

NOCARDIOSE PULMONAR

GUADALUPE SALTA, MARIA JOSÉ BOUW, TERESA TENDEIRO, ZÉLIA SARAIVA, MARTINS REIS,
MANUEL MELLO E CASTRO, ANA GIRÃO

Serviço de Hematologia, Unidade de Cuidados Intensivos e Laboratórios de Bacteriologia,
Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Lisboa

RESUMO/SUMMARY

A nocardiose pulmonar é uma infecção oportunista que se manifesta de preferência num contexto de diminuição das defesas por patologia preexistente ou por imunodepressão terapêutica e que se complica com frequência com disseminação para o sistema nervoso central. A apresentação clínica e o quadro radiológico são muito variáveis, condicionando um largo espectro de diagnósticos diferenciais, e deixando para o laboratório um papel decisivo e por vezes difícil. Apresentamos dois casos que exemplificam a variabilidade clínica da infecção, a dificuldade de diagnóstico microbiológico em laboratórios de rotina, a problemática da selecção da terapêutica e a importância da longa duração do tratamento.

Palavras-chave: nocardiose, infecção pulmonar, abscesso pulmonar, doença linfoproliferativa, doença autoimune, imunodepressão e corticoterapia

PULMONARY NOCARDIOSIS

Pulmonary nocardiosis is an opportunistic infection that manifests itself mostly in the context of decreased defences, due either to pre-existing pathology or to immunosuppressive therapy, and is often complicated by central nervous system involvement. The clinical and radiological picture is highly variable, requiring a broad spectrum of differential diagnosis, and leaving a decisive and difficult role to the laboratory. We present two cases that exemplify the clinical variability of this infection, the difficulty of the microbiological diagnosis in a routine laboratory, the problems of the antimicrobials' selection, and the importance of a long therapy course.

Key words: nocardiosis, pulmonary infection, brain abscess, lymphoproliferative disease, autoimmune disease, immunosuppressive therapy, corticosteroids.

INTRODUÇÃO

A nocardiose, infecção causada por várias espécies do género *Nocardia*, pode manifestar-se sob uma forma cutânea, localizada, ou sob uma forma invasiva, pulmonar ou sistémica. O seu agente é uma bactéria filamentosa e ramificada, Gram + e parcialmente ácido-resistente (figura

1), que se encontra como saprófita no solo (especialmente onde exista vegetação em decomposição); a infecção pode ocorrer por inoculação da pele, nas formas localizadas, ou por inalação de poeiras contaminadas, no caso de infecções pulmonares e sistémicas. Das várias espécies do género *Nocardia* é a *Nocardia asteroides* que mais

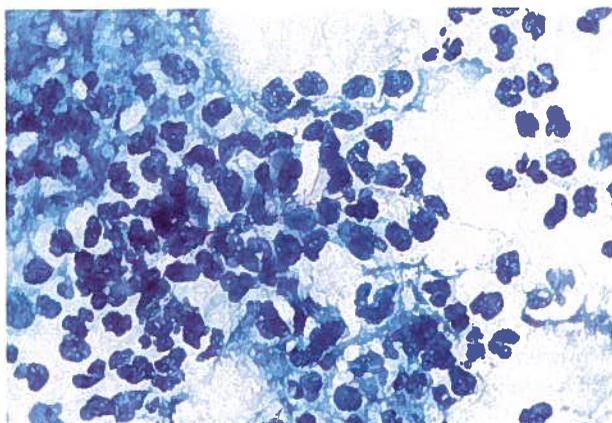


Fig. 1 - *Nocardia asteroides* - coloração de Ziehl-Neelsen modificada da expectoração

frequentemente surge como patogénica para a espécie humana, seguida da *Nocardia brasiliensis* e da *Nocardia otitidiscaviarum* (ou *caviae*). Outras espécies (*N. farcinica*, *N. nova* e *N. transvalensis*) têm sido isoladas em infecções humanas, nomeadamente num contexto de imunodepressão¹.

A nocardiose está espalhada pelo mundo e atinge com maior incidência adultos do sexo masculino mas estão igualmente descritos casos em recém-nascidos. As formas pulmonares e disseminadas, apesar de também descritas em doentes sem patologia prévia conhecida, surgem predominantemente num contexto de diminuição de defesas, numa gama muito vasta de situações, que vão de patologias como a proteinose alveolar e as bronquiectasias à SIDA e ao transplante de órgãos, passando por linfomas e tumores sólidos, doença granulomatosa crónica, e todas as patologias em que a corticoterapia sistémica surge como manobra terapêutica; por este motivo deverão ser consideradas como infecções oportunistas. A disfunção dos linfócitos T parece ser muito importante para instalação dos quadros pulmonares e disseminados de nocardiose, mas as disgamaglobulinemias e as disfunções de neutrófilos e monócitos/macrófagos também são factores predisponentes².

No Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Centro de Lisboa, foram detectados nos últimos 12 anos dois casos de nocardiose pulmonar, que apresentamos por julgarmos oportuno recordar uma patologia menos conhecida, e que poderá tornar-se mais frequente no futuro pela sua relação com a imunodepressão, sendo importante identificá-la a tempo e tratá-la correctamente.

1º caso - Doente do sexo masculino, de 55 anos, seguido na consulta de Hematologia do IPOFG - Lisboa desde 1988

por linfoma não-Hodgkin B de baixo grau, com transformação para leucemia linfática crónica, e tratado de forma intermitente com vários regimes de quimioterapia; em 09/06/94 apresentou-se na consulta com um quadro febril acompanhado de anorexia, adinamia, toracalgia esquerda e tosse produtiva de expectoração mucopurulenta, por vezes hemoptóica, com 24 a 48 horas de evolução. Não havia hábitos tabágicos ou etílicos, nem antecedentes de tuberculose, e o doente encontrava-se sob corticoterapia em redução de dose (prednisolona 10 mg/dia) por trombocitopenia. Tinha hipogamaglobulinemia documentada.

A temperatura axilar era de 37,5 °C, e a auscultação pulmonar era normal. O leucograma apresentava leucocitose com linfocitose. A radiografia do torax mostrava uma condensação do lobo superior esquerdo (figura 2).

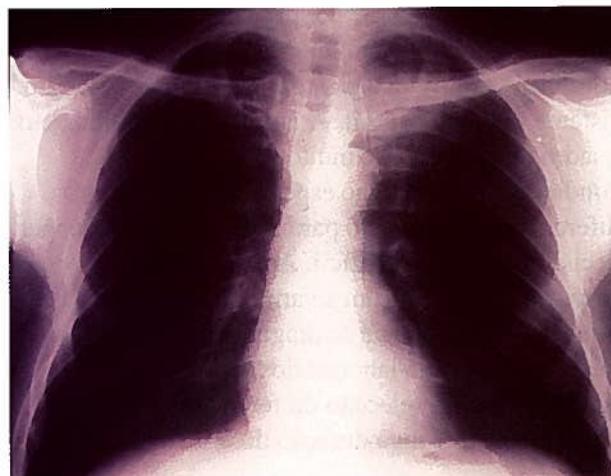


Fig. 2 - Radiografia pósterio-anterior do tórax

Após colheita de expectoração para exame microbiológico foi iniciada terapêutica, em ambulatório, com amoxicilina 500 mg + ác. clavulânico 125 mg, *per os*, de 8/8 horas.

A TAC torácica mostrou uma lesão expansiva com densidade de partes moles e contornos espiculados, com 6 cm de diâmetro máximo, no lobo superior esquerdo, e um nódulo de 15 mm no lobo superior direito (figura 3). A broncoscopia, feita duas semanas após iniciar o antibiótico, não revelou alterações. O exame microbiológico da expectoração mostrou uma *Nocardia sp.*, isolada em três amostras, não se detectando outros eventuais patogénicos. A pesquisa de células neoplásicas nas secreções brônquicas foi negativa.

Após três semanas de antibioterapia, com rápida melhoria clínica e da imagem radiológica, a terapêutica foi parada. Cerca de um mês mais tarde surgiu de novo

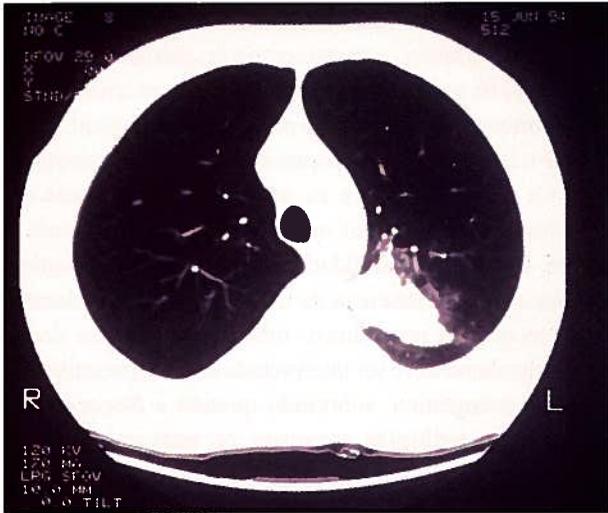


Fig. 3 - TAC torácica

expectoração hemoptóica, com reaparecimento de condensação no lobo superior esquerdo, a que se seguiram cefaleias, bradipsiquismo, alterações da marcha e incontinência urinária. Internado em 30/08/94, a TAC crânioencefálica mostrou uma imagem nodular frontal esquerda com 2,5 cm de diâmetro, com necrose central e hipercaptação periférica em anel e extenso edema circundante, com efeito de massa e desvio contralateral das estruturas da linha média. O doente foi transferido para o Hospital da CUF com o diagnóstico de abscesso cerebral, sendo a hipótese alternativa uma localização secundária do linfoma ao nível do sistema nervoso central. Submetido a craniotomia esquerda a 05/09/94, foi-lhe excisada a lesão frontal, macroscopicamente sugestiva de abscesso. O exame histológico foi compatível com esta hipótese, embora o exame microbiológico de rotina não revelasse microorganismos, quer no exame directo quer em cultura.

A terapêutica antibiótica pós-operatória foi feita com ceftriaxone, metronidazol e cotrimoxazol, e posteriormente, já no IPOFG, apenas com cotrimoxazol (trimetoprim 10 mg/Kg/dia e sulfametoxazol 50 mg/Kg/dia) associando-se imunoglobulina endovenosa mensal. Em Outubro de 94 o cotrimoxazol foi substituído por amoxicilina + ác. clavulânico, na sequência de um episódio de cristalúria com insuficiência renal. O doente teve alta em 24/11/94, recuperado do ponto de vista neurológico e pulmonar. A terapêutica com amoxicilina 1500 mg + ácido clavulânico 750 mg *per os* diários foi mantida até ao final de Agosto de 1995.

O doente veio a falecer em Abril de 1996 de sépsis a *Pseudomonas aeruginosa* no contexto de leucemia linfática crónica resistente à quimioterapia, sem ter apresentado nova recidiva de nocardiose.

2º caso - Doente do sexo masculino, de 40 anos, com o diagnóstico de coroidorretinite desde 1994, sob terapêutica com corticoides e ciclosporina desde 1995 e submetido a vitrectomia bilateral em Fevereiro de 1997.

Em 23/04/97 recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de S. José por febre (39-40 °C), tosse produtiva, polipneia, e dor no hemitórax esquerdo com 15 dias de evolução. Apresentava ferveores inspiratórios na metade superior do hemitórax esquerdo e a radiografia do tórax mostrava um infiltrado algodonoso, confluyente, na metade superior do campo pulmonar esquerdo. No hemograma havia leucocitose com neutrofilia.

Iniciou terapêutica antibacilar empírica com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, e em 30/04/97, por agravamento da sua situação, com insuficiência respiratória global necessitando de suporte ventilatório, foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos do IPOFG-Lisboa.

À entrada apresentava febre elevada e grande dificuldade respiratória. A radiografia do tórax mostrava condensação de todo o campo pulmonar esquerdo com broncograma aéreo. A broncoscopia, com lavado broncoalveolar (BAL), mostrou uma mucosa hiperemiada e secreções abundantes com grumos brancos espessos, sem obstrução brônquica. Estes aspectos foram considerados compatíveis com infecção fúngica. Dez horas após a admissão o doente iniciou ventilação mecânica e à terapêutica antibacilar associou-se meropenem e anfotericina B.

Em 2 de Maio o Laboratório de Bacteriologia deu informação preliminar de possível infecção a *Nocardia* ou a *Actinomyces*, pelo que se juntou à terapêutica cotrimoxazol; em 3 de Maio, e porque a situação pulmonar se agravara, adicionou-se teicoplanina. A 7 de Maio instalou-se síndrome de dificuldade respiratória do adulto (ARDS) e choque distributivo (comprovado por monitorização com cateter na artéria pulmonar), pelo que, ao persistirem dúvidas quanto ao agente etiológico (*Nocardia*? *Actinomyces*? *Streptomyces*?) se associou Penicilina G.

As hemoculturas colhidas durante o internamento foram negativas, e as múltiplas colheitas de secreções brônquicas apresentaram sempre o microorganismo inicial e ainda na 1ª colheita (em 30/04) uma *Candida krusei*. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e a cultura em meio de Lowenstein foram negativas; a pesquisa de *Pneumocystis carinii*, do vírus citomegálico (por IEA e cultura) e a serologia para HIV₁ e HIV₂ foram negativas.

Em 12/05/97, por se considerar afastada a hipótese de *Nocardia* e por não haver qualquer resposta à terapêutica, foi suspensa a administração de cotrimoxazol; nesse dia o

doente apresentava grande instabilidade hemodinâmica e iniciou falência renal aguda. Em 15/05 surgiram picos hipertensivos e bradicardia, e em 17/05 o doente entrou em coma profundo, com midríase fixa e abolição dos reflexos do tronco cerebral. A TAC crânioencefálica mostrou um hematoma subcortical frontal direito e hemorragia tetraventricular com efeito de massa, vindo o doente a falecer em 20/05.

Na autópsia encontrou-se uma pneumonia necrotizante do lobo superior do pulmão esquerdo com múltiplos focos abcedados no restante parênquima pulmonar, sem outros focos sépticos, nomeadamente no sistema nervoso central; neste havia uma hemorragia intraparenquimatosa cerebral com amolecimento da quase totalidade do lobo frontal direito, e extensão aos ventrículos e espaço subdural. A cultura do tecido pulmonar revelou um microorganismo idêntico ao isolado em vida.

Foram enviadas para o Instituto Pasteur de Paris amostras destas culturas, e após estudo dos ácidos micólicos da parede celular, e estudos da decomposição de substractos, a bactéria foi identificada como *Nocardia asteroides*. Foi também feito o antibiograma, destacando-se uma resistência às sulfamidas e ao trimetoprim, com sensibilidade à associação destes dois fármacos, ao imipenem, à amicacina, à minociclina e a cefalosporinas de terceira geração.

DISCUSSÃO

O aparecimento de nocardiose pulmonar nestes dois doentes enquadra-se na epidemiologia descrita na literatura médica - doença linfoproliferativa com hipogamaglobulinemia e sob corticoterapia no 1º caso, doença autoimune sob imunossupressão e corticoterapia no 2º caso. Também o abscesso cerebral, presumivelmente a *Nocardia*, do 1º doente, cuja infecção pulmonar fora insuficientemente tratada, é ilustrativo do padrão de disseminação da forma pulmonar da doença, já que o sistema nervoso central é a localização secundária mais frequente, seguida da pele e tecidos moles, rins e esqueleto; outros órgãos e tecidos podem também ser atingidos, embora mais raramente. É de recordar que em cerca de 50% dos casos com apresentação pulmonar há disseminação sistémica.

A gama de imagens radiológicas produzidas pela infecção pulmonar a *Nocardia* é extremamente ampla, incluindo a forma nodular, única ou múltipla, infiltrados (alveolares ou intersticiais), condensação, cavitação de paredes espessas, imagens miliares e derrame pleural². Como a apresentação clínica pode ser de infecção aguda, subaguda ou crónica, o diagnóstico diferencial faz-se mais frequentemente com as pneumonias bacterianas, fúngicas

ou atípicas, a tuberculose, o abscesso pulmonar por agentes patogénicos comuns, e o carcinoma do pulmão¹, sendo a associação de um quadro de pneumonia com abscesso cerebral fortemente sugestiva de nocardiose sistémica¹. É no entanto o laboratório que permite estabelecer o diagnóstico, sendo a expectoração e as secreções brônquicas os produtos a partir dos quais mais frequentemente se isola o agente. Existe a possibilidade de colonização brônquica por *Nocardia*, na ausência de infecção, mas num doente com um quadro respiratório febril o isolamento deste microorganismo deve ser interpretado como representando o agente patogénico, sobretudo quando a *Nocardia* se encontra em múltiplas amostras, ou num contexto de imunodepressão¹.

Embora o exame directo possa levantar a suspeita de que o agente é uma *Nocardia*, o exame cultural (figura 4), a que se juntam depois técnicas especiais de identificação, é indispensável para o diagnóstico correcto³. Algumas estirpes de *Nocardia* apresentam um crescimento lento, pelo que necessitam duma incubação prolongada (por vezes até às três semanas) o que pode explicar algumas dificuldades de isolamento se as culturas forem descartadas mais precocemente. É importante por isso que o laboratório seja alertado pelos clínicos para a hipótese de se tratar de uma infecção a *Nocardia*, embora este agente cresça em meios correntes, e em aerobiose².



Fig. 4 - *Nocardia asteroides* - cultura em gelose de sangue

Os testes serológicos de diagnóstico previamente investigados (hemaglutinação, precipitação, fixação do complemento) não se mostraram úteis na clínica pela sua falta de especificidade e de sensibilidade. A identificação recente em nocardias de um antigénio glicoproteico específico de espécie levou à aplicação de uma técnica de ELISA que permitiu, numa série de doentes estudados, a

detecção de anticorpos contra o referido antígeno em 91% dos casos³.

A terapêutica da nocardiose levanta ainda hoje questões importantes. A determinação *in vitro* da sensibilidade das várias estirpes aos agentes antimicrobianos é complexa e deve ser feita em laboratórios de referência, por não estar ainda padronizada uma técnica. Além disso, não há uma boa correlação entre os resultados da sensibilidade *in vitro* e a resposta clínica; isto é bem patente em relação às sulfamidas e à associação trimetoprim/sulfametoxazol; considerada ainda a terapêutica de primeira escolha para a nocardiose (excepto quando causada pela *N. otitidiscaviarum*, que é resistente) esta associação tem resultados *in vitro* inferiores aos dos outros antimicrobianos^{1,3}.

Uma questão que está ainda por esclarecer é a das associações de fármacos. A associação do ácido clavulânico à amoxicilina é importante pela frequência com que as nocardias produzem β -lactamases, mas para as associações cefotaxima/imipenem, amicacina/cotrimoxazol, imipenem/cotrimoxazol, com sinergismo *in vitro*, desconhece-se se há de facto uma superioridade clínica em relação à monoterapia, dada a inexistência de estudos comparativos. As sulfamidas ou o trimetoprim/sulfametoxazol podem desencadear reacções tóxicas, impondo-se então o uso de um fármaco alternativo; a minociclina é considerada uma boa opção para terapêutica oral, representando a associação amoxicilina/ác.clavulânico a escolha seguinte. No primeiro caso apresentado foi este o fármaco utilizado após o episódio de cristalúria, resultando a opção da eficácia

clínica já demonstrada quando da terapêutica inicial da infecção pulmonar.

Em doentes com formas clínicas graves a terapêutica parentérica com amicacina associada ao imipenem ou a uma cefalosporina de terceira geração seria uma escolha racional e apoiada por alguma experiência clínica.

No segundo caso relatado, o facto de a infecção não ter respondido à associação de meropenem com trimetoprim/sulfametoxazol, quando a estirpe isolada era sensível *in vitro* ao imipenem e ao cotrimoxazol, ilustra a discrepância entre a sensibilidade *in vitro* e a sensibilidade na clínica, embora o uso de corticóides, considerado por alguns um factor de agravamento do prognóstico, possa ter contribuído para o fracasso da terapêutica anti-infecciosa instituída.

A longa duração do tratamento do 1º doente - 12 meses - está de acordo com o que se recomenda actualmente para a nocardiose invasiva, dado o risco de recidiva quando a terapêutica é encurtada para menos de 6 meses. Deve ser prolongada para um ano nos doentes imunodeprimidos ou com abscesso cerebral não totalmente excisado⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. LERNER PJ: Nocardiosis. Clin Infect Dis. 1996; 22: 891-905
2. LERNER PJ: Nocardia species. In: Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4ª edição, Churchill Livingstone Inc, 1995; 2273-2280
3. BORION P: Nocardiose. In: Traité de Microbiologie Clinique. Piccin 1998; 661-668
4. FILICE G A: Nocardiosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 13ª edição, McGraw Hill Inc. 1994: 696-698

