

**Michał Wiciński, Kamil Leis*, Mateusz Maciej Węclewicz, Bartosz Malinowski,
Jarosław Żak, Elżbieta Grzešek, Grzegorz Grzešek**

Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Wpłynęło w lutym, zaakceptowano w listopadzie 2017 r.

Streszczenie: Bakterie z rodzaju *Nocardia* spp. to Gram-dodatnie aeroby, występujące na całym świecie. Wywołują one nocardiozy, których najczęstszymi postaciami jest nocardioza płucna, rozwijająca się wskutek aspiracji drobnoustrojów do dróg oddechowych, skórna, w tym stopa madurska – mycetoma oraz rozsiana, w której zajęte mogą być inne narządy – często OUN. Infekcje dotyczą zwykle osób o obniżonej odporności np. zarażone wirusem HIV lub poddane immunosupresji. Za większość zakażeń u ludzi odpowiedzialna jest *Nocardia asteroides*. Do metod diagnostycznych zalicza się m.in. posiew z pobranego materiału lub PCR. Objawy są różne w zależności od postaci choroby. W nocardiozie płucnej występuje kaszel, krwiotłucie a w skórnej ropnie. Gdy dochodzi do rozsiania choroby, w zależności od zajętego narządu występują różne symptomy. Lekiem stosowanym z wyboru jest sulfonamid.

1. Wstęp. 2. Historia. 3. Charakterystyka *Nocardia* spp. 4. Systematyka. 5. Chorobotwórczość. 6. Diagnostyka. 7. Leczenie. 8. Podsumowanie
***Nocardia* spp. – characteristics, pathogenicity, treatment**

Abstract: *Nocardia* spp. bacteria are Gram-positive aerobes occurring worldwide. They cause nocardiosis, of which the most common forms are pulmonary nocardiosis and cutaneous nocardiosis. The pulmonary form progresses as a result of aspiration of pathogens into the respiratory tract, whereas the cutaneous nocardiosis, can spread to other organs (often to CNS) and includes Madura foot, both mycetoma and systemic. Infections usually affect people with immunodeficiency, for example infected with HIV or after immunosuppression therapy. *Nocardia asteroides* is responsible for the majority of infections in humans. Diagnostic methods include cell culture and PCR. The symptoms vary depending on the form of the illness. Cough and hemoptysis are characteristic for pulmonary nocardiosis, while abscesses are typical for the cutaneous form. When the illness spreads, the symptoms vary depending on the organ. The treatment of choice is sulfonamide.

1. Introduction. 2. History. 3. Characteristics of *Nocardia* spp. 4. Systematics. 5. Pathogenicity. 6. Diagnostics. 7. Treatment. 8. Summary

Słowa kluczowe: *Nocardia* spp., nocardioza, stopa madurska

Key words: *Nocardia* spp., nocardiosis, Madura foot

1. Wstęp

Bakterie z rodzaju *Nocardia* są Gram-dodatnimi, występującymi na całym świecie, tlenowymi drobnoustrojami. Wywołują one nocardiozy – choroby ludzi oraz zwierząt, takich jak psy, bydło, ryby. Zakażenie najczęściej dotyczy płuc lub skóry, ale może zajmować każdy narząd – wówczas mówimy o rozsianej lub uogólnionej postaci choroby. Osoby z dysfunkcją układu immunologicznego, np. z wirusem HIV lub z chorobami układu oddechowego, są szczególnie narażone na infekcje tymi bakteriami. Źródłem infekcji są najczęściej inhalacje patogenu drogą wziewną lub poprzez zakażenia rany. Dane epidemiologiczne wskazują na podobne ryzyko zachorowania w każdej grupie wiekowej, chociaż w populacji męskiej zakażenia występują znacznie częściej. Bakterie te nie przenoszą się drogą transmisji człowiek–człowiek lub zwierzę–człowiek. Do gatunków odpowiadających za duży procent chorób możemy zaliczyć m.in. *Nocardia asteroides* oraz *Nocardia brasiliensis* [4, 18, 33].

2. Historia

W 1888 roku na Gwadelupie, francuski weterynarz Edmond Nocard, wyizolował tlenowy, nitkowaty drobnoustroj. Pochodził on z ropy oraz węzłów chłonnych bydła, które chorowało na nosaciznę. Nazwano go wówczas *Streptothrix farcinica*. Rok później, w 1889 roku Trevisan opisał ten mikroorganizm i nadał mu nazwę *Nocardia farcinica*. W 1890 roku Eppinger pobrał od pacjenta, cierpiącego na chorobę płuc przypominającą gruźlicę, z ropniem w mózgu, podobny patogen i nadał mu nazwę *Cladotrix asteroides* [47]. Sześć lat po tym wydarzeniu, przemianowano go i dziś jest znany pod nazwą *N. asteroides*. Po raz pierwszy pozytywny efekt leczenia u człowieka choroby wywołanej przez *Nocardia* spp. – nocardiozy, uzyskano w 1940 roku. Lekami, które okazały się wówczas skuteczne, w tej śmiertelnej dotąd chorobie, były chemioterapeutyki–sulfonamidy [4, 6, 18, 28].

* Autor korespondencyjny: Kamil Leis, ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz; tel. 721 541 129; e-mail: kamil.leis@interia.pl

3. Charakterystyka *Nocardia* spp.

Nocardia spp. to promieniowce Gram-dodatnie, choć występują również formy, które nie ulegają barwieniu metodą Grama. Cechują się kwasoodpornością. Są katalazo-dodatnimi, mezofilnymi, obligatoryjnymi aerobami. Budują nitkowate, przypominające pręty, rozgałęzione struktury, które mogą wystawać ponad powierzchnię kolonii. Tworzą również strzępki powietrzne. Budową przypominają strzępki grzybów lub bakterie z rodzaju *Actinomyces* spp. Mogą one ulegać samoistnej fragmentacji [28]. Ich optimum termiczne to 30–37°C (są jednak gatunki o innym spektrum tolerancji termicznej, jak choćby *Nocardia acidivorans*, wzrastająca najlepiej przy 25–30°C lub *Nocardia amamiensis* – rozwijająca się w zakresie 15–37°C) [25, 58]. Niektóre szczepy wymagają odpowiedniego pH, np. optymalne pH dla *Nocardia alba* wynosi 7 a dla *Nocardia brevicatena* – 6,3. *Nocardia callitridis* natomiast posiada szeroki zakres tolerancji, mieszczący się w granicach 5,0–10,0. [20, 23, 31] Wzrost jest powolny, inkubacja trwa zazwyczaj ponad 48 godzin. Większość szczepów *Nocardia* spp. wytwarza pigment podobny do karotenoidów, co skutkuje różną barwą kolonii od żółtej, przez różowy i pomarańczowy, aż do czerwonej [4–6, 18, 26, 54].

Strukturę ściany komórkowej stanowi peptydoglikan chemotypu IV. W jego skład wchodzi takie związki jak: arabinoza, galaktoza, pochodzące z arabinogalakтанu, kwas mezodiaminopelinowy, kwas tuberkulostearynowy oraz kwasy mykolowe. Te ostatnie, znajdujące się w zewnętrznej części ściany komórkowej są połączone z peptydoglikanem poprzez arabinogalakтанowy polimer, zawierają od 44 do 64 atomów węgla w łańcuchu [4], czym odróżniają się od *Mycobacterium* spp., gdzie łańcuchy te są dłuższe. Większość szczepów *Nocardia* spp., podobnie jak *Mycobacterium* spp., *Rhodococcus* spp., *Arthrobacter* spp. i *Gordonia* spp. posiadają trehalozę [10]. Jest ona zazwyczaj połączona z kwasami mykolowymi w pozycji 6'6 i tworzy tzw. cord factor – czynnik wiązkowy, stanowiący adaptację do przeżycia wewnątrz komórek gospodarza – hamuje fuzję fagosomów w makrofagach. Nokardie są odporne na lizozym. Mają zdolność do rozkładania węglowodanów, węglowodorów, kwasów tłuszczowych oraz steroidów [4, 18]. Niektóre szczepy zawierają plazmidy [22, 27].

Rodzaje *Nocardia* oraz *Rhodococcus* okazały się być powiązane ze sobą, w oparciu o podobną budowę ACC (karboksylaza acetylo-CoA) oraz białka wiążącego ATP [16]. Wśród rodzaju występują szczepy o charakterze L form, czyli formy nieposiadające ściany komórkowej, co warunkuje oporność na wiele grup antybiotyków (hamujących biosyntezę ściany komórkowej), takich jak np. beta-laktamy czy glikopeptydy [4, 14]. Ma zdolność do tworzenia przetrwalników [7].

Bakterie należące do rodzaju *Nocardia* *N. asteroides*, *N. vacinii* (jego szczepy zostały z czasem przeklasyfikowane do gatunków *N. elegant* oraz *N. pseudovaccinii*), *N. otitidiscavarium* oraz *N. carnea* mogą być są atakowane przez bakteriofagi, nazywane nokariofagami [1, 40, 53].

Patogeny te wydzielają substancje bioaktywne. Wśród nich możemy wyróżnić m.in.: nokardynę A, nokardynę B (wydzielane przez podgatunek *Nocardia uniformis tsuyamanensis*), nargencynę (wydzielaną przez *Nocardia argentiensis*), erytromycynę E, brasiliinoid A oraz B, brasilikardynę A, B, C oraz D (produkowane przez *N. brasiliensis* oraz *Nocardia terpenica*, która wytwarza również brazylinolidy) [19], tubelaktomycynę A (wydzielaną przez *Nocardia vinacea*), nocobactin NA-a i NA-b (wytwarzane przez *N. farcinica*) czy odkryty dopiero w 2009 roku nocardithiocin, będące produktem *N. pseudobrasiliensis*. Z bakterii tych wyizolowano również związki antyoksydacyjne, związki wpływające na peroksydację tłuszczów oraz działające na receptory muskarynowe M3 [35]. W związku z ciągłym wykrywaniem nowych gatunków *Nocardia* a także z rozwojem technik biologii molekularnej możemy przypuszczać, że kolejne bioaktywne substancje, mające zastosowanie w medycynie, będą ciągle odkrywane [2, 9, 35].

Nokardyna A, wykryta w 1976 roku, jest pierwszym naturalnie występującym betalaktamem monocyklicznym. Wykazuje aktywność przeciwko bakteriom Gram-ujemnym, *Neisseria* spp. czy *Proteus* spp. W odróżnieniu od innych betalaktamów charakteryzuje się wysoką opornością na betalaktamazy. Substancja ta nie ma potwierdzonej żadnej oporności krzyżowej z innymi antybiotykami betalaktamowymi uważa się, że można ją stosować w celu eliminacji bakterii Gram-ujemnych [2, 35].

Nargencyna, będąca produktem *N. argentiensis*, wykazuje wzmoczoną aktywność wobec *Staphylococcus aureus* (MRSA). Substancja ta posiada również działanie przeciwzapalne, można ją również z wysoką skutecznością stosować przeciwko LPS [9, 35].

Tubelaktomycyna A zalicza się do grupy makrolidów. Została wyizolowana ze szczepu *Nocardia vinacea*, znanego wcześniej jako *Nocardia* sp. MK703-102F1. Antybiotyk ten testuje się obecnie pod kątem skuteczności w leczeniu gruźlicy [35].

Kolejnym, będącym obecnie w fazie testów związkiem bioaktywnym jest brasilikardyna. Uważa się, że wykazuje właściwości przeciwnowotworowe, działając hamująco na biosyntezę aminokwasów oraz proliferację komórkową [35].

Ponadto poszczególne szczepy *Nocardia* spp. wykazują właściwości degradacji oraz biokonwersji. Przykładowo szczep CL1 *Nocardia globerula* rozkłada cykloheksanol a szczep E1 *N. farcinica* – gumę. Szczepy *Nocardia* spp. SOB oraz *N. cyriacigeorgica* SBUG 1472

są w stanie zdegradować ropę naftową. Biokonwersję wobec nitryli wykazuje szczep 108 *Nocardia* spp. [35].

4. Systematyka

Systematyce *Nocardia* spp. towarzyszy wiele kontrowersji. Dzieje się tak z powodu ciągłego odkrywania nowych gatunków (dopiero w 2012 roku po raz pierwszy opisano przypadek izolacji z materiału pochodzącego od człowieka – z płuc chorego pacjenta – gatunku *Nocardia grenadensis* lub *Nocardia callitridis*, odkryta w 2010 roku) [13, 23] oraz problemami z zakwalifikowaniem odkrytych już gatunków. Dzięki metodzie PCR identyfikacja stała się szybsza i dużo bardziej miarodajna. Początkowo drobnoustroje te były zaklasyfikowane jako grzyby [4]. Obecnie wyróżnia się 87 gatunków, z czego uważa się że ponad 40 z nich ma wpływ na człowieka [5] (według innych badaczy liczba równa się 85, a te mające wpływ na człowieka to 25 [26] lub odpowiednio 80 i 33 [3]). Wszystkie gatunki zalicza się do: klasy *Actinobacteria* (promieniowce), podklasy *Actinobacteridae*, rzędu *Actinomycetales*, podrzędu *Corynebacterineae* (dziś funkcjonującego pod nazwą *Corynebacteriales*) [46], rodziny *Nocardiceae*, rodzaju *Nocardia* [18]. Oprócz *Nocardia* spp. w rodzinie *Nocardiae* znajdują się również rodzaje: *Gordonii* spp., *Millisia* spp., *Smaragdicoccus* spp., *Skermania* spp., *Rhodococcus* spp. i *Williamsia* spp. [35]

Gatunki dzielą się na patogenne oraz saprofityczne. Obok *Corynebacterium* spp., *Mycobacterium* spp. i *Rhodococcus* spp. należą do tlenowych, Gram-dodatnich promieniowców [3, 4]. Wraz z rodzajami *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium* spp., *Tropheryma* spp. oraz *Mycobacterium* spp. zalicza się do patogenów *Actinobacteria* spp. [3].

Obok *Microbispora* spp., *Streptomyces* spp. i *Micromonospora* spp. należy do endofitów *Actinobacteria* spp. [3] Tworzy również grupę CMN, w skład której wchodzi *Corynebacterium* spp., *Mycobacterium* spp. oraz *Nocardia* spp. [3].

Do najbardziej znanych gatunków możemy zaliczyć: *N. asteroides* (odpowiadająca za około połowę nokardioz u człowieka) [26], *Nocardia cyriacigeorgica*, *N. brasiliensis* (również patogen człowieka odpowiadający za duży procent zakażeń, dotyczy najczęściej zakażeń skórnych u osób z prawidłową odpowiedzią immunologiczną), *Nocardia nova*, *Nocardia farcinica*, *Nocardia transvalensis*, *Nocardia africana*, *Nocardia kruczakiae*, *Nocardia veterana*, *Nocardia otidiscaviarum*. Wiele z nich tworzy kompleksy, np. *N. asteroides* jest kompleksem *N. asteroides*, *N. nova* i *N. farcinica* – przypisuje mu się około 80% wszystkich zakażeń [5, 6, 26].

Mimo, iż rodzaj *Nocardia* spp. występuje powszechnie na całym świecie (szczepy np. *N. asteroides* [4] czy

Tabela I
Endemicznie występujące gatunki *Nocardia* spp.

Gatunek	Miejsce występowania
<i>Nocardia gamkensis</i>	Republika Południowej Afryki
<i>Nocardia harenae</i>	Republika Korei
<i>Nocardia flavorosea</i>	Chiny
<i>Nocardia inohanensis</i>	Meksyk
<i>Nocardia jejuensis</i>	Wyspa Jeju, Republika Korei
<i>Nocardia coubleae</i>	Kuwejt
<i>Nocardia lijiangensis</i>	Południowe Chiny
<i>Nocardia polyresitens</i>	Południowo-zachodnie Chiny
<i>Nocardia takedensis</i>	Japonia
<i>Nocardia terpenica</i>	Japonia
<i>Nocardia pigrifrangens</i>	Chiny

Na podstawie [11, 19, 24, 30, 32, 34, 42, 45, 49, 55, 56, 57].

N. kruczakiae) [12], niektóre gatunki obecne są jedynie na danym, wąskim obszarze. W tabeli I podano przykłady endemicznego występowania wybranych gatunków.

Innym, wartym uwagi gatunkiem jest *Nocardia goodfellowii*. Drobnoustrój ten został wyizolowany z gleby i opisany dopiero w 2012 roku. Wzrasta on w zakresie pH 5,0–10,0 i temperaturze 10–37°C. Mikroorganizm ten tworzący w hodowli białe lub żółtobrązowe kolonie, zawdzięcza swoją nazwę brytyjskiemu profesorowi Michaelowi Goodfellowi, który wniósł ogromny wkład w aktualną wiedzę oraz systematykę bakterii *Nocardia* spp. [44].

5. Chorobotwórczość

Nokardie są drobnoustrojami pospolicie występującymi w glebie (np. *Nocardia zapadnayensis* lub *N. ammiensis*) [38, 58], wodzie oraz na roślinach na całym świecie. Te saprofityczne bakterie mogą również występować w powietrzu oraz kurzu.

Bakterie z rodzaju *Nocardia* spp. wywołują tzw. nokardiozy, które możemy podzielić na nokardiozy płucne, skórne oraz uogólnione. Zakażenia te są zazwyczaj dotyczą osób o obniżonej odporności, choć chorują również te bez zaburzeń immunologicznych. Do grupy podwyższonego ryzyka należą: chorzy z HIV, AIDS, nowotworami układu limfatycznego (białaczki, chłoniaki), HCMV (ze względu na jego działanie immunosupresyjne) [51], przeszczepionymi narządami lub szpikiem kostnym (allogeniczne przeszczepy są zwykle obciążone większym ryzykiem niż autologiczne), proteinozą płuc, POCHP (w latach 1999–2012 roku przeprowadzono badanie, w którym spośród 6545 pacjentów u 4 zdiagnozowano nokardiozę płuc, z czego 3 z nich chorowało na POCHP, co może być potwierdzeniem związku między POCHP a nokardiozą) [36], osoby

poddawane immunosupresji w tym terapii kortykosteroidami, diabetycy, alkoholicy oraz osoby przyjmujące dożylnie narkotyki.

W 2014 roku opublikowano wyniki 11-letnich badań Wanga i wsp. Badacze analizie poddali pacjentów z rakiem, u których wtórnie dochodziło do infekcji nokardiami. Od 132 chorych na nowotwór nabłonkowy wyizolowano 138 szczepów. U 4 pacjentów doszło do dwóch zakażeń, co dało w sumie łączną liczbę 136 zakażeń, co wykazuje silną korelację między rakiem, czyli stanem obniżonej odporności a występowaniem nokardiozy. W badaniach mikrobiologicznych potwierdzono obecność szczepów *N. nova* (blisko 20%) *N. cyriacigeorgica* (18%) oraz *N. farcinica* (blisko 14%). Najczęstszą lokalizacją był układ oddechowy, zajęty w ponad 73% przypadków nokardioz. Pacjenci, u których doszło do dwóch zakażeń, chorowali na nowotwór hematologiczny i otrzymywali kortykosteroidy, co świadczy o korelacji stosowania tych leków z zakażeniem [48].

Zachorowania mogą też mieć związek z zakażeniami szpitalnymi (podwyższone ryzyko po przebytej operacji i u pacjentów cewnikowanych) [4, 6, 18, 26, 47, 54]. Stwierdzono, że w krajach rozwijających się, 60% zakażeń dotyczy osób immunoniekompetentnych [26]. Na nokardiozę zapadają pacjenci w każdym wieku, nawet noworodki, jednak najczęściej jest to przedział wiekowy 45–60 lat [18]. Szacuje się, że infekcje częściej dotyczą mężczyzn niż kobiet (stosunek 3:1) [26]. W latach 2007–2011 w klinice Germans Trias i Pujol University Hospital w Barcelonie wykryto 12 przypadków nokardioz, z czego 75% dotyczyło mężczyzn [7]. Uważa się, że na nokardiozy co roku zapada co najmniej 500–1000 osób w samych Stanach Zjednoczonych a liczba ta z roku na rok wzrasta [47]. Infekcja bakteriami *Nocardia* spp. zwiększa ryzyko wystąpienia schizofrenii [50]. Zakażenie może też inicjować procesy neurodegeneracyjne [52].

Do infekcji dochodzi najczęściej poprzez aspirację patogenów z powietrza do dróg oddechowych. Innymi możliwościami są: rozprzestrzenienie się z jamy ustnej lub przewodu pokarmowego na skutek spożycia zakażonych pokarmów oraz poprzez kontaminację rany na skórze. Nie ma dowodów, żeby zakażenie przechodziło ze zwierząt na człowieka (zoonoza). Nie opisano również transmisji z człowieka na człowieka, jednak dane zawarte w piśmiennictwie wskazują na jej potencjalną możliwość [4, 18, 33].

Zjadliwość jest osobniczą cechą danego gatunku. Podstawowy mechanizm odpowiadający za chorobotwórczość, to wspomniany wcześniej, mechanizm hamowania fuzji fagosomów z lizosomami za pomocą cord factor i nieskuteczności fagocytozy. Bakterie z rodzaju *Nocardia* spp. wytwarzają SOD – dysmutazę ponadtlenkową oraz katalazę, które warunkują przetrwanie w organizmie gospodarza. Do kolejnych przystosowań

można zaliczyć m. in. blokowanie zakwaszenia fagosomów. Niektóre szczepy wydzielają toksyny, jednak nie odgrywają one istotnej roli w patogenezie zakażenia [4].

Drugi oddechowe są główną drogą ekspozycji tych patogenów, więc zajęcie płuc jest najczęstszą manifestacją zakażenia. Do objawów zalicza się suchy lub mokry kaszel z odksztuszaniem gęstej, ropnej płwociny, ból w klatce piersiowej, duszność, krwioplucie, gorączkę, nocne poty, uczucie zmęczenia oraz utratę masy ciała. Przypominają one gruźlicę płuc. Czasami nokardie mogą być izolowane z mięszu płuc bez jakichkolwiek objawów ze strony zainfekowanego pacjenta [54]. Zajęcie płuc może być łagodne – występują rozproszone, drobne nacieki. W postaci ciężkiej obecne są duże, masywne, nieregularne guzki oraz wysięk w opłucnej. Zdarzają się przypadki powstawania martwiczego ropnia i włóknienia płuc [47].

W 2016 roku Kuchibiro i wsp. opisali pierwszy przypadek płucnej formy infekcji wywołanej przez *Nocardia mexicana*. Drobnoustroj wywołał stan immunosupresji u gospodarza. Badacze ci uważają ponadto, że patogen występuje na całym świecie, z wyjątkiem Meksyku, co sprawia, że nazwa może okazać się myląca [21].

Rzadszymi postaciami nokardioz dróg oddechowych są zapalenia tchawicy, oskrzeli, śródpiersia z zespołem żyły głównej górnej. Około połowa zachorowań rozszerza się poza płuca. Zakażenie z dróg oddechowych może szerzyć się z krwią do skóry – mówi się wówczas o wtórnej nokardiozie skórnej lub do innych narządów (nokardioza rozsiana) szczególnie do ośrodkowego układu nerwowego, powodując powstawanie w nim ropni. Zajęciu mózgu towarzyszy podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, splątanie i zaburzenia świadomości, bóle głowy, nudności oraz wymioty. Rzadszą manifestacją zajęcia centralnego układu nerwowego jest zapalenie opon mózgowych [4–6, 26, 33, 47, 54]. Śmiertelność z powodu ropni mózgu, wywołanych infekcją *Nocardia* spp. wynosi 31% [3].

Kolejną, rzadszą formą zakażenia bakteriami *Nocardia* jest pierwotna nokardioza skórna. Powstaje zwykle wskutek wniknięcia patogenów przez uszkodzoną skórę. Może przybierać formy: zapalenia tkanki łącznej, mycetomy, zwanej stopą madurską, zakażeń limfatyczno-skórnych, zanokcicy oraz ropni. Występują zwykle u osób bez niedoborów odporności i nie rozszerza się do narządów, w przeciwieństwie do nokardiozy płucnej. U dzieci zajęty obszar to zazwyczaj twarz a u dorosłych kończyny dolne. Głównym czynnikiem etiologicznym, odpowiedzialnym za większość zakażeń jest *N. brasiliensis* [4, 5, 6, 26, 47, 54]. Również inne gatunki, jak np. *Nocardia vulneris*, mogą być przyczyną postaci skórnej choroby. Lasker i wsp. w 2016 roku opisali przypadki izolacji tego drobnoustroju z ran. Izolaty uzyskano od mężczyzn w średnim wieku z miejsc skałeczeń na ramionach oraz na palcach [29].

Mycetoma to przewlekłe, powolnie postępujące zakażenie dochodzące do mięśni, powięzi a czasem nawet do kości, gdzie może wywołać zapalenie szpiku. Przebiega najczęściej w obrębie stóp, ale również ramion, pleców i głowy. Początkowo rozwija się guzek, który z czasem rośnie i może przekształcić się w ropień. Obecne są obrzęki. Pacjenci nie zgłaszają zazwyczaj dolegliwości bólowych. Stopę madurską wywołują również inne promieniowce oraz niektóre grzyby [4, 5, 6, 33, 54].

Mimo, że głównym czynnikiem choroby jest *N. brasiliensis*, opisano również przypadki mycetomy spowodowanej przez inne nokardie, np. *N. mexicana* – pierwsze doniesienia pochodzą z 2004 roku [41].

Zakażenie limfatyczno-skinne – kolejna odmiana pierwotnej nokardiozy skórnej, sięga węzłów chłonnych, które mogą być bolesne i powiększone. Występują guzki, ropnie, ziarniniaki, zaczerwienienie skóry, obrzęki oraz owrzodzenia. Forma ta jest podobna w przebiegu do sporotrychozy [4, 6, 15].

Jeśli zakażenie z dróg oddechowych przenosi się do innych narządów, mówimy o nokardiozie rozsianej. Stanowi ona najpoważniejszą postać zakażenia. Zainfekowane mogą być: wątroba, serce, osierdzie, nerki, oczy (zwłaszcza siatkówka), otrzewna, mózg, kości oraz stawy, a w rzadszych przypadkach również inne narządy. Obraz histopatologiczny charakteryzuje się obecnością owrzodzeń, ziarniniaków, guzków i martwiczych ropni w zajętych przez drobnoustroje miejscach [4, 6, 33].

Zakażenie oka może powstać po urazie oka, zabiegu chirurgicznym lub na skutek rozprzestrzeniania się z ogniska pierwotnego. W niektórych przypadkach występuje zapalenie naczyńówki, rogówki oraz tęczówki, ropnie i odwarstwienie siatkówki. Nieleczona nokardioza oczna wiąże się z całkowitą utratą wzroku w zakażonym przez patogeny oku [6].

Nokardie są również przyczyną infekcji dróg moczowych. Poisnel i wsp. opisali w 2015 roku przypadek mężczyzny z chorobą nerek oraz problemem z oddawaniem moczu. Diagnostyka mikrobiologiczna potwierdziła obecność *N. veterana*. Jest to pierwsza opisana sytuacja, gdzie patogen ten kolonizuje system urogenitalny człowieka. Wcześniej przypisywano mu etiologię m.in. ropnia mózgu oraz nokardiozy płucnej [39].

Zakażenia bakteriami z rodzaju *Nocardia* spp. dotyczą również zwierząt. Narażone są psy, bydło, koty (choć rzadziej niż u poprzednio wymienionych) owce, świny, króliki, naczelnne, ryby i konie. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za nokardiozę zwierząt jest *N. asteroides* – około 80%. Również infekcje *N. brasiliensis* oraz *N. otitidiscaviarum* stanowią duży odsetek zachorowań. Do zakażenia dochodzi, tak jak w przypadku ludzi przez środowisko: brudną wodę czy powietrze. Opisano jednak zakażenia krów poprzez skażony bakteriami sprzęt. U bydła może wywołać ronienia, nosaciznę i zapalenia gruczołu mlekowego. U psów na skutek

infekcji dochodzi często do zapalenia szpiku. Podobnie, jak w przypadku ludzi, trzykrotnie częściej chorują samce. Na nokardiozę zapadają w ponad 60% osobniki przed ukończeniem 1. roku życia. Konie natomiast chorują bardzo rzadko, jednak najczęściej choroba kończy się śmiercią [17, 28]. Doniesiono także o przypadku, w którym u wołu wystąpiło rozrostowe zapalenie ścięgna oraz stawów. Czynnikiem odpowiedzialnym za powyższą przypadłość była *N. mexicana* [37].

Odnotowano występowanie niektórych gatunków nokardii jedynie u zwierząt. Przykładem tego może być *Nocardia salmonicida*, izolowana z ciała *Oncorhynchus nerka* [43].

6. Diagnostyka

Kiedy podejrzewamy nokardiozę, diagnostyka polega na kilkukrotnym pobraniu płwociny. Ewentualnie materiał do badań może stanowić: popłuczyny oskrzelowe, płyn mózgowo-rdzeniowy, krew, materiał z drenażu ran, ropni, zainfekowanych tkanek. Strzępki nokardii, obecne w zakażonych tkankach są bardzo podobne do bakterii *Actinomyces* spp. W przeciwieństwie do nich są słabo kwasoodporne [4].

Pobraną próbkę powinno ocenić się makroskopowo, czy obecne są „granulki”. Następnie, w razie obecności tych struktur, materiał powinien być przemyty solą fizjologiczną i zbadany mikroskopowo. W celu wybawienia preparatu stosuje się zmodyfikowaną metodę Kinyoun lub metodę Ziehla-Neelsena. Uważa się, że metoda silver stain jest tak samo miarodajna, jak powyższa metoda. Stosuje się również barwienie metodą Grama, charakteryzująca się największą czułością. Testy te powinny być przeprowadzane razem z dodatkowym panelem badań diagnostycznych [6, 47].

Innym sposobem diagnostycznym, zarazem podstawowym i obowiązkowym w diagnozowaniu zakażeń bakteriami *Nocardia* spp., jest hodowla mikrobiologiczna. Do tego celu używa się podłoży nieselektywnych oraz podłoża Sabouarda, Loewensteina-Jensena, Tayera-Martina, agaru żelatynowego, parafinowego, z krwią oraz agaru BCYE. Bakterie na pożywce wzrastają powoli. Kolonie wymagają minimum 48–72 h aż staną się widoczne. Niekiedy zajmuje to więcej czasu – nawet do 14 dni. W związku z tym hodowle powinny być przechowywane przez co najmniej dwa tygodnie. Bakterie na pożywce tworzą charakterystyczne formy, opisane powyżej [6, 18, 47].

Identyfikacja na poziomie gatunku może być problematyczna, jednak jest ważnym elementem, z racji różnorodności stopnia zjadliwości poszczególnych szczepów gatunków. Pomocne mogą być testy biochemiczne na hydrolizę kazeiny, tyrozyny, ksantyny, hipoksantyny i żelatyny. Testy te charakteryzują się

niską czułością i rażliwością, ponieważ dużo gatunków *Nocardia* jest niereaktywnych i stale są odkrywane i opisywane nowe gatunki [6, 47].

Niektóre gatunki *Nocardia* wykazują stosunkową łatwość w identyfikacji. *N. farcinica* cechuje szybki wzrost (do 72 h) w temperaturze 45°C, tworzenie kwasu z L-ramnozy oraz wykorzystanie acetamidu jako źródła węgla i azotu. Niektóre szczepy *N. asteroides* również wykorzystują acetamid, produkują kwas z L-ramnozy i rosną w wyższej temperaturze, jednak procesy te są znacznie wolniejsze. Różnią się także wyglądem kolonii. *N. nova* wykazuje ujemne reakcje na produkcję kwasu oraz wykorzystywanie acetamidu. Dodatnia jest za to próba na aktywność arylosulfatazy, która daje ujemny wynik w dwóch poprzednio opisanych gatunkach [6, 47].

Inną metodą diagnostyczną są testy chemotaksonomiczne. Polegają one na badaniu obecności w komórkach kwasów mezodiaminopelinowych oraz specyficznych węglowodanów. Do tego rodzaju diagnostyki zalicza się również HPLC – wysokosprawną chromatografię cieczową. Ocenia się nią estry bromofenacylu kwasów mykolowych nokardii. Służy ona do oceny na poziomie gatunku ale w wielu przypadkach jest nieskuteczna. Używa się również chromatografii gazowo-cieczowej. Podczas tego procesu wydzielają się związki z pirolizy kwasów mykolowych, zawierające od 12 do 18 atomów węgla [6, 47].

W celu diagnostyki bakterii *Nocardia* spp. stosuje się również metody serologiczne. Do niedawna nie były stosowane do identyfikacji aktywnych nokardioz. Obecnie wykorzystuje się je jako źródło antygenów homogenaty szczepów *N. brasiliensis* lub *N. asteroides*. Testów immunodyfuzyjnych okazały się na tyle niespecyficzne oraz niedające miarodajnych wyników u pacjentów immunoniekompetyentnych, toteż nie ma przesłanek do prowadzenia diagnostyki nokardiozy z ich wykorzystaniem. Również niespecyficzny okazał się odczyn wiązania dopełniacza. Metoda ta okazała się jednak skuteczna w diagnostyce osób z obniżoną odpornością. Wszystkie testy serologiczne mają ograniczenia, wynikające z problemu diagnostyki u osób z niedoborami immunologicznymi oraz przez odkrywanie nowych szczepów i nieopisanie wielu pod kątem serologicznym [6, 47].

Opisane zostały również testy wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe. Analizie poddano tylko niewielką liczbę szczepów, więc nie używa się ich powszechnie [6].

Najlepszymi metodami okazały się być techniki biologii molekularnej. Charakteryzują się one większą szybkością i precyzyjnością niż inne. Należą do nich: PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy 16 S rRNA (w 1999 opisano jak rozróżnić izolaty nokardii od izolatów innych promieniowców), RFLP – polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych, techniki PRA, sekwencjonowanie DNA (okazała się być szybka oraz

niezawodna metoda w diagnostyce większości szczepów *Nocardia*), pyroseqwencjonowanie oraz rybotypowanie [6, 47].

7. Leczenie

Lekami pierwszego wyboru w przeszłości były sulfonamidy. Obecnie dostosowuje się leczenie do indywidualnego profilu chorego. Wykonuje się posiew i ocenę wrażliwości na antybiotyki. Obecnie lekiem I rzutu nadal jest sulfonamid np. sulfametoksazol, połączony z trimetoprimem (3–6 g na dzień). U osób przyjmujących dożylnie narkotyki, zainfekowanych wirusem HIV, często występują skutki uboczne farmakoterapii jak np. gorączka czy wysypka. Wykazano też związek pomiędzy stosowaniem sulfonamidów a uszkodzeniem wątroby i niewydolnością nerek. Stosuje się też imipenem, kotrimoksazol, amikacynę czy linezolid (600 mg dwa razy dziennie, doustnie). W przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego zaleca się kotrimoksazol i ceftriaksone. U pacjentów z ciężkim przebiegiem nokardiozy kojarzy się linezolid. Nie ma jednak jednego algorytmu, czy procedury leczenia z powodu odkrywania coraz to nowych patogennych szczepów *Nocardia*, nabywania oporności przez te bakterie oraz tego, że zakażenia *Nocardia* spp. występują często przy obniżonej odporności lub przy innej jednostce chorobowej takiej jak np. wirus HIV czy przewlekła obturacyjna choroba płuc, co wymaga uwzględnienia w prowadzonej terapii. Opisane wcześniej L-formy są odporne na wszystkie antybiotyki, których punktem uchwytu są enzymy, odpowiedzialne za biosyntezę ściany komórkowej. Ponadto większość szczepów wykazuje oporność na wankomycynę, erytromycynę, klindamycynę oraz z powodu produkcji B-laktamaz – penicylinę, niektóre cefalosporyny a około 44% na ampicylinę. Leczenie powinno trwać od 6 do 12 miesięcy, a w przypadku zajęcia centralnego układu nerwowego co najmniej 12 miesięcy [5, 18, 54]. W tabeli II przedstawiono wrażliwość niektórych szczepów *Nocardia* spp. na wybrane antybiotyki.

Tabela II
Wrażliwość wybranych gatunków *Nocardia* spp. na antybiotyki

Antybiotyk /Gatunek	Sulfa-metoksazol	Ceftriaksone	Linezolid	Amikacyna	Imipenem
<i>N. asteroides</i>	W	W	W	W	W
<i>N. brasiliensis</i>	W	B	W	B	N
<i>N. nova</i>	W	W	W	W	W
<i>N. farcinica</i>	W/N	N	W	W	W

W – wrażliwy na dany antybiotyk, N – niewrażliwy na dany antybiotyk, W/N – gatunek może być wrażliwy lub nie, B – brak danych. Na podstawie [54].

Obecnie nie ma żadnych szczepionek przeciwko bakteriom z rodzaju *Nocardia* spp. Z powodu ich powszechnego występowania jedynymi metodami profilaktyki jest leczenie choroby podstawowej oraz osłanianie ran u osób z podwyższonym ryzykiem infekcji [8].

8. Podsumowanie

Na dzień dzisiejszy rodzaj *Nocardia* spp. nie został do końca poznany. Dzięki takim metodom jak PCR możliwa jest jednak szybka i skuteczna identyfikacja i diagnostyka. Liczba zachorowań co roku wzrasta. Objawy nocardiozy, szczególnie płucnej nie są specyficzne – należą do nich duszność, kaszel, ból w klatce piersiowej, więc można łatwo postawić mylną diagnozę. Ze względu na powszechne występowanie nie są dostępne szczepionki ani możliwość uniknięcia ekspozycji. Szybko wprowadzona antybiotykoterapia, o ile nie doszło do rozsianej postaci zakażenia, zapewnia dobre wyniki u chorych.

Piśmiennictwo

1. Andrejzewski J., Müller G., Röhrscheidt E., Pielkiewicz D.: Isolation, characterization and classification of a *Nocardia asteroides* bacteriophage, *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. Abt. I*, **6**, 319–326 (1978)
2. Aoki H., Sakai H.I., Kohsaka M., Konomi T., Hosoda J.: Nocardicin A, a new monocyclic BETA-lactam antibiotic. I. Discovery, isolation and characterization. *J. Antibiot.* **29**, 492–500 (1976)
3. Barka E.A., Vatsa P., Sanchez L., Gaveau-Vaillant N., Jacquard C., Klenk H.P., Clément C., Ouhdouch Y., van Wezel G.P.: Taxonomy, Physiology, and Natural Products of *Actinobacteria*, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **80**, 1–43 (2016)
4. Beaman B.L., Beaman L.: *Nocardia* Species: Host-Parasite Relationships, *Clin. Microbiol. Rev.* **7**, 213–264 (1994)
5. Bell M., McNeil M.M., Brown J.M.: *Nocardia* species (Nocardiosis). antimicrobe.org (01.02.2017)
6. Brown-Elliott B.A., Brown J.M., Conville P.S., Wallace Jr R.J.: Clinical and Laboratory Features of the *Nocardia* spp. Based on Current Molecular Taxonomy, *Clin. Microbiol. Rev.* **19**, 259–282 (2006)
7. Bruguera-Ávila N., Becker C., Garcia-Olivé I., Ruiz-Manzano J.: Pulmonary *Nocardia*: A single-center experience, *J. Pulm. Respir. Med.* **4** (2014)
8. Centers for Disease Control and Prevention: Cdc.gov/nocardiosis (01.02.2017)
9. Celmer W.D., Chmurny G.N., Moppett C.E., Ware R.S., Watts P.T., Whipple E.B.: Structure of natural antibiotic CP-47, 444. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 4203–4209 (1980)
10. Christova N., Lang S., Wray V., Kaloyanov K., Konstantinov S., Stoineva I.: Production, Structural Elucidation, and *In Vitro* Antitumor Activity of Trehalose Lipid Biosurfactant from *Nocardia farcinica* Strain, *J. Microbiol. Biotechnol.* **25**, 439–447 (2015)
11. Chun J., Seong C.N., Bae K.S., Lee K.J., Kang S.O., Goodfellow M., Hah Y.C.: *Nocardia flavorosea* sp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **48**, 901–905 (1998)
12. Conville P.S., Brown J. M., Steigerwalt A.G., Lee J.W., Anderson V.L., Fishbain J.T., Holland S.M., F.G. Witebsky F.G.: *Nocardia kruczakiae* sp. nov., a pathogen in immunocompromised patients and a member of the “N. nova complex”. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 5139–5145 (2004)
13. Ercibengoa M., Bell M., Vincente D., Marimón J.M.: First isolation of *Nocardia granadensis*, from a clinical sample. *JMM Case Reports*, 1–3 (2016)
14. Errington J.: L-form bacteria, cell walls and the origins of life. *Open Biol.* **3**, 1–7 (2013)
15. Fukuda H., Saotome A., Usami N., Urushibata O., Mukai H.: Lymphocutaneous type of nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis*: A case report and review of primary cutaneous nocardiosis caused by *N. brasiliensis* reported in Japan. *J. Dermatol.* **35**, 346–353 (2008)
16. Gao B., Gupta R.S.: Phylogenetic Framework and Molecular Signatures for the Main Clades of the Phylum *Actinobacteria*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **76**, 66–112 (2012)
17. Gliński Z., Kostro K.: Zagrożenie zoonozami od zwierząt towarzyszących. Część I. Wścieklizna, choroba ptasia, erlichioza, leptospiroza, kamylobakterioza, salmoneloza i listerioza. *Życie Wet.* **88**, 835–841 (2013)
18. Hidri N., Farina C., Szponar B., Paściak M., Grzegorzewicz A., Mordarska H., Gamian A., Boiron P.: *Nocardia* i Nocardiozy. *Pneumonol. Alergol. Pol.* **69**, 677–686 (2001)
19. Hoshino Y., Watanabe K., Iida S., Suzuki S., Kudo T., Kogure T., Yazawa K., Ishikawa J., Kroppenstedt R.M., Mikami Y.: *Nocardia terpenica* sp. nov., isolated from Japanese patients with nocardiosis. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **57**, 1456–1460 (2007)
20. Hoshino Y., Watanabe K., Iida S., Suzuki S., Kudo T., Kogure T., Yazawa K., Ishikawa J., Kroppenstedt R.M., Mikami Y.: 2007. *Nocardia terpenica* sp. nov., isolated from Japanese patients with nocardiosis. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **57**, 1456–1460 (2007)
21. Ikeda T., Nakanishi H., Morishita Y., Houdai K., Ito J., Gonoi T.: (2016). First case report of pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia mexicana*. *JMM Case Reports*, **3**, DOI 10.1099/jmmcr.0.005054 (2016)
22. Ishikawa J., Yamashita A., Mikami Y., Yoshino Y., Kurita H., Hotta K., Shiba T., Hattori M.: The complete genome sequence of *Nocardia farcinica* IFM 10152. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 14925–14930 (2004)
23. Kaewkla O., Franco C.M.M.: *Nocardia callitridis* sp. nov., an endophyte isolated from surface sterilized roots of an Australian native pine tree. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **60**, 1532–1536 (2010)
24. Kageyama A., Yazawa K., Nishimura K., Mikami Y.: *Nocardia inohanensis* sp. nov., *Nocardia yamanashiensis* sp. nov. and *Nocardia niigatensis* sp. nov., isolated from clinical specimens. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **54**, 563–569 (2004)
25. Kämpfer P., Huber B., Buczolits S., Thummes K., Grün-Wolny I., Busse H.J.: *Nocardia acidivorans* sp. nov., isolated from soil of the island of Stromboli. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **57**, 1183–1187 (2007)
26. Kandi V.: Human *Nocardia* Infections: A Review of Pulmonary Nocardiosis, *Cureus*, **7**, e304 (2015)
27. Kasweck K.L., Little M.L.: Genetic recombination in *Nocardia asteroides*. *J. Bacteriol.* **149**, 403–406 (1982)
28. Kita J., Maciołek H.: Nocardioza zwierząt. *Medycyna Wet.* **52**, 73–77 (1996)
29. Lasker B.A., Bell M., Klenk H.P., Spröer C., Schumann P., Brown J.M.: *Nocardia vulneris* sp. nov., isolated from wounds of human patients in North America. *Antonie Van Leeuwenhoek*, **106**, 543–553 (2014)
30. Le Roes M., Meyers P.R.: *Nocardia gamkensis* sp. nov. *Antonie van Leeuwenhoek*, **90**, 291–298 (2006)

31. Lechevalier H.A., Solotorovsky M., McDurmont C.I.: A new genus of the *Actinomycetales*: *Micropolyspora* gen. nov. *J. Gen. Microbiol.* **26**, 11–18 (1961)
32. Lee S.D.: *Nocardia jejuensis* sp. nov., a novel actinomycete isolated from a natural cave on Jeju Island, Republic of Korea. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **56**, 559–562 (2006)
33. Lerner P.I.: Nocardiosis. *Clin. Infect. Dis.* **22**, 891–905 (1996)
34. Liu Z., Ruan J.S., Yan X.C.: The new species of *Nocardia*. *Acta Microbiol. Sinica*, **23**, 298–304 (1983)
35. Luo Q., Hiessl S., Steinbüchel A.: Functional diversity of *Nocardia* in metabolism. *Environ. Microbiol.* **16**, 29–48 (2014)
36. Maggiorelli C., Di Pierro I., Manta C., Maccari U., Galanti I., Scala R.: *Nocardia* and Lungs in COPD: Beyond Immuno-deficiencies. *J. of Chron. Obst. Pulmon. Dis.* **12**, 321–326 (2015)
37. Owen H., Buckle K., Olm J., Leitner M., Pandey S., Gaughan J.B., Sullivan M.L., Lees A.M., Gibson J.S.: Isolation of *Nocardia mexicana* from focal proliferative tenosynovitis and arthritis in a steer. *Aust. Vet. J.* **93**, 170–173 (2015)
38. Ozdemir-Kocak F., Saygin H., Saricaoglu S., Cetin D., Pötter G., Spröer C., Guven K., Isik K., Klenk H., Sahin N.: *Nocardia zapadnayensis* sp. nov., isolated from soil. *Antonie van Leeuwenhoek*, **109**, 95–103 (2016)
39. Poisnel E., Roseau J.B., Landais C., Rodriguez-Nava V., Bussy E., Gaillard T.: *Nocardia veterana*: disseminated infection with urinary tract infection. *Braz. J. Infect. Dis.* **19**, 216–219 (2015)
40. Prauser H.: Host-phage relationships in nocardioform organisms. In *The Biology of the Nocardiae* (edited by Goodfellow, Brownell and Serrano). *Academic Press, New York*, 266–284 (1976)
41. Rodríguez-Nava V., Couble A., Molinard C., Sandoval H., Boiron P., Laurent F.: *Nocardia mexicana* sp. nov., a new pathogen isolated from human mycetomas. *J. Clin. Microbiol.* **42**, 4530–4535 (2004)
42. Rodríguez-Nava V., Khan Z.U., Pötter G., Kroppenstedt R.M., Boiron P., Laurent F.: *Nocardia coubleae* sp. nov., isolated from oil-contaminated Kuwaiti soil. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **57**, 1482–1486 (2007)
43. Rucker R.R.: A streptomycete pathogenic to fish. *J. Bacteriol.* **58**, 659–664 (1949)
44. Sazak A., Sahin N., Camas M.: *Nocardia goodfellowii* sp. nov. and *Nocardia thraciensis* sp. nov., isolated from soil. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **62**, 1228–1234 (2012)
45. Seo J.P., Lee S.D.: *Nocardia harenae* sp. nov., an actinomycete isolated from beach sand. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **56**, 2203–2207 (2006)
46. Stackebrandt E., Rainey F.A., Ward-Rainey N.L.: Proposal for a new hierarchic classification system, Actinobacteria classis nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* **47**, 479–491 (1997)
47. Vohra P., Sharma M., Yadav A., Chaudhary U.: Nocardiosis: A review of clinicomicrobiological features. *Int. J. Life Sc. Bt & Pharm. Res.* **2**, 20–29 (2013)
48. Wang H.L., Seo Y.H., LaSala P.R., Tarrand J.J., Han X.Y.: Nocardiosis in 132 Patients With Cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* **142**, 513–523 (2014)
49. Wang L., Zhang Y., Huang Y., Maldonado L.A., Liu Z., Goodfellow M.: *Nocardia pigrifrangens* sp. nov., a novel actinomycete isolated from a contaminated agar plate. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **54**, 1683–1686 (2004)
50. Wiciński M., Malinowski B., Grzešek E., Szadujkis-Szadurska K., Czeczuk A., Michalska A., Klonowska J., Wójtowicz-Chomicz K., Ostrowska J., Stolarek W., Grzešek G.: Czynniki biologiczne w etiopatogenezie schizofrenii. *Post. Mikrobiol.* **53**, 328–334 (2014)
51. Wiciński M., Sopońska P., Brzoszczyk B., Malinowski B., Michalska A., Grzešek E., Szadujkis-Szadurska K., Kornatowski T., Czeczuk A., Grzešek G.: Udział ludzkiego cytomegalowirusa w mechanizmach karcynogenezy glejaka wielopostaciowego. *Post. Mikrobiol.* **52**, 355–361 (2013)
52. Wiciński M., Sopońska P., Brzoszczyk B., Malinowski B., Grzešek E., Michalska A.: Rola czynników zakaźnych w chorobach neurodegeneracyjnych. *Post. Mikrobiol.* **52**, 93–103 (2013)
53. Williams S.T., Wellington E.M.H., Tipler L.S.: The taxonomic implications of the reactions of representative *Nocardia* strains to actinophage. *J. Gen. Microbiol.* **119**, 173–178 (1980)
54. Wilson J.W.: Nocardiosis: Updates and Clinical Overview. *Mayo Clin. Proc.* **87**, 403–407 (2012)
55. Xu P., Li W.J., Tang S.K., Jiang Y., Chen H.H., Xu L.H., Jiang C.L.: *Nocardia polyresistens* sp. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **55**, 1465–1470 (2005)
56. Xu P., Li W.J., Tang S.K., Jiang Y., Gao H.Y., Xu L.H., Jiang C.L.: *Nocardia lijiangensis* sp. nov., a novel actinomycete strain isolated from soil in China. *Syst. Appl. Microbiol.* **29**, 308–314 (2006)
57. Yamamura H., Hayakawa M., Nakagawa Y., Tamura T., Kohno T., Komatsu F., Iimura Y.: *Nocardia takedensis* sp. nov., isolated from moat sediment and scumming activated sludge. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **55**, 433–436 (2005)
58. Yamamura H., Tamura T., Sakiyama Y., Harayama S.: *Nocardia amamiensis* sp. nov., isolated from a sugar-cane field in Japan. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **57**, 1599–1602 (2007)

