martin C., Warren R., Kremer K., Cousins D., Behr M.A.: Revisiting the evolution of *Mycobacterium bovis*. *J. Bacteriol.*, 2005; 187: 6386–6395
- [53] Norden A., Linell F.A.: A new type of pathogenic *Mycobacterium*. *Nature*, 1951; 168: 826
- [54] Osorio F., Magina S., Carvalho T., Goncalves M.H., Azevedo F.: *Mycobacterium marinum* skin infection with tenosynovitis successfully treated with doxycycline. *Dermatol. Online J.*, 2010; 16: 7
- [55] Parenti D.M., Symington J.S., Keiser J., Simon G.L.: *Mycobacterium kansasii* bacteremia in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 21: 1001–1003
- [56] Pedrini S.C., Rosa P.S., Medri Í.M., Mourão G., Bagagli E., Lopes C.A.: Search for *Mycobacterium leprae* in wild mammals. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2010; 14: 47–53
- [57] Petrini B.: *Mycobacterium marinum*: ubiquitous agent of waterborne granulomatous skin infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2006; 25: 609–613
- [58] Pidot S.J., Porter J.L., Tobias N.J., Anderson J., Catmull D., Seemann T., Kidd S., Davies J.K., Reynolds E., Dashper S., Stinear T.P.: Regulation of the 18 kDa heat shock protein in *Mycobacterium ulcerans*: an alpha-crystallin orthologue that promotes biofilm formation. *Mol. Microbiol.*, 2010; 78: 1216–1231
- [59] Pinner M.: Atypical acid-fast microorganisms. *Am. Rev. Tuberc.*, 1935; 32: 424–445
- [60] Qi W., Käser M., Röltgen K., Yeboah-Manu D., Pluschke G.: Genomic diversity and evolution of *Mycobacterium ulcerans* revealed by next-generation sequencing. *PLoS Pathog.*, 2009; 5: e1000580
- [61] Robbins G., Tripathy V.M., Misra V.N., Mohanty R.K., Shinde V.S., Gray K.M., Schug M.D.: Ancient skeletal evidence for leprosy in India (2000 B.C.). *PLoS One*, 2009; 4: e5669
- [62] Rohde K., Yates R.M., Purdy G.E., Russell D.G.: *Mycobacterium tuberculosis* and the environment within the phagosome. *Immunol. Rev.*, 2007; 219: 37–54
- [63] Runyon E.H.: Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med. Clin. North Am.*, 1959; 43: 273–290
- [64] Salliot C., Desplaces N., Boisrenoult P., Koeger A.C., Beaufile P., Vincent V., Mamoudy P., Ziza J.M.: Arthritis due to *Mycobacterium xenopi*: a retrospective study of 7 cases in France. *Clin. Infect. Dis.*, 2006; 43: 987–993
- [65] Salo W.L., Aufderheide A.C., Buikstra J., Holcomb T.A.: Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994; 91: 2091–2094
- [66] Sasaki S., Takeshita F., Okuda K., Ishii N.: *Mycobacterium leprae* and leprosy: a compendium. *Microbiol. Immunol.*, 2001; 45: 729–736
- [67] Schwabacher H.: A strain of *Mycobacterium* isolated from skin lesions of a cold-blooded animal, *Xenopus leavis*, and its relation to atypical acid-fast bacilli occurring in man. *J. Hyg.*, 1959; 57: 57–67
- [68] Sebakova H., Kozisek F., Mudra R., Kaustova J., Fiedorova M., Hanslikova D., Nachtmannova H., Kubina J., Vraspir P., Sasek J.: Incidence of nontuberculous mycobacteria in four hot water systems using various types of disinfection. *Can. J. Microbiol.*, 2008; 54: 891–898
- [69] Sizaire V., Nackers F., Comte E., Portaels F.: *Mycobacterium ulcerans* infection: control, diagnosis, and treatment. *Lancet Infect. Dis.*, 2006; 6: 288–296
- [70] Sobottke R., Zarghooni K., Seifert H., Faetkenheuer G., Koriller M., Michael J.W., Delank K.S., Eysel P.: Spondylodiscitis caused by *Mycobacterium xenopi*. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2008; 128: 1047–1053
- [71] Stamm L.M., Brown E.J.: *Mycobacterium marinum*: the generalization and specialization of a pathogenic *Mycobacterium*. *Microbes Infect.*, 2004; 6: 1418–1428
- [72] Stamm L.M., Morisaki J.H., Gao L.Y., Jeng R.L., McDonald K.L., Roth R., Takeshita S., Heuser J., Welch M.D., Brown E.J.: *Mycobacterium marinum* escapes from phagosomes and is propelled by actin-based motility. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 1361–1368
- [73] Streit M., Böhlen L.M., Hunziker T., Zimmerli S., Tschanner G.G., Nievergelt H., Bodmer T., Braathen L.R.: Disseminated *Mycobacterium marinum* infection with extensive cutaneous eruption and bacteremia in an immunocompromised patient. *Eur. J. Dermatol.*, 2006; 16: 79–83
- [74] Tan S.Y., Graham C.: Armauer Hansen (1841–1912): discoverer of the cause of leprosy. *Singapore Med. J.*, 2008; 49: 520–521
- [75] Tebruegge M., Connell T., Ritz N., Orchard D., Curtis N.: *Mycobacterium marinum* infection following kayaking injury. *Int. J. Infect. Dis.*, 2010; 14(Suppl.3): e305–e306
- [76] Thanou-Stavraki A., Sawalha A.H., Crowson A.N., Harley J.B.: Noodling and *Mycobacterium marinum* infection mimicking seronegative rheumatoid arthritis complicated by anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *Arthritis Care Res.*, 2011; 63: 160–164
- [77] Tobin D.M., Ramakrishnan L.: Comparative pathogenesis of *Mycobacterium marinum* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Cell. Microbiol.*, 2008; 10: 1027–1039
- [78] Tobin D.M., Vary J.C.Jr., Ray J.P., Walsh G.S., Dunstan S.J., Bang N.D., Hagge D.A., Khadge S., King M.C., Hawt T.R., Moens C.B., Ramakrishnan L.: The It4h locus modulates susceptibility to mycobacterial infection in zebrafish and humans. *Cell*, 2010; 140: 717–730
- [79] Vaerewijck M.J., Huys G., Palomino J.C., Swings J., Portaels F.: Mycobacteria in drinking water distribution systems: ecology and significance for human health. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2005; 29: 911–934
- [80] van der Werf T.S., Stienstra Y., Johnson R.C., Phillips R., Adjei O., Fleischer B., Wansbrough-Jones M.H., Johnson P.D., Portaels F., van der Graaf W.T., Asiedu K.: *Mycobacterium ulcerans* disease. *Bull. World Health Organ.*, 2005; 83: 785–791
- [81] van der Werf T.S., van der Graaf W.T., Tappero J.W., Asiedu K.: *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*, 1999; 354: 1013–1018
- [82] van Ingen J., Boeree M.J., de Lange W.C., Hoefsloot W., Bendien S.A., Magis-Escurra C., Dekhuijzen R., van Soolingen D.: *Mycobacterium xenopi* clinical relevance and determinants, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008; 14: 385–389
- [83] Varadi R.G., Marras T.K.: Pulmonary *Mycobacterium xenopi* infection in non-HIV-infected patients: a systematic review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2009; 13: 1210–1218
- [84] Volkman H.E., Pozos T.C., Zheng J., Davis J.M., Rawls J.F., Ramakrishnan L.: Tuberculous granuloma induction via interaction of a bacterial secreted protein with host epithelium. *Science*, 2010; 327: 466–469
- [85] Wallace J.R., Gordon M.C., Hartsell L., Mosi L., Benbow M.E., Merritt R.W., Small P.L.: Interaction of *Mycobacterium ulcerans* with mosquito species: implications for transmission and trophic relationship. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2010; 76: 6215–6222



- [86] Walsh D.S., Portaels F., Meyers W.M.: Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2008; 102: 969–978
- [87] Walsh D.S., Portaels F., Meyers W.M.: Buruli ulcer: advances in understanding *Mycobacterium ulcerans* infection. *Dermatol. Clin.*, 2011; 29: 1–8
- [88] Walsh D.S., Portaels F., Meyers W.M.: Recent advances in leprosy and Buruli ulcer (*Mycobacterium ulcerans* infection). *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2010; 23: 445–455
- [89] WHO. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. [www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/update/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html) (30.01.2011)
- [90] WHO. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report (2009) Geneva. [www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/en/index.html) (30.01.2011)
- [91] Zeegelaar J.E., Faber W.R.: Imported tropical infectious ulcers in travelers. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2008; 9: 219–232
- [92] Zwolska Z., Augustynowicz-Kopec E., Kostrzewa E., Swiderska A., Klatt M., Jaworski A.: Sensitivity of microscopy for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and MOTT (Mycobacteria other than tuberculosis) on the basis of analysis 22.218 clinical materials submitted in 1998–2001 to the Department of Microbiology in National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute in Warsaw, Poland. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2002; 70: 368–377

---

Autorzy deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.