

**Nadia Hidri¹, Claudio Farina^{2§}, Bogumiła Szponar³, Mariola Paściak³,
Anna Grzegorzewicz², Halina Mordarska³, Andrzej Gamian^{3§}, Patrick Boiron^{1§}**

Z Zakładu Immunologii Chorób Zakaźnych, Inst. Immunologii i Terapii Dośw., Wrocław
Kierownik: doc. dr hab. med. Andrzej Gamian

NOCARDIA I NOKARDIOZY

NOCARDIA AND HUMAN NOCARDIOSIS

Summary: *Nocardia* spp. are pathogens commonly found in soil worldwide, and they cause mostly opportunistic infections in humans and animals, complicating both immunodepressive states and primary diseases. Nocardiosis is difficult to proper microbiological and clinical diagnosis because of its non-specific symptoms, which manifest as the cutaneous and sub-cutaneous infections, lung symptoms and the dissemination through the bloodstream to other organs. General characteristics of *Nocardia*, human nocardiosis as well as the microbiological diagnostics routine and treatment are discussed.

Key words: nocardia, nocardial infection, actinobacteria, actinomycosis

PNEUMONOL. ALERGOL. POL., 2001, 69, 11-12, 677-686

Wstęp Bakterie z rodzaju *Nocardia* są powszechnie występującymi bakteriami glebowymi. Biorą udział w procesie biodegradacji i użyzniania, izolowane były z roślin i gleb większości regionów świata, rejestruje się także ich obecność w powietrzu, wodzie bieżącej i kurzu. Obserwuje się zróżnicowane rozmieszczenie geograficzne poszczególnych gatunków: *N. brasiliensis* dominuje na obszarach tropikalnych i subtropikalnych, natomiast *N. asteroides*, *N. farcinica* i *N. nova* w strefie klimatu umiarkowanego. Nokardie były izolowane ze skóry, jamy nosowo-gardłowej i przewodu pokarmowego ludzi i zwierząt.

Historia

W 1888 r. Nocard jako pierwszy doniósł o nowym drobnoustroju (nazywanym wówczas *Streptothrix farcinica*), izolowanym z węzłów chłonnych bydła chorego na nosaciznę. W 1890 r. Eppinger opisał u pracownika huty szkła chorobę płuc, skomplikowaną dodatkowo przez przerzuty do mózgu, której czynnikiem etiologicznym był *Cladotrix asteroides*, nazwany później *Nocardia asteroides*. Pierwszy pomyślnie wyleczony przypadek nokardiozy ludzkiej opisano w 1940 r.

Taksonomia

Taksonomiczna pozycja rodzaju *Nocardia* ulegała wielokrotnym zmianom. Reklasyfikowali go Gordon (1968), B. i M. Lechevalier (1967), Tsukamura (1969), Mordarska i Mordarski (1969-1971), Bradley i Band (1974) oraz Goodfellow i Anderson (1977) [8]. W piątym wydaniu Bergey's Manual of Systematic

Bacteriology (1986), Lechevalier stosuje pojęcie "nocardioforms" (pol.: nokardioformy lub organizmy nokardiopodobne) dla określenia licznych rodzajów promieniowców tlenowych, w tym rodzaju *Nocardia* [13]. System klasyfikacyjny Stackebrandta [25] wprowadził nową klasę *Actinobacteria*, obejmującą pięć podklas. Do jednej z nich zaliczono rodzaj *Nocardia*:

klasa *Actinobacteria* (classis nov.)

podklasa *Actinobacteridae*

rząd *Actinomycetales*

podrząd *Corynebacterineae*

rodziny:

Corynebacteriaceae

Dietziaceae

Gordoniaceae

Mycobacteriaceae

Nocardiaceae

Tsukamurellaceae

rodzaje:

Corynebacterium, *Turicella*

Dietzia

Gordonia

Mycobacterium

Nocardia, *Rhodococcus*

Tsukamurella

Według najnowszych klasyfikacji, wyróżnia się co najmniej trzynaście gatunków reprezentujących ten rodzaj, ale znaczenie kliniczne przypisywane jest przede wszystkim *N. asteroides*, *N. farcinica*, *N. nova* (znanych jako "kompleks *N. asteroides*"), odpowiedzialnym za 80-90% wszystkich przypadków nokardiozy. W pozostałych infekcjach czynnikiem etiologicznym są głównie *N. otitidiscaviarum* i *N. brasiliensis*.

Ogólna charakterystyka bakterii

Przedstawiciele rodzaju *Nocardia* to bakterie Gram-dodatnie (niekiedy gramozmienne), ściśle tlenowe, mezofilne, chemoorganotroficzne, słabo kwasooporne. Wykazują zdolność do tworzenia dichotomicznych rozgałęzień i "grzybni" podstawowej, niekiedy powietrznej, z tendencją do fragmentacji do form pałeczkowatych i uwalniania form sporujących. Kolonie mogą być kremowe, pomarańczowe, czerwone, brązowe lub białe, miękkie bądź kruche, gładkie lub ziarniste, często nieregularne. Optimum temperatury wzrostu wynosi 30-37°C. Bakterie te są odporne na lizozym; wykorzystują rozmaite źródła węgla rozkładając cukry, kwasy tłuszczowe, węglowodory i steroidy [9].

Reprezentują IV typ ściany komórkowej (wg Lechevalier i Lechevalier), z kwasem mezodiaminopimelinowym (*mezo*-DAP) i profilem cukrowym typu A, z arabinozą i galaktozą, pochodzącymi z arabinogalaktanu. Kwasy mikołowe, obecne w zewnętrznej części ściany komórkowej, mają budowę α -rozgałęzionych, β -hydroksylowanych kwasów tłuszczowych o łańcuchach nierozgałęzionych (zawierają 1-3 wiązań podwójnych), o długości do 46-60 atomów węgla. Nokardie reprezentują typ fosfolipidowy II, w ścianie komórkowej są również menachinony typu MK8 ($H_4\omega$ -*cycl*). Do taksonomicznych kryteriów dla nokardii włączono cechy chemowrażliwości, mające też znaczenie kliniczne.

Epidemiologia

Nie ma dokładnych danych co do częstości występowania nokardiozy. Przypadki zakażenia ludzi opisywane są sporadycznie w literaturze medycznej, a ich udokumentowanie jest słabe z powodu trudności w identyfikacji tych dobnoustrojów. Jednak w ostatnich latach daje się zauważyć wzrost liczby doniesień klinicznych. Ocenia się, że co roku we Francji zdarza się 150 do 250 nowych przypadków nokardiozy a we Włoszech od 90 do 140 zachorowań [1,6]. W Polsce opublikowano dotychczas zaledwie 2 w pełni udokumentowane przypadki: nokardiozę, okolicy szyjno-twarzowej z ropniami w mózgu [18] i pseudonokardiozę płuc [19], wywołaną przez *Nocardiosis dassonvillei*.

Zakażenie *Nocardia* jest zewnątrzpochodne. Wrotami zakażenia najczęściej są drogi oddechowe (postać płucna), rzadziej następuje ono przez uszkodzoną skórę. Nie została udowodniona możliwość zakażeń odzwierzęcych; znany jest natomiast przypadek przeniesienia zakażenia drogą człowiek-człowiek, potwierdzony przez objawy u pacjenta przygotowywanego do przeszczepu nerki.

W organizmie człowieka *Nocardia* nie występuje jako saprofity i wykrycie ich obecności w materiale klinicznym powinno sugerować podejrzenie nokardiozy i spowodować diagnostykę w tym kierunku [9].

Zapadają na nią osoby w różnym wieku, ale ponad połowa chorych ma 45 do 60 lat, w większości (2-3 razy częściej) są to mężczyźni.

Nokardioza rozwija się najczęściej u osób z osłabioną odpornością, w przebiegu przewlekłych wyniszczających chorób [20], takich jak gruźlica, mikobakteriozy, grzybice, pneumocystodoza [10, 17, 21], a także w przebiegu chorób nowotworowych i u chorych poddawanych długotrwałej korytkoterapii. Na bardzo wysokie ryzyko zakażenia narażeni są chorzy poddani terapii immunosupresyjnej [5,22], zakażeni wirusem HIV [7,27] a także narkomani. Należy jednak pamiętać, że nokardioza może także wystąpić u ludzi zdrowych.

Najczęściej izolowanym czynnikiem etiologicznym nokardiozy jest *N. asteroides*, chociaż notuje się także *N. farcinica*, *N. nova* oraz *N. otitidiscaviarum* i *N. brasiliensis*.

Patologia

Nocardia wywołuje intensywne nacieki zapalne głównie z neutrofilów, z rozległą martwicą, a następnie ropnie w zakażonych tkankach. Bakterie rozmnażają się wewnątrzkomórkowo, w następstwie charakterystycznego dla nich procesu fragmentacji. Najczęściej atakowanym przez nokardie organem są płuca (60-80%) [7].

W 45% przypadków nokardiozy pierwotnie zlokalizowanej w płucach dochodzi do rozsiewu krwiopochodnego do OUN (50%), nerek, nadnerczy, śledziony, wątroby (po 3%), do skóry (10%), tkanek miękkich [27]. Istnieje duża skłonność do powstawania przetok.

Obraz kliniczny

Choroba przebiega z objawami ogólnymi: podwyższoną ciepłotą ciała, dreszczami, potami, osłabieniem, brakiem apetytu. Zwykle towarzyszą im objawy ze strony układu oddechowego: kaszel z wykrztuszaniem ropnej płwociny, czasem podbarwionej krwią. Mogą występować ropnie w ścianie klatki piersiowej

i przetoki skórne. Rozwój infekcji może trwać bardzo długo, z możliwym zatrzymaniem procesu chorobowego bądź nagłym pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Pełnoobjawowa nokardioza płucna wymaga różnicowania z gruźlicą i promieniłą.

Obraz radiologiczny nokardiozy płuc nie jest charakterystyczny. W płucach wykrywa się zagęszczenia miąższowe odpowiadające naciekom zapalnym, guzki, zmiany guzowate z rozpadem odpowiadające ropniom. Mogą być obecne jamy, zmiany rozsiane, nacieki łączące się z wnękami oraz zmiany opłucnowe.

Nokardioza może też obejmować oskrzela, śródpiersie i wsierdzie.

Infekcje skórne spowodowane bakteriami z rodzaju *Nocardia* obejmują dwie podstawowe formy kliniczne:

- a. Pierwotna nokardioza skórna występuje u osób ze sprawnym systemem odpornościowym. Rozwija się na ogół na nie osłoniętych odzieżą kończynach w następstwie przypadkowego zranienia, zadrapania, użądlenia. Może przybierać postać ropnego zapalenia skóry, zapalenia tkanki łącznej, ropni podskórnych lub schorzeń pseudogrzybiczych (np. sporotrichopodobnych) i aktynomycetoma (stopa madurska). Jednym z etiologicznych czynników aktynomycetoma jest występująca zwłaszcza w krajach tropikalnych *N. brasiliensis*. Aktynomycetomy są infekcjami rzekomogrzybiczymi i w przypadku nokardialnego czynnika etiologicznego mogą być traktowane jako nokardiomikozy (*nocardiomycosis*) [23]. Infekcje tego typu nie przekształcają się w nokardiozę rozsianą, mają jednak charakter przewlekły i utrzymują się od 3 do 5 lat.
- b. Wtórna nokardioza skórna pojawia się w wyniku rozsiania bakterii poprzez krwioobieg z ogniska w płucach. Charakteryzuje się obecnością ropni skórnych i podskórnych przekształcających się w przetoki.

Rozpoznanie

Objawy kliniczne nokardiozy nie ułatwiają diagnozowania tej choroby. Objawy przypominają mogą nowotwory lub różne infekcje: przewlekły przebieg może sugerować grzybicę, gruźlicę lub choroby pasożytnicze. Obraz radiologiczny jest często nieswoisty, radiogram i scyntygrafia kości wykazują ubytki w kręgosłupie; tomografia komputerowa (CT) wykazuje ropnie wewnątrzmożgowe i ropnie umiejscowione w obrębie jamy brzusznej (pęcherz, wątroba, nerki) nie precyzując etiologii.

Jedynym formalnie akceptowanym potwierdzeniem nokardiozy jest udowodnienie obecności drobnoustroju w materiale klinicznym pobieranym kilkakrotnie od pacjenta; jednorazowe badanie może dać wynik fałszywie negatywny z powodu małej liczby bakterii w materiale.

1. Pobieranie próbek klinicznych

W przypadku lokalizacji płucnej, materiał otrzymany za pomocą technik inwazyjnych (popłuczyny oskrzelowe, biopsja płuc, torakotomia) wymaga dodatkowej obróbki. Obecność nokardii w płucinie nie zawsze dowodzi nokardiozy, a jedynie świadczy o kolonizacji organizmu przez drobnoustroj. W przypadku zmian mózgowych badanie płynu mózgowo-rdzeniowego zazwyczaj nie wykazuje obecności nokardii do chwili pęknięcia ropnia.

Standardową techniką jest punkcja (guided stereotactic puncture). Badanie to zapobiega ryzykownej interwencji chirurgicznej. Próbkę ropy należy pobrać chirurgicznie poprzez dren zanim nastąpi pęknięcie w miejscu infekcji, gdyż spontaniczne pęknięcie ropnia może spowodować zanieczyszczenie materiału przez bakterie komensalne, które mylnie mogą być potem uznane za źródło infekcji. Krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, wysięki opłucnowe, tkanka kostna mogą być pobierane za pomocą biopsji lub punkcji. Jedynie sok żołądkowy nie może być brany pod uwagę w badaniach, ze względu na obecność nokardii w pożywieniu [4].

2. Badanie bezpośrednie

Pierwszy etap diagnozowania nokardiozy wymaga bezpośredniego badania materiału w preparatach mikroskopowych. Obserwuje się wówczas obecność Gram-dodatnich, rozgałęzionych, filamentów bakteryjnych o średnicy 1 mm, ze zdolnością do fragmentacji; wolne formy nie agregują, układają się w łańcuchy, podobnie do paciorków. W klasycznym bawieniu Ziehl-Neelsena nie są kwasooporne, ale w barwieniu metodą Kinyouna lub zmodyfikowaną metodą Ziehl-Neelsena (z zastosowaniem odbarwiania 1-2% kwasem siarkowym przez 1 min) można niekiedy obserwować cechy słabej kwasooporności. Ta częściowa oporność w środowisku kwaśnego alkoholu pozwala na odróżnienie przedstawicieli *Nocardia* od innych promieniowców tlenowych (np. *Streptomyces* lub *Actinomadura*) albo beztlenowych (*Actinomyces*). Zdarza się, że po negatywnym wyniku w badaniu bezpośrednim, otrzymamy pozytywny wynik z hodowli, o ile inkubacja trwa dostatecznie długo (2-3 tygodnie).

3. Hodowla

Wyhodowanie nokardii z materiału klinicznego jest bezwzględnie konieczne: jest to podstawowym warunkiem mikrobiologicznej identyfikacji czynnika etiologicznego nokardiozy.

Do hodowli używa się powszechnie stosowanych podłoży agarowych, wzbogaconych wyciągiem drożdżowym i krwią baranią (5%), oraz agar Sabourauda, Bennetta, agar czekoladowy, Löwensteina-Jensena oraz BCYE, który wykorzystuje się także do hodowli bakterii z rodzaju *Legionella*. Podłoża hodowlane nie mogą zawierać antybiotyków o szerokim spektrum działania. Nie należy stosować dekontaminacji alkalicznej (N-acetylo-L-cysteina, NaOH) używanej do izolacji prątków. Hodowle muszą być inkubowane w temperaturze 32-35°C w warunkach tlenowych lub w obecności 5-10% CO₂. Kolonie są widoczne dopiero po 2-5 dniach, ale niezbędne jest przedłużenie inkubacji (2-3 tygodnie) ze względu na powolny wzrost tych mikroorganizmów.

4. Identyfikacja

Morfologia hodowli *Nocardia* zależy w dużym stopniu od szczepu i od gatunku (a także od wieku hodowli i stosowanego podłoża). Kolonie często wrastają w agar, mają zwartą, lecz kruchą konsystencję, z gładką lub przypominającą korę mózgową powierzchnią. Barwa kolonii może zmieniać się od żółtego przez pomarańczowy do czerwonego; czasem jest maskowana przez białą lub białawą „grzybnię” powietrzną. Obecność „grzybni” powietrznej pozwala na odróżnienie organizmów z rodzaju

Nocardia od przedstawicieli *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinomadura*, *Tsukamurella* czy *Corynebacterium* spp. Starsze hodowle mają typowy zapach piżma lub ziemi.

Identyfikacja tych bakterii za pomocą właściwości fizjologiczno-biochemicznych opiera się na określeniu obecności katalazy, reduktazy azotanowej i β -galaktozydazy. Wytwarzanie ureazy należy sprawdzić na podłożu Christensena (z mocznikiem) i inkubacji w temp. 25°C przez 3 tygodnie. Dodatkowe testy to badanie wytwarzania kwasu z mannitolu i sorbitolu po 4-tygodniowej inkubacji w 35°C. *Nocardia* spp. może rosnąć w obecności lizozymu, co pozwala na odróżnienie od *Rhodococcus*, *Actinomadura* i *Streptomyces* (metoda: do 2 ml pożywki o pH 6,8 dodać 50 ml roztworu zawierającego 20 mg lizozymu w 1 ml sterylnej wody destylowanej i 1 ml etanolu) [4].

Należy więc zauważyć, że wyhodowanie z materiału klinicznego Gram-dodatnich bakterii filamentujących, częściowo kwasoopornych, rosnących w warunkach tlenowych, z wytworzeniem białej "grzybni" powietrznej, opornych na lizozym – wskazuje na rodzaj *Nocardia*.

5. Testy potwierdzające

Identyfikacja rodzaju *Nocardia* opiera się na klasycznym schemacie proponowanym przez Lechevaliera, dotyczącym badania aminokwasów ściany komórkowej (kwas mezo- lub L-2,6-diaminopimelinowy), cukrów ściany komórkowej (galaktoza i arabinoza), a także kwasów mikolowych, lipidów polarnych i chinonów. Większość z tych markerów chemiotaksonomicznych wykryć można za pomocą chromatografii cienkowarstwowej [2].

Identyfikację gatunku uzupełnia badanie zdolności rozkładu kazeiny, ksantyny, hipoksantyny, tyrozyny, adeniny, mocznika i eskuliny, zgodnie z protokołem opracowanym przez Goodfellowa i wsp. [9,14].

Dostępne są także techniki biologii molekularnej, takie jak PCR, PCR-RFLP [12] zgodnie z diagramem Steingrube i wsp. [26].

Leczenie

Oznaczenie wrażliwości na antybiotyki ułatwia rozpoznanie gatunku oraz opamiętanie zakażenia. Testy krążkowe muszą być wykonane na podłożu Mueller-Hintona, zgodnie z techniką Kirby i Bauera. Metoda ta jest wykorzystywana najczęściej, nawet jeśli jest trudna do przeprowadzenia z powodu obecności agregatów bakterii i powolnego wzrostu. W celu otrzymania homogennej zawiesiny, nokardie należy wytrząsać ze sterylnymi kulkami szklanymi o średnicy 5 mm. Wyniki testu wrażliwości potwierdzić należy przy użyciu techniki rozcieńczeń, w przeciwnym razie wyniki mogą być niewiarygodne. Wartość antybiogramów nokardii jest względna również dlatego, że konieczność kilkudobowej inkubacji hodowli (w temp. 37°C) osłabia aktywność większości antybiotyków poprzedzając fazę logarytmicznego wzrostu promieniowców.

Większość przedstawicieli *Nocardia* jest wrażliwa na sulfonamidy oraz oporna na wankomycynę, chloramfenikol, erytromycynę i klindamycynę, a także na penicylinę z powodu wytwarzania β -laktamazy, którą można zahamować kwasem klawulanowym [11]. *Nocardia farcinica* jest oporna na cefalosporyny

i tobramycynę; *N. nova* wrażliwa na amoksycylinę i oporna na amoksylinę/kwas klawulanowy; *N. otitidiscaviarum* jest oporna na chinolony i często wrażliwa na imipenem. Szczepy *N. asteroides* są zazwyczaj wrażliwe na amikacynę, minocyclinę, ciprofloksacynę, cefotaksym, cefotriakson i imipenem. Nawet jeśli szczep *Nocardia* spp. jest oporny *in vitro* na sulfonamidy, w większości przypadków możliwy jest sukces kliniczny [24]. Powiązanie pomiędzy sulfometoksazolem i trimetoprimem jest szeroko wykorzystywane, nawet jeśli synergia nie jest pewna.

Lekiem z wyboru na nokardiozę jest amikacyna podana z imipenemem, lub z kwasem klawulanowym; dla zakażeń wywoływanych przez *N. otitidiscaviarum* - amikacyna i minocyclina. Sulfonamidy (z dodatkiem lub bez trimetoprimu) nie są wskazane jako leki pierwszego wyboru.

Stosowane jest też chirurgiczne wycięcie części zakażonego narządu, a następnie odpowiednia antybiotykoterapia.

Leczenie należy prowadzić przez 6-12 miesięcy, w zależności od lokalizacji zakażenia i stanu immunologicznego pacjenta.

Podsumowanie

Wszystkie przypadki nokardiozy są trudne do diagnozowania: nokardioza uogólniona nie jest objęta kliniczną diagnostyką różnicową, ponieważ uważa się ją za schorzenie niezwykle rzadkie.

U chorych z objawami płucnymi, szczególnie jeśli wiążą się one ze zmianami skórnymi, obecnością ropni w mózgu czy jamie brzusznej, utrzymującymi się mimo terapii antybiotykowej o szerokim spektrum działania, konieczne jest rozszerzenie diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku nokardiozy. Infekcje płucne muszą być prawidłowo interpretowane, zwłaszcza u chorych na AIDS, gdyż nokardioza jest trudna do odróżnienia od zakażeń spowodowanych *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium* spp., *Legionella* spp. czy wirusem cytomegalii. Niekiedy infekcja płucna wymaga badania bioptycznego lub przedłużonej inkubacji materiału pobranego od pacjenta.

Ścisła współpraca między lekarzami i mikrobiologami klinicznymi umożliwi wczesną diagnozę i wybór właściwej i skutecznej terapii zwłaszcza, że poszczególne nokardie różnią się wrażliwością na antybiotyki.

Piśmiennictwo:

1. Boiron P., Provost F., Chevrier G., Dupont B.: Review of nocardial infections in France 1987 to 1990. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1992, 11, 709-714.
2. Boiron P., Provost F., Dupont B.: Laboratory methods for the diagnosis of nocardiosis. Commission des Laboratoires de Référence et d'Expertise de l'Institut Pasteur, Pasteur Institute, Paris, 1993.
3. Boiron P.: Nocardia et nocardiose: actualité épidémiologique, diagnostiques et thérapeutiques. *La Lettre de l'Infectiologue*, 1995, 10, 328-334.
4. Collins CH., Yates MD., Uttley HC.: Pre-
sumptive identification of nocardiosis in a clinical laboratory. *J. Appl. Bacteriol.* 1988, 65, 55-59.
5. Curry WA.: Human nocardiosis. A clinical review with selected case reports. *Arch. Intern. Med.* 1980, 40, 818-826.
6. Farina C., Boiron P., Goglio A., Provost F.: Northern Italy Collaborative Group on Nocardiosis. Human nocardiosis in Northern Italy 1982 to 1992. *Scand. J. Infect. Dis.* 1995, 27, 23-27.
7. Filice GA.: Nocardiosis. [w:] *Fungal diseases of the lung*. Red. Sarosi G.A., Davies S.F. Raven Press, 1993, 191-204.

8. Goodfellow M., Anderson G.: The actinomycete genus *Rhodococcus*: a home for the 'rhodochrous' complex. *J. Gen. Microbiol.* 1977, 100, 99-122.
9. Goodfellow M.: The family *Nocardiaceae*. [w:] *The Prokaryotes* t. II. red. Balows A., Trüper HG., Dworkin M., Harder W., Schleifer KH. Springer-Verlag. 1992, 1188-1213.
10. Holt RIG., Kwan JTC., Sefton AM., Cunningham J.: Successful treatment of concomitant pulmonary nocardiosis and aspergillo-
sis in an immunocompromised renal patient. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1993, 12, 110-112.
11. Kitzis MD., Gutmann L., Acar JF.: In-vivo susceptibility of 21 β -lactam antibiotics, in combination with three β -lactamase inhibitors, and its relationship to the β -lactamase content. *Antimicrobial Chemother.* 1985, 15, 23-30.
12. Laurent FJ., Provost F., Boiron P.: Rapid identification of clinically relevant *Nocardia* species to genus level by 16S rRNA gene PCR. *J. Clin. Microbiol.* 1999, 37, 99-102.
13. Lechevalier HA.: Nocardioforms. [w:] *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. red. Sneath PHA., Mair NS., Sharpe ME., Holt JG. Williams and Wilkins, Baltimore, 1986, 1458-1506.
14. Lechevalier MP.: The taxonomy of the genus *Nocardia*: some light at the end of the tunnel? [w:] *The biology of the nocardiae*. red. Goodfellow M., Brownell GH., Serrano JA. Academic Press, London, 1976, 1-38.
15. Lerner PI.: Nocardiosis. *Clin. Infect. Dis.* 1996, 22, 891-905.
16. McNeil MM., Brown JM.: The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clin. Microbiol. Rev.* 1994, 7, 357-417.
17. Monteforte JS., Wood CA.: Pneumonia caused by *Nocardia nova* and *Aspergillus fumigatus* after cardiac transplantation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1993, 12, 112-114.
18. Mordarska H., Bieluńska S., Błach B.: Rozpoznanie nocardiozy ludzkiej za pomocą współczesnych metod diagnostycznych. *Med. Dośw. Mikrobiol.* 1980, 32, 93-101.
19. Mordarska H., Zakrzewska-Czerwińska J., Paściak M. i wsp.: Rare, suppurative pulmonary infection caused by *Nocardiosis dasonvillei* recognized by glycolipid markers. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1998, 21, 47-55.
20. Mordarska H.: Promieniowce tlenowe oraz ich znaczenie w patologii ludzkiej i zwierzęcej. I. Aktynomicetozy egzogenne - charakterystyka, etiologia, epidemiologia i patogenesa. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1992, 46, 257-274.
21. Perschak H., Gubler J., Speich R., Russi E.: Pulmonary nocardiosis concurrent with *Pneumocystis carinii* pneumonia in two patients undergoing immunosuppressive therapy. *J. Infect.* 1991, 23, 183-185.
22. Presant CA., Wiernik PH., Serpick AA.: Factors affecting survival in nocardiosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1973, 108, 1444-1448.
23. Slack JM., Gerencser MA.: *Actinomyces*, filamentous bacteria: biology and pathogenicity. Burgess Publishing Company, 1975, 11-118.
24. Smego RA. Jr., Moeller MB., Gallis HA.: Trimethoprim-sulphamethoxazole therapy for *Nocardia* infections. *Arch. Intern. Med.* 1983, 143, 711-718.
25. Stackebrandt E., Rainey FA., Ward-Rainey NL.: Proposal for a new hierarchic classification system, *Actinobacteria* classis nov. *Int J. Syst. Bacteriol* 1997, 47, 479-491.
26. Steingrube VA., Wilson RW., Brown BA. i wsp.: Rapid identification of clinically significant species and taxa of aerobic actinomycetes, including *Actinomadura*, *Gordona*, *Rhodococcus*, *Streptomyces* and *Tsukamurella* isolates, by DNA amplification and restriction endonuclease analysis. *J. Clin. Microbiol.* 1997, 35, 817-822.
27. Wilson JP., Turner FIR., Kirchner KA., Chapman SW.: Nocardial infections in renal transplant recipients. *Medicine.* 1989, 68, 38-57

Wpłynęła: 23.04.2001 r.

Adres: ¹ Université Claude Bernard Lyon 1, Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Mycologie Fondamentale et Appliquée aux Biotechnologies Industrielles, 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, Francja

² U.O. Microbiologia e Virologia, A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo, largo Barozzi 1, 24128 Bergamo, Włochy

³ Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN, 53-114 Wrocław, ul. Weigla 12

[§] Europejska Konfederacja Mikologii Klinicznej (ECMM), Koordynator europejski (P. Boiron), włoski (C. Farina) grupy d/s infekcji promieniowcami tlenowymi i nocardiami

Epidemiologia nokardioz i innych aktywnicetoz wywołanych przez promieniowce tlenowe (z wyjątkiem Mycobacterium) i beztlenowe

ANKIETA

Szanowni Państwo!

Epidemiologia nokardioz i promienic oraz zakażeń nokardiozo- i promieniczopodobnych a także alergii nie jest znana. Schorzenia te, uważane do niedawna za rzadkie, stanowią obecnie coraz większy problem medyczny. Dotyczy to zwłaszcza dysfunkcji układu odpornościowego i terapii supresyjnej przy transplantacjach narządów. Postęp we współczesnej klasyfikacji i identyfikacji promieniowców sprawił, że wiele gatunków np. z rodzaju *Nocardia* przeklasyfikowano oraz opisano nowe taksony. Rodzaje takie jak *Actinomadura*, *Gordona*, *Nocardiosis*, *Rhodococcus*, *Rothia*, *Saccharopolyspora*, *Tsukamurella*, to ciągle mało znane, aczkolwiek ważne patogeny ludzi i zwierząt, bądź alergeny zewnątrzpochoźnego zapalenia pęcherzyków płucnych. Trudności diagnostyczne powodują prawdopodobnie zaniżenie częstości ich rzeczywistego występowania. W celu poznania epidemiologii i patogenyzy tych schorzeń wymagana jest współpraca laboratoriów różnych krajów. W związku z tym Europejska Konfederacja Mikologii Medycznej (ECMM) podjęła szerokie badania nad epidemiologią nokardioz i chorób wywołanych przez inne promieniowce w Europie. Uprzejmie prosimy ośrodki kliniczne, oddziały szpitalne, laboratoria i zakłady mikrobiologiczne o zgłoszenie rozpoznanych i nie rozpoznanych zachorowań z podejrzeniem aktywnicetoz lub nawrotów tych zakażeń, tym samym włączenie się do tego programu. Służymy doświadczeniem i informacją o wyizolowanych szczepach oraz wszechstronną konsultacją o promieniowcach, ich identyfikacji, biologii i roli w szerzących się zakażeniach oportunistycznych.

Proszę umieścić w zgłoszeniu następujące dane:

DANE O CHORYM

podać pierwsze trzy litery nazwiska i pierwsze dwie litery imienia

Nazwisko	Imię	Rok urodzenia	Płeć	M	K
Kraj i miasto zamieszkania					
Data hospitalizacji d/m/r/ / /					
Rodzaj wykonywanej pracy					

CZYNNIKI RYZYKA

(zaznaczyć wszystkie występujące)

transplantacja narządu (*jakiego?*)

kortykoterapia (*przyczyna*)

chemioterapia (*jaka?*)

predysponująca choroba płuc (*jaka?*)

infekcja HIV (CD4/mm³) dożylnie iniekcje narkotyku

nieznany czynnik predysponujący

inne

DIAGNOSTYKA

zaznaczyć wszystkie właściwe kratki

data d/m/rok / / nowy przypadek nawrót

identyfikacja szczepu

szczep wyhodowany z:

BAL plwocina CSF ropa *wyszczególnić*

biopsja *wyszczególnić*..... inne *jaki?*

dotatni test bezpośredni mikroskopowy *jaki?* nie wykonano

dotatni test histologiczny *jaki?* nie wykonano

główne objawy kliniczne, biologiczne, radiologiczne

.....

.....

miejsce zakażenia: płuca mózg skóra inne

ANTYBIOTYKOTERAPIA *proszę wymienić*

leczenie klasyczne *jaki?*..... dawka dzienna

leczenie celowane *jaki?*..... dawka dzienna

wyleczenie tak nie *wyszczególnić*

Dane PT lekarza/mikologa zgłaszającego zachorowanie:

Imię Nazwisko

Adres

Tel

Fax

Email

Data d/m/r / / Podpis

Proszę o przesłanie wypełnionego formularza, jak również wszelkich promieniowcopodobnych izolatów klinicznych, bądź materiału klinicznego, na adres:

Doc. dr hab. Andrzej Gamian

Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN

ul. Weigla 12, 53-114 Wrocław

tel. 71-3732316 wew. 212, fax 71-3732587, email: gamian@immuno.iitd.pan.wroc.pl