

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Nocardiose em doente transplantado renal e com infeção por VIH

Nocardiosis in a renal transplant recipient with HIV infection

/ Margarida Torres¹ / Joana Marques²
/ Luís Falcão³ / Luísa Pereira³
/ Sara Pereira¹ / João Ribeiro¹
/ Patrícia Cotovio² / Cecília Silva⁴
/ Francisco Remédio⁴ / Maria José Manata¹
/ Fernando Maltez¹

¹ Serviço de Doenças Infecciosas

² Serviço de Nefrologia

³ Unidade de Cuidados Intensivos

⁴ Unidade de Transplante Renal

Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar
Universitário de Lisboa Central

Correspondência:

Margarida Torres

Email: margarida.torres@chlc.min-saude.pt

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade.

Artigo recebido em

16/11/2020

Artigo aceite para publicação em

20/01/2021

/ Resumo

As bactérias do género *Nocardia* são bacilos Gram-positivo fastidiosos. *Nocardia farcinica* parece ser a mais virulenta do seu género, apresentando um perfil de resistência antimicrobiana específico. A infeção por este agente permanece rara, mas os doentes imunocomprometidos são um grupo de risco. As manifestações clínico-radiológicas são inespecíficas, sendo a apresentação pulmonar a mais comum, com rápida evolução para doença disseminada em alguns casos. O diagnóstico, muitas vezes difícil, pode ser realizado por exame cultural e por técnicas de biologia molecular. Apresenta-se um doente com história de infeção por vírus da imunodeficiência humana, com bom controlo imunoviológico, infeção por vírus da hepatite C tratada e doença renal terminal, submetido a transplante renal e imunossuprimido. Três anos após transplante foi internado por febre e diarreia, com evolução para insuficiência respiratória. Isolou-se *Nocardia farcinica* em exame cultural de lavado bronco-alveolar. Após revisão da literatura, iniciou antibioterapia com imipenem endovenoso e trimetoprim/sulfametoxazol *per os*, com prolongamento do último durante 6 meses, com boa evolução clínica e imagiológica.

Palavras-chave: Nocardia; Nocardiose pulmonar; Transplante de órgão sólido; Imunocomprometido; Vírus da imunodeficiência humana

/ Abstract

The bacteria from the genus *Nocardia* are Gram-negative fastidious bacilli. *Nocardia farcinica* seems to be the most virulent within this group, showing a specific antimicrobial resistance profile. Infection by these agents is rare, but immunocompromised patients are a risk group. Clinical and radiological manifestations are non-specific. Pulmonary disease is the most common presentation, and fast progression into disseminated disease can occur in some cases. The diagnosis is often difficult but can be made by microbial cultures and by molecular biology techniques. Here we present a patient with a history of human immunodeficiency virus infection, with good immune and virologic control, treated hepatitis C virus infection and end-stage renal disease submitted to a kidney transplant and being immunosuppressed. Three years post-transplant, he was admitted for fever and diarrhoea, progressing to respiratory failure. *Nocardia farcinica* was isolated in bronchoalveolar lavage cultures. After literature review, the patient started therapy with intravenous imipenem and oral trimethoprim/sulfamethoxazole, extending the last for 6 months, with clinical and imagiologic improvement.

Keywords: *Nocardia*; Pulmonary nocardiosis; Solid organ transplant; Immunosuppressed host; Human immunodeficiency virus

/ Introdução

O género *Nocardia*, constituído por bacilos Gram-positivo filamentosos fastidiosos, pertence à ordem *Actinomycetales* e à subordem *Corynebacterineae*.¹ As bactérias desta espécie são saprófitas e podem ser encontradas nos solos ou em águas estagnadas.²

A inalação ou o contacto de pele não íntegra com a bactéria pode levar ao desenvolvimento de doença pulmonar ou cutânea, respetivamente, podendo posteriormente disseminar-se e envolver o sistema nervoso central, as articulações, o fígado e outros órgãos.^{1,3}

Os dados epidemiológicos disponíveis são limitados. O risco de infeção parece ser superior em doentes imunodeprimidos, nomeadamente, transplantados ou com neoplasias hematológicas. Apesar de rara e de não ser considerada uma doença oportunista no contexto de infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), existem vários casos relatados nesta população, principalmente nos que apresentam maior deterioração imunológica. A utilização diária de trimetoprim/sulfametoxazol como profilaxia da infeção por *Pneumocystis jirovecii* parece justificar a menor incidência de nocardiose nestes doentes, papel não tão estabelecido nos doentes transplantados.^{4,5}

Outros fatores de risco são a doença pulmonar crónica, o uso prolongado ou em dose elevada de imunossuppressores, o alcoolismo e a diabetes *mellitus*.^{2,6}

A incidência global de infeção por *Nocardia* spp. é desconhecida, com estudos descrevendo incidência em transplantados de órgão sólido entre 0,7% e 3,5%.^{4,5}

Em Portugal, a incidência é desconhecida, fundamentada em alguns relatos de casos e estudos retrospectivos. Duas análises retrospectivas recentes relataram o total de 10 casos de nocardiose e de 4 casos de nocardiose pulmonar, ao longo de 5 e 13 anos, respetivamente.^{7,8}

As hemoculturas permitem identificar o microrganismo, podendo ser necessárias duas semanas de incubação para a sua deteção. O isolamento a partir de amostras de fluidos não estéreis, como amostras respiratórias superiores, pode beneficiar da utilização de meios seletivos. O desenvolvimento de técnicas moleculares veio permitir a sua identificação de forma mais precisa; contudo, estas técnicas não estão ainda disponíveis por rotina.^{1,3}

Nocardia farcinica pertence ao complexo *Nocardia asteroides* e parece ser mais virulenta do que as restantes da espécie.¹ A distinção das outras bactérias deste complexo é possível quando inoculada em meio de ágar *Middlebrook* e incubada a 45 °C, com opacificação do meio de cultura, e na presença de resistência a eritromicina, tobramicina e cefotaxima. Esta distinção é importante pois *N. farcinica* pode causar doença grave e apresenta um padrão de resistência específico caracterizado por resistência à maioria dos betalactâmicos, inclusive cefalosporinas de 3.ª geração, e aos aminoglicosídeos, exceto amicacina (susceptibilidade 100%).⁹⁻¹¹

A doença pulmonar parece ser a manifestação mais frequente.^{2,3}

A taxa de mortalidade é elevada, próxima da registada para as infeções fúngicas invasivas, podendo aumentar em caso de doença disseminada.²

/ Caso clínico

Homem de 48 anos, com infeção por VIH-1 conhecida desde 2009, sob terapêutica antirretrovírica com abacavir, lamivudina e dolutegravir, com bom controlo imunoviológico, com contagem de linfócitos TCD4+ 492 células/ μ L (43%) e carga vírica <50 cópias/mL em abril de 2019. Nos antecedentes salientavam-se hepatite C crónica, diagnosticada em 2009 e tratada em 2015, com resposta virológica sustentada, e doença renal crónica terminal secundária a glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1. Em março de 2016 foi submetido a transplante renal (dador cadáver), tendo realizado imunossupressão de indução com timoglobulina e de manutenção com prednisolona 7,5mg/dia, ácido micofenólico e tacrolimus. Em 2018, por rejeição humoral crónica ativa, cumpriu 10 sessões de plasmaferese seguidas de imunoglobulina e duas administrações de rituximab, a última em junho de 2018, com boa resposta.

Em maio de 2019, foi internado por febre diária (temperatura timpânica de 38-38,5 °C), sem horário preferencial ou sintomas acompanhantes, e diarreia aquosa, com cerca de dez dejeções por dia, sem sangue ou muco, acompanhada de cólica abdominal generalizada, sem irradiação, que melhorava com evacuação. Iniciou antibioterapia empírica com piperacilina/ tazobactam, que se ajustou para azitromicina após isolamento de *Campylobacter jejuni* em coproculturas.



Figura 1 – Radiografia torácica demonstrando hipotransparência heterogênea do lobo inferior bilateral, sugestiva de condensação infecciosa bilateral

Ao terceiro dia de internamento, apesar da resolução da diarreia, verificou-se o recrudescimento do quadro febril, associado a tosse, inicialmente, seca e, posteriormente, produtiva, com toracalgia pleurítica e insuficiência respiratória de tipo 1. A telerradiografia do tórax (Fig. 1) evidenciou extensa hipotransparência presente em ambos os campos pulmonares, sugestiva de pneumonia bilateral, que foi posteriormente mais bem caracterizada por tomografia computadorizada (TC) (Fig. 2). Iniciou terapêutica empírica com piperacilina/ tazobactam e trimetoprim/sulfametoxazol; todavia, perante o agravamento progressivo da insuficiência respiratória, foi transferido para a unidade de cuidados intensivos, onde permaneceu durante 48 horas.

Realizaram-se colheitas de expetoração para pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes, teste de amplificação de ácidos nucleicos e exame cultural micobacteriológico, de sangue para exame cultural bacteriológico e para testes serológicos para agentes atípicos e de urina para pesquisa de antígenos de *Legionella pneumophila* e de *Streptococcus pneumoniae*. Realizou-se broncofibroscopia, que não mostrou alterações macroscópicas, mas com exame cultural do lavado broncoalveolar positivo para *Nocardia farcinica*, observando-se "muitos bacilos Gram-positivo ramificados". Perante este achado, ajustou-se a antibioterapia para um esquema combinado de trimetoprim/sulfametoxazol *per os* associado a imipenem por via endovenosa. Em complemento do estudo, procedeu-se a TC cranioencefálica e ecocardiograma, que excluíram envolvimento do sistema nervoso central e cardíaco. O doente apresentou boa evolução clínica, com progressiva diminuição da necessidade de oxigenoterapia e apirexia. Concluiu 21 dias de antibioterapia

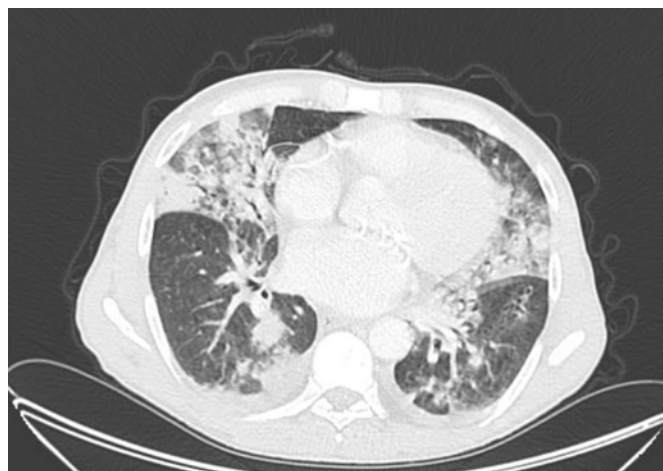


Figura 2 – Tomografia computadorizada (corte axial) com áreas de consolidação alveolar com broncograma aéreo, sugestivas de infeção, e discreto derrame pleural bilateral

combinada, em programa de hospitalização domiciliária, e manteve terapêutica com trimetoprim/sulfametoxazol. Aos cinco meses após instituição de terapêutica, o doente foi reavaliado clínica e radiologicamente, com evidência de melhoria (Fig. 3).



Figura 3 – Radiografia torácica após tratamento, sem condensação, demonstrando resolução radiológica da pneumonia

/ Discussão

As infeções em doentes imunodeprimidos constituem um desafio diagnóstico, quer pelo grande número de agentes etiológicos possíveis, quer pela rapidez e gravidade dos quadros clínicos que desenvolvem, implicando celeridade na marcha diagnóstica e início precoce de tratamento. Atualmente, o transplante renal é um procedimento frequente em pessoas com VIH sob tratamento e com bom controlo imunoviológico; no entanto, apesar da franca melhoria da qualidade de vida dos doentes, a utilização de fármacos imunossuppressores pode comprometer, adicionalmente, a sua resposta imunológica.

A nocardiose é uma infeção rara, com uma taxa de incidência entre 0,7% e 1,3% em doentes transplantados renais. Segundo a literatura, os primeiros seis meses pós-transplante representam o período de maior risco, mas a dose total cumulativa de imunossuppressores e os períodos de maior imunossupressão, nomeadamente após episódios de rejeição, também aumentam significativamente este risco.

Nocardia farcinica pode causar doença pulmonar extensa e grave, de apresentação inespecífica e com rápida disseminação. Apesar de ser sensível a alguns dos fármacos utilizados empiricamente, é importante o seu isolamento, pois exige ciclos mais prolongados de antibioterapia do que os utilizados na pneumonia causada pelos agentes mais comuns.

Nos laboratórios portugueses não são realizados testes de sensibilidade a antimicrobianos para bactérias desta espécie, pelo que a escolha da antibioterapia tem de se basear nos esquemas terapêuticos apresentados na literatura como tendo melhor eficácia.

/ Referências

- Chen S, Watts M, Maddocks S, Sorrell T. *Nocardia* species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 3059-3070.e3.
- Martinez R, Menendez R, Reyes S, et al. Pulmonary nocardiosis: Risk factors and outcomes. *Respirology*. 2007;12(3):394-400. doi:10.1111/j.1400-1843.2007.01078.x.
- Kandi V. Human nocardia infections: A review of pulmonary nocardiosis. *Cureus*. 2015;7(8):10-15. doi:10.7759/cureus.304.
- Wilson JW. Nocardiosis : Updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):403-407. doi:10.1016/j.mayocp.2011.11.016.
- Shrestha S, Kanellis J, Korman T, et al. Different faces of *Nocardia* infection in renal transplant recipients. *Nephrology*. 2016;21(3):254-260. doi:10.1111/nep.12585.
- Uttamchandani RB, Daikos GL, Kramer MR, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Clinical features and outcome. *Clin Infect Dis*. 1994;18(3):348-353. doi:10.1093/clinids/18.3.348.
- Oliveira Cabrita BM, Correia S, Jordão S, et al. Pulmonary nocardiosis: A single center study. *Respir Med Case Reports*. 2020;31. doi:10.1016/j.rmcr.2020.101175.
- Guedes M, Figueiredo P, Sarmento A. Nocardiose: estudo retrospectivo de 10 doentes num Serviço de Doenças Infecciosas. *Rev Port Doenças Infecc*. 2017;13:113-118. <http://spdimc.org/revista/>.
- 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):259-282. doi:10.1128/CMR.19.2.259-282.2006.
- Stringham R, Shah NR. An update on diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2010;99(February):11-15.
- Mara Carson AH. Opacification of Middlebrook agar as an aid in identification of *Nocardia farcinica*. *J Clin Microbiol*. 1993;31(11):3040-3041.