

Katarzyna Niedrygas^{1,2}, Katarzyna Angiel^{1,2}, Małgorzata Dorycka³,
Dobrochna Szczecińska-Brzegowy⁴, Lidia Stopyra^{1,2}

A 13-YEAR-OLD PATIENT WITH ACUTE CEREBRAL NOCARDIOSIS: CASE REPORT AND REVIEW

13-LETNIA PACJENTKA Z OSTRĄ NOKARDIOZĄ MÓZGU – OPIS PRZYPADKU I OMÓWIENIE CHOROBY

¹Department of Infectious and Tropical Diseases, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University
Klinika Chorób Infekcyjnych i Tropikalnych, Krakowska Akademia im. Frycza Modrzewskiego

²Department of Infectious Diseases and Paediatrics, Żeromski Specialist Hospital in Krakow, Poland
Oddział Chorób Infekcyjnych i Pediatrii, Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego w Krakowie

³Microbiological Laboratory Diagnostyka, Żeromski Specialist Hospital in Krakow, Poland
Medyczne Laboratorium Mikrobiologiczne Diagnostyka, Szpital Specjalistyczny
im. Stefana Żeromskiego w Krakowie

⁴Department of Diagnostic Imaging, Żeromski Specialist Hospital in Krakow, Poland
Dział Diagnostyki Obrazowej, Szpital Specjalistyczny im. Stefana Żeromskiego w Krakowie

ABSTRACT

Cerebral nocardiosis is an extremely rare and serious disease that affects primarily immunocompromised adults. Due to the non-specific clinical symptoms and difficult, prolonged diagnostics, the diagnosis is often delayed, resulting in serious complications and even death of the patient. The presented case report concerns a young patient in whom complete recovery was achieved thanks to accurate diagnosis and prompt targeted treatment initiation. The study aimed to present a rare infectious disease, emphasizing the value of bacterioscopic examination and the crucial need for collaboration between clinicians, microbiologists, and radiologists.

Keywords: *children, encephalitis, nocardiosis, brain abscesses*

STRESZCZENIE

Nokardioza mózgowa jest niezwykle rzadką i poważną chorobą, dotykającą głównie osoby dorosłe w immunosupresji. Najczęściej objawia się w postaci ropni mózgu. Z racji mało specyficznych objawów klinicznych, trudnej i długotrwałej diagnostyki rozpoznanie często bywa postawione późno, często skutkując ciężkimi powikłaniami i śmiercią pacjenta. Przedstawiony poniżej opis przypadku dotyczy młodej pacjentki, u której dzięki trafnej diagnozie i szybkiemu włączeniu celowanego leczenia uzyskano całkowite wyleczenie. Celem pracy było przedstawienie rzadkiej choroby zakaźnej, zwrócenie uwagi na wartość badania bakterioskopowego oraz na szczególną konieczność współpracy klinicysty z mikrobiologiem i radiologiem.

Słowa kluczowe: *dzieci, zapalenie mózgu, nokardioza, ropnie mózgu.*

INTRODUCTION

Nocardiosis is a rare disease caused by aerobic, Gram-positive bacteria from the genus *Nocardia*, belonging to the actinomycetes group (1). Most commonly, these are *Nocardia asteroides* and *Nocardia brasiliensis* (2). They are found in soil, and

WSTĘP

Nokardioza jest rzadką chorobą wywołaną przez tlenowe, Gram-dodatnie bakterie z rodzaju *Nocardia*, należące do grupy promieniowców (1). Najczęściej są to *Nocardia asteroides* i *Nocardia brasiliensis* (2). Występują w glebie, mogą również występować w wodzie,

can also be present in water and decomposing plants (3). Infection can occur through skin injury by epidermal breakdown or through inhalation of microorganisms (3,4). The disease mostly affects individuals over 45 years of age in immunosuppression, and is extremely rare in children (5). Diagnostics is challenging both due to the rarity of the disease, nonspecific, broad symptoms, and difficulties in microbiological diagnosis. Additionally, nocardiosis often recurs, even with proper treatment, making it difficult to manage the disease (4,6). The prognosis is severe depending on the form of the disease, reaching the case fatality rate of up to 80% in the case of central nervous system (CNS) involvement (4). Early and accurate diagnosis, along with targeted treatment, are crucial in the prognosis.

In this paper, we present a case of a teenager with cerebral nocardiosis, in which rapid diagnosis was achieved through collaboration between infectious disease specialist, microbiologist and radiologist, resulting in complete recovery.

CASE STUDY

A 13-year-old patient was admitted to the emergency department of a regional hospital due to swelling of the right elbow joint 6 days after falling off a bicycle (upper limb and ankle injury).

In the history, mild neurological symptoms had been observed for 5 days, including unclear, slurred speech, drooling, taste disturbances, difficulty in movement, dizziness, visual acuity disorders, muscle weakness and drowsiness. The symptoms were of mild intensity, decreasing in the following days, and the parents did not seek medical attention for the patient. In the emergency department, a contusion of the elbow joint was diagnosed, but due to the neurological symptoms, the patient was admitted to the pediatric ward for further diagnostics. The results of basic laboratory tests were within normal limits, antibodies against *Borrelia burgdorferi* and SARS-CoV-2 were negative for both IgM and IgG classes. The patient was consulted by a laryngologist and ophthalmologist – no pathologies were found. A general computed tomography (CT) scan of the head revealed focal fluid-density lesions without mass effect or local swelling. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed scattered, ring-enhancing, hyperintense lesions on T2-weighted sequences, partially fluid-filled, with a small nodule/cyst visible near the right lateral ventricle, in the upper vermis of the cerebellum, and in the left frontal and parietal lobes. The largest lesion measured 16 x 8 mm (Fig. 1-4).

Due to the MRI findings and significant clinical deterioration, the patient was transferred to the

w rozkładających się roślinach (3). Do zakażenia może dojść w wyniku zranienia poprzez przerwanie ciągłości naskórka, a także w wyniku wdychania drobnoustrojów (3,4). Zakażenie dotyczy najczęściej osób po 45. roku życia w immunosupresji, u dzieci jest niezwykle rzadkie (5). Postawienie diagnozy jest trudne zarówno ze względu na rzadkość choroby, szeroką niespecyficzną symptomatologię, jak i trudności w diagnostyce mikrobiologicznej. Dodatkowo, przebieg nokardiozy cechuje się nawrotowością, nawet przy prawidłowym leczeniu, co dodatkowo czyni tę chorobę trudną do prowadzenia (4,6). Rokowanie jest poważne, zależy od postaci choroby, przy zajęciu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) śmiertelność sięga 80% (4). W leczeniu ważne jest prawidłowe i wczesne rozpoznanie oraz zastosowanie celowanego leczenia.

W niniejszej pracy przedstawimy przypadek nastolatki z nokardiozą mózgu, u której dzięki współpracy specjalistów chorób zakaźnych, mikrobiologa i radiologa postawiono szybkie rozpoznanie i uzyskano całkowite wyleczenie.

OPIS PRZYPADKU

13-letnia pacjentka zgłosiła się do SOR szpitala rejonowego z powodu obrzęku stawu łokciowego prawego 6 dni po upadku z roweru (uraz kończyny górnej i stawu skokowego).

W wywiadzie od 5 dni obserwowane były dyskretne objawy neurologiczne pod postacią niewyraźnej, bełkotliwej mowy, ślinotoku, zaburzeń smaku, trudności w poruszaniu się, zawrotów głowy, zaburzeń ostrości wzroku, osłabienia siły mięśniowej, senności. Objawy miały niewielkie nasilenie, zmniejszające się w kolejnych dniach, i rodzice nie zgłaszali się z pacjentką do lekarza. W SOR stwierdzono stłuczenie stawu łokciowego, ale z uwagi na objawy neurologiczne pacjentkę przyjęto do oddziału pediatrycznego celem poszerzenia diagnostyki. Wyniki podstawowych badań laboratoryjnych były bez istotnych odchyień od normy, przeciwciała przeciw *Borrelia burgdorferi* i przeciw SARS-CoV-2 były ujemne w klasach IgM i IgG. Dziewczynka została skonsultowana laryngologicznie i okulistycznie – nie stwierdzono patologii. W przeglądowej tomografii komputerowej (CT) głowy opisano zmiany ogniskowe o gęstości płynowej bez efektu masy i miejscowego obrzęku. W rezonansie magnetycznym (MRI) mózgu uwidoczniono rozsia- ne, obrączkowate, hiperintensywne w ocenie porównawczej sekwencji T2-zależnych ogniska częściowo płynowe, z drobnym guzkiem/torbielą w centrum widoczne przy komorze prawej bocznej, w konarze górnym mózdzku prawym oraz w lewej półkuli w płacie czołowym, ciemieniowym. Największa zmiana miała wymiary 16 x 8 mm (Ryc. 1-4).



Fig. 1.

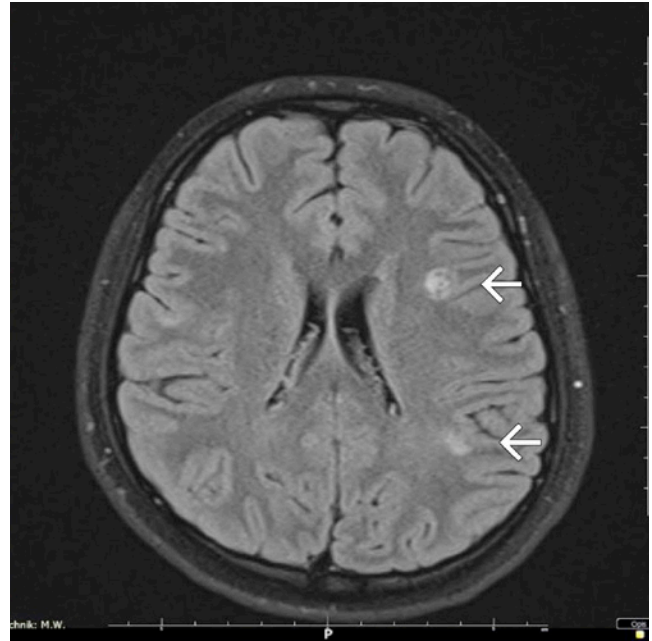


Fig. 2.

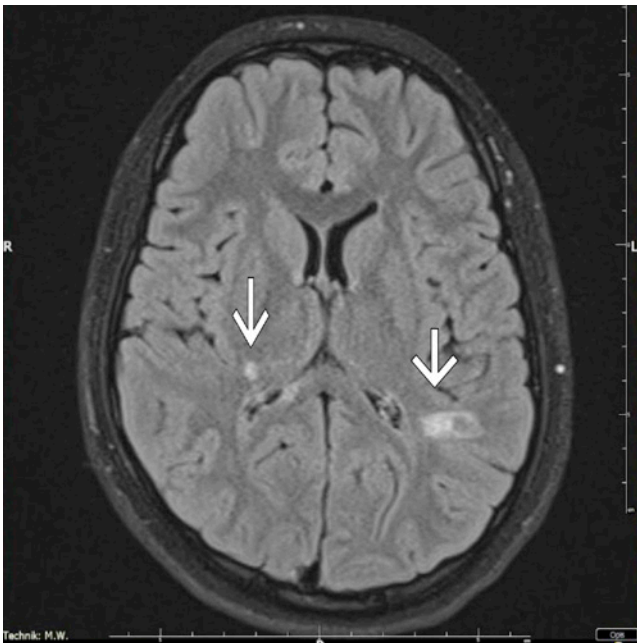


Fig. 3.

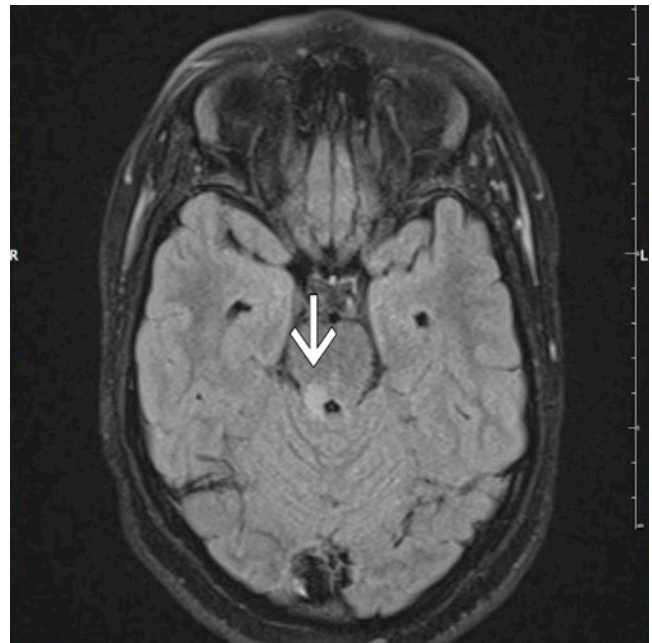


Fig. 4.

Fig. 1-4. MRI scans before treatment. Annular, hyperintense, partially fluid lesions with a small nodule/cyst in the center are visible.

Ryc. 1-4. Badanie MRI przed włączeniem leczenia. Widoczne obrączkowate, hiperintensywne ogniska częściowo płynowe, z drobnym guzkiem/torbielą w centrum.

infectious diseases ward for further diagnostics. Upon admission, the girl was properly oriented to time, place, and person, but her speech was slowed down. Symptoms included slurred, indistinct speech, reduced strength, and muscle tension in the lower limbs and right upper limb, smoothing of facial muscles on the right side, gait disturbances – difficulty maintaining balance, slow gait with a wide base. Meningeal signs were negative. In addition to the history, the parents

W związku ze zmianami w MRI oraz znacznym pogorszeniem klinicznym pacjentkę przekazano do oddziału zakaźnego celem dalszej diagnostyki. Przy przyjęciu dziewczynka była prawidłowo zorientowana auto- i allopsychicznie, spowolniała. Występowały takie objawy, jak: skandowana, niewyraźna mowa, obniżone siła i napięcie mięśniowe w zakresie kończyn dolnych i prawej górnej kończyny, wygładzenie mięśni twarzy po prawej stronie, zaburzenia chodu – trudność

reported sporadic headaches, several injuries, falls during horseback riding, contact with parrots, and denied any recent travel.

A lumbar puncture (LP) was performed – the general examination of cerebrospinal fluid (CSF) parameters was normal. A panel of 14 pathogens (*E. coli* K1/ *H. influenzae*/ *L. monocytogenes*/ *N. meningitidis*/ *S. agalactiae*/ *S. pneumoniae*/ CMV/ *Enterovirus*/ HSV1/ HSV2/ HHV6/ *Parechovirus*/ VZV/ *Cryptococcus neoformans/gattii*) by polymerase chain reaction (PCR) was negative. Direct specimen

w utrzymaniu równowagi, chód powolny, na szerokiej podstawie. Objawy oponowe były ujemne. W uzupełnieniu wywiadu rodzice wskazywali na sporadyczne bóle głowy, kilkakrotne urazy, upadki w trakcie jazdy konnej, kontakt z papugami, negowali podróże.

W Oddziale wykonano punkcję lędźwiową (PL) – w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) parametry były w normie. Panel 14 patogenów (*E. coli* K1/ *H. influenzae*/ *L. monocytogenes*/ *N. meningitidis*/ *S. agalactiae*/ *S. pneumoniae*/ CMV/ *Enterovirus*/ HSV1/ HSV2/ HHV6/ *Parechovirus*/ VZV/ *Cryptococcus neoformans/gattii*) badaniem polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) był ujemny. W preparacie bezpośrednim podejrzenie *Nocardia* spp. Posiew bakteriologiczny oraz posiew mykologiczny były jałowe. W rtg klatki piersiowej, usg jamy brzusznej i echokardiografii nie stwierdzono patologii. Nie stwierdzono również markerów serologicznych zakażenia HIV, *Borrelia burgdorferi*, *Toxoplasma gondii*, kleszczowego zapalenia mózgu ani *Echinococcus granulosus*. Podjęto próbę zbadania PMR metodą PCR na obecność DNA *Nocardia* spp., ale badanie okazało się niedostępne. Wobec podejrzenia *Nocardia* spp. w preparacie bezpośrednim, pozostającego w zgodności z wywiadem, obrazem klinicznym i obrazem MRI mózgu, postawiono rozpoznanie nokardiozy mózgu. W leczeniu zastosowano imipenem z cylastatyną, biodacynę i krótkotrwałą steroidoterapię systemową, uzyskując już po pierwszym tygodniu wyraźną poprawę kliniczną. Po 6 tygodniach leczenia dożylnego kontynuowano trimetoprim + sulfametoksazol (TMP/SMX) doustnie.

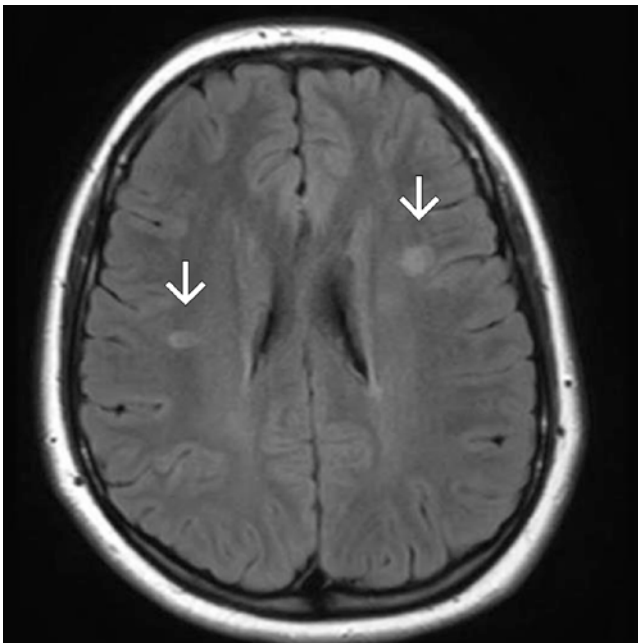


Fig. 5.

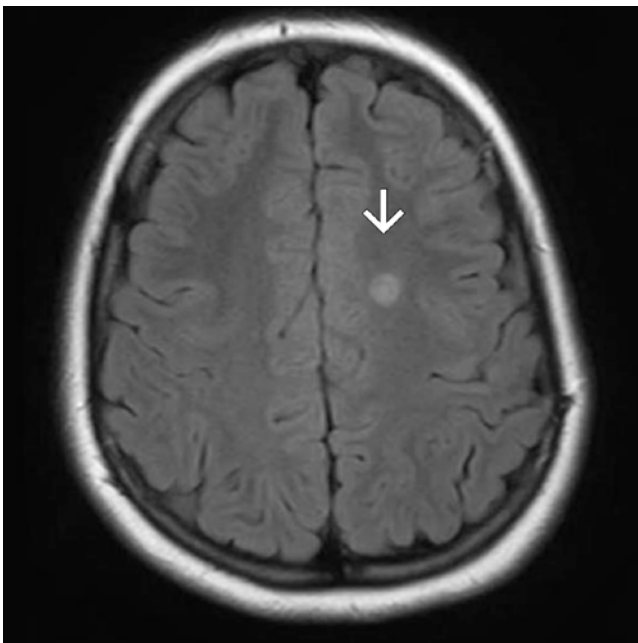


Fig. 6.

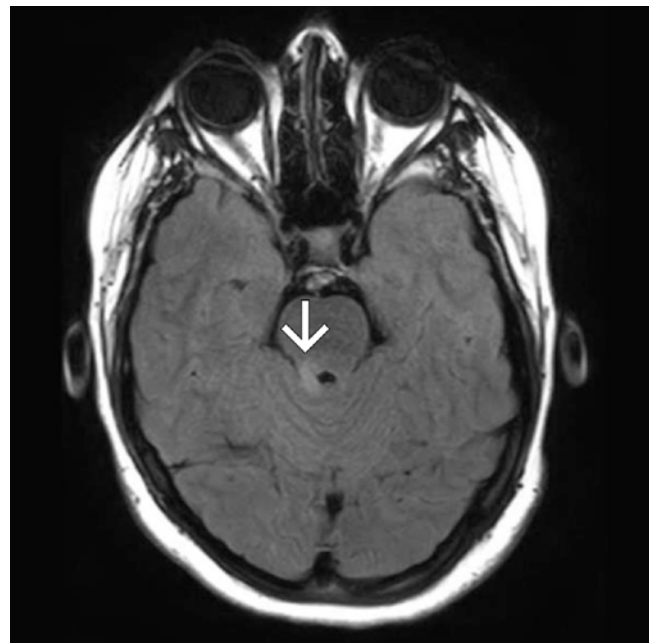


Fig. 7.

Fig. 5-7. Follow-up MRI scans during treatment. Hyperintense lesions are visible.

Ryc. 5-7. Kontrolne badanie MRI w trakcie leczenia. Widoczne hiperintensywne ogniska.

examination revealed suspicion of *Nocardia* spp. Both bacterial and mycological cultures were negative. Chest X-ray, abdominal ultrasound, and echocardiography did not reveal any abnormalities. Serological markers for HIV, *Borrelia burgdoferi*, *Toxoplasma gondii*, tick-borne encephalitis, and *Echinococcus granulosus* were also negative. An attempt was made to test CSF by PCR for the presence of *Nocardia* spp. DNA, but the test was unavailable. Based on the suspicion of *Nocardia* spp. in the direct examination, consistent history, clinical picture, and brain MRI findings, a diagnosis of cerebral

Po 4 tygodniach pacjentka zgłosiła się ponownie do szpitala z powodu bólu głowy i osłabienia siły mięśniowej po prawej stronie. Wykonano pilne badanie MRI (Ryc. 5-7). Obraz pozostawał stacjonarny, do leczenia dołączono imipenem z cylastatyną dożylnie, w wyniku czego uzyskano szybką poprawę. Leczenie kontynuowano przez 10 dni, a następnie utrzymano leczenie TMP/SMX. W kolejnych kontrolnych badaniach MRI mózgu stwierdzano stopniową regresję zmian (6 ognisk nieprawidłowego sygnału, częściowo pierścieniowatych/ płynowych). Leczenie zakończono

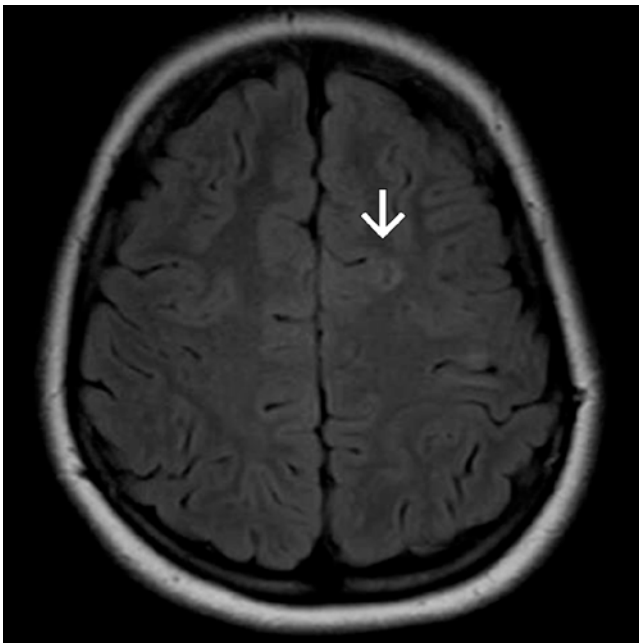


Fig. 8.

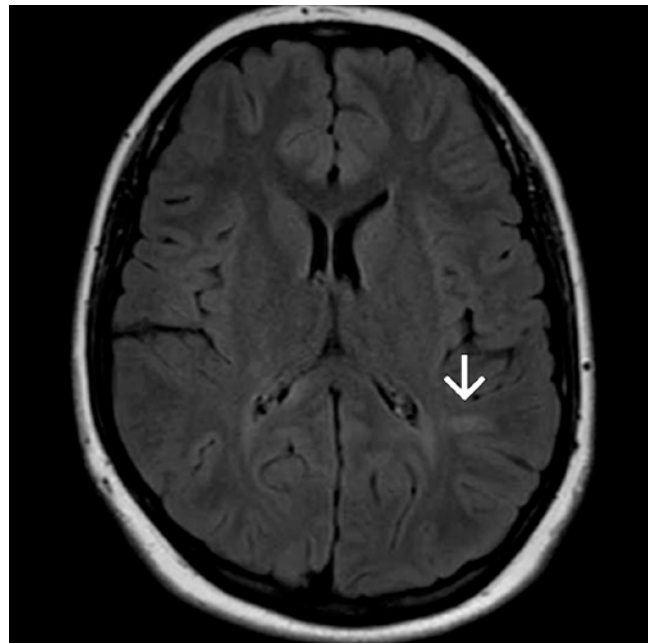


Fig. 9.

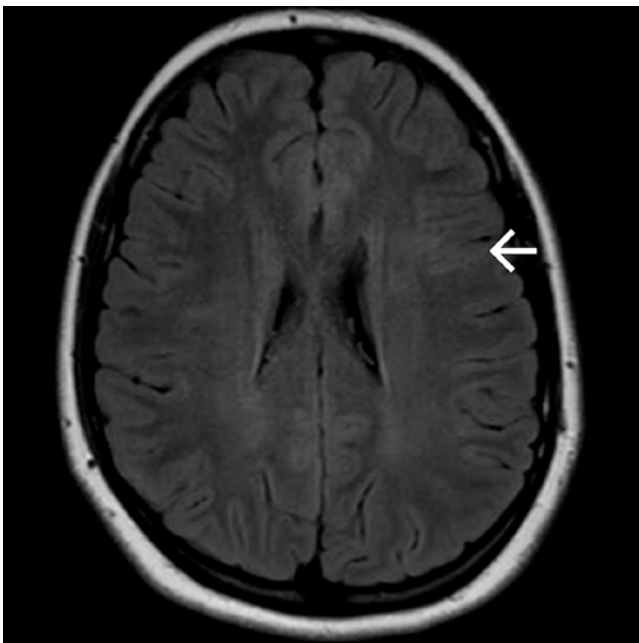


Fig. 10.

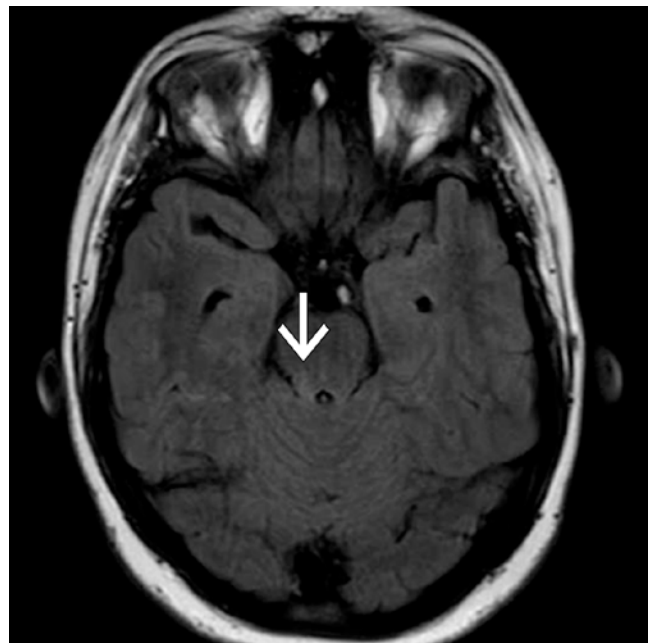


Fig. 11.

Fig. 8-11. MRI scans after treatment. Scarring changes are visible
Ryc. 8-11. Badanie MRI po leczeniu. Widoczne zmiany bliznowate

nocardiosis was made. Treatment with imipenem-cilastatin, biodacin, and short-term systemic steroid therapy was initiated, resulting in significant clinical improvement already after the first week. After 6 weeks of intravenous treatment, oral trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) was continued.

After 4 weeks, the patient returned to the hospital due to headache and weakness on the right side of the body. An urgent MRI was performed (Fig. 5-7). The image remained stable, and intravenous imipenem-cilastatin was added to the treatment, resulting in rapid improvement. Treatment continued for 10 days, followed by maintenance therapy with TMP/SMX. Subsequent MRI brain scans showed gradual regression of lesions (6 foci of abnormal signal, partially ring-enhancing/fluid-filled). The treatment was completed after 12 months. Only scar changes were observed in the MRI (Fig. 8-11), and all clinical symptoms resolved.

DISCUSSION

In the above case description, a pediatric patient with a rare and difficult-to-diagnose cerebral nocardiosis was presented. The disease is rare, and due to the lack of epidemiological reporting, its actual incidence is unknown. A literature review published in 2020 showed the occurrence of the disease mainly in the USA, India, and Mexico (7). In the early 1970s, the incidence of nocardiosis in the USA was estimated at 500 to 1000 cases per year (8).

Bacteria of the genus *Nocardia* spp. belong to actinomycetes causing serious infections in humans and animals. They are Gram-positive, strictly aerobic, acid-fast, and catalase-positive bacteria. They form dichotomously branching filamentous structures resembling fungal hyphae or bacteria from the *Actinomyces* group (2,3). Currently, 124 species are known, of which 54 species have clinical significance in humans (including *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. otitidiscaviarum*) (1,9).

Nocardia is ubiquitous, inhabiting soil, plant mass, fresh and saltwater. It can be airborne, including on dust particles (3,10). It is not part of the human microbiota (11). Infection mainly occurs through the aspiration of the pathogen into the respiratory tract. Infection through the consumption of contaminated food is also possible, in rare cases also through damaged skin (12). Although infections in animals (dogs, cats, cattle) are possible, there have been no zoonotic infections among humans (3,13,14). However, a case of transmission of infection from human to human has been described (4). In the presented case report, the infection most probably occurred through damaged skin, but not

po 12 miesiącach. W MRI stwierdzono tylko zmiany bliznowate (Ryc. 8-11), wszystkie objawy kliniczne ustąpiły.

DYSKUSJA

W powyższym opisie przypadku przedstawiono pacjentkę z kazuistyczną w wieku pediatrycznym i trudną do rozpoznania nokardiozą mózgu. Jest to choroba rzadka, z powodu braku raportowania epidemiologicznego jej rzeczywista częstość jest nieznana. Przegląd piśmiennictwa opublikowany w 2020 roku wykazał występowanie choroby głównie w USA, Indiach i Meksyku (7). Na początku lat siedemdziesiątych XX w. w USA zapadalność na nokardiozę oceniano na 500 do 1000 przypadków rocznie (8).

Bakterie z rodzaju *Nocardia* spp. należą do promieniowców powodujących groźne infekcje u ludzi i zwierząt. Są to bakterie Gram-dodatnie, ściśle tlenowe, kwasoodporne, katalazo-dodatnie. Tworzą rozgałęziające się dychotomicznie, nitkowate struktury, przypominające strzępki grzybów lub bakterie z grupy *Actinomyces* (2,3). Aktualnie znane są 124 gatunki, spośród których znaczenie kliniczne u ludzi mają 54 gatunki (m.in. *N. asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. otitidiscaviarum*) (1,9).

Nocardia jest patogenem wszechobecnym, zasiedlającym glebę, masę roślinną, wodę słodką i słoną. Może unosić się w powietrzu, również na cząstkach kurzu (3,10). Nie stanowi mikroflory człowieka (11). Do zakażenia dochodzi głównie przez aspirację patogenu do dróg oddechowych. Możliwe jest również zakażenie przez spożycie zakażonego pokarmu, w rzadszych przypadkach przez uszkodzoną skórę (12). Mimo że możliwe są infekcje u zwierząt (psy, koty, bydło), nie odnotowano zachorowań odzwierzęcych wśród ludzi (3,13,14). Opisano natomiast przypadek transmisji zakażenia z człowieka na człowieka (4). W opisywanym przez nas przypadku do zakażenia najprawdopodobniej doszło przez uszkodzoną skórę, jednak nie podczas zranienia podczas upadku z roweru dzień przed początkiem objawów, ale podczas licznych upadków w trakcie jazdy konnej.

Zachorowania dotyczą najczęściej osób między 45. a 60. rokiem życia, z przewagą mężczyzn (2). *Nocardia* spp. jest zazwyczaj patogenem oportunistycznym, większość zakażeń dotyczy osób w immunosupresji (3,5). Wśród pacjentów szczególnie narażonych są osoby z zaburzeniami odporności komórkowej, w tym z nowotworami układu limfatycznego, pacjenci HIV-dodatni, po przeszczepie szpiku bądź narządów litych (9,15). Do innych czynników ryzyka należą: długotrwała steroidoterapia, choroby przewlekłe płuc, cukrzyca, współistniejące infekcje (np. CMV), choroby nowotworowe, alkoholizm, narkomania (4,16,17).

during the fall from a bicycle one day before the onset of symptoms, but during numerous falls while riding.

The disease mostly affects individuals between 45 and 60 years of age, with a predominance of males (2). *Nocardia* spp. is typically an opportunistic pathogen, and most infections occur in immunosuppressed individuals (3,5). Among patients, those particularly vulnerable are individuals with cellular immune disorders, including lymphatic system tumors, HIV-positive patients, those after bone marrow or solid organ transplantation (9,15). Other risk factors include long-term steroid therapy, chronic lung diseases, diabetes, concurrent infections (e.g., CMV), neoplastic diseases, alcoholism, and drug addiction (4,16,17).

There are several forms of nocardial infection: pulmonary, extrapulmonary (including cerebral nocardiosis), disseminated, and cutaneous nocardiosis (3). The development and severity of the disease depends on the virulence of the bacteria and the patient's immune system (5). The most common clinical form of infection is pulmonary nocardiosis (60-80%) due to the most common route of infection (inhalation). Reported symptoms include: dry or wet cough, shortness of breath, hemoptysis, chest pain, fever, night sweats, chronic fatigue, weight loss (3,18,19). The pathogen can spread through the bloodstream or through continuity (e.g., from necrotizing pneumonia, skin lesions) to all parts of the body. When at least two organs are affected, the infection is defined as disseminated/generalized. The most common sites of dissemination are the CNS, skin and subcutaneous tissue, eyes (especially retina), heart valves, kidneys, adrenal glands, much less frequently joints and bones (19-21).

The CNS is the most common extrapulmonary site of nocardiosis (22). Infection mainly occurs through the bloodstream or inhalation. According to the literature, in 50% of disseminated cases, the CNS is affected. Therefore, it is postulated to perform head imaging examinations in other forms of nocardiosis (especially pulmonary and disseminated), even in the absence of evident neurological symptoms (17). The course of CNS infection can be acute, abrupt, but most often the disease develops insidiously, gradually, and symptoms appear over a period of several months to several years. Patients present with headaches, nausea, vomiting, disturbances of consciousness, vision, seizures, or various focal symptoms. Unlike the disseminated form or lung involvement, patients usually do not have fever and do not present major deviations in laboratory tests (20).

In the described case, the patient had previously only experienced headaches, which did not interfere with normal functioning, but are difficult to unequivocally attribute to nocardiosis symptoms. Suddenly, there

Istnieje kilka postaci infekcji nocardialnej: płucna, pozapłucna (w tym nokardioza OUN), rozsiana i skórna (3). Rozwój i ciężkość choroby zależą od zjadliwości bakterii oraz od stanu układu immunologicznego pacjenta (5). Najczęstszą postacią kliniczną zakażenia jest nokardioza płucna (60-80%) ze względu na najczęstszą drogę zakażenia (inhalacyjna). Do zgłaszanych objawów należą: suchy lub mokry kaszel, duszność, krwiotłucie, ból w klatce piersiowej, gorączka, nocne poty, przewlekłe zmęczenie, utrata masy ciała (3,18,19). Patogen może drogą krwionośną bądź przez ciągłość (np. z martwiczego zapalenia płuc, zmian skórnych) rozprzestrzenić się na wszystkie części ciała. Gdy dochodzi do zajęcia co najmniej dwóch narządów, zakażenie definiuje się jako rozsiane/uogólnione. Najczęstszymi miejscami rozsiewu są OUN, skóra i tkanka podskórna, oczy (zwłaszcza siatkówka), zastawki serca, nerki, nadnercza, dużo rzadziej stawy i kości (19-21).

OUN jest najczęstszą pozapłucną lokalizacją nokardiozy (22). Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą krwionośną bądź inhalacyjną. Wg literatury w 50% przypadków postaci rozsianej dochodzi do zajęcia OUN. Dlatego postuluje się, żeby wykonywać badania obrazowe głowy w innych postaciach nokardiozy (zwłaszcza płucnej i rozsianej), nawet mimo braku ewidentnych objawów neurologicznych (17). Przebieg zakażenia OUN może być ostry, gwałtowny, jednak najczęściej choroba rozwija się podstępnie, stopniowo, a objawy pojawiają się na przestrzeni kilku miesięcy do kilku lat. Pacjenci zgłaszają się z bólem głowy, nudnościami, wymiotami, zaburzeniami świadomości, widzenia, drgawkami czy różnymi objawami ogniskowymi. W przeciwieństwie do postaci rozsianej czy zajęcia płuc pacjenci zwykle nie gorączkują i nie prezentują większych odchyłań w badaniach laboratoryjnych (20).

W opisywanym przypadku u pacjentki występowały wcześniej jedynie bóle głowy, nieutrudniające prawidłowego funkcjonowania, które jednak trudno uznać jednoznacznie za objawy nokardiozy. Nagle pojawiła się bełkotliwa mowa, osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia równowagi. W trakcie leczenia obserwowano stopniowe wycofywanie się objawów (zaburzeń napięcia mięśniowego, chodu), pozostały natomiast takie zaburzenia, jak spowolniała mowa czy trudności w doborze słów, będące źródłem zniecierpliwienia u dziewczynki. Ostatecznie po 12 miesiącach antybiotykoterapii objawy całkowicie ustąpiły.

Zajęcie OUN może przebiegać w postaci zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, rozlanego nacieku tkanki mózgowej, zajęcia rdzenia kręgowego czy też ropni. Najczęstszą postacią jest formowanie ropni. Mimo że stanowią zaledwie 1-2% wszystkich ropni OUN, to w porównaniu z inną etiologią bakteryjną cechują się

was slurred speech, weakness of muscle strength, and balance disturbances. During treatment, a gradual withdrawal of symptoms (muscle tone disturbances, gait) was observed, while some disturbances such as slowed speech or difficulties in word selection remained, causing frustration in the girl. Ultimately, after 12 months of antibiotic therapy, the symptoms completely subsided.

CNS involvement can manifest as meningitis, diffuse brain tissue infiltration, spinal cord involvement, or abscess formation. The most common form is abscess formation. Although they represent only 1-2% of all CNS abscesses, they are characterized by a higher case fatality rate compared to other bacterial etiologies, reaching 20% in immunocompetent individuals and 50% in immunosuppression. They can rupture and evacuate their contents or cause mass effect (23).

Imaging examination results of nocardial lesions are very nonspecific, they can take the form of ring enhancement, occur singly or multiple, in various sizes and locations (23,24). In the presented case, there were scattered, round hyperintense lesions in long TR images – larger, ring-enhancing ones were initially observed in all images after contrast administration. During treatment, no new post-contrast-enhanced lesions were observed, and the enhancement in existing lesions became weaker. After treatment, some small lesions regressed, some larger lesions regressed, none of the lesions enhanced post-contrast, their signal in T1 images decreased, consistent with scar-like changes.

The least prevalent form of nocardiosis is the cutaneous form, which, unlike the others, develops more often in immunocompetent individuals. It usually occurs after traumatic introduction of *Nocardia* spp. into the skin, e.g., through splinters, puncture wounds, insect bites, scratches from animals. Contributing factors to infection include: gardening, farming, traffic accidents. It is most often a superficial infection of the skin and soft tissues or lymphocutaneous infection (when regional lymph nodes are affected) (5,6,19,20).

In the diagnosis of nocardiosis, close cooperation with the microbiological laboratory plays an important role. Diagnostic material may include sputum, bronchial washings, blood, cerebrospinal fluid, material from abscesses, wounds, skin biopsies, or soft tissues (12). Selective media are used in culture. The bacteria grow slowly, and cultivation should be carried out for 14-21 days. Premature termination of the examination will result in failure to detect bacteria (20). *Nocardia* typically grow in the form of colored colonies (from chalk-white to yellow, orange to pink), emitting a characteristic musty/earthy smell (2,3). Other diagnostic methods include chemotaxonomic tests and serological tests (which have their limitations).

wyższą śmiertelnością, dochodzącą do 20% u osób immunokompetentnych i 50% w immunosupresji. Może dochodzić do ich pęknięcia i ewakuacji treści, mogą też wywoływać efekt masy (23).

W badaniach obrazowych zmiany nokardialne są bardzo niespecyficzne, mogą przybierać formę pierścieniowatego wzmocnienia, występować pojedynczo lub mnogo, w różnych rozmiarach i lokalizacjach (23,24). W prezentowanym przypadku występowały rozsiane, okrągłe zmiany hiperintensywne w obrazach o długim TR – większe, obrączkowate, na początku choroby we wszystkich obserwowano wzmocnienie po podaniu kontrastu. W trakcie leczenia nie zaobserwowaliśmy pojawiania się nowych ognisk o wzmocnieniu pokontrastowym, a w istniejących zmianach wzmocnienie było coraz słabsze. Po leczeniu część drobnych zmian wycofała się, część większych ognisk uległa regresji, żadna ze zmian nie wzmacniała pokontrastowo, ich sygnał w obrazach T1 uległ obniżeniu, co odpowiada zmianom bliznowatym.

Najrzadszą formą nokardiozy jest postać skórna, która w przeciwieństwie do pozostałych części rozwija się u osób immunokompetentnych. Zwykle powstaje po urazowym wprowadzeniu *Nocardia* spp. w skórę, przez m.in. drzazgę, ranę kłutą, ukąszenie przez owada, zadrapanie przez zwierzęta. Zakażeniu sprzyjają: praca w ogrodzie, w rolnictwie, wypadki komunikacyjne. Najczęściej jest to powierzchowna infekcja skóry i tkanek miękkich bądź zakażenie limfatyczno-skrórne (gdy dochodzi do zajęcia regionalnych węzłów chłonnych) (5,6,19,20).

W diagnostyce nokardiozy ważną rolę odgrywa ścisła współpraca z laboratorium mikrobiologicznym. Materiałem diagnostycznym może być płwocina, popłuczyny oskrzelowe, krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, materiał z ropni, ran, biopaty skóry czy tkanek miękkich (12). W hodowli wykorzystywane są podłoża wybiórcze. Bakterie rosną powoli, hodowlę należy prowadzić do 14-21 dni. Zbyt wczesne przerwanie badania spowoduje niewykrycie bakterii (20). Kolonie *Nocardia* typowo rosną w postaci zabarwionych (od kredowo-białych przez żółte, pomarańczowe do różowych), wydzielając charakterystyczny zapach stęchlizny/ mokrej ziemi (2,3). Do innych metod diagnostycznych zaliczyć można testy chemotaksonomiczne i testy serologiczne (mają swoje ograniczenia). Złotym standardem do identyfikacji gatunków *Nocardia* jest analiza PCR z sekwencjonowaniem 16S rDNA. W ostatnim czasie coraz częściej wykorzystywana jest spektrometria masowa MALDITOF MS identyfikująca najczęstsze gatunki w 95-100% przypadków (oba badania trudno dostępne) (1,12,25).

Rozpoznanie nokardiozy można postawić na podstawie mikroskopowej oceny preparatu barwionego metodą Grama pobranego od pacjenta dokładnie

The gold standard for identifying *Nocardia* species is PCR analysis with 16S rDNA sequencing. Mass spectrometry MALDITOF MS identification of the most common species is increasingly used, with a success rate of 95-100% (both tests are difficult to access) (1,12,25).

The diagnosis of nocardiosis can be made based on microscopic evaluation of a Gram-stained preparation obtained from the patient precisely from the site of the disease process. In the presented case, a direct PMR preparation was performed. The material provided to the laboratory underwent microbiological diagnostics. A Gram-stained preparation and culture on growth media were performed. The Gram-stained preparation drew attention to Gram-positive and Gram-variable bacteria with slightly filamentous structures.

Microbiological diagnosis of nocardiosis is very difficult. For the microbiologist, clinical history is extremely important. In this case, an important element was the fact that the skin continuity was interrupted due to injury, and the resulting wound had contact with soil. Based on such a microscopic image, it is difficult to conclusively determine the type of microorganism involved. The key to the initial diagnosis was information about a fungal-like infection in the patient and data from the medical history. The first bacterial growth, according to the literature, was assessed on media after 2-5 days. Due to the lack of bacterial colony growth, the incubation was extended to 14 days. After this time, microbial growth was still not obtained.

There are no established standards for *Nocardia* infection treatment. Different strains show varied susceptibility to antibiotic therapy *in vitro*, acquire new resistances, and new pathogenic strains are continually being discovered. Due to the slow replication and latent intracellular presence of *Nocardia*, recurrences tend to occur. Therefore, therapy should be prolonged for several months or even up to a year (26,27). Empirical treatment for *Nocardia* meningitis involves a multidrug regimen consisting of 2-3 drugs. Among the recommended drugs is TMP/SMX, which has a favorable pharmacokinetic profile with good penetration into the central nervous system (CNS) and a low resistance rate. Subsequently, adding a high-concentration antibiotic such as a carbapenem (imipenem, meropenem) or third-generation cephalosporin (ceftriaxone, cefotaxime) is recommended. Imipenem carbapenem is preferred (it has stronger activity compared to meropenem, although it carries an increased risk of seizures). The addition of amikacin as a third drug is debatable; however, according to available literature, up to 1/3 of *Nocardia* isolates may be resistant to imipenem or third-generation cephalosporins. Additionally, its

z miejsca, w którym toczy się proces chorobowy. W prezentowanym przypadku wykonano preparat bezpośredni PMR.

Materiał dostarczony do laboratorium został podany diagnostyce mikrobiologicznej. Wykonano preparat barwiony metodą Grama oraz posiew na podłoża hodowlane. W preparacie barwionym metodą Grama uwagę zwróciły bakterie wybarwione Gram-dodatnio i Gram-chwiejnie o nieco nitkowatej strukturze.

Diagnostyka mikrobiologiczna nokardiozy jest bardzo trudna. Dla diagnosty mikrobiologa niezwykle istotny jest wywiad kliniczny. W tym wypadku ważnym elementem był fakt, że w wyniku urazu doszło do przerwania ciągłości skóry, a powstała rana miała kontakt z glebą. Na podstawie takiego obrazu mikroskopowego trudno jest ostatecznie stwierdzić, z jakim rodzajem drobnoustroju mamy do czynienia. Kluczem do wstępnego rozpoznania była informacja o obrazie przypominającym zakażenie grzybicze u pacjenta i dane z wywiadu.

Pierwszy wzrost bakterii, zgodnie z opisem w literaturze, oceniono na podłożach po 2-5 dniach. W związku z brakiem uzyskania wzrostu kolonii bakteryjnych wydłużono inkubację do 14 dni. Po takim czasie również nie uzyskano wzrostu drobnoustrojów.

Nie ma opracowanych standardów leczenia zakażenia *Nocardia*. Różne szczepy wykazują różnicowaną wrażliwość na antybiotykoterapię *in vitro*, nabywają nowe oporności, ciągle też odkrywane są nowe patogenne szczepy. Ze względu na powolną replikację i utajoną obecność wewnątrzkomórkową *Nocardia* mają tendencję do nawrotów. Z tego względu terapia powinna być przedłużona do kilku czy nawet kilkunastu miesięcy (26,27). W leczeniu empirycznym nokardiozy OUN stosowany jest schemat wielolekowy, składający się z 2-3 leków. Wśród proponowanych leków jest TMP/SMX, cechujący się korzystnym profilem farmakokinetycznym z dobrym przenikaniem do OUN oraz niskim odsetkiem oporności. Następnie zalecane jest dodanie antybiotyku w wysokim stężeniu: karbapenemu (imipenem, meropenem) lub cefalosporyny III generacji (ceftriaxon, cefotaksym). Preferowany jest karbapenem imipenem (silniejsze działanie w porównaniu z meropenemem, choć zwiększone ryzyko drgawek). Dodanie amikacyny jako trzeciego leku jest dyskusyjne, jednak wg dostępnej literatury aż 1/3 izolatów *Nocardia* może być oporna na imipenem lub cefalosporyny III generacji. Ponadto zastosowanie jej w wysokim stężeniu cechuje się dobrą penetracją do OUN (3,24,26,28).

W prezentowanym przypadku zastosowana kombinacja leków: imipenem/cylastatyna + biodacyna w leczeniu systemowym, a następnie kontynuacja doustna TMP/SMX przyniosła szybki i zadowalający efekt.

use in high concentrations is characterized by good penetration into the CNS (3,24,26,28).

In the presented case, the combination of drugs used – Imipenem/cilastatin + amikacin for systemic treatment, followed by oral TMP/SMX – yielded a quick and satisfactory result.

Currently, there are still discussions regarding the optimal surgical approach in cases of CNS abscesses. Considerations include open craniotomy versus stereotactic aspiration (29,30). In our case, due to the image of numerous small abscesses in MRI, the need for neurosurgical intervention was ruled out.

CONCLUSIONS

Due to difficulties in cultivation, as well as the limited availability of PCR tests, the diagnosis of *Nocardia* spp. infection is challenging and rarely performed routinely. Due to the need for targeted treatment and high mortality, early diagnosis is critical for the prognosis of nocardiosis with CNS involvement. Despite the development of molecular methods for detecting pathogens in the diagnosis of rare diseases, routine direct bacterioscopic examinations of cerebrospinal fluid are still essential. Collaboration between clinicians and microbiologists and radiologists plays a particularly important role.

REFERENCES

- Fatahi-Bafghi M. Nocardiosis from 1888 to 2017. *Microb Pathog.* 2018;114(August 2017):369–84. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.11.012>
- Hidri N, Farina C, Szponar B, Pasciak M, Grzegorzewicz A, Mordarska H, et al. Nocardia i nokardiozy. *Pneumonol Alergol Pol.* 2001;69(11-12):677–686
- Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(2):259–82.
- Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev.* 1994;7(2):213–64.
- Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore).* 2009;88(4):250–61.
- Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: Updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection.* 2010;38(2):89–97.
- Martínez-Barricarte R. Isolated Nocardiosis, an Unrecognized Primary Immunodeficiency? *Front Immunol.* 2020;11(October):1–17.
- Paściak M, Mordarska H, Szponar B, Gamian A. Chemotaxonomical methods in the diagnostics of clinical strains causing actinobacterial infections. *Postepy Hig Med Dosw.* 2007;61:403–12.
- Restrepo A, Clark NM. Nocardia infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33(9):1–12.
- Paige EK, Spelman D. Nocardiosis: 7-year experience at an Australian tertiary hospital. *Intern Med J.* 2019;49(3):373–9.
- Qiu F, Ma Z, Zhong R, Huang H, Wang Y, Liu H. Case Report: Disseminated Nocardiosis Caused by *Nocardia vulneris* in a Patient With Macroglobulinemia. *Front Public Heal.* 2022;10(May):1–6.
- Barry M, AlShehri S, Alguhani A, Barry M, Alhijji A, Binkhamis K, et al. A fatal case of disseminated nocardiosis due to *Nocardia otitidiscaviarum* resistant to trimethoprim–sulfamethoxazole: case report and literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022;21(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00511-9>
- Hazen KC, Howell SA. Aerobic actinomycetes. *Clin Microbiol Proced Handb Third Ed.* 2022;2–3(10):6.0.1-6.3.4.3.
- Khadka P, Shah DS. Managing nocardiosis: a review and case series of its treatment with trimethoprim–sulfamethoxazole. *Drugs Ther Perspect.* 2019;35(11):563–70.
- Simon HB. Mycobacterial and Nocardial Infections in the Compromised Host. *Clin Approach to Infect Compromised Host.* 1988;221–51.

WNIOSKI

Ze względu na trudności w hodowli, jak również trudną dostępność testów PCR diagnostyka zakażenia *Nocardia* spp. jest trudna i rzadko wykonywana rutynowo. Z powodu konieczności celowanego leczenia, jak również wysoką śmiertelność wczesne rozpoznanie ma krytyczne znaczenie dla rokowania w postaciach nokardiozy z zajęciem OUN. Mimo rozwoju metod molekularnych wykrywania patogenów w diagnostyce chorób rzadkich należy pamiętać o rutynowym wykonywaniu bezpośrednich badań bakterioskopowych PMR. Niezwykle istotna jest współpraca klinicystów z mikrobiologami i radiologami.

16. Wilson JW. Nocardiosis: Updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):403–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.016>
17. Sirisena D, Al Swedan L, Jayne D, Chakravarty K. A case of systemic nocardiosis in systemic vasculitis and a review of the literature. *Singapore Med J.* 2013;54(6):127–30.
18. Williams E, Jenney AW, Spelman DW. Nocardia bacteremia: A single-center retrospective review and a systematic review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2020;92:197–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.011>
19. Patil SP, Nadkarni NJ, Sharma NR. Nocardiosis: Clinical and Pathological Aspects. In: *Histopathology - Reviews and Recent Advances.* <https://www.intechopen.com/journals/4> doi: 10.5772/52376
20. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: Clinical and microbiologic aspects. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(5):300–13.
21. Cooper CJ, Said S, Popp M, Alkhateeb H, Rodriguez C, Aguilar MP, et al. A complicated case of an immunocompetent patient with disseminated nocardiosis. *Infect Dis Rep.* 2014;6(1):1–4.
22. Duggal SD, Chugh T Das. Nocardiosis: A Neglected Disease. *Med Princ Pract.* 2020;29(6):514–23.
23. Sonnevile R, Ruimy R, Benzonana N, Riffaud L, Carsin A, Tadié JM, et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(9):614–20.
24. Corsini Campioli C, Castillo Almeida NE, O'Horo JC, Challener D, Go JR, Desimone DC, et al. Clinical presentation, management, and outcomes of patients with brain abscess due to nocardia species. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(4):1–7.
25. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D, et al. How do I manage nocardiosis? *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):550–8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.019>
26. Uhde KB, Pathak S, McCullum I, Jannat-Khah DP, Shadomy S V., Dykewicz CA, et al. Antimicrobial-resistant Nocardia isolates, United States, 1995–2004. *Clin Infect Dis.* 2010;51(12):1445–8.
27. Li Y, Tang T, Xiao J, Wang J, Li B, Ma L, et al. Clinical analysis of 11 cases of nocardiosis. *Open Med.* 2021;16(1):610–7.
28. Lebeaux D, Bergeron E, Berthet J, Djadi-Prat J, Mounié D, Boiron P, et al. Antibiotic susceptibility testing and species identification of Nocardia isolates: a retrospective analysis of data from a French expert laboratory, 2010–2015. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(4):489–95.
29. Karam C, Siadati A. Diagnosis and Neurosurgical Management of Cerebral Nocardiosis. *J Neurol Surg Reports.* 2021;82(02):e21–4.
30. Rico Pereira M, Asencio Cortés C. Primary Nocardia brain abscesses and role of intraventricular antibiotic therapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;208(July).

Received: 12.03.2024

Accepted for publication: 06.06.2024

Otrzymano: 12.03.2023 r.

Zaakceptowano do publikacji: 06.06.2024 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji:

Katarzyna Niedrygas

Klinika Chorób Infekcyjnych i Tropikalnych,

Krakowska Akademia im. Frycza Modrzewskiego,

ul. Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków

e-mail: kniedrygas@gmail.com