

DOI 10.7251/VETJ1802342C

UDK 619:616.982.2:579.841.1.063.8

*Pregledni naučni rad*

## TUBERKULOZNE I NETUBERKULOZNE MIKOBakterIJE U INFEKCIJI LJUDI I ŽIVOTINJA<sup>1\*</sup>

Željko Cvetnić<sup>1\*</sup>, Maja Zdelar Tuk<sup>1</sup>, Sanja Duvnjak<sup>1</sup>, Irena Reil<sup>1</sup>, Marina Mikulić<sup>1</sup>, Željko Pavlinec<sup>1</sup>, Marija Cvetnić<sup>2</sup>, Silvio Špičić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hrvatski veterinarski institut, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

\*e-mail kontakt osobe: cvetnic@veinst. hr

**Kratak sadržaj:** Unutar roda *Mycobacterium* (M.) identificirano je više od 170 različitih vrsta mikobakterija. U odnosu prema čovjeku podijeljene su u tri skupine. *M. tuberculosis* kompleks u koji spada deset vrsta koje uzrokuju tuberkulozu u sisavaca. Vrsta *M. tuberculosis*, unutar *M. tuberculosis* kompleksa i dalje ostaje glavni uzročnik tuberkuloze u ljudi u svijetu. Osim već do sada dugo poznatih vrsta (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*), u novije vrijeme otkriveni su i novi pripadnici te skupine. *M. pinnipedii* u tuljana, *M. mungghi* u mungosa, *M. orygis* u arapske oriksi antilope i *M. suricattae* u merkata. Isti uzročnici dokazani su u ljudi koji žive u njihovoj blizini. *M. leprae* je uzročnik lepre u ljudi. Bolest je dokazana u oklopnika (aramadila) (*Dasypus novemcinctus*), koji predstavljaju prirodni rezervoar *M. leprae*. Najveći broj mikobakterija (više od 160 vrsta) pripada netuberkuloznim mikobakterijama. Nalaze se u okolišu, vrlo su otporne i prilagođene rastu i razvoju, a njima su često izloženi ljudi i životinje. Neke su važne potencijalno patogene vrste i ponekad uzrokuju teške patološke procese u ljudi i životinja.

**Ključne riječi:** mikobakterije, okoliš, ljudi, životinje

<sup>1\*</sup> Презентован на 23. Годишњем савјетовању доктора ветеринарске медицине Републике Српске (БиХ).  
Теслић, 6-9- јуна 2018.

## UVOD

Mikobakterije pripadaju porodici *Mycobacteriaceae*, koja ima samo jedan rod *Mycobacterium*. Broj se vrsta unutar roda *Mycobacterium* zadnjih godina mijenja, a identificirano je više od 170 različitih vrsta. Svake se godine otkrije od tri do deset novih vrsta mikobakterija (Tortoli, 2014). U razdoblju od 2003. do 2012. godine otkriveno više od 60 različitih vrsta mikobakterija (Biet i Boschioli, 2014; Žolnir-Dovč i Pate, 2015).

U odnosu prema čovjeku rod *Mycobacterium* može se podijeliti u tri glavne skupine: 1. *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa, u tu skupinu spadaju vrste koje uzrokuju tuberkulozu u sisavaca (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. mungui*, *M. orygis*, a u 2013. godini opisana je vrsta *M. suricattae*); 2. *Mycobacterium leprae* - toj skupini pripada vrsta *M.*

*leprae* koja uzrokuje lepru u ljudi; 3. Netuberkulozne mikobakterije (NTM) - uključuje sve druge vrste (> od 160 vrsta), koji za razliku od prethodnih skupina nisu obligatni patogeni. Većina tih mikobakterija su saprofiti, simbioti i komenzali, a nalaze se u našem okolišu. Neki od njih mogu biti potencijalno (oportunistički) patogeni u životinja i ljudi, a čovjek i životinje mogu se zaraziti izravnim dodiranjem ili aerosolom (Van Ingen, 2013).

Poznato je da patogene mikobakterije imaju svoje preferentne domaćine, ali povremeno mogu izazvati infekciju i u drugih vrsta. Bolesti prouzročene mikobakterijama u domaćih životinja su obično kronične i progresivne. Članovi kompleksa *M. tuberculosis* prouzročavaju različite vrste sisavaca vrlo slične patološke promjene (Tablica 1.). (Quinn i sur., 2011).

Tablica 1. Prikaz mikobakterija koje su patogene za životinje i ljude (Quinn i sur., 2011).

Mycobacterium Species	Glavni domaćin	Vrste koje se povremeno inficiraju	Bolest
<b><i>M. tuberculosis</i> kompleks</b>			
<i>M. tuberculosis</i>	Čovjek, primati (zatočeni)	Psi, goveda, psitacine, kanarinci	Tuberkuloza (čitavi svijet)
<i>M. bovis</i>	Goveda	Jeleni, jazavci, oposum, mačke, čovjek, drugi sisavci	Tuberkuloza
<i>M. africanum</i>	Čovjek	Ponekad i druge vrste sisavaca	Tuberkuloza (uglavnom zapadna Afrika)
<i>M. canettii</i>	Čovjek		Tuberkuloza (uglavnom istočna Afrika)
<i>M. microti</i>	Voluharice	Ponekad i druge vrste sisavaca	Tuberkuloza
<i>M. caprae</i>	Koze	Goveda	Tuberkuloza
<i>M. pinnipedii</i>	Tuljan, morski lavovi	Povremeno druge vrste sisavaca uključujući i ljude	Tuberkuloza
<b><i>M. avium</i> kompleks</b>	Mnoge vrste ptica osim psitacina	Svinje, goveda	Tuberkuloza
<i>M. marinum</i>	Ribe	Ljudi, vodeni sisavci, vodozemci	Tuberkuloza
<i>M. ulcerans</i>	Čovjek	Koale, oposum	Buruli ulcer
<i>M. leprae</i>	Čovjek	armadilo, čimpanze	Guba
<i>M. lepraemurium</i>	Štakori, miševi	Mačke	Štakorska guba, mačja guba
<i>M. avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>	Goveda, ovce, koze, jeleni	Drugi preživači	Paratuberkuloza

Nespecificirane brzo rastuće mikobakterije	Goveda		Pripisuje se kožnoj tuberkulozi (prouzroči senzibilizaciju goveda prilikom tuberkulinizacije)
<i>M. senegalense</i> <i>M. farcinogenes</i>	Goveda		Kronična upala limfnih čvorova

### MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS KOMPLEKS

Vrste iz kompleksa *M. tuberculosis* i dalje ostaju glavni uzročnici tuberkuloze u svijetu, osobito u zemljama u razvoju, usprkos znatnom napretku u dijagnozi i liječenju (Sinha i sur., 2016). *M. tuberculosis* je uzročnik tuberkuloze u ljudi, a povremeno može uzrokovati tuberkulozu i u životinja. Javlja se u čitavom svijetu. Može se podijeliti na dva glavna tipa: klasični tip kojeg je izolirao Koch i južno-indijski ili azijski tip. Južno-indijski ili azijski tip izoliran je na području Madrasa u južnoj Indiji, a od klasičnog se tipa razlikuje po slaboj virulenciji za zamorčad, virulentan je za ljude i prouzroči sličnu bolest kao klasični tip. Oko 60% bacila tuberkuloze izoliranih na području Madrasa ovog su tipa, a otkriven je u azijskim zajednicama i u drugim dijelovima svijeta. Učestalost infekcije s *M. tuberculosis* u životinja opada u razmjeru s rjeđom pojavom tuberkuloze u ljudi. Za *M. tuberculosis* su primljivi: magarci, konji, goveda, mesojedi, svinje, slonovi, vodeni sisavci, jeleni, antilope te psitacine (Grange i Redmond, 1978; Smith, 2003). *M. bovis* je primarno patogen za goveda, a na tu su

vrstu mikobakterija primljive još: koze, deve, konji, svinje, psi i mačke. *M. bovis* uzrokuje mali broj slučajeva tuberkuloze u ljudi. Uzročnik u mnogim zemljama ima gospodarski značaj, u divljim i domaćim životinjama širom svijeta, posebice u nerazvijenim zemljama gdje je malo podataka o incidenciji infekcije ljudi vrstom *M. bovis* (LoBue i sur., 2010).

*M. africanum* uobičajeni uzročnik tuberkuloze u zapadnoj Africi, prvi je put u Senegalu 1968. godine prepoznata kao podvrsta kompleksa *M. tuberculosis*. Dijeli se u dvije varijante: afričku varijantu I, koja je izdvojena iz čovjeka u istočnoj Africi i afričku varijantu II, koja je izdvojena u zapadnoj Africi, a slična je *M. bovis*. Slična je *M. bovis* po tome što je mikroaerofilna i primljiva za TCH, ali je slična i *M. tuberculosis* po primljivosti za pirazinamid. Izolati iz Afrike (Dakar, Mauritanija) sličniji su *M. bovis*, dok su oni iz istočne Afrike (Ruanda i Burudni) sličniji *M. tuberculosis*. Biokemijske pretrage *M. africanum* daju jako varijabilne rezultate, pa se u identifikaciji koristi molekularna genotipizacija. Predložena je revidirana

klasifikacija koja uključuje *M. africanum* zapadnoafrički tip 1 i tip 2 kao različite podvrste unutar *M. tuberculosis* kompleksa (De Jong i sur., 2009).

*M. microti* je izoliran iz tuberkuloznih procesa u voluharica. Malo se razlikuje od vrste *M. tuberculosis* i neki istraživači smatraju da je podvrsta *M. tuberculosis*. Tuberkuloza je u divljih glodavaca prvi put otkrivena 1927. godine kao dio istraživanja cikličnih promjena gustoće naseljenosti voluharica. Poljske voluharice, šumski miševi i različite druge vrste miševa posebno su osjetljivi na infekciju s *M. microti*. Međutim i drugi mali sisavci poput zamorčića, kunića, miševa i štakora su otporni na infekciju *M. microti*, čak i pri visokim dozama infekcije. Opisani su sporadični slučajevi u većim sisavcima (govedo, ljava, mačka) i u ljudi (Emmanuel i sur., 2007).

*M. canetti* je prvi opisao francuski mikrobiolog Georges Canetti 1969. godine. Godine 1997. je detaljnije opisan na osnovi izolata izdvojenog iz dvije godine starog dječaka iz Somalije s limfadenitisom. Kasnije je opisan abdominalni tuberkulozni limfadenitis u Švicarca s HIV infekcijom, a koji je živio u Keniji. Miltgen i sur., (2002) identificirali su neuobičajenu vrstu mikobakterija u dva pacijenta s plućnom tuberkulozom. Iz uzoraka je identificirana vrsta *M. canetti*. Tuberkuloza prouzročena vrstom *M. canetti* pojavljuje se kao važna bolest na jugu Afrike. Kako putovanje na ovo područje postaje češće, a tehnike identifikacije mikobakterija

se poboljšavaju, očekuje se da će broj dijagnosticiranih slučajeva uzrokovanih ovom vrstom biti veći. Mogući prirodni rezervoari i način prijenosa još u potpunosti nisu poznati (Van Soolingen i sur., 1997; Pfyffer i sur., 1998).

*M. caprae* je novi pripadnik *M. tuberculosis* kompleksa izdvojen 1999. godine iz limfnih čvorova i pluća koza. Po svojim fenotipskim i genotipskim osobinama razlikuje se od ostalih članova ovog kompleksa. Nekoliko godina kasnije (2002. i 2003.) potvrđeno je da se radi o novoj vrsti koja je nazvana *Mycobacterium caprae*. *M. caprae* se navodi kao čest uzročnik tuberkuloze goveda u mnogim zemljama Europe, vrsta je dokazana u jelena i divljih svinja. Godine 2006. dokazana je u goveda, svinja i ljudi u Hrvatskoj (Aranaz i sur., 2003; Cvetnić i sur., 2007).

*M. pinnipedii* je vrsta izdvojeni iz tuljana u Australiji, Argentini, Urugvaju, Velikoj Britaniji i Novom Zelandu. Vršena je usporedba kako bi se utvrdila njihova međusobna povezanost i njihova taksonomska pozicija unutar kompleksa. Izolati izdvojeni u šest različitih vrsta tuljana uspoređeni su s reprezentativnim i standardnim sojevima kompleksa *M. tuberculosis*. Na temelju preferencije domaćina, fenotipskih i genetskih testova izolati su se razlikovali od ostalih vrsta unutar kompleksa *M. tuberculosis*. Tuljani su prirodni domaćin za ovu vrstu mikobakterija, uzrokuje granulomatozne promjene u perifernim limfnim čvorovima, plućima, pleuri, slezeni i peritoneumu. Pronađeni su slučajevi

bolesti s generaliziranim promjenama. Smatra se da se uzročnik najčešći prenosi aerosolom (Cousins i sur., 2003).

Opisano je nekoliko epizootija tuberkuloze u prugastih mungosa (*Mungos mungo*) u Chobe Districtu u Bocvani uzrokovano vrstom *M. mungi*. Prugasti mungosi su društvene životinje koje žive u blizini ljudi hraneći se njihovim otpadom. Tuberkuloza u mungosa je prvi puta dokazana godine 2000., a proširila se u gradove i Nacionalni park. Identificirani je uzročnik po svojim karakteristikama sličan uzročnicima iz kompleksa *M. tuberculosis* (Alexander i sur., 2002). Od 2000. do 2010. bilo je sedam epidemija s većim brojem mungosa, a bolest je dokazana u širokim područjima, uključujući zaštićena područja i urbane centre. Tuberkuloza je u tom području dokazana samo u mungosa i ljudi. Procjena i raširenost tuberkuloze u ljudi nije izvršena. Izdvajanje novog uzročnika predstavlja novu prijetnju i za zdravlje ljudi (Alexander i sur., 2010).

*M. orygis* je uzročnik tuberkuloze izoliran iz životinja i ljudi iz Afrike i Južne Azije. Prvi je puta izoliran iz arapske oriks antilope (*Oryx leucoryx*). Molekularnim pretragama su pretražena 22 izolata (11 podrijetlom iz životinja i 11 iz ljudi iz južne Azije). Dokazano je da uzrokuje tuberkulozu u životinja i ljudi iz Afrike i južne Azije. Mikobakterije izolirane iz uzoraka porijeklom iz gazela, jelena,

antilopa i vodenih bivola. Bakterijski izolati iz antilopa su filogenetski različiti od drugih članova *M. tuberculosis* kompleksa, pa je predloženo da budu podvrsta s imenom *M. orygis* (Van Ingen i sur., 2012).

*M. suricattae* je mikroorganizam koji uzrokuje tuberkulozu u merkata (*Suricata suricatta*). Genetska analiza pokazala je da je to novi član kompleksa *Mycobacterium tuberculosis* i vrlo srodan s *M. mungi*. Istraživanje merkata u pustinji Kalahari pokazuje da je bolest uzrokovana jedinstvenim sojem koji pripada kompleksu *M. tuberculosis*. Nova vrsta je imenovana *M. suricattae* (Parsons i sur., 2013). Godine 2002., je prvi puta tuberkuloza dokazana u slobodno živućih merkata (*Suricata suricatta*) iz pustinje Kalahari u Južnoj Africi, u njih je vrlo detaljno opisana epidemiologija i patologija bolesti (Drewe i sur., 2009; Drewe, 2010). Iz merkata su ranije izolirali mikobakterije koje su obično identificirane kao *M. tuberculosis* (Alexander i sur., 2002), *M. bovis* (Drewe i sur., 2009) ili kao član koji pripada *M. tuberculosis* kompleksu (Drewe, 2011). Autori navode zabrinutost zbog pojave tuberkuloze u njih, te smatraju da je to rezultat antropogene izloženosti tih životinja. Takva zaražena populacija može predstavljati rizik za infekciju drugih divljih i domaćih životinja i ljudi (Drewe i sur., 2009).



## MYCOBACTERIUM LEPRAE

*M. leprae* zauzima posebno mjesto pri podjeli mikobakterija jer do danas nije uspjelo njeno izdvajanje na umjetnim podlogama (Pattyn, 1994). Unatoč mnogim nastojanjima, *M. leprae* nije izdvojen *in vitro*. To ne znači da se u određenim uvjetima u okolišu ne može razmnožavati. Jedno od svojstava je

da je *M. leprae* patogen za čovjeka. U američkim državama Louisiani i Teksasu lepra je dokazana u prirodno inficiranih armadila (*Dasypus novemcinctus*). Bolest je dokazana i u jedne vrste majmuna (*Cercocebus atys*) i u čimpanze (Walker i Lochwood, 2007).

## NETUBERKULOZNE MIKOBakterIJE

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) su oportunistički patogeni ljudi i životinja. Nalaze se u okolišu, kojima su izloženi ljudi i životinje, uključujući sustave za distribuciju pitke vode i kućnu vodu i vodovod, u tlu, prašini. Aktivnosti ljudi imale su izravne utjecaje na ekologiju netuberkuloznih mikobakterija, a time i na njihovu epidemiologiju. Polovicom XX. stoljeća, mikobakterije koje ne uzrokuju tuberkulozu podijeljene su s obzirom na brzinu rasta, morfologiju kolonija i stvaranje pigmenta na svjetlu u četiri skupine: spororastuće (nekromogene, fotokromogene, skotokromogene) i brzorastuće mikobakterije. Za njih su se upotrebljavali različiti nazivi poput "atipične mikobakterije", mikobakterije iz okoliša oportunističke mikobakterije ili "druge mikobakterije osim *M. tuberculosis*". Buhler i Pollack (1953) otkrili su plućnu bolest u ljudi koju je uzrokovao *M. kansasii*, a koja je nevjerojatno sličila tuberkulozi. Od tada je pažnja o patogenom potencijalu netuberkuloznih mikobakterija pojačana.

Pojava humane imunodeficijencije (HIV) i nalaz velikog broja različitih vrsta NTM u njih još više pobuđuje interes za ove mikroorganizme. Razvoj novih laboratorijskih tehnika osobito u molekularnoj biologiji značajno su utjecali na otkrivanje, identifikaciju i dokaz novih vrsta NTM, što je kulminiralo u kasnijim godinama XX. stoljeća. Prema kliničkoj važnosti podijeljene su na uvjetno patogene, oportunističke mikobakterije i čiste saprofite (Davidson, 1989; Janković-Makek, 2014). NTM su oligotrofni mikroorganizmi sposobni rasti pri niskim koncentracijama organske tvari, širokog raspona temperatura i niskim koncentracijama kisika. Otporne su na dezinfekciju, teške metale i antibiotike, a u usporedbi s ostalim vrstama mikobakterija vrlo su otporne. NTM su normalni stanovnici prirodnih voda i vode za piće. Otporne su na različita antimikrobna sredstva koja se koriste prilikom dezinfekcije pitke vode te se mogu širiti u sustave distribucija voda (Falkinham, 2010).

## NETUBERKULOZNE MIKOBakterIJE I OKOLIŠ

Skoro tri desetljeća poznato je da se netuberkulozne mikobakterije ne šire s čovjeka na čovjeka i široko je prihvaćeno da je njihov izvor okoliš. Najveći broj mikobakterija koje pripadaju rodu *Mycobacterium* su upravo netuberkulozne mikobakterije. One su važni, neizostavni oportunistički patogeni mikroorganizmi i ponekad uzrokuju teške patološke procese u ljudi životinja, peradi, ptica i riba. Netuberkulozne mikobakterije su saprofiti, simbionti ili komenzali i izdvojene su iz okoliša, najčešće iz vode i tla, domaćih i divljih životinja, mlijeka i mliječnih proizvoda, kao i iz manje poznatim medijima poput biofilma, beskralježnjaka i protozoa. Pri tome su dva najvažnija čimbenika stanična stjenka mikobakterija i njihova velika sposobnost prilagodbe (Biet i sur., 2005; Falkinham, 2009; Faria i sur., 2013). U zapadnim zemljama je dokazano da kako broj infekcija vrstom *M. tuberculosis* opada, tako učestalost infekcija uzrokovanih netuberkuloznim mikobakterijama raste (Hoefsloot i sur., 2013). U posljednjih nekoliko godina, dokazano je da ameba predstavlja velik i važan rezervoar netuberkuloznih mikobakterija. U vodenom sustavu bolnice dokazan je rast i razmnožavanje *M. avium*, u amebi *Acanthamoeba lenticularis* (Ovrutsky i sur., 2013). Važna karakteristika mikobakterijske stanice je prisutnost hidrofobne, vanjske membrane bogate lipidima. Hidrofobnost je jedna od najvažnijih značajki mikobakterija što im omogućuje širenje aerosolom,

površinsko prijanjanje, stvaranje biofilma i otpornost na dezinfekciju i antibiotike. NTM su oligotrofi, imaju sposobnost rasta pri niskim razinama ugljika, što ih čini vrlo učinkovitim u sredinama s niskim hranjivim tvarima i dezinficiranoj sredini, poput vode. Stvaranje biofilma i oligotrofija doveli su do preživljavanja, opstanka i rasta u sustavima i distribucijama pitke vode (Falkinham, 2009).

Postoje vrlo zanimljive razlike u zemljopisnoj rasprostranjenosti pojedinih vrsta netuberkuloznih mikobakterija, koje se za sada ne mogu u potpunosti objasniti. Vrste iz *M. avium* kompleksa prevladavaju u većini zapadnih zemalja i zemalja Europske Unije, sljede ih *M. gordonae* i *M. xenopi*, ostali članovi *M. avium* kompleksa (*M. intracellulare*) i *M. fortuitum* su sljedeće najčešće izdvojene netuberkulozne mikobakterije (Van der Werf i sur., 2014). U SAD su često izdvojene vrste *M. avium* kompleksa, zatim slijede *M. kansasii* i *M. abscessus*. Studija provedena na Bliskom istoku je bitno različita, glavne izdvojene vrste netuberkuloznih mikobakterija su *M. abscessus*, *M. fortuitum* i *M. intracellulare*, a slijede ih *M. kansasii*, *M. gordonae* i *M. avium* (Faria i sur., 2015). U Indiji je najčešće izdvojen *M. fortuitum*. U drugim azijskim zemljama između zapada (Singapura) i istoka (Japan), vrste iz kompleksa *M. avium* uzrokuju većinu infekcija (Simons i sur., 2011).



## MIKOBAKTERIOZE U LJUDI

Netuberkulozne mikobakterije u ljudi mogu izazvati mikobakteriozu. Uglavnom se inficiraju i bolest se javlja u osoba oslabljene imunosti, starijih osoba, osoba s već postojećim bolestima pluća i povremeno u i osoba s normalnom funkcijom imunskog sustava. Prema do sada poznatim podacima oko 25 vrsta NTM često je povezano s mikobakteriozama u ljudi, druge vrste (njih još > od 160) rijetko su povezani s bolestima, a većina njih su mikroorganizmi iz okoliša, do sada nije opisano da uzrokuju bolest u ljudi (Van Ingen i sur., 2013).

Mikobakterioze u ljudi mogu se grubo podijeliti u četiri klinička oblika (Griffith i sur., 2007). Plućne mikobakterioze su najčešći klinički oblik mikobakterioza, a simptomi su slični plućnoj tuberkulozi i teško se mogu razlikovati bez laboratorijske dijagnostike. Uglavnom se pojavljuju u bolesnika s plućnom bolešću (npr. cistična fibroza, kronični bronhitis ili kronična opstruktivna plućna bolest - KOPB). Plućne mikobakterioze se

najčešće očituju kao sporo progresivne i vrlo teško izlječive bolesti. Najčešće ih uzrokuju vrste *M. avium* i *M. abscessus*. Izvanplućni oblici bolesti su rijetki, a najčešće se javljaju kao limfadenitis u dječjoj dobi, osobito ona koja nisu besežirana, odnosno cijepljena cjepivom *M. bovis* BCG. Najčešći uzročnici su *M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* i *M. abscessus*. Diseminirani oblik mikobakterioza najčešće se javlja u osoba s oslabljenim imunološkim sustavom poput bolesnika sa stečenim sindromom imunodeficijencije (AIDS). Ovaj oblik bolesti najčešće uzrokuju mikobakterije iz kompleksa *M. avium*, *M. simiae*. Postoje i difuzna bolest kože i mekih tkiva koje se očituju tvorbom potkožnih čvorića, apscesa, čireva, a uzrokuju ih *M. abscessus*, *M. chelonae*. Često granulomatozne upale na rukama i nogama može uzrokovati i infekcija vrstom *M. marinum* ili brzo rastuće mikobakterije poput *M. fortuitum* (Griffith i sur., 2007; Van Ingen i sur., 2011; Žmak i sur., 2013).

## NETUBERKULOZNE MIKOBAKTERIJE UZROČNICI BOLESTI U ŽIVOTINJA

Mnoge netuberkulozne mikobakterije su oportunistički patogeni u životinja te u njih mogu uzrokovati limfadenitis, infekcije pluća, kože, mekih tkiva, tetiva, zglobova i kostiju (Falkinham, 1999). Poznato je da mikobakterije uzrokuju pobol i pomor riba. Mikobakterioza

je jedna od najčešćih kroničnih bakterijskih bolesti riba. Mikobakterioza se može javiti u morskih i slatkovodnih vrsta riba koje žive slobodno u prirodi ili su uzgojene za prehranu ljudi te kao ukrasne akvarijske ribice. Među najčešćim mikobakterijskim

uzročnicima za pojedine vrste riba jesu *M. marinum*, *M. fortuitum* i *M. chelonae*. Nevedene mikobakterije mogu u ljudi, a osobito onih slabog imunitetnog stanja prouzročiti dugotrajnu bolest koja se teško liječi (Gauthier i Rhodes, 2009). *M. marinum* je poznata i važna mikobakterija koja uzrokuje infekciju kože i mekog tkiva, a izvor su inficirane ribe i kontaminirana voda. Ova vrsta mikobakterija smatra se najčešćom netuberkuloznom mikobakterijom koja uzrokuje izvan plućne infekcije u ljudi (Aubry i sur., 2017).

Više mikobakterijskih vrsta može izazvati tuberkulozu u ptica, što je važno u proizvodnji peradi i uzgoju ptica kao kućnih ljubimaca. Daleko najčešći uzrok ptičje tuberkuloze je bakterija *M. avium*, slijedi *M. genavense*, mnogo rjeđe i druge vrste mikobakterija, npr. *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum* i *M. fortuitum* (Dhama i sur., 2011). Osjetljivost na mikobakterije koje uzrokuju tuberkulozu u ptica varira od vrste do vrste. Najosjetljivija je domaća perad, vrapci, fazani i jarebice, a najotporniji je domaći

golub. Zaražene ptice i kontaminirana voda i tlo najvažniji su izvor zaraze, te vrste mikobakterija mogu preživjeti mjesecima u okolišu. Bolest je češća u pretrpanim prostorima sa slabom higijenom (Tell i sur., 2001). Slične razlike u osjetljivosti na NTM također su uočene među ostalim životinjskim vrstama. Tako su na infekciju vrstom *M. avium* posebno osjetljive svinje u kojih infekcija može napraviti mnogo štete gospodarstvu (Cvetnić i sur., 2006). Divlje ptice, svinje i neki sisavci danas su glavni rezervoar ptičje tuberkuloze u prirodi. U posljednjih nekoliko godina u peradarskoj industriji u razvijenom svijetu ta je bolest u opadanju, što je rezultat mnogih promjena u načinu proizvodnje i pozitivnih mjera u prošlosti. Mnoge manje poznate vrste NTM-a do sada su izdvojene u domaćih i divljih životinja, ali njihova uloga u tim domaćinima, posebno u nedostatku kliničkih znakova i patomorfoloških promjena, još nije razjašnjena (Dhama i sur., 2011).

## LITERATURA

1. Alexander K. A., Pleydell E., Williams M. C., Lane E. P., Nyange J. F., Michel A. L. (2002): *Mycobacterium tuberculosis*: an emerging disease of free-ranging wildlife. *Emerg Infect Dis* 8: 598-560.
2. Alexander K. A., Laver P. N., Michel A. L., Williams M. C., van Helden P. D., Warren R. M., van Pittins N. C. G. (2010): Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex pathogen, *M. mungi*. *Emerg Infect Dis* 16: 1296-1299.
3. Aranaz A., Cousins D., Mateos A., Dominguez L. (2003): Elevation of *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* Aranaz *et al.* 1999 to species rank as *Mycobacterium caprae* comb. nov., sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 53: 1785-1789.

4. Aubry A., Mougary F., Reibel F., Cambau E. (2017): *Mycobacterium marinum*. Microbiol Spectr Doi:10.1128/microbiolspec.TNM17-0038-2016.
5. Biet F., Boschiroli M. L., Thorel M. F., Guilloteau L. A. (2005): Zoonotic aspects of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC). Vet Res 36: 411-436.
6. Biet F., Boschiroli M. L. (2014): Non-tuberculous mycobacterial infections of veterinary relevance. Res Vet Sci 97: S69-S77.
7. Buhler V. B., Pollak A. (1953): Human infection with atypical acid-fast organisms; report of two cases with patologic findings. Am J Clin Pathol 23: 363-374.
8. Cousins D. V., Bastida R., Cataldi A., Quse V., Redrobe S., Dow S., Duignan P., Murray A., Dupont C., Ahmed N., Collins D. M., Butler W. R., Dawson D., Rodriguez D., Loureiro J., Romano M. I., Alito A., Zumarraga M., Bernardelli A. (2003): Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. Int J Syst Evolut Microbiol 53: 1305-1314.
9. Cvetnić Ž., Špičić S., Benić M., Katalinić-Janković V., Pate M., Krt B., Ocepek M. (2006): Mycobacterial infection of pigs in Croatia. Acta Vet Hung 55: 1-9.
10. Cvetnić Ž., Katalinic-Jankovic V., Sostaric B., Spicic S., Obrovac M., Marjanovic S., Benic M., Kirin B., Vickovic I. (2007): *Mycobacterium caprae* in cattle and humans in Croatia. Int J Tuberc Lung Dis 11: 652-658.
11. Davidson P. T. (1989): The diagnosis and management of disease caused by *M. avium complex*, *M. kansasii*, and other mycobacteria. Clin Chest Med 10: 431-433.
12. De Jong B. C., Adetifa I., Walther B., Hill P. C., Antonio M., Ota M, Adegbola R. A. (2009): Differences between TB cases infected with *M. africanum* West-African type 2, relative to Euro-American *M. tuberculosis* - an update. FEMS Immunol Med Microbiol 58: 102-105.
13. Dhama K., Mahendran M., Tiwari R., Dayal Singh S., Kumar D., Singh S., Sawant P. M. (2011): Tuberculosis in Birds: Insights into the *Mycobacterium avium* Infections. Vet Med Int 20: 23-69.
14. Drewe J. A., Foote A. K., Sutcliffe R. L., Pearce G. P. (2009): Pathology of *Mycobacterium bovis* infection in wild meerkats (*Suricata suricatta*). J Comp Pathol 140: 12-24.
15. Drewe J. A. (2010): Who infects whom? Social networks and tuberculosis transmission in wild meerkats. Proc Biol Sci 277: 633-642.
16. Drewe J. A., Eames K. T. D., Madden J. R., Pearce G. P. (2011): Integrating

- contact network structure into tuberculosis epidemiology in meerkats in South Africa. implications for control. *Prev Vet Med* 101: 113-120.
17. Emmanuel F. X., Seagar A. L., Doig C., Rayner A., Claxton P., Laurenson I. (2007): Human and animal infections with *Mycobacterium microti*, Scotland. *Emerg Infect Dis* 13: 1924-1927.
  18. Falkinham J. O. (1999): III. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 9: 177-215.
  19. Falkinham J. O. (2009): Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol* 107: 356-367.
  20. Falkinham J. O. (2010): Impact of human activities on the ecology of nontuberculous mycobacteria. *Fut Microbiol* 5: 951-960.
  21. Faria S., Joao I., Jordao L. (2015): General overview on nontuberculous mycobacteria, biofilms, and human infection. *J Pathog Article ID 809014*, dx. Doi.org/10.1155/2015/809014.
  22. Gauthier D. T., Rhodes M. W. (2009): Mycobacteriosis in fishes: a review. *Vet J* 180: 33-47.
  23. Grange J. M., Redmond W. B. (1978): Host phage relationship in the genus *Mycobacterium* and their clinical significance. *Tubercle* 59: 203-225.
  24. Griffith D. E., Aksamit T., Brown-Elliott B. A., Catanzaro A., Daley C., Gordin F., Holland S. M., Horsburgh R., Huitt G., Iademarco M. F., Iseman M., Olivier K., Ruoss S., von Reyn C. F., Wallace R. J., Winthrop K. (2007): An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 367-416.
  25. Hoefsloot J., Van Ingen J., Andrejak C. i sur. (2013): "The geographic diversity of nontuberculosis mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTB-NET collaborative study". *Eur Res J* 42: 1604-1613.
  26. Janković Makek M. (2014): Epidemiologija i klinička važnost plućnih infekcija uzrokovanih netuberkuloznim mikobakterijama. Disertacija. Sveučilište u Zagrebu Medicinski fakultet.
  27. LoBue P. A., Enarsson D. A., Thoen C. O. (2010): Tuberculosis in humans and animals: an overview. In *J Tuberc Lung Dis* 14: 1075-1078.
  28. Miltgen J., Morillon M., Koeck J. L., Varnevat A., Briant J. F., Nguyen G., Vervat D., Bonnet D., Vincent V. (2002): Two cases of pulmonary tuberculosis caused by *Mycobacterium* subsp. *canetti*. *Emer Infect Dis* 8: 1350-1352.

29. Ovrutsky A. R., Chan E. D., Kartalija M., Bai X., Jackson M., Gibbs S., Falkinham J. O., Iseman M. D., Reynolds P. R., McDonnell G., Thomas V. (2013): Occurrence of free-living amoebae and nontuberculous mycobacteria in hospital water networks, and preferential growth of *Mycobacterium avium* in *Acanthamoeba lenticulata*. *Appl Environ Microbiol* 79: 3185-3192.
30. Parsons S. D. C., Drewe J. A., Gey van Pittius N. C., Warren R. M., van Helden P. D. (2013): Novel cause of tuberculosis in meerkats, South Africa. *Emerg Infect Dis* 19: 2004-2007.
31. Pattyn S. R. (1994): Leprosy (Hansen's disease). In: Beran, G. W., Steele J. H (Eds.) *Handbook of Zoonoses, Section A: Bacterial, Rickettsial, Chlamydial and Mycotic*, CRC Press, Boca Raton, Florida. 191 - 199.
32. Pfyffer G. E., Auckenthaler R., van Embden J. D. A., van Soolingen D. (1998): *Mycobacterium canetti*, the smooth variant of *M. tuberculosis*, isolated from a Swiss patient exposed in Africa. *Emerg Infect Dis* 4: 631-634.
33. Quinn P. J., Markey B. K., Leonard F. C., Fitzpatrick E.S., S. Fanning, Hartigan P. J. (2011): *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. Blackwell Publishing, Oxford. *Mycobacterium* species, 250-262.
34. Simons S., Van Ingen J., Hsueh P. R., Van Hung N., Dekhuijzen P. N., Boeree M. J., van Soolingen D. (2011): Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, eastern Asia. *Emerg Infect Dis* 17: 343-349.
35. Sinha P., Gupta A., Prakash P., Amupurba S., Tripathi R., Srivastara G. N. (2016): Differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* complex from non-tubercular mycobacteria by nested multiplex PCR targeting IS6110, MTP40 and 32 kD alpha antigen encoding gene fragments. *BMC Infect Dis* 16: 123-132.
36. Smith I. (2003): *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev* 16: 463-496.
37. Tell L. A., Woods L., Cromie R. L. (2001): Mycobacteriosis in birds. *Rev Sci Tech* 20: 180-203.
38. Tortoli E. (2014): Microbiology features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev* 27: 727-752.
39. Van Ingen J., van Soolingen D. (2011): Cervico-facial lymphadenitis caused by nontuberculous mycobacteria; host, environmental or bacterial factors? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75: 722-723.
40. Van Ingen J., Rahim Z., Mulder A., Boeree M. J., Simeone R., Brosch R., van Soolingen D. (2012): Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* complex subspecies. *Emerg Infect Dis* 18: 653-655.

41. Van Ingen J. (2013): Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med* 34: 103-109.
42. Van Soolingen D., Hoogenboezem T., De Haas P. E. W., Hermans P. W. M., Koedam M. A., Teppema K. S., P. J. Brennan, Besra G. S., Portaels F., Top J., Schouls L. M., Van Embden J. D. (1997): A novel pathogenic taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol* 47: 1236-1245.
43. Van der Werf M. J., Ködmön C., Katalinić-Janković V., Kummik T., Soini H., Richter E., Papaventsis D., Tortoli E., Perrin M., van Soolingen D., Žolnir-Dovč M., Ostergaard Thomsen V. (2014): Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. *BMC Infect Dis* 14, 62. Doi. 10.1186/1471-2334-14-62.
44. Walker S. L., Lockwood D. N. J. (2007): Leprosy. *Clin Dermatol* 25: 165-172.
45. Žolnir-Dovč M., Pate M. (2015): Netuberkulozne mikobakterije kao zoonoze - koliko znamo o njima?. Znanstveno- stručni simpozij: "Klasične bakterijske i parazitarne zoonoze- što nas očekuje?". HAZU (Zagreb, 22.10. 2015.). Zbornik radova, str. 12-18.
46. Žmak Lj., Janković M., Obrovac M., Katalinić-Janković V. (2013): Netuberkulozne mikobakterije. *Infektološki glasnik* 33: 95-101.

Rad primljen: 23.04.2018.

Rad prihvaćen: 24.10.2018.