RPDI
Janeiro > Abril 2011 / Vol. 7 > N.º 1

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Artrite Séptica por *Rhodococcus spp* em Transplantado Renal

A Propósito de um Caso Clínico

Rhodococcus spp Septic Arthritis in a Kidney Transplant Recipient

Clinical Report

/ D. Sá[1] / J. Velez[1] / S. Coelho[2] / F. Freitas[1] / E. Ramalheira[3] / F. Oliveira[4] / C. Oliveira[1]

[1] Serviço de Infecciologia
[2] Serviço de Dermatologia
[3] Serviço de Patologia Clínica (Microbiologia)
[4] Unidade de Tratamento da Dor – Hospital Infante D. Pedro, E.P.E.

Correspondência:

Nome do contacto?
Hospital Infante D. Pedro, E.P.E. – Aveiro
Telemóvel: +351 91 2516166
Fax: +351 23 4378354
e-mail: dulcidia.1978@gmail.com

/ Resumo

As infecções por *Rhodococcus spp* são raras e afectam predominantemente doentes imunodeprimidos. A clínica é variada, sendo que 80% dos doentes têm envolvimento pulmonar.

Os autores descrevem o caso clínico de um homem de 70 anos, transplantado renal, internado por infecção dos tecidos moles no pé direito eventualmente associada a artrite séptica. O quadro clínico caracterizava-se por queixas álgicas arrastadas e anamnese compatível com traumatismo recente por bota ortopédica. Ao exame objectivo o pé direito apresentava-se mais tumefacto, quente e ruborizado que o contralateral. Eram visíveis, no dorso do pé, duas formações arredondadas, com flutuação, que viriam a drenar espontaneamente material purulento. Analiticamente apresentava parâmetros inflamatórios elevados, sem outras alterações. Foram pedidos exames culturais e iniciada terapêutica empírica com flucloxacilina e gentamicina. O doente realizou diversos exames complementares, incluindo RMN que mostrou alterações corroborando hipótese diagnóstica de artrite séptica crónica associada a infecção dos tecidos moles. Por ausência de resposta à antibioterapia e por suspeita de etiologia menos comum (*Nocardia spp ou Rhodococcus spp*), alterou-se a terapêutica para imipenem e cotrimoxazol. Em novas culturas do pus foi isolado *Rhodococcus spp*, tendo-se ajustado a antibioterapia para imipenem e levofloxacina. Assistiu-se a melhoria clínica gradual, com normalização dos parâmetros biológicos de infecção.

Palavras-chave: Artrite Séptica, *Rhodococcus spp*, Imunossupressão.

/ Abstract

Rhodococcus spp infections are rare and usually occur in hosts with cellular immune deficiency, particularly HIV infected and transplant recipients. Clinical manifestations are varied, but pulmonary involvement occurs in 80% of patients. The authors report the case of a 70 year-old caucasian male with relevant prior medical history of kidney transplant, admitted due to soft tissue infection of the right foot and suspicion of concomitant septic arthritis. The clinical picture consisted of right foot chronic progressive pain and recent local trauma due to an orthopedic device. The affected foot was swollen, red and hot. Two abscess-

like masses were obvious on the dorsum of foot, that later would spontaneously drain purulent discharge. At admission, laboratorial workup revealed elevated inflamatory markers. Pus, blood and urine samples were drawn and empirical antibiotherapy was initiated (flucloxacillin and gentamicin). A MRI was performed and was suggestive of soft tissue infection with associated destructive septic arthritis. Due to lack of response and growing suspicion of an uncommon etiology (Nocardia or Rhodococcus spp), antibiotic regimen was empirically changed to imipenem and cotrimoxazole. On subsequent pus samples, Rhodococcus spp was grown and therapy was changed accordingly (imipenem + levofloxacin). Afterwards, a progressive clinical and analytical improvement was observed.

Key-words: *Septic arthritis, Rhodococcus spp, Immunosupression.*

/ Introdução

O *Rhodococcus spp* é um cocobacilo aeróbio, Gram positivo intracelular facultativo e fracamente ácido-álcool resistente.[1,3] A espécie *Rhodococcus* causa, primariamente, infecção em animais como cavalos e póneis, sendo muito raramente patogénico para o ser humano[4]. O solo é o reservatório natural deste microrganismo, sendo o homem infectado por via inalatória, por inoculação a partir de material contaminado ou ainda por contacto pessoa-a-pessoa. O contacto com equinos ou outros animais similares constitui um factor de risco frequentemente referido. A primeira descrição de infecção humana por este microrganismo está datada de 1967 e estão publicados centenas de casos clínicos até aos nossos dias. As infecções em humanos estão quase sempre associadas a disfunções do sistema imunitário, como seja na infecção pelo VIH, transplantados e/ou indivíduos a fazer terapêutica imunossupressora ou quimioterapia. Por este motivo, o *Rhodococcus* é considerado um agente oportunista.

A infecção por *Rhodococcus* afecta predominantemente o sexo masculino, com um ratio de 3:1, e idades que rondam os 35 anos, podendo, no entanto, ocorrer em qualquer idade. A evolução da doença é geralmente insidiosa e os sinais ou sintomas variam conforme a localização afectada. A apresentação clínica mais frequente é sob a forma de infecção respiratória (pneumonia), podendo ainda ser localizada ao sistema nervoso central (abcesso cerebral ou meningite), tecidos moles, sangue ou ter outras localizações mais raras. Sendo a pneumonia/infecção respiratória a mais frequente forma de doença, os sinais e sintomas mais comuns têm natureza respiratória tal como tosse, dispneia, dor torácica, hemoptises e febre elevada. No entanto, surgindo noutras localizações, podem também ser visíveis massas em tecidos moles, indurações localizadas, linfadenopatias ou outras alterações cutâneas. Nas infecções extrapulmonares os sinais ou sintomas podem surgir apenas após algumas semanas de evolução da doença e, por vezes, concomitantemente com outras infecções.

Para a realização de um correcto diagnóstico são necessárias três premissas: uma forte suspeição clínica por parte do médico, experiência e vigilância do microbiologista e comunicação e partilha da história clínica e hipóteses de diagnóstico entre o médico e pessoal do laboratório – isto porque o *Rhodococcus* pode ser facilmente confundido com um contaminante e descartado como tal. É ainda importante o cuidado no diagnóstico diferencial, que deve ser feito cuidadosamente, procurando excluir microrganismos do género *Mycobacterium spp*, *Nocardia spp* ou fungos filamentosos, que igualmente podem afectar imunocomprometidos.

Tal como acontece em qualquer outra infecção, o estudo laboratorial, em particular as hemoculturas e todas as culturas de material suspeito, é fundamental. Deve ainda relembrar-se que, se isolado *Rhodococcus spp* num indivíduo aparentemente imunocompetente, deve ser feita a avaliação do seu estado imunitário.

São inúmeros os antibióticos que podem ser usados para o tratamento destas infecções sendo que, no entanto, a terapêutica ideal e a sua duração ainda não estão bem definidos. Tratando-se de um agente intra-macrofágico, teoricamente devem ser usados antibióticos que atinjam elevadas concentrações intracelulares (eritromicina, rifampicina), imipenem / meropenem ou outros em que há eficácia clínica demonstrada, como a ciprofloxacina, levofloxacina e vancomicina.[1] Está ainda descrita a necessidade de utilização de pelo menos dois fármacos, por via endovenosa e com actividade intracelular, durante 3 a 6 semanas, seguidos de um curso de 2 a 6 meses de terapêutica oral. Como se trata de uma infecção de difícil resolução e, frequentemente, a causa de imunossupressão não é resolúvel, há autores que preconizam a realização de uma terapêutica *ad vitae* e, eventualmente, terapêutica cirúrgica adjuvante.[5] A mortalidade na infecção por *Rhodococcus* ronda os 20% e, nos casos em que se associa a infecção pelo VIH, pode ascender até 60%.[1]

Esta elevada taxa de mortalidade deve-se primariamente às frequentes complicações e também ao facto destas infecções se poderem tornar crónicas. As complicações mais comuns são: abcessos, empiemas, hemopneumotórax, derrames pleurais (no contexto de infecção respiratória), tamponamento cardíaco e sobreinfecção associada.

/ Caso clínico

Doente do sexo masculino, 70 anos de idade, raça caucasiana, natural e residente em Aveiro, advogado, internado por suspeita de infecção dos tecidos moles, eventualmente associada a artrite séptica do pé direito. Dois anos antes do internamento havia iniciado queixas dolorosas referidas ao dorso do pé direito, com características mistas, tendo o doente realizado exames complementares de diagnóstico clínica privada que sugeriram tratar-se de artrite úrica. Posteriormente, por marcada incapacidade funcional



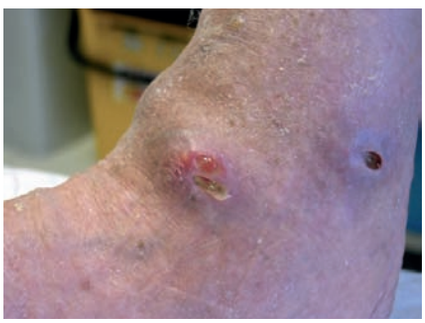
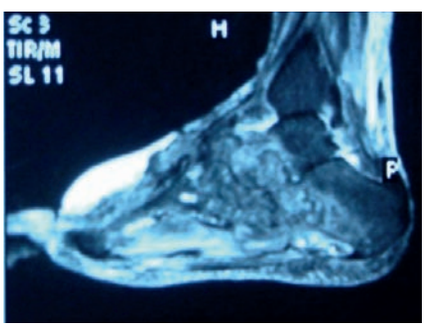


Figura 1 e 2 – Aspecto do dorso do pé direito e pormenor de uma formação abcedada, respectivamente.



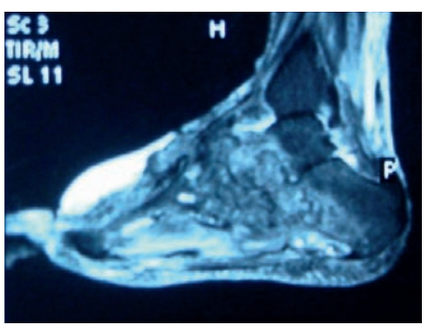


Figura 3 e 4 – Imagens relativas à ressonância magnética nuclear (RMN) do pé direito.

dolorosa, o doente fora referido e observado na Consulta da Dor e na Consulta de Ortopedia, sendo-lhe aplicada bota ortopédica. Por aparecimento de formações abcedadas no dorso desse pé foi pedida colaboração do Serviço de Infecciologia e consequentemente internado para estudo e tratamento. Os antecedentes familiares eram irrelevantes, evidenciando-se nos antecedentes pessoais hipertensão arterial, fibrilhação auricular, hiperuricémia e transplante renal 32 anos antes com toma continuada subsequente de terapêutica imunossupressora (prednisolona 7,5mg id, ciclosporina 75mg 2id e micofenolato de mofetil 500mg 2id). Negava hábitos tabágicos, alcoólicos ou outros.

Ao exame objectivo apresentava-se febril e hemodinamicamente estável, não sendo relevantes outras alterações além das evidenciadas no pé direito. Este estava quente, ruborizado e no seu dorso exibia duas formações arredondadas e com flutuação. Havia saída espontânea de material purulento de uma delas. Realizou exames laboratoriais nos quais se salientava uma elevação dos parâmetros de inflamação – PCR de 6,6 mg/dl e VS de 170 mm/1ª hora – sem outras alterações analíticas relevantes. Colocada como hipótese de diagnóstico infecção dos tecidos moles com eventual artrite séptica associada, procedeu-se ao estudo complementar. Assim, foram colhidas hemoculturas, urocultura e material de drenagem purulenta e realizado proteinograma electroforético com imunofixação, provas tiroideias, doseamento da PTH sérica, radiografia torácica, ecografia abdominal, ecografia cervical e ecocardiograma. Nesta altura iniciou terapêutica empírica com flucloxacilina e gentamicina. As hemoculturas foram negativas com excepção de uma, positiva para *Staphylococcus lentus* (interpretado como contaminação), a urocultura foi negativa e, na cultura do material purulento, foram detectados alguns cocobacilos tenuemente gram positivos descartados como contaminantes pelo laboratório.

Verificando-se extensão dos sinais inflamatórios a toda a perna e agravamento analítico dos parâmetros de inflamação, a antibioterapia foi empiricamente alterada para imipenem e cotrimoxazol, considerando já agentes etiológicos atípicos mas possíveis, em contexto de imunossupressão (*Nocardia spp* e/ou *Rhodococcus spp*).

Foi entretanto realizada RMN ao pé direito que mostrou destruição marcada da zona articular médio-társica, particularmente do escafóide e dos cuneiformes, edema e algumas erosões na metade anterior do calcâneo e astrágalo, bem como na base de alguns metatarsianos. Notava-se ainda espessamento reactivo das sinoviais articulares e tendinosas, sobretudo da bainha dos extensores. Estas alterações corroboravam efectivamente uma etiologia infecciosa e, consequentemente, um diagnóstico de artrite séptica crónica associada a infecção das partes moles do pé direito (figuras 3 e 4).

Após diálogo com o laboratório de Microbiologia Clínica e sensibilização para uma eventual etiologia atípica, visto tratar-se de um doente imunocomprometido, foi conseguido o isolamento de *Rhodococcus spp* em nova colheita do material purulento. Optou-se então pela alteração da antibioterapia para imipenem e levofloxacina, de acordo com teste de sensibilidade aos antibióticos, regime que o doente cumpriu durante 2 meses por via endovenosa. Após introdução deste último esquema antibiótico verificou-se melhoria progressiva dos sinais inflamatórios locais, bem como melhoria analítica gradual (normalização do leucograma, da VS e da PCR). Evolutivamente, manteve duas úlceras em lenta cicatrização, referentes aos abcessos iniciais, conforme documentam as figuras 1 e 2.

Chegava-se assim a um diagnóstico definitivo de artrite séptica do pé direito por *Rhodococcus spp* com infecção associada dos tecidos moles.

Após cumprimento dos 2 meses de antibioterapia por via endovenosa, ficou medicado com levofloxacina, *per os*, terapêutica de manutenção, *ad vitae* considerando a imunossupressão farmacológica permanente a que o doente se encontrava submetido.

Posteriormente, o doente manteve seguimento regular em regime de ambulatório em Infecciologia, verificando-se lenta melhoria do quadro clínico mas nunca se atingindo a

resolução completa das lesões, que mantinham drenagem purulenta intermitente e sobreinfecção estafilocócica ocasional, pese nunca haver sintomatologia sistémica ou rebate analítico significativo. Pela não funcionalidade do pé direito (o doente deslocava-se em cadeira de rodas), pela muito provável impossibilidade de erradicação da infecção e com vista a uma eventual melhoria da qualidade de vida foi proposta ao doente a amputação desse pé, sempre veementemente recusada. Foi mantido o seguimento em ambulatório e a terapêutica de manutenção, vindo o doente a falecer cerca de dois anos após o diagnóstico, por patologia não relacionada (complicações decorrentes de carcinoma cutâneo espinho-celular multifocal).

/ Discussão

A artrite séptica por *Rhodococcus spp* é uma infecção rara e pouco descrita na literatura, sendo este microrganismo patogénico apenas em circunstâncias seleccionadas. A doença causada por *Rhodococcus spp* tem início insidioso e usualmente evolui para broncopneumonia e abcesso pulmonar. É comum haver disseminação para outros órgãos, originando artrite séptica, serosite ou até abcessos intravertebrais. A apresentação clínica é variada e em mais de 80% dos casos iniciada com bacteriémia. Tal como referido anteriormente, o seu diagnóstico implica sempre uma elevada suspeição clínica e investigação dirigida.

O caso clínico relatado é o paradigma de uma infecção por agente oportunista, dadas as características do doente (transplantado renal a fazer terapêutica imunossupressora há longa data). Tal como neste caso, o diagnóstico etiológico não é linear, sendo fundamental a comunicação entre o clínico e o microbiologista para uma correcta interpretação do resultado de exames culturais. Considerando o número limitado de casos clínicos descritos, a variedade geográfica e ainda as diferentes formas de apresentação da doença por *Rhodococcus spp*, não é de estranhar que não exista um tratamento *linear* para estas infecções, sendo a associação de antimicrobianos por tempo prolongado a estratégia mais consensual. No doente em questão foi utilizada inicialmente uma terapêutica empírica alterada posteriormente perante a ausência de resposta e na hipótese de agentes patogénicos mais raros. Com a confirmação de infecção por *Rhodococcus spp*, e respectivo antibiograma, foi possível efectuar antibioterapia dirigida. A evolução clínica foi lenta e sem resolução completa, tal como é ocasionalmente relatado neste tipo de infecção. Estudos mais recentes salientam as frequentes recidivas da doença, realçando a importância da consequente vigilância e monitorização destes doentes, bem como o importante papel da cirurgia em casos de colecções abcedadas volumosas ou doença mais extensa.

Os autores finalizam alertando para a raridade destas infecções, causadas por agentes pouco comuns, que acarretam morbilidade e mortalidade consideráveis.

/ Bibliografia

1. Esteves P, Mineiro A, Serrado M, Diniz A. Pneumonia por *Rhodococcus equi* em doente VIH (+): A propósito de uma associação rara. Revista Portuguesa de Pneumologia 2007; 13: 703-09.

2. Linder R. *Rhodococcus equi* and *Arcanobacterium haemolyticum*: two coryneform bacteria increasingly recognized as agents of human infection. Emerg Infect Diseases 1997; 3: 145-53.

3. Kedlaya I, Ing M. *Rhodococcus equi*. eMedicine, Sep 12, 2008, www.emedicine.medscape.com

4. Salter N. Clinical features, diagnosis, therapy, and prevention of *Rhodococcus equi* infections. Uptodate, Jan 22, 2009.

5. Berna JD, Garcia-Medina V, Cano A, Guirão J, Lafuente A, Garcia-Orenes MC. Neumonia por *Rhodococcus equi* en pacientes infectados por el HIV: presentácion de 2 casos y revision de la literatura. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996;14:177-80.

6. Henriques J, André M, Santiago F, Pardal C, Abecassis M, Pina J. Pneumonia a *Rhodococcus equi* em doentes com SIDA. Acta Med Port 2000; 13:49-53.

7. Verville TD, Huycke MM, Greenfield RA, et al. *Rhodococcus equi* infections of humans - 12 cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1994; 73:119-32.

8. Weinstock M, Brown E. *Rhodococcus equi*: An Emerging Pathogen. Clin Infect Dis 2002; 34:1379-85.

9. Perez MGV, Vassilev T, Kemmerly SA. *Rhodococcus equi* infection in transplant recipients: a case of mistaken identity and review of the literature. Transplant Infectious Diseases 2002:4:52-56.

10. Fisher L, Sterneck M, Albrecht H, et al. Vertebral osteomyelitis due to *Rhodococcus equi* in a liver transplant recipient. Clin Infect Dis 1998;26:749-52.