

Nocardiosis y bronquiectasias. ¿Una asociación infrecuente?

Adelaida Ferrer^a, Víctor Llorenç^a, Gemma Codina^a y Javier de Gracia-Roldán^b

Servicios de ^aMicrobiología y ^bNeumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.
Correspondencia: Dra. A. Ferrer.

OBJETIVO. La nocardiosis es una enfermedad de difícil diagnóstico que, en contadas ocasiones, se ha asociado a bronquiectasias y/o fibrosis quística. Se analizan las características clínico-microbiológicas de 40 pacientes en los que se aislaron microorganismos pertenecientes al complejo *Nocardia asteroides*.

MÉTODOS. Se estudiaron 27 varones y 13 mujeres, con una media de edad de 45 años (8-82). Se aisló *Nocardia* spp. en 129 muestras. El cultivo se realizó por métodos convencionales, utilizándose además BCYE- α modificado (m) al visualizarse bacilos grampositivos ramificados en el examen microscópico.

RESULTADOS. En el 77,5% de los casos la investigación de *Nocardia* spp. estuvo motivada por el examen microscópico, en 6 pacientes fue un hallazgo fortuito en medio BCYE- α (m) y sólo en 3 pacientes existía la sospecha clínica de nocardiosis. Tenían nocardiosis 25 pacientes (5 infecciones diseminadas y 20 pulmonares) y los 15 restantes estaban colonizados. El factor de riesgo más frecuente en las infecciones, diseminadas o no, fue la utilización de glucocorticoides por vía sistémica ($p = 0,001$), la enfermedad de base que más se asoció a todos los cuadros clínicos fueron las bronquiectasias (80%), asociadas o no a fibrosis quística (FQ). Se produjeron 7 muertes y 2 pacientes presentaron secuelas neurológicas.

CONCLUSIONES. Las bronquiectasias suponen un factor importante de riesgo para la colonización ($p = 0,01$) en todos los pacientes y para la infección ($p = 0,05$) por *Nocardia* spp. en los pacientes sin fibrosis quística. La utilización del medio de BCYE- α (m) en el procesamiento de las secreciones respiratorias facilitó extraordinariamente el aislamiento de *Nocardia* spp.

Palabras clave: *Nocardia asteroides*. Bronquiectasias. Fibrosis quística. Diagnóstico microbiológico.

Nocardiosis and bronchiectasis. An uncommon association?

OBJECTIVE. Nocardiosis is difficult to diagnose and infrequently associated with bronchiectasis or cystic fibrosis. This study analyzes the clinical and microbiological characteristics of 40 patients in whom microorganisms belonging to the *Nocardia asteroides* complex were isolated.

METHODS. We studied 27 males and 13 females, with a mean age of 45 years (8-82). *Nocardia* spp. were isolated in 129 samples. Cultures were performed with conventional methods; additionally, when branching Gram-positive bacilli were visualized on microscopic examination, modified BCYE- α (m) medium was used.

RESULTS. In 77.5% of the cases, investigation for *Nocardia* spp. was based on microscopy findings, in six patients it was a fortuitous finding in BCYE- α (m) medium, and in only three patients nocardiosis was clinically suspected. Twenty-five patients had nocardiosis (5 disseminated infection and 20 lung infection) and the remaining 15 were colonized. The most frequent risk factor in the infections, whether disseminated or not, was systemic glucocorticoid use ($P = .001$). The most frequent underlying pathology was bronchiectasis (80%), associated or not with cystic fibrosis. There were seven deaths and two patients had neurological sequelae.

CONCLUSIONS. Bronchiectasis was an important risk factor for colonization by *Nocardia* spp. ($P = 0.01$) in all the patients studied, and for infection ($P = 0.05$) in patients without cystic fibrosis. The use of BCYE- α (m) medium in processing respiratory secretions highly facilitated the isolation of *Nocardia* spp.

Key words: *Nocardia asteroides*. Bronchiectasis. Cystic fibrosis. Microbiologic diagnosis.

Introducción

La nocardiosis es una infección causada por distintas especies del género *Nocardia*, pertenecientes al orden *Actinomycetales*. Entre las especies actualmente aceptadas, el complejo de *N. asteroides*, integrado por *N. asteroides sensu stricto*, *N. farcinica* y *N. nova*¹, es el responsable de más del 80% de los cuadros clínicos.

La enfermedad pulmonar invasiva se origina tras la inhalación de fragmentos pseudomiceliares aéreos, ocurriendo diseminación a otros órganos en el 25-50% de los casos. Afecta con mayor frecuencia a la población adulta y al

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
P^o Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: aferrer@vhebron.net

Manuscrito recibido el 29-1-2004; aceptado el 26-5-2004.

sexo masculino. La aparición de brotes epidémicos es rara y la transmisión de persona a persona no se ha demostrado. Puede afectar a la población sana, pero el riesgo es mayor cuando concurren uno o más factores asociados a estados deficitarios de la inmunidad celular (neoplasias, tratamiento con glucocorticoides, sida y trasplantados). También se ha asociado a proteinosis alveolar, tuberculosis u otras micobacteriosis y a enfermedad granulomatosa crónica. Aunque se han descrito casos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), alcoholismo o diabetes mellitus, la asociación es difícil de asumir al ser estas enfermedades muy frecuentes^{1,2}. En algunos casos se han aislado *Nocardia* spp. como colonizantes en las secreciones respiratorias de algunos pacientes; la significación clínica de estos aislamientos no se ha establecido^{3,4}.

Es posible que la nocardiosis sea una enfermedad infra-diagnosticada. A ello contribuyen la inespecificidad de las manifestaciones clínico-radiológicas y la baja sospecha clínica en pacientes sin alteraciones de la inmunidad celular. Pero también la necesidad de utilizar medios de cultivo que inhiban la flora comensal acompañante para su diagnóstico microbiológico, que no se utilizan de manera rutinaria.

Se han analizado retrospectivamente las características clínico-microbiológicas de los pacientes, de cuyas secreciones respiratorias se realizó uno o más aislamientos de microorganismos del complejo de *N. asteroides*.

Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han incluido todos los pacientes de los que se les aislaron microorganismos del complejo de *N. asteroides* durante los últimos 11 años en el Servicio de Microbiología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Los datos evaluados fueron: edad, sexo, tabaquismo, antecedentes patológicos, factores predisponentes, manifestaciones clínicas, estudio radiológico del tórax y sistema nervioso central, diagnóstico clínico, tratamiento administrado, evolución y estudio microbiológico.

Estudio microbiológico

Todas las muestras de esputo y aspirado traqueobronquial se cultivaron sólo si en la tinción de Gram se observaban más de 25 leucocitos polimorfonucleares y menos de 10 células de descamación epitelial por campo a 100 aumentos⁵, seguido de un examen microscópico de los microorganismos con objetivo de 1.000 aumentos. El cultivo se realizó de forma convencional en agar sangre, McConkey, agar glucosado de Sabouraud (según diagnóstico clínico y/o resultados del examen microscópico), y de forma cuantitativa mediante asa calibrada de 0,001 ml en agar chocolate, siendo el punto de corte para la detección bacteriana, sólo en este último medio, de 10⁶ unidades formadoras de colonias (UFC ml⁻¹), e inferior en los otros medios de cultivo no realizados de forma cuantitativa. El medio BCYE- α (m) (BBL Becton Dickinson, EE.UU., suplementado con 0,4 g/l de L-cisteína, 80 mg/l de cicloheximida, 11 mg/l de polimixina B, 1 mg/l de vancomicina y 10 mg/l de fluconazol) se utilizó sistemáticamente en muestras obtenidas por lavado broncoalveolar (LBA), cepillado bronquial, biopsia pulmonar (BP) y líquido pleural. También se sembraron en medio BCYE- α (m) todas las muestras de esputo y aspirado traqueobronquial, aunque el número de células de descamación epitelial fuera superior a 10 por campo a 100 aumentos, en caso de neumonía para la investigación de *Legionella* spp., cuando se observaron bacilos gram-positivos ramificados en la tinción de Gram o si existía sospecha clínica de nocardiosis. Todos los medios se incubaron a 37 °C en atmósfera aerobia, excepto el agar sangre, el agar chocolate y el BCYE- α (m),

que fueron incubados en atmósfera con un 5% de dióxido de carbono, durante 48-72 h, excepto el medio de BCYE- α (m) que se incubó 12 días y el agar glucosado de Sabouraud durante un mes.

Nocardia spp. se identificó por sus características tintoriales y el aspecto de las colonias; se realizaron las pruebas clásicas de hidrólisis de la caseína, tirosina, hipoxantina y xantina⁶ y posteriormente se introdujeron otras pruebas complementarias (crecimiento a 45 °C, producción de ácido a partir de rhamnosa y sensibilidad a diferentes antimicrobianos)⁷ y el algoritmo basado en la reacción en cadena de la polimerasa y análisis del polimorfismo de restricción (PRA)⁸. El antibiograma se realizó mediante difusión de discos en agar Mueller-Hinton suplementado con el 5% de sangre de caballo, utilizando tabletas Neo-Sensitabs (Rosco®), Taastrup-DK) y ajustando el inóculo a 0,5 de la escala de McFarland.

Estudio estadístico

Se realizó un estudio estadístico entre todas las variables recogidas frente a la infección y la colonización. Para la comparación de resultados se utilizó el test de la chi cuadrado (χ^2) con un nivel de significación establecido en $p \leq 0,05$.

Definiciones

Cultivo puro de microorganismos del complejo de N. asteroides: cuando se aisló como único microorganismo o acompañado de flora saprofita de vías respiratorias altas; y *cultivo mixto*, cuando se aisló junto a otros microorganismos potencialmente patógenos.

Infección pulmonar: aislamiento de microorganismos del complejo de *N. asteroides* en muestras del aparato respiratorio, junto con la presencia de manifestaciones clínico-radiológicas compatibles y no atribuibles a otras causas. Se consideró infección diseminada cuando se afectaron otros órganos y/o el tejido celular subcutáneo, además del pulmón.

Colonización respiratoria: aislamiento de microorganismos del complejo de *N. asteroides* sin cambios clínico-radiológicos acompañantes. La colonización se consideró esporádica cuando se detectó de manera ocasional en uno o dos cultivos durante un período de menos de 6 meses con negativización espontánea posterior; y colonización persistente, cuando se aisló en tres o más ocasiones en al menos 6 meses.

Se diagnosticaron bronquiectasias, en todos los casos, mediante tomografía computarizada (TC)⁹.

Resultados

Durante el período de estudio, se aislaron de 40 pacientes microorganismos del complejo de *N. asteroides* en un total de 129 muestras (media: 3,2 muestras/paciente; rango: 1-28); de las que 103 (80%) fueron esputos, siete aspirados traqueobronquiales, siete LBA, tres BP *post mortem*, tres exudados cutáneos, dos biopsias cutáneas, dos abscesos cerebrales, un hemocultivo y una punción pulmonar. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

En 31 pacientes (77,5%), la investigación de *Nocardia* spp. en secreciones respiratorias en medio de BCYE- α (m), fue motivada por demostrarse bacilos gram-positivos ramificados en la tinción de Gram. En 6 pacientes, el aislamiento de *Nocardia* spp. se produjo en este mismo medio utilizado para la investigación de *Legionella* spp., en tres muestras de LBA y en dos aspirados traqueobronquiales y esputos, respectivamente, en ausencia de sospecha clínico-microbiológica de nocardiosis, y sólo en los 3 casos restantes se solicitó su investigación por sospecha clínica de nocardiosis.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con aislamiento del complejo de *Nocardia asteroides*

Características	Pacientes (n = 40)	Infección (n = 25)	Colonización (n = 15)	p
Sexo				
Varones	27 (67)	17	10	NS
Mujeres	13 (33)	8	5	NS
Edad en años (rango)	45 ± 24 (8-82)			
Factores de riesgo mayor	15 (37)	15	0	
Corticoterapia sistémica	13 (32)	13	0	< 0,0001
Inmunosupresores	6 (15)	6	0	0,001
Neoplasia	7 (17)	7	0	0,04
Trasplantados	3 (7)	3	0	0,02
Factores asociados conocidos	39 (97)	24	15	
Bronconeumopatía crónica	37 (92)	22	15	NS
Bronquiectasias	32 (80)	17	15	NS
No fibrosis quística	20 (50)	16	4	0,01
Fibrosis quística	12 (30)	1	11	0,05
EPOC	5 (12)	4	1	< 0,0001
Asma crónica	2 (5)	2	0	0,001
Fibrosis pulmonar	1 (2)	1	0	NS
Corticoterapia inhalada	15 (37)	7	8	NS
Alcoholismo	8 (20)	8	0	NS
Diabetes mellitus	4 (10)	3	1	0,01
Malnutrición	2 (5)	2	0	NS
Sin factores asociados conocidos	1 (2)	1	0	NS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo.

TABLA 2. Microorganismos aislados junto al complejo *Nocardia asteroides* en relación al cuadro clínico de los pacientes estudiados

Microorganismos	Infección diseminada*	Infección pulmonar*	Colonización persistente*	Colonización esporádica*	Total*
<i>Aspergillus</i> spp.	0	6	3	4	13
<i>Candida albicans</i>	1	5	2	1	9
<i>Candida</i> spp.	0	1	1	1	3
<i>Scedosporium prolificans</i>	0	0	1	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2	2	4	9
ECN	1	0	0	0	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	3	1	2	7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2	0	0	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	5	1	2	8
Otros BGNNF	0	0	2	1	3
Enterobacterias	0	2	2	0	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	3	0	1	4
Cultivo puro	3	12	2	1	18 (45%)
Total pacientes	5	20	6	9	40

*Las cantidades indican el número de pacientes.

BGNNF: bacilo gramnegativo no fermentador; ECN: estafilococo plasmocoagulasa negativa.

La aplicación de técnicas de PRA, en 19 cepas, permitió identificar *N. asteroides sensu stricto* en 15 casos, *N. nova* en tres y *N. farcinica* en el caso restante. El resto de las cepas se identificaron como pertenecientes al complejo de *N. asteroides* por métodos fenotípicos convencionales.

El cultivo fue puro en 18 pacientes (45%) y mixto en los 23 restantes. En la tabla 2 se relacionan los microorganismos que además de *Nocardia* spp. se aislaron en las muestras de los pacientes estudiados. En los pacientes con infección diseminada, todos los microorganismos enumerados, lo fueron en más de dos muestras, la mayoría obtenidas por fibrobroncoscopia y *H. influenzae* se aisló además en la biopsia pulmonar, junto a *N. asteroides*, en un paciente en el que se aisló sólo este último en el hemo-cultivo.

El estudio del antibiograma realizado en 23 cepas demostró un grado alto de sensibilidad a trimetoprima-sul-

fametoxazol (90%), vancomicina (90%), betalactámicos (desde el 83,3% para ampicilina al 96% para cefotaxima) e imipenem (100%), y un elevado porcentaje de resistencias a eritromicina (54,5%), aminoglucósidos (40% para tobramicina y 20,8% para amikacina) y ciprofloxacino (33,4%).

La mayoría de pacientes con nocardiosis presentaron síntomas clínicos inespecíficos: fiebre, tos, disnea, dolor torácico, hemoptisis. En la radiografía de tórax se demostró condensación pulmonar en 21 (84%), que fue bilateral en 5 pacientes; en cuatro, cavitación (16%); en tres, absceso pulmonar (12%), y en dos, derrame pleural. El 75% habían recibido antibioticoterapia previa al aislamiento de *Nocardia* spp., principalmente con aminoglucósidos y ciprofloxacino debido a su enfermedad de base. Todos los pacientes con infección por *Nocardia* spp. fueron tratados con distintos antimicrobianos: cotrimoxazol (64%), beta-

lactámicos (48%), imipenem (40%) y ampicilina (32%), solos o asociados entre ellos.

Se diagnosticó infección diseminada por *N. asteroides* en 5/40 de los casos (12,5%), una infección pulmonar en 20 (50%), colonización persistente en seis (15%) y colonización esporádica en los nueve (22,5%) restantes. La corticoterapia administrada por vía sistémica fue el factor de riesgo más frecuente en la infección diseminada y en la infección pulmonar ($p = 0,001$), mientras que las bronquiectasias (debidas o no a fibrosis quística) fueron la enfermedad asociada más habitual en todos los cuadros clínicos (80%). Se produjeron siete muertes en 3 pacientes con infección diseminada y en 4 de los 20 con infección pulmonar. Dos de los 5 pacientes con infección diseminada presentaron secuelas neurológicas.

Discusión

Aunque se han descrito casos de nocardiosis en pacientes sin factores de riesgo conocidos¹⁰⁻¹³, la mayoría de las series publicadas corresponden a pacientes con estados inmunodeficientes de la inmunidad celular¹⁴⁻¹⁸, tal y como se pudo constatar en 15 de nuestros pacientes (4 con infección diseminada y 11 con infección pulmonar localizada). Otras enfermedades como las bronconeumopatías crónicas, la mayoría debidas a EPOC, también se han asociado a nocardiosis¹⁹ sin que, hasta la fecha, se haya podido establecer una relación de causalidad, en parte por la alta prevalencia de estas enfermedades entre la población general. En nuestro estudio, las bronquiectasias fueron la enfermedad asociada más frecuente en todas las formas clínicas (80% de los casos), además de ser la única patología asociada hallada en el 24% (6/25) de los pacientes con nocardiosis y en el 100% (15/15) de los que tenían una colonización bronquial. Ello contrasta con lo publicado hasta la fecha, en donde las bronquiectasias asociadas a nocardiosis se han reseñado sólo de manera ocasional^{13,19-21}. Sin embargo, la elevada prevalencia de bronquiectasias, muchas debidas a fibrosis quística, halladas en nuestro estudio, hacen difícil asumir que las bronquiectasias no sean un factor predisponente para el desarrollo de nocardiosis. Una primera evidencia de tal relación, es el hallazgo en otro estudio de *Nocardia* spp. en las secreciones del 4% de pacientes con bronquiectasias²², aunque es posible que la incidencia pueda ser mayor teniendo en cuenta la dificultad de su aislamiento en las secreciones respiratorias de estos pacientes, en los que, frecuentemente, coexiste la flora saprofita con microorganismos potencialmente patógenos de rápido crecimiento. Es probable que las alteraciones en los mecanismos de defensa pulmonar, la utilización de glucocorticoides y de tratamientos antibióticos de forma periódica, e incluso por largos períodos de tiempo, por vía sistémica o inhalada, sean factores que puedan contribuir a la colonización bronquial por *Nocardia* spp. en pacientes con bronquiectasias; en nuestra serie existió asociación significativa entre la infección ($p = 0,05$), colonización ($p = 0,01$) y la presencia de bronquiectasias.

Aunque no está claro el significado de la colonización bronquial por *Nocardia* spp. en pacientes con bronquiectasias, el hecho de que éstas fueran el único factor asociado en 6 de 25 pacientes (24%) con nocardiosis, nos debe hacer valorar la necesidad de buscar su presencia en pa-

cientes con bronquiectasias sometidos a tratamientos antibióticos y/o con glucocorticoides de manera habitual. Ello puede ser especialmente importante en pacientes candidatos a recibir un trasplante pulmonar que con frecuencia es indicado en los estadios finales de la enfermedad, se asocie o no a fibrosis quística²³. En nuestra serie, sólo uno de los 12 pacientes con fibrosis quística presentó infección pulmonar, lo que podría justificar la escasez de referencias al respecto en la literatura médica^{24,25}.

Debido a la inespecificidad clínico-radiológica que caracterizó a las infecciones por microorganismos del complejo de *N. asteroides*, tanto en nuestra serie como en muchas de las publicadas, en el 77,5% de los pacientes en los que se aisló este microorganismo, la investigación fue motivada por el examen microscópico. Este hecho nos confirma la alta rentabilidad de la tinción de Gram en ausencia de una orientación clínica definida, pero también creemos que la nocardiosis sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada, ya que un examen microscópico positivo depende fundamentalmente del número de unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra y de la experiencia del observador.

La utilización del medio de BCYE- α ha sido mencionado esporádicamente en la literatura especializada para el aislamiento de *Nocardia* spp., con buenos resultados frente a otros medios clásicos^{26,27}. Las colonias aparecen con frecuencia durante la primera semana de incubación, con lo que aporta un diagnóstico microbiológico relativamente temprano, en contraste con la mayoría de estudios en los que el aislamiento de *Nocardia* spp. se retrasa hasta 2 o 3 semanas^{1,2,11}.

En nuestra experiencia, la modificación del habitual suplemento antibiótico adicionado al medio ha demostrado ser de gran utilidad al permitir el aislamiento de *Nocardia* spp. en muestras de pacientes con bronquiectasias y/o fibrosis quística, en los que con frecuencia se asociaba a microorganismos como *Pseudomonas* spp., *Aspergillus* spp. y *Candida* spp.

La incorporación de la técnica de PRA nos permitió identificar una cepa de *N. farcinica*, aislada en un esputo, junto a *P. aeruginosa*, de un paciente con bronquiectasias que recibía glucocorticoides inhalados y había sido tratado recientemente con ciprofloxacino, ceftazidima y tobramicina, continuando con la administración de los dos últimos después del aislamiento de *N. farcinica*, a los que mostraba resistencia *in vitro*. El paciente evolucionó de forma favorable, sin requerir ingreso hospitalario, tratándose probablemente de una simple colonización, sin poder constatar la agresividad atribuida por algunos autores a esta especie²⁸. Nuestros hallazgos contrastan con los de una serie nacional reciente, en la que *N. farcinica* representa el 12% de los aislamientos²⁹. En otros países europeos como Francia y Alemania se han comunicado hasta el 24-60% de los aislamientos, respectivamente³⁰.

La inclusión de BCYE- α en el cultivo rutinario de secreciones respiratorias de pacientes inmunodeprimidos puede estar justificada. Su inclusión en otros pacientes con infecciones respiratorias crónicas y sometidos frecuentemente a tratamiento antibiótico y/o con glucocorticoides, con cultivo negativo a microorganismos habituales, o los que presentasen mala evolución clínica, después de un tratamiento adecuado frente a los microorganismos aislados en los medios convencionales, podría también justifi-

car la investigación de *Nocardia* spp., en orden a esclarecer su verdadero papel patógeno. Serían interesantes estudios comparativos prospectivos que analizasen pacientes con bronquiectasias y colonización persistente, en los que se contrastara el beneficio del medio de BCYE- α respecto a los medios convencionales, ya que hasta la fecha sólo se han descrito casos esporádicos, aunque la no utilización de la misma metodología puede explicar, en parte, las diferencias entre nuestros hallazgos y los referidos hasta este momento.

Bibliografía

- McNeil MM, Brown JM. The medical important aerobic actinomycetes. Epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev 1994;4:357-417.
- Lerner PI. Nocardiosis. Clin Infect Dis 1996;22:891-905.
- Rosett W, Hodges GR. Recent experiences with nocardial infections. Am J Med Sci 1978;276:279-85.
- Frazier AR, Rosenow EC, Roberts GD. Nocardiosis. A review of 25 cases occurring during 24 months. Mayo Clin Proc 1975;50:657-63.
- Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. Mayo Clin Proc 1975;50:339-44.
- Gordon RE, Mihm JM. A comparison of *N. asteroides* and *N. brasiliensis*. J Gen Microbiol 1959;20:129-55.
- Wallace RJ Jr, Tsukamura M, Brown BA, Brown J, Steingrube VA, Zhang YS, et al. Cefotaxime-resistant *Nocardia asteroides* strains are isolates of the controversial species *Nocardia farcinica*. J Clin Microbiol 1990;28:2726-32.
- Steingrube VA, Wilson RW, Brown BA, Jost KC, Blacklock Z, Gibson JL, et al. Rapid identification of clinically significant species anataxa of aerobic actinomycetes, including *Actinomyces*, *Gordonia*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Streptomyces* and *Tsukamurella* isolates, by DNA amplification and restriction endonuclease analysis. J Clin Microbiol 1997;35:817-22.
- Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stilik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. J Comput Tomogr 1982;6:437-44.
- Brechot JM, Copson F, Prudent J, Rochemause J. Unexpected pulmonary nocardiosis in a non-immunocompromised patient. Thorax 1987;42:479-80.
- Farina C, Boiron P, Goglio A, Pronest F and the Northern Italy Collaborative Group on Nocardiosis. Human nocardiosis in Northern Italy from 1982 to 1992. Scand J Infect Dis 1995;27:23-7.
- Ugedo J, Pérez A, Orcaestgui JL, Ruiz C, Gómez R, García C. Nocardiosis pulmonar: presentación de 3 casos clínicos. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997;15:19-21.
- Menéndez R, Cordero PJ, Santos M, Gobernado M, Marco V. Pulmonary infection with *Nocardia* Species: a report of 10 cases and review. Eur Respir J 1997;10:1542-6.
- Hidri N, Rone C, Bruneau B, Mal H, Steiman C, Lambert-Zechobsky N, et al. Isolement de trois espèces différentes de *Nocardia* chez un patient recevant une corticothérapie au long cours. Presse Med 2002;31:503-4.
- Roberts SA, Franklin JC, Migch A. *Nocardia* infection in heart-lung transplant recipients at Alfred Hospital Melbourne, Australia, 1989-1998. Clin Infect Dis 2000;31:968-72.
- Sahathevan M, Harvey FA, Forbes G, O'Grady J, Guinson A, Bragman S, et al. Epidemiology bacteriology and control of an outbreak of *Nocardia asteroides* infection in a liver unit. J Hosp Infect 1991;18(Suppl A):473-80.
- Torres HA, Reddy BH, Raad II, Tarrand J, Bodey GP, Hanna HA, et al. Nocardiosis in cancer patients. Medicine 2002;81:388-97.
- Carpintero Y, Mendoza P, Portero F, Sánchez B, Gallego JL, Daza R. Neumonía por *Nocardia asteroides* en una paciente sometida a trasplante renal. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996;14:65-6.
- Lacassagne L, Didier A, Murris-Espin M, Rouquet RM, Clave D, Lemozy S, et al. L'infection respiratoire à *Nocardia* chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive. Rev Mal Respir 1996;13:433-6.
- Georghiou PR, Blacklock ZM. Infection with *Nocardia* species in Queensland. A review of 102 clinical isolates. Med J Australia 1992;156:693-7.
- Aspiroz C, Pueyo MJ, Teller P, Egidio P, Navarro C. Neumonía de evolución tórpida en un paciente de 65 años. Enferm Infecc Microbiol Clin 1998;16:95-7.
- Nicotra MB, Rivere M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. Chest 1995;108:955-61.
- Husain S, McCurry K, Dauber J, Singh N, Kusne S. *Nocardia* infection in lung transplant recipients. J Heart Lung Transpl 2001;21:354-9.
- Lumb R, Greville H, Martin J, Sangster N, Holmes M. *Nocardia asteroides* isolated from three patients with cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol 2002;21:230-3.
- Yagupsky P, Asher T. *Nocardia asteroides* infection in cystic fibrosis. Arch Pediat Adol Med 1994;148:209-10.
- Vickers RM, Rihs JD, Yu UL. Clinical demonstration of isolation of *Nocardia asteroides* on buffered charcoal-yeast extract media. J Clin Microbiol 1992;30:227-8.
- Kerr E, Smell H, Black BL, Storey M, Colby WD. Isolation of *Nocardia asteroides* from respiratory specimens by using selective buffered charcoal-yeast extract agar. J Clin Microbiol 1992;30:1320-2.
- De La Iglesia P, Viejo G, Gómez B, De Miguel D, Del Valle A, Otero L. Fatal pulmonary *Nocardia farcinica* infection. J Clin Microbiol 2002;40:1098-9.
- Pintado V, Gómez-Mampaso E, Fortún J, Meseguer MA, Cobo J, Navas E, et al. Infection with *Nocardia* species: clinical spectrum of disease and species distribution in Madrid, Spain, 1978-2001. Infection 2002;30:338-40.
- Torres OH, Domingo P, Pericos R, Boiron P, Montiel JA, Vázquez G. Infection caused by *Nocardia farcinica*: case report and review. Eur J Clin Microbiol 1992;11:709-14.