

Nocardiose Pulmonar – a propósito de um caso clínico

Pulmonary Nocardiosis – case report

PAULA ESTEVES*, ANA MINEIRO*, EMÍLIA ÁLVARES*, JESUVINO HENRIQUES**, ANTÓNIO DINIZ**

Unidade de Imunodeficiência (Responsável – Dr. António Diniz)
Serviço de Infecçiology Respiratória (Director – Dr. Jaime Pina)
Hospital de Pulido Valente

* Assistente Hospitalar de Pneumologia

** Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia

Recebido para publicação: 01.11.5

Aceite para publicação: 01.12.20

RESUMO

A nocardiose pulmonar é uma doença rara. Neste contexto, os autores efectuam uma revisão bibliográfica desta patologia, a propósito de um doente, infectado pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH), que apresentava um quadro clínico e imagiológico compatível com uma pneumonia de evolução arrastada, salientando-se a importância da realização de terapêutica de manutenção prolongada.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (1): 79-86

Palavras-chave: nocardiose; pneumonia; VIH.

ABSTRACT

Nocardiosis is an uncommon pulmonary disease. The authors present a review of the literature and discuss a case report in a HIV-infected patient with clinical and radiological picture of pneumonia with particular focus on the need of maintenance therapy.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (1): 79-86

Key-words: nocardiosis; pneumonia; HIV.

INTRODUÇÃO

A nocardiose é uma doença infecciosa que pode manifestar-se de forma localizada ou disseminada. A apresentação pulmonar e a cutânea (micetoma) são as formas localizadas mais frequentes. Dentro das espécies que formam o género *Nocardia*, a *Nocardia asteroides*, é o patógeno humano mais frequente, sendo o principal responsável pelas formas pulmonares e disseminadas¹, embora a apresentação pulmonar possa também ser provocada pela *Nocardia brasiliensis* ou pela *caviae*².

A nocardiose é uma doença com distribuição universal, sendo duas vezes mais frequente no sexo masculino do que no sexo feminino². A incidência estimada nos Estados Unidos é de 500000 novos casos por ano. No entanto, alguns autores pensam que a incidência real será muito maior, devido ao baixo índice de suspeição e às dificuldades de diagnóstico¹.

A *Nocardia* é uma bactéria, habitante normal do solo, onde forma micelos aéreos. A infecção ocorre quando existe inalação dos mesmos. No pulmão o patógeno é fagocitado pelos macrófagos podendo multiplicar-se dentro destes e inibir a função macrofágica³.

Apesar de poder ocorrer em indivíduos saudáveis, a nocardiose é, sobretudo, uma infecção oportunista, ocorrendo em 50 a 78% de indivíduos com outras condições patológicas associadas³. O principal factor de imunodepressão é a disfunção da imunidade celular, embora também possa ocorrer associada a alterações da imunidade humoral. Deste modo, a nocardiose surge com maior incidência em doentes com neoplasias do sistema reticuloendotelial, doenças pulmonares crónicas e, sobretudo, em situações que obrigam a corticoterapia prolongada. Indivíduos sujeitos a transplante cardíaco, renal e hepático estão particularmente sujeitos a esta infecção, tal como os doentes portadores de infecção VIH, hemocromatose, cirrose, glomerulonefrite e lúpus eritematoso disseminado, entre outras⁴.

Nos doentes portadores de infecção pelo VIH, a nocardiose é, contudo, uma infecção oportunista rara, ocorrendo em cerca de 0,3% dos casos³, sobretudo em fases muito avançadas da doença⁵. A razão para esta reduzida frequência não é completamente conhecida, embora alguns autores refiram que a utilização de co-trimoxazol no tratamento ou profilaxia de outras doenças oportunistas poderá também actuar como agente profilático em relação à nocardiose³.

Apesar de não ser uma complicação frequente em doentes toxicodependentes, existem trabalhos que evidenciam um incidência acrescida nos doentes toxicodependentes, quando co-infectados pelo VIH⁵.

Sendo o aparelho respiratório a principal porta de entrada deste agente, o pulmão é o local de infecção primária em 73% dos casos³. Clinicamente, a nocardiose pulmonar manifesta-se com febre, calafrios, tosse arrastada com expectoração purulenta e emagrecimento, com uma evolução que pode variar de subaguda a crónica². Quando existe extensão directa da infecção para a pleura ou, mais raramente para o pericárdio, pode haver toracalgia e dispneia³. Em metade dos casos existe disseminação hematogénea para locais extratorácicos. O sistema nervoso central é o mais atingido, ocorrendo o seu envolvimento em 1/4 de todos os casos de nocardiose. A pele e tecidos moles, rim, osso e músculo podem igualmente ser atingidos².

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 43 anos, raça branca, natural e residente em Coruche, trabalhador com máquinas agrícolas, casado, não fumador, internado a 24/6/99, por febre, tosse produtiva e emagrecimento.

Assintomático até 6 meses antes do internamento, altura em que se verificou o início de febre sem horário definido, tosse com expectoração mucopurulenta, astenia, anorexia e emagrecimento acentuado (20 kg em 6 meses). Foi observado pelo seu médico assistente, tendo efectuado antibioterapia cujo nome desconhece. Por persistência das queixas, realizou exames laboratoriais, dos quais se destaca uma serologia positiva para o VIH₁ e telerradiografia do tórax que revelou uma hipotransparência heterogénea do 1/3

inferior do campo pulmonar esquerdo (Fig.1). Para esclarecimento da sua situação clínica, foi internado na Unidade de Imunodeficiência do Hospital de Pulido Valente.

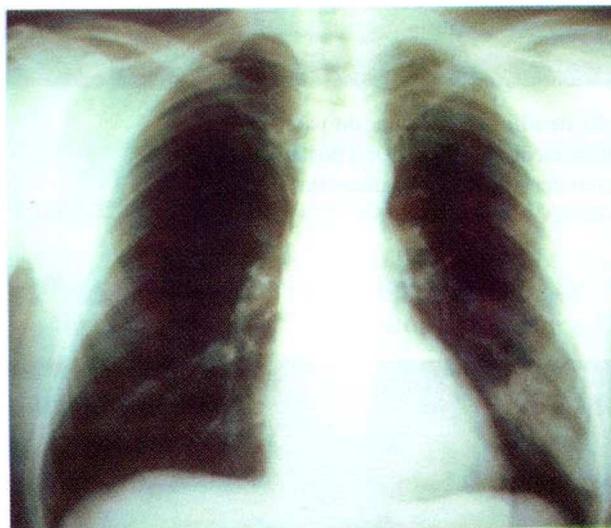


Fig. 1 – Telerradiografia do tórax em PA, efectuada em ambulatório, onde se pode observar hipotransparência heterogênea do 1/3 inferior do campo pulmonar esquerdo

Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. Do exame objectivo salientava-se apenas, ao nível do 1/3 inferior do hemitórax esquerdo, aumento das vibrações vocais, submacicez e ferveores crepitantes.

À data de admissão, dos exames laboratoriais destacava-se uma leucocitose ($14\,000/\text{mm}^3$), com neutrofilia. A gasometria arterial ($\text{FiO}_2 - 21\%$) evidenciava: $\text{PH} - 7,45$; $\text{PO}_2 - 70\text{ mmHg}$ $\text{PCO}_2 - 38\text{mmHg}$; $\text{HCO}_3 - 26\text{mmol/L}$; $\text{SatO}_2 - 90\%$. A telerradiografia do tórax era sobreponível à anteriormente descrita. A TC do tórax realizada em ambulatório mostrava densificação nodular do parênquima pulmonar no segmento interno do lobo médio e segmento postero-basal externo do lobo inferior esquerdo, associada a densificação do parênquima circundante (mais evidente à esquerda) (Fig. 2). A broncofibroscopia, também efectuada em ambulatório, apresentava aspectos endoscópicos normais, sendo o exame micobacteriológico e bacteriológico das secreções brônquicas negativo.

Diante este quadro clínico foram colocadas, inicialmente, as seguintes hipóteses:



Fig. 2 – TC
pu
exi
da

Fig. 3 – Colónias de *Nocardia asteroides* em cultura de gelose sangue

uima
basal
'cun-

m
da
40

Durante o internamento, o doente apresentou semiologia clínica e imagiológica compatível com pneumotórax esquerdo, o qual foi, posteriormente, drenado. Pela presença de compromisso pleural, associada a persistência da hipoxémia e das queixas clínicas, e perante a hipótese de pneumonia a *Pneumocystis carinii*, decidiu-se iniciar terapêutica com co-trimoxazol.

A TC torácica, entretanto repetida, mostrou colapso do lobo inferior esquerdo no seio do qual se observavam imagens alveolares com broncograma aéreo e cavitação, além de um pequeno derrame pleural homolateral e, tal como no exame anterior, não se observavam adenopatias. A broncofibroscopia, também repetida, revelou um exame endoscópico normal, tendo sido solicitado, novamente, o exame bacteriológico e micobacteriológico das secreções brônquicas e do líquido do lavado broncoalveolar (LLBA). As hemoculturas em aerobiose e anaerobiose foram todas negativas.

Após 14 dias de terapêutica com co-trimoxazol o doente mantinha febre alta, tosse e expectoração purulenta. Nessa altura, o exame da expectoração e, posteriormente, do LLBA, revelou a presença de *Nocardia asteroides* (Figs. 3 e 4). Uma vez que o doente, sob co-trimoxazol, não tinha apresentado resposta clínica optou-se, em sua substituição, pela associação de ceftriaxone com amicacina, verificando-se rápida melhoria clínica, com apirexia ao fim de 48h.

O doente teve alta, assintomático, sob terapêutica de manutenção (que suspendeu à 6ª semana) além de terapêutica antiretrovívica entretanto iniciada.

Cerca de 3 meses após suspensão da terapêutica antibiótica foi reinternado, novamente, por febre alta, tosse produtiva acompanhada de expectoração purulenta e dor intensa no flanco esquerdo. A TC torácica mostrava uma hipotransparência cavitada no lobo inferior esquerdo (Fig. 5).

A TC cerebral revelava um pequeno abscesso cerebral (Fig. 6) e a TC abdominal evidenciava um exuberante abscesso no rim esquerdo (Fig. 7).

Por suspeita de recidiva, iniciou-se terapêutica com ceftriaxone associado a amicacina, tendo ocorrido melhoria clínica gradual. Durante este internamento foi isolada, novamente, *Nocardia asteroides* quer na

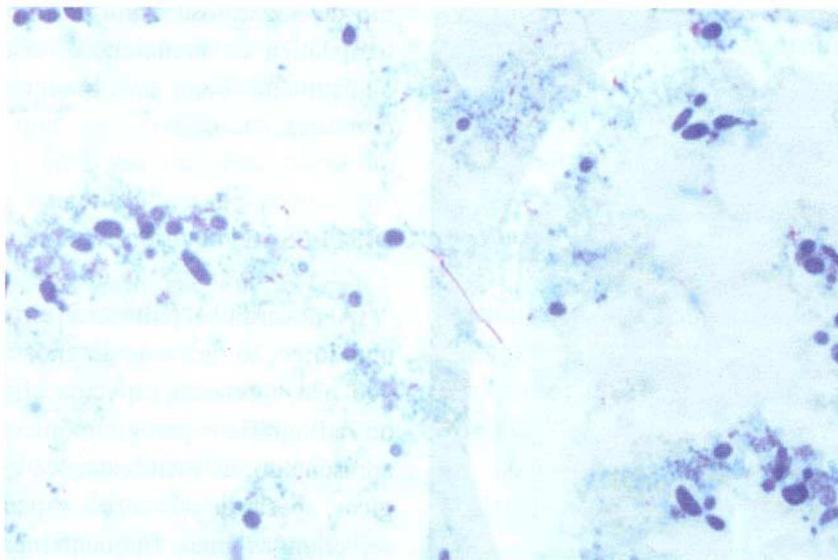


Fig. 4 – Microscopia óptica de Ziehl-Neelsen modificado onde se podem observar filamentos ramificados Gram (+) fracamente ácido-álcool resistentes, correspondentes a *Nocardia asteroides*

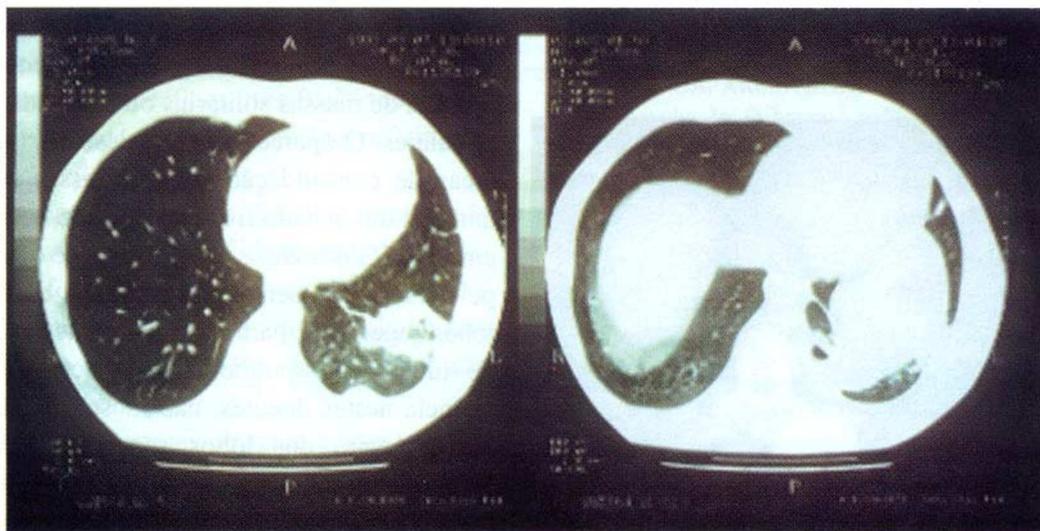


Fig. 5 – TC torácica efectuada em 9/99, revelando hipotransparência cavitada no lobo inferior esquerdo

expectoração quer no LLBA. Na altura da alta, o doente apresentava marcada redução das dimensões de todos os abscessos.

Após a alta manteve terapêutica de manutenção com minociclina durante um ano, associado a terapêutica antirretrovírica, tendo ocorrido regressão completa de todos os abscessos anteriormente referidos.

Actualmente, 27 meses após o primeiro episódio de nocardiose e um ano após a suspensão da terapêutica de manutenção, o doente encontra-se clinicamente bem, sem qualquer evidência de recorrência.

A nocardiose pulmonar em doentes VIH(+) é uma infecção rara e de diagnóstico difícil, uma vez que não apresenta aspectos clínicos, laboratoriais ou radiográficos patognomónicos⁵. No caso clínico apresentado, as manifestações clínicas e imagiológicas, apesar de não serem específicas de nocardiose, eram as mais frequentemente descritas nesta entidade nosológica.

Como foi referido, não existem aspectos imagiológicos específicos desta situação clínica, podendo mesmo apresentar-se com uma radiografia do tórax normal. Alguns trabalhos referem a consolidação lobar ou multilobar como as formas de apresentação mais frequentes, podendo assumir a forma de massas solitárias ou infiltrados reticulo-nodulares. O aparecimento de lesões cavitadas nas áreas de consolidação ou em massas solitárias é também um achado frequente⁷. Pode ocorrer empiema em 1/3 dos casos^{2,4,7}. Um doente com infecção pelo VIH, a presença de infiltrados cavitados nos lobos superiores, para além da hipótese diagnóstica de tuberculose pulmonar (que, com maior frequência nestes doentes, não mostra cavitação nem envolvimento dos lobos superiores) deve fazer suspeitar da possibilidade de estarmos perante um quadro de nocardiose⁶.

O diagnóstico desta entidade clínica faz-se pelo isolamento da nocardia nas secreções respiratórias. Mesmo quando existem lesões pulmonares extensas a rendibilidade diagnóstica do exame cultural de expectoração é de, apenas, 30%, tornando necessário, com frequência, o recurso a técnicas invasivas diagnósticas³.

Apesar da nocardia crescer facilmente em meios não selectivos², o seu crescimento é lento, devendo as culturas ser examinadas durante 3 semanas até serem consideradas negativas⁶. Habitualmente, é necessário solicitar ao bacteriologista a sua pesquisa (o que não sucedeu na primeira amostra do LLBA), uma vez que esta não está incluída no exame bacteriológico de rotina. As colónias deste patógeno são, normalmente, rugosas e de cor alaranjada. Ao microscópio óptico apresentam-se como filamentos ramificados Gram (+) e fracamente ácido-álcool resistentes⁴.

A terapêutica é realizada, preferencialmente, com sulfamidas e, nos últimos anos, o co-trimoxazol tem vindo a ser defendido por vários autores como terapêutica de primeira linha^{1,6}. Contudo, para além de ainda não existir evidência segura que seja mais eficaz que as outras sulfamidas (sulfadiazina)¹ e de apresentar maior toxicidade, alguns estudos têm evidenciado, igualmente, o aparecimento de estirpes resistentes a este fármaco⁶. A minociclina, activa in vitro contra a maioria das estirpes de Nocardia³, pode constituir uma alternativa em doentes intolerantes às sulfamidas¹. Outros regimes terapêuticos possíveis incluem a amicacina associada ao imipenem, ao ceftriaxone ou às sulfamidas⁸.

No caso presente, apesar de não terem sido efectuados testes de sensibilidade aos diferentes antibióticos, foi assumida a resistência ao co-trimoxazol, uma vez que não ocorreu qualquer resposta clínica ao fim de 14 dias de administração endovenosa deste fármaco.

As recidivas frequentes obrigam a uma terapêutica prolongada, cuja duração depende da localização da doença. No envolvimento pulmonar, o tratamento deverá ser continuado, entre 6 meses a 1 ano⁹. Nos doentes com SIDA a duração do tratamento ainda não está definido, havendo autores que preconizam, à semelhança de outras doenças oportunistas, uma terapêutica de manutenção^{5,9,10}.

Tal como vem descrito na literatura, este doente deveria ter efectuado terapêutica durante 6 a 12 meses. A sua suspensão precoce (6ª semana) terá motivado a ocorrência de recidiva, com manifestações mais exuberantes do que no primeiro episódio. Por outro lado, a rápida instituição de terapêutica dirigida neste segundo episódio terá sido responsável pela boa evolução clínica, apesar da imunodepressão grave do doente.

A nocardiose em doentes VIH(+), encontra-se associada a uma elevada taxa de mortalidade, que alguns trabalhos têm mostrado estar directamente relacionada com a presença de disseminação da doença, com atraso no diagnóstico e início de terapêutica dirigida e com a disfunção grave da imunidade do doente⁵. No presente caso, devido ao início precoce de terapêutica direccionada foi possível obter uma boa evolução clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. UGEDO J, PÉREZ A, ORCÁSTEGUI J, RUIZ C, GÓMEZ R, GARCIA C. Nocardiosis pulmonar: presentación de 3 casos clínicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 19-21.
2. FILICE GA, ARMSTRONG D. Actinomyces, Arachnia e Nocardia. In: Fishman A (editor). *Pulmonary Diseases and Disorders*. Editora Manole Ltda 1992; 1635-1640.
3. GOLDBERG MB, SIMON HB. Pneumonia Due to Nocardia and Actinomyces. In James Shlhamer, Philip Pizzo, Joseph Parrillo, Henry Masur (editors). *Respiratory Disease in the Immunosuppressed Host* J B Lippincott Company 1991; 330-336.
4. LERNER PI. Nocardia species. In Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and Praticce of Infecciose Disease*. 4ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone 1995; pp. 2273-2278.
5. UTTAMCHANDANI RB, DAIKOS GL, REYES RR, FISCHL MA, DICKINSON GM, YAMAGUCHI E et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced human inmunodeficiencia virus infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 348-353.
6. MENÉNDEZ R, CORDERO P, SANTOS M et al. Pulmonary Infection with Nocardia Species: a report of 10 cases and review. *Eur Respir J* 1997; 10: 1542-1546.
7. KRAMER MR, UTTAMCHANDANI RB. The radiographic apperance of Pulmonary Nocardiosis associated with AIDS. *Chest* 1990; 98: 382-385.
8. BARTLETT JG, GALLANY JE. Management of opportunistic Infections and Miscellaneous Conditions. John Hopkins University editors 2000-2001 *Medical Management of HIV Infection*. 2000 edition p 29.
9. TUNKEL AL, CRANE JK, HAYDEN FG. Pulmonary Nocardiosis in AIDS. *Chest* 1991; 100: 295-296.
10. GILBERT DN, MOELLERING RC, SANDE MA. Treatment of fungal, actinomycotic and nocardial infections-antimicrobial agents of choice-table 10^A (6). In Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. editors *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 31 edition. 2001; p75.