

Infeção primária do Sistema Nervoso Central a *Nocardia* em Doente Imunocompetente

Nocardia Infection of the Central Nervous System in an Immunocompetent Patient

Rachel Silvério, Miguel Sequeira, Orlando Gaspar

Serviço de Medicina 2 do Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Enviado para publicação a 23.07.12

Aceite para publicação a 02.10.12

Resumo

Introdução: A infeção a *Nocardia* spp. é habitualmente considerada uma patologia oportunista. A infeção sistémica, com o envolvimento de dois ou mais órgãos, resulta na maioria dos casos em infeção respiratória ou cutânea primária e posterior disseminação para órgãos como o sistema nervoso central (SNC). Menos do que 10% dos casos clínicos de Nocardiose têm origem no SNC e esta apresentação clínica torna-se mais rara quando a infeção ocorre em indivíduos imunocompetentes. **Objetivo:** Neste trabalho os autores apresentam um caso de infeção do SNC a *Nocardia* spp. com posterior disseminação num doente previamente saudável.

Resultados: Doente, sexo masculino, engenheiro agrónomo, saudável até há um ano, altura em lhe é diagnosticado abscesso cerebeloso a *Nocardia*, tratado com drenagem cirúrgica, antibio-terapia dirigida e corticoterapia sistémica, como antiedematoso cerebral. Recorre ao Serviço de Urgência (SU) por febre, tosse, expectoração e dispneia. Ao exame objetivo apresenta sinais de dificuldade respiratória e ronos dispersos na auscultação pulmonar. Analiticamente verificou-se aumento dos parâmetros inflamatórios. A radiografia torácica não revelou lesões agudas. No internamento, objetivou-se agravamento respiratório. Realizou broncofibroscopia com lavado bronco-alveolar que isolou *Nocardia* spp. multi-resistente. Embora medicado com antibio-terapia adequada, manteve clínica instável com exaustão respiratória, necessitando de ventilação mecânica invasiva. Apesar das medidas médicas adequadas, acabou por falecer após 124 dias de internamento.

Conclusão: A *Nocardia* é uma bactéria ubiqüitária, mas raramente provoca infeção em indivíduos saudáveis. Os autores destacam um caso raro de Nocardiose num doente imunocompetente com infeção primária do SNC e posterior envolvimento sistémico.

Palavras chave: *Nocardia*, Nocardiose disseminada, Abscesso cerebral

Abstract

Introduction: *Nocardia* is typically considered an opportunistic agent, causing disease in immunodepressed patients. Systemic *Nocardia* infection in a majority of the cases begins as a primary respiratory or cutaneous infection that can complicate with disseminated disease involving the central nervous system (CNS). Less than 10% of all cases of Nocardiosis result from primary CNS infection, and even more unusual is *Nocardia* infection in immunocompetent patients.

Objective: This article presents a rare case of CNS *Nocardia* infection followed by systemic disease in a previously healthy patient.

Results: Male patient, an agricultural engineer, admitted to the Emergency Room (ER) with fever, coughing, sputum and shortness of breath. During the previous year, the patient was diagnosed with *Nocardia* brain abscess. He was treated surgically with excision of the lesion, as well as with antibiotics and systemic corticosteroids to reduce brain swelling. During this visit to the ER, on physical examination, the patient presented difficulty breathing and bilateral rhonchi on lung auscultation. Blood work indicated presences of inflammation; however, chest x-ray did not show any recent lesions. During his hospital stay, the patient continued to worsen. Bronchoscopy was performed and on bronchoalveolar lavage multi-resistant *Nocardia* was identified. Though correct measures were applied, the patient presented with respiratory exhaustion, eventually necessitating mechanical ventilation. Ultimately, the patient died after 124 days of hospital admission.

Conclusion: *Nocardia*, a ubiquitous bacteria, rarely causes infection in healthy individuals. This clinical case illustrates a rare example of primary CNS *Nocardia* infection with secondary systemic involvement.

Key words: *Nocardia*, Systemic Nocardiosis, Brain abscess

Introdução

A *Nocardia* é uma bactéria aeróbia, gram positiva, considerada um agente oportunista por provocar doença em indivíduos habitualmente imunodeprimidos.¹ No entanto, aproximadamente um terço dos doentes infectados são imunocompetentes.²

A infecção a *Nocardia* spp., Nocardiose, é uma patologia rara com uma baixa incidência, cerca de 0,4 casos em 100.000 pessoas.³ Estima-se que desde do primeiro caso clínico descrito, em 1890, a prevalência de Nocardiose tem aumentado devido, não só aos avanços no desenvolvimento de exames bacteriológicos, como ao aumento da população imunodeprimida.^{1,3}

O aparelho respiratório é o mais frequentemente infectado, 70% dos casos, sendo a infecção atribuída à inalação direta de partículas contaminadas.⁴ A infecção primária do tecido cutâneo ocorre em 25% dos casos e encontra-se associado a hábitos toxicofílicos injetáveis e a exposição traumática da pele.⁵ Nos casos clínicos de Nocardiose disseminada, com envolvimento de dois ou mais órgãos, pode ocorrer invasão local, no caso de atingimento osteoarticular, ou disseminação hematogênica, como no exemplo de infecção secundária do sistema nervoso central (SNC).¹

A infecção cerebral é relativamente comum na Nocardiose sistêmica, ocorrendo em 40% dos casos.⁴ No entanto, o envolvimento do SNC em doentes sem história prévia de infecção respiratória ou cutânea é raro. Beaman e Beaman descrevem que numa revisão de 1.050 casos clínicos com infecção a *Nocardia* spp., apenas 91 tinham infecção primária do SNC e em 9% dos casos os doentes eram imunocompetentes e sem fatores de risco.

Os autores apresentam um caso clínico de Nocardiose disseminada com origem no SNC num doente imunocompetente, relembrando a raridade da doença, a elevada taxa de mortalidade associada ao abscesso cerebral e a importância de manutenção de terapêutica prolongada.

Caso clínico

Doente do sexo masculino, 42 anos, engenheiro agrônomo. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por um quadro clínico de febre, tosse, expectoração e dispneia.

O doente era saudável até os onze meses que antecederam esta vinda ao SU, altura em que lhe foi diagnosticado abscesso cerebeloso multilobulado por *Nocardia* spp, em consequência de um quadro clínico de tonturas e desequilíbrio na marcha. (Figura 1) Na altura, foi efetuada drenagem cirúrgica e medicado com cotrimoxazol 960mg 3id e corticoterapia sistêmica. Manteve antibioterapia durante nove meses e corticoterapia até o mês anterior à vinda ao SU.

À entrada no SU, o doente encontrava-se hipertenso (TA: 173/125 mmHg), taquicárdico (FC: 154 bpm), febril (Temp: 38°C), sem sinais de dificuldade respiratória. À auscultação pulmonar apresentava diminuição do murmúrio vesicular e roncospersos. As análises sanguíneas revelaram elevação dos parâmetros inflamatórios e a gasimetria realizada em ar ambiente demonstrou insuficiência respiratória hipoxêmica. (Quadro 1) A radiografia torácica não identificou lesão pleuroparenquimatosa aguda. (Figura 2)

O doente foi admitido na enfermaria com o diagnóstico de traqueobronquite e medicado com ceftriaxone e azitromicina, após realizar colheitas para hemoculturas. Durante o internamento, o doente manteve queixas respiratórias, acompanhado de um agravamento analítico e gasimétrico. Ao 6º dia de antibioterapia empírica, obtiveram-se os resultados das hemoculturas que eram negativas. Nesse dia verificou-se um franco agravamento clínico, o doente apresentava

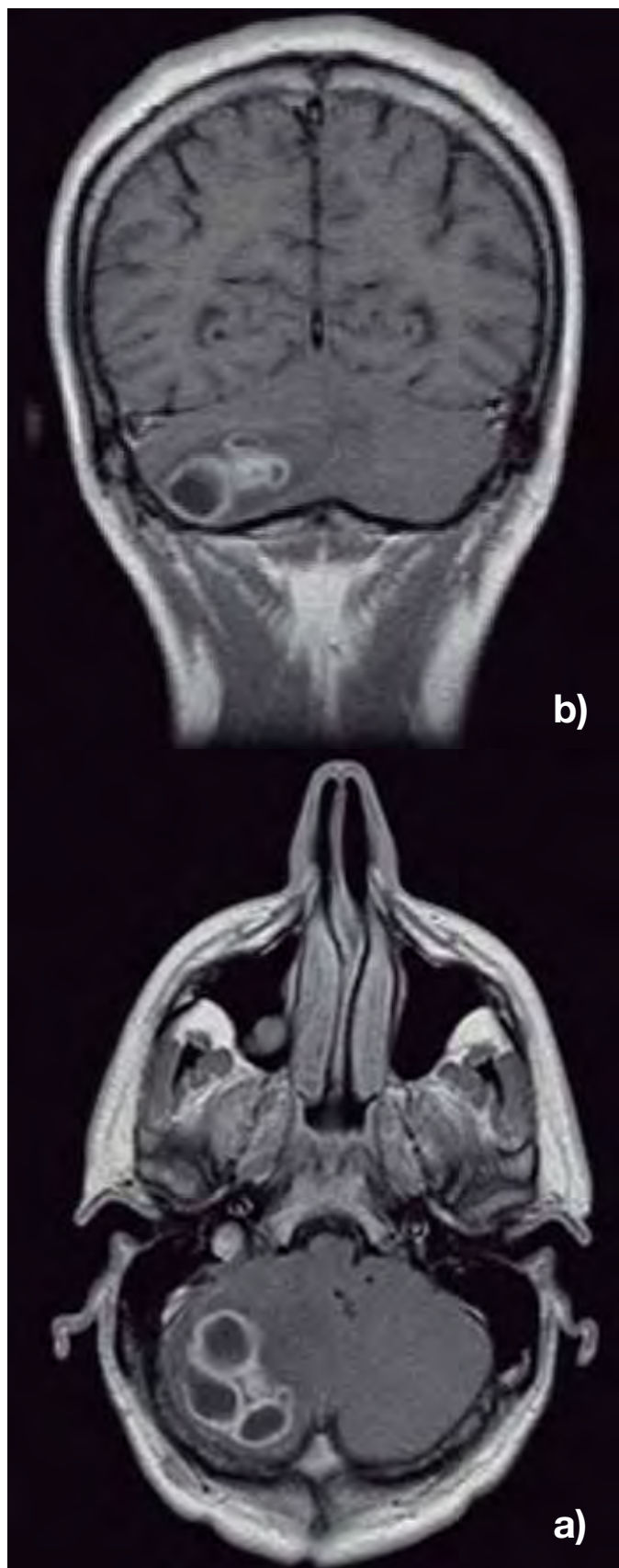


FIG. 1 a) e b)

RM-CE em corte a) axial e b) coronal com múltiplas lesões em “cacho” no hemisfério cerebeloso direito com captação anelar e edema perilesão. Estas características sugerem processo infeccioso

QUADRO I

Evolução analítica durante o internamento. UCIP- Unidade de cuidados intensivos polivalente; VGM- Volume globular médio; INR- International normalized ratio; ALT- Alanina transaminase; AST- Aspartato transaminase; LDH- Lactato desidrogenase; CK- Creatinofosfoquinase; PCR- Proteína C reativa

	À ADMISSÃO HOSPITALAR	À ADMISSÃO NA UCIP (1ª VEZ)	VALORES DE REFERÊNCIA
Hemograma			
Leucócitos	16,40	6,70	4,50-11,50x10 ⁹ /L
Neutrófilos	92,3	94,4	40-80%
Linfócitos	5,3	4,8	20-50%
Hemoglobina	15,6	12,9	14,0-18,0 g/dL
VGM	85,8	85,7	80,0-95,0 fL
Plaquetas	280,0	225,0	150,0-450,0 x10 ⁹ /L
Coagulação			
Protrombinémia	81,0	57,0	70,0-100,0 segundos
INR	1,14	1,45	
Bioquímica			
Glicose	98	390	74-106 mg/dL
Ureia	40	58	14-42 mg/dL
Creatinina	0,8	0,9	0,6-1,3 mg/dL
Sódio	143	135	136-145 mEq/L
Potássio	4,4	4,7	3,5-4,5 mEq/L
Cloro	100,0	96,0	98,0-107,0 mEq/L
Fosfatase alcalina	116	80	25-100 UI/L
γGT	77,0	75,0	7,0-49,0 UI/L
ALT	63	59	4-43 UI/L
AST	29	45	4-43 UI/L
LDH	1143	1084	200-480 UI/L
CK total	32	40	0-165 UI/L
PCR	20,58	21,37	<0,50 mg/dL
Procalcitonina	--	48,15	0,01-0,06 ng/mL
Gasimetria			
FiO ₂	21,0%	100%	
pH	7,53	7,43	7,36-7,44
PaCO ₂	42,0	46,0	36-44 mmHg
PaO ₂	54,0	53,0	>50 mmHg
HCO ₃ ⁻	35,1	30,5	22-26 mmol/L
Saturação O ₂	89	88	94-98%

sinais de exaustão respiratória. Optou-se por escalar antibioterapia para meropenem, ajustar corticoterapia e repetir exames analíticos, radiológico e microbiológicos. (Tabela I) Realizou radiografia torácica que revelou infiltrado reticulo-nodular bilateral, sugestivo de *Acute Respiratory Distress Syndrome* e foi transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP). (Figura 3)

Nas primeiras 24 horas de internamento na UCIP, foi adicionado à antibioterapia já instituída (meropenem), cotrimoxazol e iniciou ventilação não invasiva. Também enquanto na UCIP realizou broncofibroscopia com colheita de lavado bronco-alveolar (LBA) para exame bacteriológico, tendo-se isolado *Nocardia* spp. Registou-se uma melhoria progressiva clínica, analítica e imagiológica e ao 20º dia de internamento na UCIP, foi transferido para o Serviço de Medicina com indicação para manter meropenem, cotrimoxazol e corticoterapia.

No 3º dia na enfermaria, reiniciou quadro febril (temperatura máxima 40°C), cansaço fácil e dispneia. Considerou-se provável falência de terapêutica instituída, optando-se por alargar espectro de antibioterapia,

adicionando amicacina, e fluconazol. Registou-se um agravamento clínico com falência respiratória e necessidade de ventilação invasiva ao 7º dia, sendo posteriormente readmitido na UCIP.

Enquanto internado na UCIP, foi conhecido o resultado do teste de sensibilidade aos antibióticos do LBA que revelou *Nocardia* spp. multi-resistente. Foi feito ajuste de antibioterapia com esquema triplo: amoxicilina + ácido clavulânico, linezolid e amicacina. Verificou-se uma melhoria lenta, mas progressiva. O doente iniciou cinesiterapia, mas por neuromiopia avançada atribuído a internamento prolongado, foi necessário realizar traqueotomia.

Foi transferido novamente para o Serviço de Medicina. Manteve-se apirético e clinicamente estável até ao 16º dia pós-alta da UCIP, altura em que iniciou quadro febril. Procedeu-se a nova pesquisa de foco infeccioso com pedidos de exames microbiológicos. Ao 124º dia de internamento hospitalar o doente faleceu. O resultado das hemoculturas e urocultura conhecidas pós-mortem revelaram infecção disseminada a *Candida albicans*.

Discussão

A *Nocardia*, embora uma bactéria comum no ambiente, raramente provoca doença em indivíduos imunocompetentes.⁶ Ambrosioni, *et al.* descrevem que 82% dos casos com diagnóstico de Nocardiose apresentam um fator predisponente associada a imunodepressão. Facto este apoiado pelo estudo realizado por Hui, *et al.* ao rever 35 casos de nocardiose pulmonar, sendo que 94% dos doentes eram imunocomprometidos. Em 1994 Mamelak *et al.* analisaram 131 casos clínicos de Nocardiose com envolvimento do SNC e identificaram que mais do que 50% dos doentes eram imunodeprimidos.

Este caso clínico apresenta um caso de Nocardiose num doente imunocompetente associado a um fator de risco nunca referido em outros casos previamente publicados. O doente era engenheiro agrónomo com contacto recorrente com o local preferencial de habitação da bactéria: solo, material vegetal em decomposição, água estagnante.⁵ Este caso clínico coloca a hipótese de que exposição ocupacional prolongada e crónica num doente imunocompetente passa também ser considerada fator predisponente para infeção a *Nocardia*. Os fatores de risco associados à infeção a *Nocardia* incluem antecedentes de doença neoplásica, infeção a Vírus de Imunodeficiência Humana, história de transplante, corticoterapia prolongada e etilismo crónico.⁷ No entanto, nunca é feita referência à história profissional. Os autores consideram a potencial exposição continua do doente à bactéria, dada a sua profissão, como fator de risco e alertam para a eventualidade de este agente ser infeccioso em indivíduos imunocompetentes de outras profissões na área de agricultura, jardinagem e trabalhos florestais. O caso clínico ilustra uma apresentação atípica de Nocardiose disse-

minada com o local de infeção primário sendo o SNC com posterior envolvimento do trato respiratório. Corti e Fioti explicam que a maioria dos casos de Nocardiose sistémica tem uma apresentação inicial com infeção respiratória ou cutânea com posterior disseminação infecciosa para o SNC, renal, cardíaco e ocular após bacteriémia transitória. O envolvimento do SNC na doença disseminada ocorre em 40% dos casos, fazendo este o local mais frequente na infeção secundária.⁸ Na revisão realizada a 28 doentes em 2010, Ambrosioni *et al.* admite que em alguns casos, a aparente infeção inicial pode surgir com sintomas cutâneos ou neurológicos e só posteriormente serem evidentes sintomas respiratórios em doentes severamente imunodeprimidos com alterações estruturais do parênquima pulmonar onde possa ocorrer colonização por *Nocardia*. Neste caso clínico, o doente era saudável e sem patologia pulmonar conhecida quando lhe foi feito o diagnóstico de infeção primária do SNC. Só após onze meses do diagnóstico inicial é que o doente iniciou um quadro respiratório. Este caso revela uma apresentação atípica que ocorre em menos do que 10% dos casos de Nocardiose com primoinfeção do SNC que complicou com posterior disseminação.⁷

O tratamento agressivo necessário para reduzir a elevada taxa de mortalidade com infeção do SNC, que pode atingir os 66%, depende de um diagnóstico precoce com isolamento laboratorial da bactéria.² O crescimento de *Nocardia* em meio de cultura é lento, demorando entre 48 horas e três semanas; daí ser necessário comunicar ao laboratório a suspeita de infeção a este agente.⁵ O tratamento empírico é composto por antibioterapia de primeira linha, cotrimoxazol, associado a biopsia aspirativa ou craniotomia decompressiva, não só para



FIG. 2

Radiografia torácica num doente com antecedentes de Nocardiose cerebral que recorre ao Serviço de Urgência por um quadro respiratório



FIG. 3

Radiografia torácica com padrão reticulo-nodular bilateral e disperso por ambos os campos pulmonares num doente com quadro clínico e alterações imagiológicas compatíveis com *Acute Respiratory Distress Syndrome*

obter colheitas para estabelecer o diagnóstico definitivo, mas também para reduzir o efeito de massa provocado pela lesão.⁸ Em casos de intolerância ou ausência de melhoria clínica, pode-se acrescentar ou ajustar para antibióticos de segunda linha, imipenem, amicacina e cefotaxima.⁹ Vários estudos publicados identificam linezolide como uma boa alternativa aos antibióticos anteriormente assinalados, por demonstrar evolução favorável em doentes com envolvimento do SNC.¹⁰ Recomenda-se a manutenção de terapêutica médica durante pelo menos um ano quando há infeção neurológica.⁵ Neste caso, o doente interrompeu antibioterapia com cotrimoxazol, por causa desconhecida, após nove meses. Suspeita-se que o quadro clínico agravou com infeção disseminada, não só por suspensão precoce de antibioterapia, como também por manutenção de corticoterapia, usado pelo seu efeito anti-edematoso cerebral, induzido um período de imunossupressão. Este caso clínico realça a importância de antibioterapia prolongada não só para impedir recorrência do quadro, como também para prevenir disseminação da infeção.

Conclusão

Este caso clínico demonstra a elevada taxa de mortalidade associada à Nocardiose disseminada com envolvimento do SNC. Experiência clínica revela que o tratamento adequado de infeção com atingimento neurológico engloba tanto um tratamento médico com antibióticos, como também um tratamento cirúrgico com biópsia ou craniotomia. O não cumprimento de terapêutica adequada pode resultar na progressão da doença com potencial resultado fatal. ■

Bibliografia

1. Tomás R *et al.* Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology*. 2007; 12: 394-400.
2. Zakaria A, Elwatidy S, Elgamel E. *Nocardia* brain abscess: severe CNS infection that needs aggressive management; case report. *Acta Neurochirurgica*. 2008; 150: 1097-1101.
3. Beaman B, Beaman L. *Nocardia* spp: host-parasite relationships. *Clinical Microbiology Reviews*. 1994; 7(2): 213-264.
4. Corti M, Fiotti M. Nocardiosis: a review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2003; 7: 243-250.
5. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*. 2010; 38: 89-97.
6. Malincarne L *et al.* Primary brain abscess with *Nocardia farcinica* in an immunocompetent patient. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002; 104: 132-135.
7. Mamelak A, Obana W, Flaherty J, Rosenblum M. *Nocardial* brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery*. 1994; 35(4): 622-628.
8. Menku A, Kurtsoy A, Tucer B, Yildiz O, Akdemir H. *Nocardia* brain abscess mimicking brain tumour in immunocompetent patients: report of two cases and review of the literature. *Acta Neurochirurgica*. 2004; 146: 411-414.
9. Hui C, Au V, Rowland K, Slavotinek J, Gordon D. Pulmonary nocardiosis revisited: experience of 35 patients at diagnosis. *Respiratory Medicine*. 2003; 97: 709-717.
10. Jodlowski T, Melnychuk I, Conry J. Linezolid for the treatment of *Nocardia* spp. infections. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2007; 41: 1694-1699.