

Nokardioza – rzadka choroba ludzi i zwierząt. Obraz zmian histopatologicznych

Maria Katkiewicz

Nocardia asteroides jest drobnoustrojem powszechnie występującym w glebie. Rodzaj *Nocardia* należy do rodziny Nocardiaceae, podrzędu Corynebacterineae, rzędu Actinomycetales, podklasy Actinobacteridae, klasy Actinobacteria. Nokardie są bakteriami ściśle tlenowymi tworzącymi formy nitkowate, przypominające strzępki grzybów pleśniowych, dlatego dawniej były uważane za grzyby. Barwią się Gram-dodatnio. Stosowane niegdyś metody różnicowania i identyfikacji *Nocardia asteroides* w hodowli prowadzonej na podłożach sztucznych straciły obecnie znaczenie dzięki powszechnie używanej w mikrobiologii technice PCR (1).

Przedmiotem niniejszej pracy jest przedstawienie patogenyzy i rozwoju zmian chorobowych wywołanych przez *Nocardia asteroides* w tkankach zwierząt na przykładzie zakażenia obserwowanego u bydła.

Nokardioza u ludzi i zwierząt może mieć przebieg ostry, podostry lub przewlekły. Choroba ta najczęściej rozwija się u osobników ze znacznie obniżoną odpornością, ale znane są także przypadki, kiedy nokardioza występowała u ludzi wykazujących prawidłową odporność (2).

Lokalizacja zmian chorobowych powstałych w wyniku zakażenia *Nocardia* spp. jest zależna od drogi wniknięcia bakterii. U ludzi występują trzy podstawowe

postaci: nokardiozy: skórna, płucna oraz rozsiana, wielonarządowa. W wyniku zakażenia skóry bakterie te wywołują głębokie zapalenie skóry, ropnie oraz guzkowate zapalenie naczyń limfatycznych skóry (asporotrichoid lymphocutaneous infection). Przy zakażeniu aerogennym rozwija się nokardioza płucna i opłucnej. Postać rozsiana choroby dotyczy może każdego narządu, w tym także ośrodkowego układu nerwowego.

Nokardioza występuje rzadko u zwierząt. Choroba ma podobny przebieg i lokalizację zmian chorobowych, jakie się obserwuje u ludzi. Opisano następujące choroby, w których czynnikiem etiologicznym jest *Nocardia asteroides*. U bydła może występować zapalenie gruczołu mlekowego, ronienia, zapalenie skóry, naczyń limfatycznych i węzłów chłonnych (tzw. zołyzy bydłce) oraz nokardioza płucna. Nokardioza jest rzadko notowana u psów i występuje w postaci zapalenia skóry i tkanki podskórnej oraz w formie płucnej i zakażenia narządów jamy brzusznej. Nokardioza narządów wewnętrznych u psów jest bardzo trudna do rozpoznania, szczególnie we wczesnej fazie choroby. Zakażenia *Nocardia* spp. u kotów najczęściej ma miejsce drogą wziewną i w związku z tym zmiany chorobowe rozwijają się w płucach i jamie opłucnej. Nokardioza u koni była obserwowana

Nocardiosis – rare disease of humans and animals. A histopathological study

Katkiewicz M.

The aim of this review was to present the significance of nocardiosis in the common veterinary practice. This rare animal disease may be misdiagnosed with other infections due to the presence of so-called "high bacteria" and some fungi species, which are also responsible for granulomatous inflammatory lesions in the affected tissues. Differential routine diagnostic methods are required for the identification of causative agent, as well as the use of molecular techniques as PCR and real-time PCR. The pathological changes observed in the tissue sections are related to the form of the disease. In the acute nocardiosis, necrotic tissue lesions dominate, usually with low degree inflammatory reaction, whereas in the chronic form the necrotic foci are surrounded by granulomatous, inflammatory tissue. In granulomas, the nocardia organisms may be visualized using silver impregnation method.

Keywords: nocardiosis, histopathology, differential diagnosis.

w postaci zapalenia naczyń limfatycznych skóry, a także może występować w narządzie rozrodczym kłaczki i powodować ronienie (3). Znana jest również nokardioza ryb i dzikich przeżuwaczy.

Rezerwuarem nokardii jest gleba, rośliny, woda oraz urządzenia kanalizacyjne, a zwłaszcza gumowe uszczelki. W Nigerii drobnoustroj ten był izolowany z treści przewodu pokarmowego karaluchów. Bakterie te są także przenoszone przez kleszcze. Występowanie nokardiozy najczęściej jest notowane w klimacie tropikalnym, lecz choroba ta była również diagnozowana

w krajach europejskich, obu Amerykach, w Australii i Japonii (6). W Polsce nokardioza płucna była stwierdzona u ludzi (informacja ustna).

Obraz zmian chorobowych przy nokardiozie

Obraz zmian chorobowych w zaatakowanych narządach jest uwarunkowany formą klinicznego przebiegu choroby spowodowanej zakażeniem *Nocardia asteroides*. W postaci ostrej, przy wysokiej zjadliwości bakterii i obniżonej odporności gospodarza, w miejscu osiedlenia się zarazka powstają ogniska martwicze i pojawia się reakcja zapalna. Natomiast w przewlekłej formie choroby w zaatakowanych tkankach rozwijają się ropnie otoczone ziarniną zapalną z powstawaniem typowych ziarniników.

Nokardioza bydła nie jest chorobą zaraźliwą. Atakuje pojedyncze zwierzęta w stadzie. Wyjątek stanowią takie przypadki, kiedy w stadzie ma miejsce masowo występująca nabyta immunosupresja. Może ona wynikać z niedożywienia, intoksykacji, podawania leków o działaniu immunosupresyjnym lub subklinicznych zakażeń pewnymi wirusami. Czynniki predysponujące do zakażenia i rozwoju choroby spowodowanej przez *Nocardia* spp. można porównać do promienicy, której przyczyną są blisko spokrewnione bakterie z rodzaju *Actinomyces* (4).

Do zakażenia nokardiami dochodzi przez uszkodzoną skórę lub drogą wziewną. W zależności od drogi zakażenia rozwija się nokardioza skórna, w następstwie której ma miejsce zapalenie naczyń limfatycznych i regionalnych węzłów chłonnych lub przy drodze wziewnej rozwijają się zmiany w płucach i opłucnej.

Najwcześniej opisaną formą nokardiozy u krów było zapalenie gruczołu mlekowego (5). Zakażenie gruczołu mlekowego

może nastąpić jako wynik mechanicznego uszkodzenia skóry strzyku lub drogą hematogenną, jako następstwo wysiewu nokardii z już istniejącego ogniska pierwotnego. W tym przypadku obserwuje się występowanie rozlanego, limfocyтарnego zapalenia śródmiąższowego gruczołu mlekowego (ryc. 1). O krwiopochodnej drodze zakażenia może świadczyć brak wysięku zapalnego w świetle pęcherzyków wydzielniczych zlokalizowanych w objętym zapaleniem zraziku (ryc. 1).

Nokardioza gruczołu mlekowego rozwijająca się jako zakażenie przyranne przybiera zwykle formę zapalenia ziarniniakowego, podobnie jak to ma miejsce w skórze. Niezwykle rzadką postacią zakażenia u krów jest nokardioza macicy.

W badaniach własnych obserwowano nokardiozę u bydła rzeźnego. Zmiany chorobowe miały charakter zakażenia uogólnionego, z występowaniem dużych ropni w licznych węzłach chłonnych, mięśniach szkieletowych oraz ognisk zapalenia ziarniniakowego w płucach (6). Różne fazy rozwoju choroby widoczne w ognisku osiedlenia się drobnoustrojów pozwoliły na prześledzenie dynamiki powstawania ziarniniaka zapalnego wywołanego zakażeniem *Nocardia asteroides*.

Nokardie w miejscu osiedlenia się w tkance ulegają namnożeniu, wywołując lokalnie powstanie ogniska martwiczego. Takie ogniska ostrej martwicy tkanki obserwowano w mięśniach szkieletowych. Były one następnie otaczane komórkami nacieku zapalnego. Rycina 2 przedstawia wieloogniskową martwicę mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych. Martwica jest następnie inkrostowana solami wapnia (ryc. 3). W miarę upływu czasu jest ograniczana pasem ziarniny i wówczas obserwuje się występowanie ziarniniakowego zapalenia poprzecznie prążkowanych mięśni szkieletowych (ryc. 4).

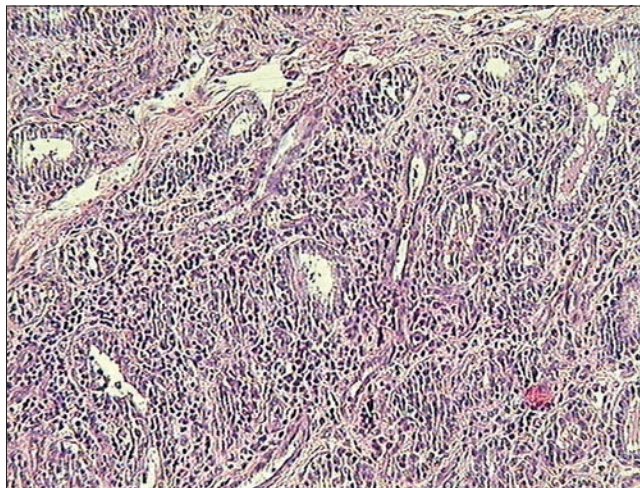
W przypadku, kiedy miejscem zakażenia jest rana skóry, drobnoustroje szerzą się drogą naczyń limfatycznych, wywołując guzkowate zapalenie naczyń chłonnych. W obrazie mikroskopowym stwierdza się w ścianie naczyń limfatycznego charakterystyczny komórkowy naciek zapalny złożony z pasa komórek nabłonkowatych, otoczonych przez komórki jednojądrzaste, głównie limfocyty i pojedyncze komórki olbrzymie (ryc. 5). Bakterie wędrujące drogą naczyń limfatycznych do regionalnego węzła chłonnego osiedlają się i ulegają namnożeniu, czego efektem jest powstawanie martwicy zakażonej tkanki (ryc. 6).

Nokardie w ogniskach martwicy zakażonych tkanek można uwidocznnić, stosując metody impregnacji solami srebra (ryc. 7). Jest to ważna uwaga, ponieważ w badaniu histopatologicznym powszechnie stosowane rutynowe barwienie hematoksyliną i eozyną nie pozwala na ich uwidocznienie w obrazie mikroskopowym chorych tkanek.

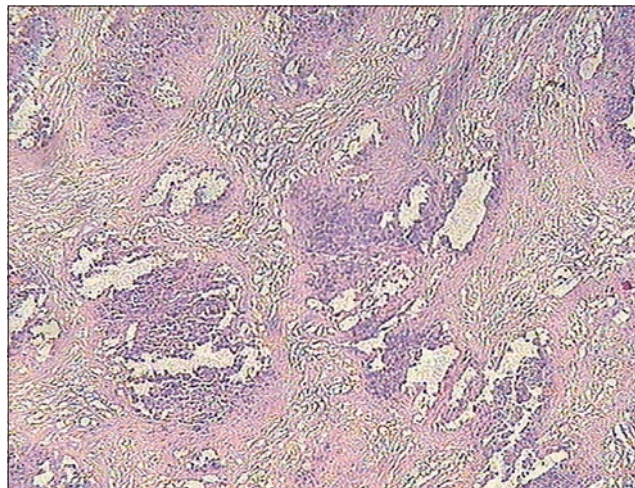
Podsumowanie

W rozpoznawaniu nokardiozy najważniejszy jest wywiad, w którym zawarte są informacje o ogólnym stanie zdrowia zwierzęcia, które w pewnym stopniu pozwalają wnioskować o jego statusie immunologicznym. Rola odporności w rozwoju zmian chorobowych spowodowanych zakażeniem *Nocardia* spp. jest od dawna znana w medycynie człowieka (2). W weterynarii klasycznym przykładem nabytego niedoboru odporności u zwierząt jest długotrwała terapia kortykosteroidami.

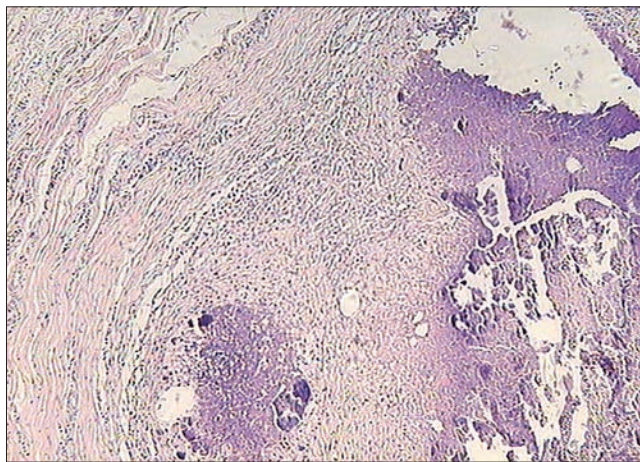
Jak wspomniano, wczesna faza choroby może nastęrczać trudności w rozpoznawaniu. Zarówno objawy kliniczne, jak i zmiany anatomopatologiczne i histopatologiczne nie są charakterystyczne dla tego zakażenia. Stąd też przy podejrzeniu nokardiozy istnieje konieczność



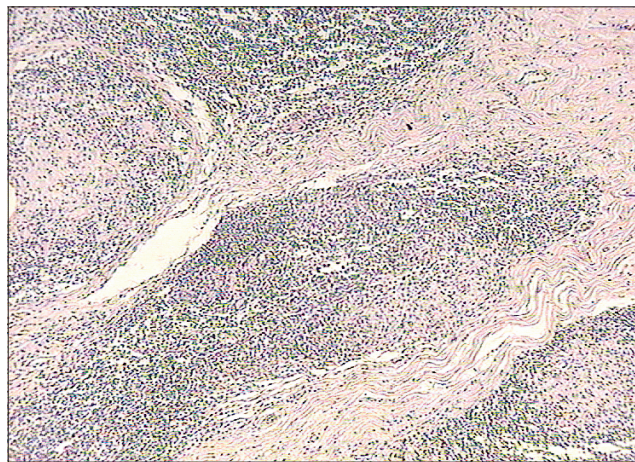
Ryc. 1. Gruczoł mlekowy krowy zakażonej *Nocardia asteroides*, widoczne rozlane, limfocyтарne zapalenie śródmiąższowe. Barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 20×



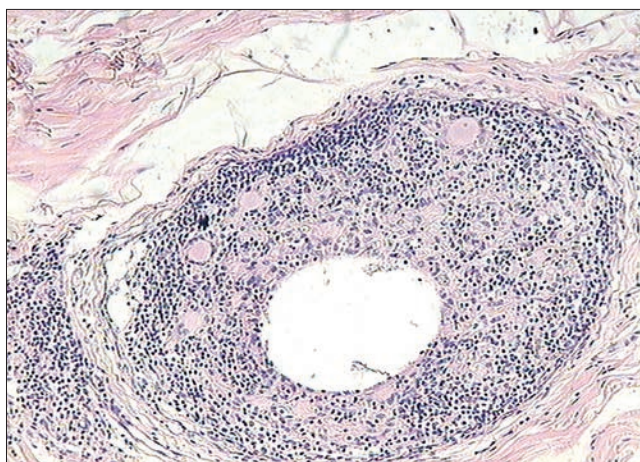
Ryc. 2. Nokardioza bydła – wieloogniskowa martwica poprzecznie prążkowanych mięśni szkieletowych. Barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 10×



Ryc. 3. Nokardioza bydła – mięśnie poprzecznie prążkowane szkieletowe z dużym ogniskiem martwicy inkrustowanej solami wapnia. Barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 10×



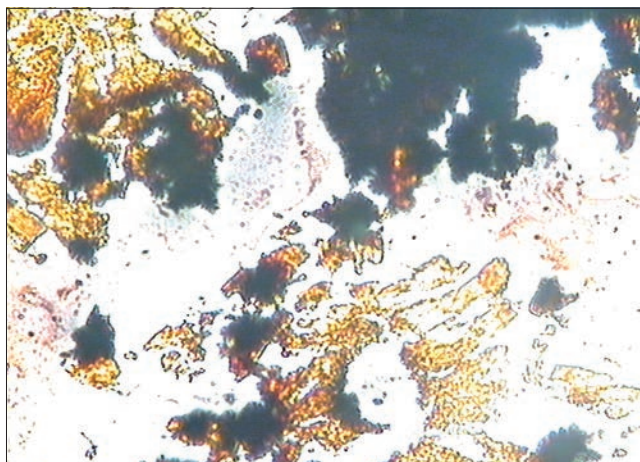
Ryc. 4. Nokardioza bydła – rozlane, liczne ziarninaki zapalne w mięśniach poprzecznie prążkowanych szkieletowych. Barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 10×



Ryc. 5. Nokardioza bydła – naczynie limfatyczne tkanki podskórnej otoczone pasem ziarniny złożonej z komórek nabłonkowatych, limfocytów i pojedynczych komórek olbrzymich. Barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 20×



Ryc. 6. Nokardioza bydła – rozlana martwica mięszu wężła chłonnego. Barwienie hematoksylina-eozyna, pow. 20×



Ryc. 7. Nokardioza bydła – liczne kolonie *Nocardia asteroides* w ognisku martwicy. Impregnacja solami srebra wg Bielshowskiego, pow. 40×

przeprowadzenie diagnozy różnicowej. W rozpoznaniu różnicowym, na szczególne podkreślenie zasługuje możliwość błędnej diagnozy zakażenia prątkiem gruźlicy. Wynika to z obrazu mikroskopowego ziarninaków zapalnych, które mają taką samą strukturę komórkową w obu przypadkach zakażenia. Równocześnie zarówno w przypadku nokardiozy, jak i gruźlicy w rutynowym badaniu histopatologicznym czynnik

zakaźny nie jest widoczny. To może być powodem błędnego rozpoznawania gruźlicy, która jest chorobą znacznie częściej występującą aniżeli nokardioza. Ponadto wskazane jest różnicowanie z histoplazmozą, zakażeniem *Coccidioides immitis*, ropniami innego pochodzenia oraz z chłoniakami. W strefie geograficznej występowania tego pierwotniaka także należy brać pod uwagę zakażenie *Leishmania donovani*.

Na zakończenie można postawić pytanie: czy nokardioza jest rzadko notowaną chorobą, bo w istocie rzadko występuje, czy też jest rzadko rozpoznawana? W weterynarii nokardioza ma podwójne znaczenie – jako choroba danego zwierzęcia oraz źródło ewentualnego zakażenia dla człowieka.

Piśmiennictwo

1. Blumel J., Blumel A.F., Yassin H., Schmidt-Rotte H., Schaal H.K.P.: Typing of *Nocardia farcinica* by pulse-field gel electrophoresis and randomly amplified polymorphic DNA PCR. *J. Clin. Microbiol.* 1998, **36**, 118–122.
2. Corti M.E., Villafane Fiotti M.E.: Nocardiosis: a review. *Int. J. Inf. Dis.* 2003, **7**, 243–250.
3. Biberstein E.L., Jang S.S., Firsch D.C.: *Nocardia asteroides* infection in horses: a review. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1985, **186**, 273–277.
4. Gliński Z., Chelmiński A.: Zakażenia zwierząt i ludzi wywołane przez *Actinomyces*. *Życie Wet.* 2014, **89**, 499–504.
5. Pier A.C., Gray D.M., Fossatti M.J.: *Nocardia asteroides* – a newly recognized pathogen of the mastitis complex. *Am. J. Vet. Res.* 1958, **19**, 319–331.
6. Tropiło J., Katkiewicz M., Podsiadło B.: Nokardioza bydła rzeźnego importowanego do Polski. *Med. Weter.* 1996, **52**, 106–109.

Prof. dr hab. Maria Katkiewicz,
e-mail: m.katkiewicz@gmail.com