

ARTIGO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Nocardiose: estudo retrospectivo de 10 doentes num Serviço de Doenças Infecciosas

Nocardiosis: Retrospective Review of 10 patients in an Infectious Diseases Department

/ M. Guedes¹ / P. Figueiredo¹ / A. Sarmiento¹

¹Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital São João, Porto, Portugal

Correspondência:

Mariana Guedes

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto
916633936

mariananpguedes@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade

Artigo recebido em

27/09/2017

Artigo aceite para publicação em

14/12/2017

/ **Resumo**

Introdução: A Nocardiose é uma infeção oportunista, cuja incidência parece estar a aumentar. Este trabalho tem como objetivo a caracterização desta patologia num serviço de Doenças Infecciosas.

Materiais e Métodos: Análise descritiva retrospectiva dos casos de Nocardiose internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital São João entre 2010 e 2014. Analisámos as variáveis idade, género, estado imunológico, manifestações clínicas, método de diagnóstico e esquema de antimicrobianos utilizado.

Resultados: Incluímos 10 doentes, dos quais 8 eram imunodeprimidos. A corticoterapia foi o fator de risco mais frequente (n=4). Cinco doentes apresentavam doença disseminada. Os órgãos mais frequentemente envolvidos foram pulmão (n=8), sistema nervoso central (SNC) (n=5) e pele (n=3). Em 8 casos foi possível o isolamento da bactéria em exame cultural. Na maioria dos doentes (n=9) o tratamento baseou-se na associação trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), sendo em 8 casos associado pelo menos um segundo fármaco.

Discussão: À semelhança de outros trabalhos, a incidência de Nocardiose foi superior em indivíduos imunodeprimidos sendo a corticoterapia o principal fator de risco. Nesta amostra verificámos maior incidência de doença disseminada, com atingimento sobretudo pulmonar, SNC e cutâneo. O diagnóstico foi confirmado por exame cultural na maioria dos casos. O tratamento teve por base TMP/SMX.

Palavras-chave: *Nocardia*, imunossupressão, corticoterapia

/ Abstract

Introduction: *Nocardiosis is an opportunistic infection with increasing incidence. The aim of this study is to analyze the features of this disease in an Infectious Diseases Department of a Portuguese hospital.*

Material and Methods: *A retrospective, observational, non-controlled study was conducted. All the patients admitted in the Infectious Diseases Department of São João Hospital between 2010 and 2014 were included. The variables age, gender, immunosuppression, symptoms, diagnosis and antibiotic treatment were analyzed.*

Results: *Ten patients were included. Eight patients were immunosuppressed and corticoids were the most frequent risk factor (n=4). Almost half of the patients (n=5) had disseminated disease. The disease was more frequent in the lungs (n=8), brain (n=5) and skin (n=3). In 8 patients the diagnosis was made by cultural exam. In almost all the patients trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) was used (n=9). In 8 patients a second antibiotic was added during induction treatment.*

Discussion: *Similar to other studies, the incidence of Nocardiosis was higher in immunosuppressed patients and corticoids were the main risk factor. In our study the incidence of disseminated disease was higher, involving mainly lungs, brain and skin. The diagnosis was confirmed by cultural exam in the majority of the patients. TMP/SMX was the most frequent antibiotic used.*

Keywords: *Nocardia, immunosuppression, corticoids*

/ Introdução

A Nocardiose é uma infeção provocada por microorganismos do género *Nocardia*, bactéria aeróbia gram positivo que pertence à ordem das *Actinomycetales*, podendo provocar doença localizada ou disseminada.¹⁻⁷

É uma infeção pouco frequente, muitas vezes classificada como doença oportunista, uma vez que ocorre mais frequentemente em indivíduos imunodeprimidos.⁴⁻¹²

Os principais fatores de risco descritos para o desenvolvimento de doença por *Nocardia* são: corticoterapia, transplante de órgão sólido ou de medula óssea, quimioterapia, neoplasia, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crónica, sarcoidose, tuberculose, infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), doenças do tecido conjuntivo, doença de Graves, síndrome nefrótica, proteinose alveolar, disgamaglobulinemia, alcoolismo e uso de drogas endovenosas.^{1,3,4-11,13-15}

A infeção por *Nocardia* é geralmente subaguda ou crónica, com atingimento sobretudo do pulmão, sistema nervoso central (SNC) e pele.^{1,3} A Nocardiose pulmonar manifesta-se sob a forma de nódulos, abscessos ou cavitações pulmonares, mimetizando outras infeções oportunistas. O envolvimento do SNC geralmente é

secundário a doença disseminada, apresentando-se sob a forma de abscessos cerebrais. O atingimento cutâneo ocorre frequentemente por inoculação direta do microorganismo com envolvimento de pele e tecidos moles sob a forma de nódulos, abscesso ou micetoma, por vezes com progressão linfática.^{1, 2, 5, 8}

O método padrão para o diagnóstico de infeção por *Nocardia* é o isolamento em exame cultural. De modo a aumentar a rentabilidade deste exame microbiológico devem ser colhidas amostras biológicas por biópsia ou broncofibroscopia, se possível, e prolongar a incubação em meio de cultura para 2 semanas, por se tratar de um microorganismo fastidioso.^{1, 3, 16} As técnicas de biologia molecular acrescentam acuidade ao diagnóstico etiológico pois têm maior sensibilidade, são mais céleres e permitem identificar a espécie de *Nocardia*.¹⁰

A incidência de Nocardiose em Portugal é desconhecida, no entanto alguns autores consideram que estará a aumentar, tendo em conta o aumento do número de indivíduos imunodeprimidos.^{8,11,15,17}

Este trabalho tem como objetivo caracterizar os casos de Nocardiose internados num Serviço de Doenças Infecciosas de um hospital português.

/ Métodos

Realizámos uma análise retrospectiva dos casos de Nocardiose internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de São João entre janeiro de 2010 e dezembro de 2014.

Tendo por base os registos do internamento deste serviço, incluímos todos os doentes que tiveram diagnóstico de Nocardiose à data de alta hospitalar.

Analisámos as variáveis universais, idade e género, e as variáveis específicas - estado imunológico, manifestações clínicas, método de diagnóstico e esquema de antimicrobianos utilizado.

Relativamente ao estado imunológico, considerámos os seguintes fatores de risco: infeção por VIH com contagem de $CD_4 < 100$ células/mm³,^{3,6} quimioterapia ou corticoterapia (≥ 20 mg de prednisolona durante ≥ 1 mês) nos últimos 6 meses,^{1,4,5,8,10,14,15} diabetes mellitus^{1,5,9,10,13,14} e/ou presença de anticorpos neutralizantes para o fator estimulador das colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF).¹⁸

Categorizámos as manifestações clínicas em doença localizada, quando havia envolvimento apenas de um órgão ou sistema, ou doença disseminada, quando os doentes apresentavam atingimento de dois ou mais órgãos ou sistemas.⁶

Utilizámos três métodos para confirmação do diagnóstico de infeção por *Nocardia*: exame cultural, histológico e identificação por biologia molecular. Em todos os exames culturais positivos, foi realizada confirmação através de identificação por biologia molecular para o género *Nocardia spp*, uma vez que à data de elaboração deste estudo esse era o protocolo do laboratório de Microbiologia Clínica do nosso hospital para todas as culturas com crescimento sugestivo de *Nocardia* (estruturas filamentosas parcialmente ácido-álcool resistentes na coloração de Kinyoun modificado ou crescimento de colónias algodonosas brancas, amarelas ou laranja nos meios de cultura).^{1-3,5,10}

Considerámos diagnóstico confirmado por biologia molecular quando as amostras não apresentavam crescimento em exame cultural mas a pesquisa de DNA do género *Nocardia spp* era positiva. No nosso hospital este processo de identificação microbiana não caracteriza quanto à espécie de *Nocardia*.

Assumimos confirmação diagnóstica por identificação histológica quando no exame anatomopatológico eram observadas estruturas compatíveis com *Nocardia* na coloração de Grocott.

Todos os doentes iniciaram terapêutica antimicrobiana empírica, pois à data de elaboração deste estudo no nosso hospital não dispúnhamos de testes de suscetibilidade a antimicrobianos para esta bactéria.

A análise e tratamento estatístico foram realizados no software IBM SPSS Statistic 20.0® e Microsoft Office Excel 2010®.

/ Resultados

Incluímos 10 doentes com diagnóstico de Nocardiose à data de alta do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital São João. Apresentavam idade compreendida entre 40 e 79 anos (média de 60 anos), correspondendo a 7 indivíduos do género masculino.

Dos doentes incluídos, 8 indivíduos apresentavam causa imunossupressora identificável, sendo o fator de risco mais frequente a corticoterapia prévia (n=4). A segunda causa mais frequente foi diabetes mellitus (n=3), sendo que dois doentes apresentavam sobreposição destes dois fatores de risco. Nesta série três doentes apresentavam infeção por VIH, mas apenas um tinha contagem de $CD_4 < 100$ células/mm³. Outras causas menos frequentes de imunossupressão foram quimioterapia (n=1) e presença de anticorpos para GM-GSF (n=1). Nenhum dos doentes estava a realizar profilaxia com TMP/SMX. (Quadro I)

A infeção por *Nocardia* manifestou-se equitativamente sob a forma de doença localizada (n=5) e disseminada (n=5). Todos os doentes com doença disseminada tinham causa imunossupressora identificável e todos apresentavam atingimento pulmonar. Os órgãos mais frequentemente envolvidos foram o pulmão (n=8), sistema nervoso central (n=5) e pele (n=3). Um doente com doença disseminada, além de envolvimento pulmonar, apresentava bacteriemia, atingimento ósseo, urinário e tireoideu. Este doente apresentava um acesso venoso central para administração de quimioterapia na altura do diagnóstico de bacteriemia por *Nocardia spp*. (Quadro I)

Dos 10 casos incluídos, em 8 doentes foi possível identificar a bactéria *Nocardia spp* por exame cultural em pelo menos uma amostra biológica. Nos restantes, o exame cultural foi negativo mas foi possível identificar esta bactéria por exame histológico e/ou biologia molecular (n=2). (Quadro I)

Dos doentes que apresentaram atingimento pulmonar (n=8): 5 casos foram confirmados por exame cultural, 1 caso confirmado por biologia molecular e em 2 casos foi considerado envolvimento pulmonar de presunção em doentes com doença disseminada confirmada por isolamento de *Nocardia spp* em amostras não respiratórias.

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) foi o segundo mais frequente (n=5), confirmado por exame cultural em 2 doentes (1 dos quais apresentou também confirmação diagnóstica em exame histológico de biópsia cerebral). Nos restantes casos o exame cultural foi negativo, mas foi possível confirmar o diagnóstico por exame histológico (n=1) ou por identificação por biologia molecular (n=1). Em 1 doentes foi assumido envolvimento do SNC de presunção pois apresentava doença disseminada com isolamento de *Nocardia spp* em amostra cutânea.

Todos os doentes com atingimento cutâneo (n=3) apresentaram doença disseminada. Nestes doentes, o diagnóstico foi confirmado por exame cultural (n=2) ou identificação por biologia molecular (n=1).

QUADRO I – CARACTERÍSTICAS DO DOENTES ANALISADOS

GÉNERO IDADE	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	FATORES DE RISCO	TERAPÊUTICA DE INDUÇÃO
M; 51	Disseminada <ul style="list-style-type: none"> • Bacteriemia • Pulmonar • Urinário • Ósseo • Tiroideu 	Cultura Cultura Cultura Cultura Cultura e Histologia	Quimioterapia Infeção VIH (CD ₄ 401 células/mm ³)	TMP/SMX Imipenem Amicacina
M; 75	Disseminada <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar • SNC • Cutâneo 	Biologia molecular Histologia Biologia molecular	Anticorpos neutralizantes para GM-CSF	TMP/SMX Imipenem Amicacina Ceftriaxone
M; 45	Disseminada <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar • SNC • Cutâneo 	Presunção Presunção Cultura	Corticoterapia	TMP/SMX Meropenem Amicacina
M; 76	Disseminada <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar • SNC 	Cultura Cultura	Corticoterapia	TMP/SMX Meropenem Ceftriaxone
F; 59	Disseminada <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar • Cutâneo 	Presunção Cultura	Corticoterapia Diabetes mellitus	TMP/SMX Amicacina
M; 50	Localizada - Pulmonar	Cultura	Infeção VIH (CD ₄ 14 células/mm ³)	TMP/SMX
M; 74	Localizada - Pulmonar	Cultura	Diabetes mellitus	Imipenem Ceftriaxone
M; 52	Localizada - Pulmonar	Cultura	Infeção VIH (CD ₄ 261 células/mm ³)	TMP/SMX Imipenem
F; 79	Localizada - SNC	Cultura e Histologia	Corticoterapia Diabetes mellitus	TMP/SMX Imipenem Amicacina Ceftriaxone Metronidazol
F; 40	Localizada - SNC	Biologia molecular	Não identificados	TMP/SMX Amoxicilina/ Ácido Clavulânico

Abreviaturas: SNC: Sistema Nervoso Central; VIH: vírus da imunodeficiência humana; TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol

No doente com doença disseminada com bacteriemia, envolvimento pulmonar, tireoideu, ósseo e urinário o diagnóstico foi confirmado por exame cultural em todas as amostras analisadas.

Relativamente ao esquema antimicrobiano utilizado, em 9 casos teve por base a utilização da associação trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX). Em um doente não foi possível utilizar este fármaco pois apresentou nefrite intersticial e toxicidade medular no contexto da terapêutica com TMP/SMX, pelo que se utilizou imipenem e ceftriaxone para o esquema de indução e posteriormente amoxicilina/ácido clavulânico e minociclina para o esquema de manutenção.

Durante o esquema de indução, em 8 doentes foi utilizado pelo menos um segundo fármaco em associação ao TMP/SMX, sendo os antimicrobianos mais utilizados carbapenemos (n=6) e amicacina (n=5). Durante o tratamento de manutenção em todos os doentes foi prescrito TMP/SMX (n=9), exceto no doente que desenvolveu efeitos secundários a este fármaco. (Quadro I)

Durante o período de internamento hospitalar não houve nenhuma morte relacionada com a infeção por *Nocardia*, sendo que um doente faleceu por pneumonia nosocomial por *Staphylococcus aureus* metilino resistente..

/ Discussão

A caracterização da nossa amostra está de acordo com o descrito na literatura, com a infeção por *Nocardia* mais frequente no género masculino,^{1,6-9,11-13,15} podendo os fatores hormonais influenciar a virulência e crescimento desta bactéria.¹⁵ A média de idade foi contudo um pouco superior à descrita em trabalhos prévios.^{1,3,6,9,11,15}

Tal como descrito na literatura,^{4,6,8-10,15} a maioria dos indivíduos incluídos na nossa amostra apresentaram causa de imunossupressão identificável, sendo a corticoterapia prévia o principal factor de risco.^{4,8,11,13-15} Ao contrário de outras séries, a diabetes mellitus foi o segundo fator de risco mais frequente,^{9,13,14} o que pode estar relacionado com a alta prevalência desta doença em Portugal.¹⁹ No nosso trabalho não foi avaliada a relação entre o controlo metabólico destes doentes e a incidência de Nocardiose, o que pode eventualmente ser uma área de interesse no futuro.

Na nossa amostra foram incluídos 3 doentes com infeção por VIH, mas apenas um apresentava contagem de células T CD₄ < 100 células/mm³, o que está de acordo com a baixa incidência desta infeção neste grupo de indivíduos.^{3,6,8,12,13,15}

Os resultados obtidos em análises prévias relativamente ao benefício da utilização profilática de TMP/SMP são contraditórios, parecendo este efeito protetor estar relacionado com a dose do fármaco.^{1,4,5,7,11,12} No nosso trabalho não foi possível analisar o impacto desta terapêutica na infeção por *Nocardia*.

Comparativamente com os dados publicados verificámos uma maior incidência de doença disseminada na nossa amostra, apresentando

todos estes doentes fatores de risco para Nocardiose.^{4,6,7,9,13-15} Esta alta incidência de doença disseminada pode estar relacionada com o facto de não termos incluído doentes seguidos em ambulatório, geralmente com doença menos grave.

Os órgãos mais frequentemente envolvidos por esta infeção são pulmão, sistema nervoso central e pele, o que é coerente com os achados do nosso estudo.^{1,2,5-10,13-17}

Tal como descrito na literatura, o órgão mais frequentemente envolvido na infeção por *Nocardia* foi o pulmão,^{1,2,5-10,13-15} o que pode relacionar-se com a hipótese de uma das vias de inoculação ser inalatória.^{1-3,10,14,15} A *Nocardia* apresenta tropismo pelas células do SNC,^{1,3,20} o que é coerente com o facto de este ser o segundo órgão mais atingido por esta infeção na nossa amostra. No entanto e ao contrário de outros trabalhos, verificámos uma maior incidência de atingimento do SNC, o que pode estar relacionado com a maior incidência de doença disseminada na nossa série.^{1,2, 4-6,8,9,13-15}

O envolvimento cutâneo foi o terceiro mais frequente na nossa série, com incidência semelhante a outros estudos.^{9,15} Neste trabalho as manifestações cutâneas estiveram sempre associadas a doença disseminada o que pode estar relacionado com o facto de não termos incluídos doentes observados em ambulatório, onde a maioria dos doentes com doença cutânea localizada são orientados.

Tal como observado noutros trabalhos, a bacteriemia por *Nocardia* foi rara^{8-11,14,15} e esteve associada à utilização de acesso venoso central, fator de risco descrito previamente para bacteriemia por *Nocardia*.^{8,14}

Na maioria dos casos foi possível a confirmação do diagnóstico por exame cultural em pelo menos uma amostra colhida, achados semelhantes a outros estudos.^{9,11,15}

O tratamento antimicrobiano empírico teve por base a associação TMP/SMX, tal como recomendado na literatura.^{1,3,5,7-9,11-13,15,17} À semelhança de outros casos, na maioria dos doentes da nossa série foi adicionado pelo menos um segundo fármaco ao esquema terapêutico de indução, pois apresentavam doença disseminada ou envolvimento do SNC.^{4,5,10,11,13}

Os antimicrobianos mais frequentemente utilizados em associação no nosso trabalho foram carbapenemos e amicacina, pois além de apresentarem um bom perfil de sensibilidade para esta bactéria,^{1,4,6,7,9,12,17} têm um efeito sinérgico quando associados ao TMP/SMX.^{1,8,21}

Na literatura, a mortalidade da Nocardiose varia entre 20% e 85% e parece ser influenciada pelo grau de imunossupressão, gravidade da doença, atraso no diagnóstico e resistência ao TMP/SMX.^{4,7-9,15} No entanto, na nossa série o único óbito não esteve diretamente relacionado com a infeção por *Nocardia*.

A infeção por *Nocardia* parece ser mais frequente e mais grave com atingimento disseminado em indivíduos com causa imunossupressora identificável, não sendo de excluir em indivíduos imunocompetentes. A corticoterapia é sem dúvida um fator de risco importante para a aquisição desta infeção, sendo de ponderar o eventual risco/benefício da utilização de TMP/SMX profilático nestes doentes.

A identificação através de exame cultural, histológico e/ou biologia molecular é possível na maioria dos doentes, cabendo ao

clínico a colheita dos produtos microbiológicos adequados com vista ao aumento da rentabilidade das amostras e assim possibilitar o diagnóstico e início de tratamento atempado.

As sulfonamidas continuam a ser a terapêutica de eleição, não sendo de excluir a associação de outros antimicrobianos ao esquema de indução no caso de doença disseminada, envolvimento do SNC ou intolerância às sulfonamidas.

/ Bibliografia

- 1 Lerner PI. Nocardiosis. Clin Infect Dis. 1996;22:891-905.
- 2 Beaman BL, Beaman L. *Nocardia* species: host-parasite relationships. Clin Microbiol Rev. 1994;7:213-264.
- 3 McNeil MM, Brown JM. The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev. 1994;7:357-417.
- 4 Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, et al. Risk factors, clinical characteristics and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. Clin Infect Dis. 2007;44:1307-1314.
- 5 Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. Mayo Clin Proc. 2012;87:403-407.
- 6 Pintado V, Gómez-Mampaso E, Cobo J, Quereda C, Meseguer MA, Fortún J, et al. Nocardial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Infect. 2003;9:716-720.
- 7 Roberts SA, Franklin JC, Mikch A, Spelman D. Nocardia infection in heart-lung transplant at Alfred hospital, Melbourne, Australia, 1989-1998. Clin Infect Dis. 2000;31:968-972.
- 8 Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. Medicine (Baltimore). 2004;83:300-313.
- 9 Mootsikapun P, Intarapoka B, Liawnoraset W. Nocardiosis in Srinagarind hospital, Thailand: review of 70 cases from 1996-2001. Int J Infect Dis. 2005;9:154-158.
- 10 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;19:259-282.
- 11 Chouciño C, Goodman SA, Greer JP, Stein RS, Wolff SN, Dummer JS. Nocardial infections in bone marrow recipients. Clin Infect Dis. 1996;23:1012-1019.
- 12 McNeil MM, Brown JM, Hutwagner LC, Schiff TA. Evaluation of therapy for *Nocardia asteroides* complex infection: CDN/NCID report. Infect Dis Clin Pract. 1995;4:287-292.
- 13 Muñoz J, Mirelis B, Aragón LM, Gutiérrez N, Sánchez F, Español M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. J Med Microbiol. 2007;56:545-550.
- 14 Torres HA, Reddy BT, Raad II, Tarrand J, Bodey GP, Hanna HA, et al. Nocardiosis in cancer patients. Medicine (Baltimore). 2002;81:388-397.
- 15 Kontoyiannis DP, Ruoff K, Hooper DC. *Nocardia* bacteremia: report of 4 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1998;77:255-267.
- 16 Conville PS, Witebsky FG. *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Actinoadura*, *Treptomyces* and other aerobic actinomycetes. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editors. Manual of Clinical Microbiology, 10th edition. Washington DC: ASM Press; 2011. p.443-471.
- 17 Gombert ME, Aulicino TM, Bouchet L, Silverman GE, Sheinbaum WM. Therapy of experimental cerebral nocardiosis with imipenem, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole and minocycline. Antimicrob Agents Chemother. 1986;30:270-273.
- 18 Rosen LB, Pereira NR, Figueiredo C, Fiske LC, Ressler RA, Hong JC, et al. Nocardia-induced granulocyte macrophage colony-stimulating factor is neutralized by autoantibodies in disseminated/extrapulmonary nocardiosis. Clin Infect Dis. 2015;60:1017-1025.
- 19 Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: factos e números – o ano de 2014 – relatório anual do observatório nacional da diabetes. Lisboa: Letra Solúvel – Publicidade e Marketing, Lda; 2015.
- 20 Ogata SA, Beaman BL. Adherence of *Nocardia asteroides* within the murine brain. Infect Immun. 1992;60:1800-1805.
- 21 Gombert ME, Aulicino TM. Synergism of imipenem and amikacin in combination with other antibiotics against *Nocardia asteroides*. Antimicrob Agents Chemother. 1983;24:810-811.