

CASO CLÍNICO

TUBERCULOSIS PULMONAR Y GANGLIONAR POR MYCOBACTERIUM CANETTII: PRIMER CASO REPORTADO EN EL PERÚ.

Pulmonary and Nodal Tuberculosis by *Mycobacterium canettii*.

Luis Eduardo Chaparro Dammert¹, Edgard Coquis Frisancho¹, Abel Salinas Rivas¹, Mayer Falcón Ruiz², Enrique Castañeda Saldaña³, Segundo Cabrera Hipolito⁴, Juan Rodríguez-Tafur Dávila⁵.

RESUMEN

Habitualmente se utiliza el término de *M. tuberculosis* como sinónimo de cualquiera de las micobacterias que forman parte del "Complejo *Mycobacterium tuberculosis*". Sin embargo entre ellas existen características diferenciales importantes en su epidemiología y manejo.

Se describe el caso de una niña de 3 meses de edad, sin antecedente de contacto TB, con compromiso pulmonar, ganglionar mediastinal e inmunológico, cuyas biopsias mostraron un proceso inflamatorio crónico granulomatoso, BK (+) y los cultivos rápidos, en medios líquidos, con estudio genético molecular, permitieron identificar al agente causal: *Mycobacterium canettii*, sensible a tuberculostáticos de 1ra y 2da línea.

Palabras clave: Complejo *Mycobacterium Tuberculosis*, *Mycobacterium canettii*, Tuberculosis.

SUMMARY:

The term *M. tuberculosis* is commonly used as a synonym for any of the mycobacteria that form part of the "*Mycobacterium tuberculosis Complex*". However, there are important differential characteristics in their epidemiology and management.

We describe the case of a 3-month-old girl without precedent of TB contact, with pulmonary, mediastinal and immunological compromise, whose biopsies showed a chronic granulomatous inflammatory process, BK (+) and fast cultures, in liquid media, with molecular genetic study, allowed to identify the causal agent: *Mycobacterium canettii*, sensitive to tuberculostatics of 1st and 2nd line.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día la tuberculosis (TB) humana tiene como agentes etiológicos al llamado *Complejo Mycobacterium Tuberculosis* (CMT) que está compuesto por *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. mungi* y *M. orygis*. Este grupo presenta >95% de homología en su DNA y las enfermedades causadas por cualquiera de estas especies son indistinguibles entre sí¹.

M. canettii fue aislado por primera vez en 1969 por Georges Canetti en un agricultor francés de 20 años, con tuberculosis pulmonar. Desde entonces ha sido aislado en raras ocasiones en pacientes que vivieron o se infectaron presumiblemente, en África²⁻⁴. Sin embargo el reservorio natural, el grupo afecto y el modo de transmisión no se conocen ya que muchos laboratorios clínicos utilizan pruebas que solo lo identifican como CMT. Por lo tanto la distribución geográfica y la prevalencia de *M. canettii* están probablemente subestimadas⁵.

REPORTE DE CASO

Niña de 3 meses (F. nac: 21/04/13) evaluada el 31/07/13 con historia de un mes de congestión nasal, rinorrea clara y tos, sin fiebre, ni compromiso del estado general. Diez días antes de la consulta había recibido Claritromicina, CINA 3% (spray nasal) y Ambroxol, sin mejoría.

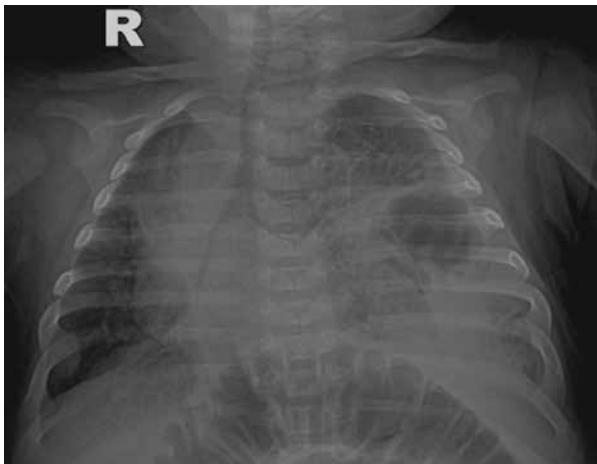
Antecedentes: Al 7mo mes de embarazo la familia alquiló un departamento en San Borja, frente a un parque, que estuvo cerrado por unos 8 meses, donde las palomas anidaban junto a la ventana de la sala, defecaban y dejaban como "piojitos" en los pisos y muebles de la casa. La niña nació por cesárea, con Peso: 3.410 kg y Talla: 51 cm.

¹ Médico Pediatra de la Clínica Internacional ²Neumólogo Pediatra de la Clínica Internacional ³Cirujano de Tórax y Cardiovascular de la Clínica Internacional ⁴Radiólogo de la Clínica Internacional ⁵Inmunólogo Clínico y Alergólogo.

Alimentación: LME. Vacunas: BCG, Hexavalente y Rotavirus (1 dosis). Desarrollo Psicomotor: Normal. Familiares: Padres y hermano (9 años) aparentemente sanos. No contacto TB. No viajes.

Examen físico: T°: 36.8°C, FC: 136x', FR: 58x', Peso: 6.190Kg, Talla: 61cm, PC: 40.3cm, P/T (55th), lucía en regular estado general, hidratada, eutrófica, polipneica, con tiraje subcostal, espiración prolongada, sibilancias espiratorias y murmullo vesicular (MV) que pasaba bien en ambos campos pulmonares. El resto del examen fue descrito como normal.

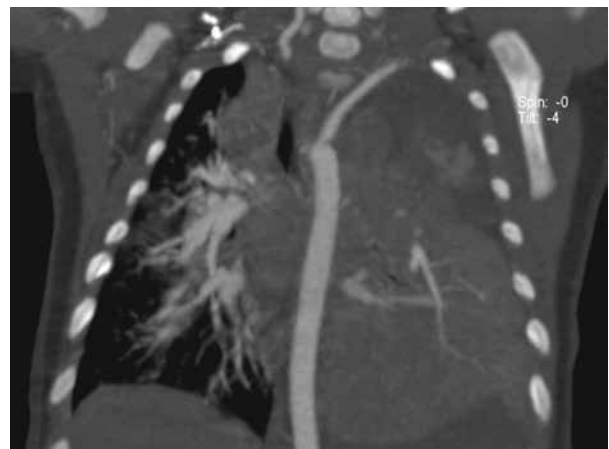
Evolución: Por la persistencia de los síntomas respiratorios y los hallazgos al examen físico se le solicitó Rx de tórax que mostró compromiso pleuroparenquimal en hemitórax izquierdo (**Imagen A**), motivo de hospitalización. Su hemograma tenía 11380 leucocitos (3983 linfocitos). El 01/08/13 se le realizó una Angiografía Torácica (Aorta) por Tomografía Multicorte que mostró en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo: I) una lesión de



A) Proceso consolidativo e imagen radiolúcida lobulada de contornos bien definidos en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo, asociado a lesiones alveolares en el lóbulo superior del pulmón izquierdo y a derrame pleural. Nótese también el desplazamiento de la tráquea hacia la derecha. (Rx ingreso)

contornos imprecisos de aspecto sólido que medía 5.7 cm de diámetro mayor, irrigada por una arteria de pequeño calibre que nacía de una rama del tronco celiaco, II) múltiples imágenes cavidadas de paredes gruesas, la mayor de las cuales medía 2 cm de diámetro mayor, III) atelectasia pasiva del resto del lóbulo inferior y IV) derrame pleural que ocupaba aproximadamente el 20% de dicho hemitórax. Además a ambos lados de la región sub-carinal del mediastino medio se observó un tejido de contornos parcialmente definidos y lobulados, de aspecto sólido, que medía 3 cm de diámetro mayor. Esta lesión rodeaba la aorta, el esófago, parcialmente los cuerpos vertebrales

D4, D5, D6 y a las estructuras del hilio pulmonar izquierdo (**Imagen B**). La angiotomografía de la aorta torácica fue normal. El 13/08/13 se le practicó una toracotomía izquierda, encontrándose una consolidación de todo el lóbulo inferior izquierdo y de la mitad inferior del lóbulo superior izquierdo con cavidad bulosa; ganglios mediastinales de aspecto cerebroide. Se realizó una segmentectomía inferior del lóbulo superior izquierdo más biopsia ganglionar, para estudio, y se dejó un dren torácico. La niña ingresó a UCI pediátrica para ventilación mecánica (VM). Su hemograma tenía 11690 leucocitos (3507 linfocitos). El 15/08/13 se retiró el dren y se recibió el informe anatómopatológico: *proceso inflamatorio crónico granulomatoso con necrosis focal y linfadenitis crónica granulomatosa*. Estuvo 3 días en VM y el 17/08/13 se reportó la presencia de BAAR 2+ (15/08) y BAAR 3+ (16/08) en muestras de aspirado traqueal, indicándosele tratamiento con Isoniacida (INH), Rifampicina (RFP), Pirazinamida (PZA) y Etambutol (ETB), recibiendo solo RFP (jarabe). Su hemograma tenía 9640 leucocitos (1253 linfocitos). El 18/08/13 presentó dificultad respiratoria, polipnea (74x'), quejido, con buen llenado capilar y hallazgos clínico-radiológicos compatibles con neumotórax masivo en el hemitórax izquierdo (HTI), que requirió la colocación de un tubo de drenaje. El 19/08/13 se recibió el resultado de los cultivos de aspirado traqueal, empleando el medio líquido BD BACTEC MGIT 960 (*positivo al 3er día*) y el medio sólido Löwenstein-Jensen (*positivo a los 15 días, colonias rugosas, no pigmentadas*) identificándose *Mycobacterium sp.* Se inició INH+RFP+PZA+ETB, en jarabe, por sonda nasogástrica, con buena tolerancia. El 20/08/13 se confirmó en la histopatología la presencia de BAAR, con tinciones para hongos (PAS, Grocott) negativas.



B) Masa mediastinal posterior que rodea la aorta sugestiva de adenopatías. Se asocia a una lesión bulosa en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo y a procesos consolidativos en ambos pulmones. (TAC Mediastino Coronal del 01/08/13)

El 26/08/13 la niña estaba afebril, estable y en la Citometría de Flujo (CF) se encontró una disminución de los linfocitos T (**Tabla 1**). Al día siguiente amaneció polipneica (70x'), con tiraje intercostal, aleteo nasal, SO₂ 82%-88% a pesar de O₂, MV disminuido en HTI, sibilantes

por vía oral. El 11/09/13 se recibió resultado del cultivo de aspirado traqueal, por identificación molecular (GenoType® MTBDRplus): *Complejo Mycobacterium tuberculosis / Mycobacterium canettii*, manteniéndose la terapéutica. El 12/09/13, empleando el sistema BD BACTEC MGIT 960, se

| Fecha | 26/08/2013 | 28/08/2013 | 11/10/2013 | 17/12/2013 | 15/04/2014 | 22/08/2014 |
|-------------------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|---------------|
| Clínica/Hospital | Internacional | AngloLab | Almenara | Internacional | Internacional | Internacional |
| Linfocitos | 1,780 | 710 | 2,995 | 4,207 | 7,386 | 7,664 |
| CD4+/CD3+ | 565 (↓) | 260 (↓) | 1,483 (N) | 1,044 (↓) | 2,181 (N) | 2,187 (N) |
| CD8+/CD3+ | 71 (↓) | 25 (↓) | 216 (↓) | 195 (↓) | 743 (N) | 807 (N) |
| CD3+ | 640 (↓) | 295 (↓) | | 1,345 (↓) | 3,220 (N) | 3376 (N) |
| CD4/CD8 | 8.01 (↑) | 10.4 (↑) | 6.88 (↑) | 5.34 (N) | 2.94 (N) | 2.71 (N) |
| Linfocitos B | | 248 (↓) | 554 (↓) | | | |
| NK-T | | 2 (0.31%) (↓) | 599 (N) | | | |
| Tratamiento | 7 días | 9 días | 53 días | 4 meses | ~ 8 meses | 1 año |

Tabla 1 Evaluación inmunológica por Citometría de flujo

inspiratorios, espiración prolongada. Su Rx de tórax mostraba infiltrados en 2/3 del pulmón derecho con neumotórax izquierdo no resuelto. La niña fue puesta en VM con lo que mantuvo su SO₂ >94%. Se cambió terapia a Vancomicina + Meropenem + Amikacina + Ampicilina-Sulbactam + Moxifloxacino (MOX) EV e INH + RFP por sonda orogástrica. Además por la posibilidad de ARDS se añadió Dexametasona (DXM) EV. Su hemograma tenía 8900 leucocitos (1780 linfocitos). Se colocó un nuevo dren torácico, con lo que mejoró la expansión pulmonar. El 28/08/13 se confirmó en otro laboratorio linfopenia (710) con disminución de linfocitos T, B y células NK (**Tabla 1**). El hallazgo de una hemoglobina en 7.60 motivó una transfusión de paquete globular. Se añadió, profilaxis contra *Pneumocystis jiroveci* con Cotrimoxazol (COT) 3 días por semana.

Luego de 5 días del cambio de terapia, con una evolución clínica y radiológica favorable, se suspendieron Vancomicina, Ampicilina-Sulbactam, Amikacina y se añadió ETB por sonda. Después de 7 días en VM quedó con O₂ en cánula binasal, retirándose el dren más delgado. El 05/09/13 completó 10 días con DXM e inició COT diario. El 09/09/13 FR 50-60 x', SO₂ 90-95%, con cánula binasal a 1 lt/min, afebril, buena succión, tolerancia oral adecuada. Su Rx de tórax mostraba un pequeño neumotórax izquierdo con persistencia de "bulas". Luego de 14 días se suspendió Meropenem, continuando terapia con INH+RFP+ETB+MOX

confirmó la sensibilidad a drogas de 1ra línea (STM, RFP, INH, PZA, ETB) y de 2da línea (Kanamicina, Amikacina, Capreomicina, Levofloxacina). En una nueva TAC de tórax se observó: I) presencia del timo, II) compromiso alveolar en la región posterior del pulmón derecho, III) disminución del proceso consolidativo que comprometía el lóbulo inferior izquierdo (aprox. 4cm), con incremento en el volumen de las lesiones "bulosas" en la base izquierda y IV) no se visualizó el tejido de aspecto neoformativo en la región subcarinal (**Imagen C**).



C) Múltiples lesiones bulosas confluentes en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo, asociadas a lesiones alveolares difusas en ambos pulmones y a un neumotórax laminar en la cavidad pleural izquierda. (TAC Pulmonar Corte Coronal del 12/09/13)

El 13/09/13 se le administró una dosis de IVIG 0.4 gr/kg y se añadió PZA. El 14/09/13 presentó FR 100 x', FC 178 x', espiración prolongada, politirajes, roncantes, subcrepitantes en ambos campos, por lo que se decidió colocarla en VM. Su hemograma tenía 3560 leucocitos (926 linfocitos), Hb 11. Se inició Cefepima + Vancomicina y Fluconazol profiláctico, continuando con INH+RFP+PZA+ETB+MOX por sonda y COT diario. El 17/09/13 su tolerancia oral aun no era buena, el hemograma mostraba 5710 leucocitos (1998 linfocitos), 1er aspirado traqueal BK negativo, Test Interferón Gamma TBC (Quantiferon Gold) positivo. El 20/09/13 hemodinámicamente estable, polipneica, requiriendo 2 nuevos drenes en el HTI. La Rx control mostró compromiso alveolo intersticial en ambos campos a predominio izquierdo, disminución de las "bulas" del lado izquierdo y mejor neumatización en ambos campos pulmonares. Se colocó sonda nasoyeyunal para su alimentación. El 21/09/13 Se aisló en el Hemocultivo *Staphylococcus Coagulasa* (-) sensible a Vancomicina, 2do aspirado traqueal BK negativo. El 22/09/13 su hemograma tenía 5440 leucocitos (1197 linfocitos), Hb 9.9. Luego de 12 días de VM se le extubó, quedando con cánula binasal y lactancia materna por succión.

El 30/09/13 tras buena evolución, se suspendieron CEFEP+VANCO (16 días) y COT diario (25 días), continuando INH+RFP+PZA+ETB+MOX diario y Fluconazol + COT, profilácticos. Para el 06/10/13 ya se habían retirado los drenes torácicos y suspendido el Fluconazol. El 09/10/13 la TEM pulmonar solo mostraba en el HTI "bulas" en base y engrosamiento pleural residual. El 10/10/13 su Hemograma tenía 11520 leucocitos (2995 linfocitos) y la CF mostraba una disminución de linfocitos CD8+ y B (Tabla 1). Salió de alta el 14/10/13 con RFP + INH + ETB + MOX diario y COT profiláctico. El 28/10/13 acudió a su control y habiendo cumplido 2 meses con tuberculostáticos, se continuó 2da fase con INH + RFP + MOX diario y COT profiláctico. Al cumplir 3 meses de tratamiento, con una excelente respuesta clínica se suspendieron MOX y COT, quedando con INH + RFP diario. El 25/11/13 reinició su esquema vacunal. A los 4 meses de terapia su hemograma tenía 4207 linfocitos y su CF mantenía la disminución de Linfocitos T (Tabla 1). La Rx de Tórax mostraba finos tractos fibrosos en el lóbulo inferior izquierdo con presencia de clips metálicos. El 15/04/14 su hemograma tenía 11540 leucocitos (7386 linfocitos) con CF normal (Tabla 1). El 22/08/14 la niña con 16 meses de edad, crecimiento y desarrollo adecuados, hemograma con 11,270 leucocitos (7,664 linfocitos), VSG 15 mm/h y CF normal (Tabla 1), completó un año de

tratamiento. La Rx de Tórax (24/08/14) mostró discretas lesiones intersticiales lineales en el lóbulo inferior izquierdo con presencia de clips metálicos, similar a la obtenida el 17/12/13 (Imagen D). Recibió 1ra dosis de SRP, Varicela y Hepatitis A.



D) Discretas lesiones intersticiales lineales en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo, asociadas a elementos de densidad metálica en este mismo lóbulo. (Rx control al año de tratamiento, similar a la del 17/12/13)

COMENTARIO

La magnitud del problema mundial de la tuberculosis y su potencial incremento han conducido a la necesidad de mejorar los métodos de diagnóstico como una de las estrategias conducentes al control de la enfermedad. Durante un siglo, el diagnóstico microbiológico de la tuberculosis, se basó en la baciloscopia y en el aislamiento e identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en los cultivos. Actualmente con la incorporación rutinaria de medios de cultivo líquidos y técnicas de genética molecular, en la última década del siglo XX, se ha aumentado claramente la sensibilidad, precisión y rapidez en el diagnóstico, lo cual está permitiendo un mejor conocimiento de la epidemiología de la enfermedad, de los factores de virulencia y de los mecanismos de resistencia lo que dará lugar, a nuevas estrategias de prevención y tratamiento de la enfermedad¹.

La tuberculosis es una enfermedad crónica que puede abarcar toda la vida del individuo. La transmisión de la enfermedad puede ocurrir por vía directa, de un individuo infectado a otro, fundamentalmente por las gotitas de saliva que contengan a este microorganismo, o por vía indirecta, por la inhalación del bacilo que se puede encontrar por meses en los objetos de uso diario, o en el suelo, debido a su gran resistencia. Desde

el momento de la infección hasta que aparece una lesión primaria o una reacción tuberculínica significativa transcurren de 2 a 12 semanas aproximadamente.

Los niños pequeños, particularmente los menores de 1 año, tienen respuestas inmunes innatas y adaptativas muy pobres. Al infectarse la falta de una respuesta inmune apropiada trae como resultado una TB aguda activa. Adicionalmente la alteración de la respuesta inmune puede favorecer la replicación del bacilo, con necrosis y daño al tejido pulmonar. Las micobacterias, dentro de las células fagocíticas, son capaces de evadir la respuesta humoral y mantener viabilidad por largos períodos de tiempo. El control inmunológico de la infección por *M. tuberculosis* está basado en una respuesta de células T tipo 1 (TH1). El gamma interferón (IFN- γ) es clave en el control de la infección. Esta citoquina es producida por los linfocitos T CD4 y CD8 durante la infección tuberculosa y por las células asesinas naturales (NK)⁶. El QuantiFERON®-TB Gold es una prueba que se basa en la detección del IFN- γ liberado por los linfocitos CD4+ después de la estimulación in vitro con antígenos específicos presentes en el CMT, que incluye al *M. canettii*⁷, pero ausentes tanto en la vacuna BCG como en las demás micobacterias, excepto en *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai* y *M. flavescens*. En TB activa la sensibilidad de esta prueba es de 83% (75%-92%) y la especificidad de 91% (78%-100%)⁸.

M. canettii es la especie progenitora de la cual surgió el *M. tuberculosis*. La genotipificación de los *M. canettii* aislados han mostrado que el 70% de ellos pertenecen a un grupo llamado A. Estas cepas pertenecientes al grupo A fueron aisladas desde 1983. Esta observación y la ausencia de transmisión de humano a humano apoyan la existencia de un reservorio ambiental⁹⁻¹¹. Por otra parte se ha demostrado una larga sobrevivencia de las micobacterias del Complejo *M. Tuberculosis* en el suelo, donde permanecen virulentas, fuera de sus huéspedes¹². Así las micobacterias en esputo pueden resistir de 20 a 30 horas de exposición solar y de 6-8 meses al abrigo de la luz solar. Además las micobacterias son altamente resistentes a la desecación (12 años a 37°C en cultivos secos) y *M. canettii* puede sobrevivir hasta los 45°C³.

Por otro lado, el tiempo de generación del *M. canettii* es dos a tres veces más corto que del *M. tuberculosis* en ambos medios, líquidos y sólidos, a 30°C y 37°C [3 días vs 8 días, respectivamente, medido en el sistema BACTEC 460 (similar

al BACTEC MGIT 960)]^{11,13,14}. Este tiempo de generación rápido asociado a crecimiento en tripticasa-soya son dos factores que le pueden permitir a las bacterias sobrevivir en reservorios ambientales⁹.

Las palomas pueden ser la fuente primaria de infección a través de la contaminación fecal del ambiente. Un estudio realizado en Japón en parques y jardines públicos contaminados con heces de palomas reportó un 19% de muestras fecales que contenían *Mycobacterium spp.* identificados como complejo *M. avium-intracellulare*, *M. terrae*, *M. gordonae*, *M. szulgai*, *M. hiberniae*, *M. porcinum* y una cepa no identificada¹⁵.

Si bien es cierto que el primer aislamiento de *M. canettii* fue hecho en Francia, en 1969, de un tipo de colonia lisa, blanca, lustrosa, variante de *M. tuberculosis*, se sabe que esta colonia puede cambiar a un tipo de colonia rugosa, estable, que no es reversible aun después del pasaje en cobayos. Este cambio no ha sido observado en otros miembros del CMT y no altera los patrones bioquímicos, cultivos, ni los patrones de resistencia. Esta estrecha similitud con el *M. tuberculosis* podría estar subestimando la real prevalencia del *M. canettii*^{2,3,16}.

Desde 1997 hasta el 2015 se reportaron 93 aislamientos de *M. canettii*, 82 (88%) de pacientes expuestos en la República de Djibouti, en el cuerno de África y de acuerdo a la información clínica disponible, la enfermedad en 44/85 (52%) fue pulmonar y en 41/85 (48%) extrapulmonar, incluyendo compromiso ganglionar en el 32% de los casos. Todas las linfadenitis fueron diagnosticadas en niños entre 1 y 12 años, así como todos los niños infectados tuvieron compromiso ganglionar^{10,11}. Las manifestaciones clínicas y radiológicas fueron similares a las producidas por otras micobacterias del CMT y a diferencia de *M. tuberculosis*, ninguno de los pacientes reportados tuvo contacto con una persona infectada⁹. Los reservorios de *M. canettii* probablemente no están restringidos a Djibouti y pueden encontrarse en países vecinos y en otras grandes ciudades multiculturales¹⁰.

En cuanto a la sensibilidad a tuberculostáticos *M. canettii* fue reportado como sensible a INH, RFP, PZA, ETB, STM, Flúorquinolonas, Amikacina, Cotrimoxazol, sin embargo en la actualidad se reportan cepas resistentes a PZA, STM y Claritromicina^{9,16,17}. Las sulfas fueron las primeras drogas con efectos antituberculosos. En la literatura se describe entre un 88%-97% de cepas de *M.*

canettii sensibles a Cotrimoxazol, habiendo sido utilizado anecdóticamente como único tratamiento, con remisión del cuadro^{9,18,19}.

Adicionalmente Sulfametoxazol mejora la actividad antimicobacteriana de la RFP, tiene efecto aditivo con ETB y no interactúa con INH²⁰. Los esquemas

terapéuticos utilizados para TB pulmonar por *M. canettii* han incluido INH+RFP+PZA+ETB por 2 meses seguido de INH+RFP por 4 meses y para TBC ganglionar INH+RFP+PZA por 2 meses seguido de RFP+INH por 2 meses, con respuesta favorable^{4,5,9,10}.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dorransoro I, Torroba L. Microbiología de la Tuberculosis. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30(Supl.2):67-84.
- Van Soolingen D, Hoogenboezem T, De Haas PEW, Hermans PWM, Koedam MA, Teppema KS et al. A Novel Pathogenic Taxon of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex, *Canetti*: Characterization of an Exceptional Isolate from Africa. *Int J Syst Bacteriol* 1997; 47(4):1236-1245.
- Aboubaker Osman D, Gamotel E, Drancourt M. Dry-heat inactivation of "*Mycobacterium canettii*". *BMC Res Notes* 2017;10:201
- Miltgen J, Morillon M, Koeck JL, Varnerot A, Briant JF, Nguyen G et al. Two Cases of Pulmonary Tuberculosis Caused by *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *canetti*. *Emerg Infect Dis* 2002;8(11):1350-1352.
- Pfyffer GE, Auckenthaler R, Van Embden JDA, Van Soolingen D. *Mycobacterium canettii*, the Smooth Variant of *M. tuberculosis*, Isolated from a Swiss Patient Exposed in Africa. *Emerg Infect Dis* 1998;4:631-634.
- Ma Cecilia Eugenia García-Sancho Figueroa. Respuesta inmune a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Una revisión de la literatura. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2001;14(2):114-128
- Schooley A, Kissner D, Vanneste J, Church S, Seymour H, Soehnen M. *M. canettii* case in Southeastern Michigan. https://www.aphl.org/.../8_Schooley_APHL_poster_2017.pdf
- Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O et al. Gamma Interferon Release Assays for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):3-20.
- Koeck JL, Fabre M, Simon F, Daffé M, Garnotel É, Matan AB et al. Clinical characteristics of the smooth tubercle bacilli '*Mycobacterium canettii*' infection suggest the existence of an environmental reservoir. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1013-1019.
- Blouin Y, Cazajous G, Dehan C, Soler C, Vong R, Hassan MO et al. Progenitor "*Mycobacterium canettii*" Clone Responsible for Lymph Node Tuberculosis Epidemic, Djibouti. *Emerg Infect Dis* 2014;20(1):21-28.
- Aboubaker Osman D, Bouzid F, Canaan S, Drancourt M. Smooth Tubercle Bacilli: Neglected Opportunistic Tropical Pathogens. *Front Pub Health* 2016;3:283
- Ghodbane R, Medie FM, Lepidi H, Nappez C, Drancourt M. Long-term survival of tuberculosis complex mycobacteria in soil. *Microbiology* 2014;160:496-501.
- Tsi-Shu Huang, Chii-Shiang Chen, Susan Shin-Jung Lee, Wen-Kuei Huang, Yung-Ching Liu. Comparison of the BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460TB Systems for Detection of *Mycobacteria* in Clinical Specimens. *An Clin Lab Sci* 2001;31(3):279-283
- Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni S, Mengoli C. Meta-Analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without Solid Media, for Detection of *Mycobacteria*. *J Clin Microb* 2004;42(5):2321-2325.
- Tanaka C, Miyazawa T, Watarai M, Ishiguro N. Bacteriological Survey of Feces from Feral Pigeons in Japan. *J Vet Med Sci* 2005;67(9):951-953
- Seng Goh K, Legrand E, Sola C, Rastogi N. Rapid Differentiation of "*Mycobacterium canettii*" from Other *Mycobacterium tuberculosis* Complex Organisms by PCR-Restriction Analysis of the *hsp65* Gene. *J Clin Microbiol* 2001;39(10):3705-3708
- Feuerriegel S, Köser CU, Richter E, Niemann S. *Mycobacterium canettii* is intrinsically resistant to both pyrazinamide and pyrazinoic acid. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1439-1450
- Forgacs P, Wengenack NL, Hall L, Zimmerman SK, Silverman ML, Roberts GD. Tuberculosis and Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Antimicrob Agents and Chemother* 2009;53(11):4789-4793.
- Muhammed Ameen S, Drancourt M. *In Vitro* Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to Trimethoprim and Sulfonamides in France. *Antimicrob Agents and Chemother* 2013;57(12): 6370-6371.
- Macingwana L, Baker B, Ngwane AH, Harper C, Cotton MF, Hesseling A et al. Sulfamethoxazole enhances the antimycobacterial activity of rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2908-2911.