CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

# Endocardite e espondilodiscite por *Rhodococcus equi* num doente imunocompetente

# *Rhodococcus equi endocarditis and spondylodiscitis in an immunocompetent patient*

/ C. Carmo / A. Joosten / M. Fernandes / F. Campante

Serviço de Medicina Interna - Centro Hospitalar Barreiro-Montijo, E.P.E.

Correspondência:

**Célia Maria Assunção do Carmo**
R. "SIRB" Os Penicheiros n.º5 – 5.º Esq.
Lavradio
2835-319 – Barreiro

Telemóvel: +351 966851923
e-mail: celia.do.carmo@gmail.com

Este trabalho foi realizado sem patrocínio de qualquer entidade

**/ Resumo**

O *Rhodococcus equi* é um cocobacilo aeróbico, responsável primariamente por infecções zoonóticas. Nos humanos afecta predominantemente indivíduos imunocomprometidos, sendo extremamente raro em imunocompetentes. Estão reportados cerca de 200 casos, dois dos quais de endocardite e nenhum de espondilodiscite por *Rhodococcus* em indivíduos imunocompetentes.
Esta bactéria é adquirida através de aerossóis, pelo que os pulmões são frequentemente o local primário de infecção, com subsequente disseminação hematogénea, maioritariamente para o cérebro. Tem habitualmente uma evolução insidiosa.
Os dados existentes são escassos e não existem guidelines claras para o seu tratamento. A taxa de mortalidade é elevada, afectando particularmente os doentes gravemente imunocomprometidos.
Os autores apresentam o caso de um homem de 84 anos, VIH negativo, com história epidemiológica de contacto com gado caprino, admitido por febre e dor lombar com três semanas de evolução. Os exames complementares de diagnóstico efectuados revelaram a presença de uma vegetação na válvula mitral e de um abcesso epidural a nível de L4-L5. As hemoculturas e o exame microbiológico do conteúdo do abcesso foram positivos para *Rhodoccocus equi*, sensível à penicilina e cefotaxima.
Os autores fazem uma revisão da literatura relativamente às infecções por *Rhodoccocus equi,* destacando os casos descritos de endocardite em imunocompetentes.

**Palavras-chave:** *Rhodococcus equi*, endocardite, espondilodiscite.

***/ Abstract***

*Rhodococcus equi is an aerobic coccobacillus, primarily responsible for zoonotic infections. In humans it affects predominantly immunocompromised individuals, and is extremely rare in immunocompetent humans. There are more than 200 reported cases, two of them about endocarditis and no one of spondylodiscitis in immunocompetent patients.*
*This bacteria is acquired via the airborne route, so that the lung is usually the*

*primary site of infection, with subsequent haematogenous dissemination, most commonly to the brain. Almost always has an insidious course.*
*There are limited data and no clear guidelines for its treatment. The mortality rate is high, but most cases occur in severely immunocompromised patients.*
*The authors present the case of an 84-year-old caucasian man, HIV negative, with epidemiologic history of contact with goats, who was admitted because of fever and lumbar pain since three weeks. The exams performed showed a vegetation at the mitral valve and an epidural abcess at L4-L5. The blood cultures and the microbiologic examination of the abcess were positive for Rhodoccocus equi, susceptible to penicillin and cefotaxim.*
*The authors review the literature about Rhodoccocus equi infections, summarizing the reported cases of endocarditis in immunocompetent hosts.*

***Key-words:*** *Rhodococcus equi; endocarditis; spondylodiscitis.*

## / Introdução

O *Rhodococcus equi* é um coccobacilo Gram positivo responsável primariamente por infecções zoonóticas[1], em particular em cavalos, afectando contudo outros animais domésticos. É um agente pouco habitual de infecções em humanos[1], ocorrendo particularmente em indivíduos imunocomprometidos. O aumento do reconhecimento do *Rhodococcus equi* como patógeno humano ocorreu desde 1983, altura em que o primeiro artigo de revisão resumiu a literatura mundial de 12 casos[2]. A infecção em imunocompetentes é rara, estando poucos casos descritos. A maioria das infecções em imunocomprometidos apresenta-se sob a forma de pneumonia cavitada crónica[3]. As infecções pulmonares contribuem para apenas 42% das infecções nos imunocompetentes, comparativamente com 84% das infecções em imunocompremetidos[1]. A doença extrapulmonar é frequentemente uma manifestação tardia da infecção pulmonar inicial, sendo o local mais frequente de envolvimento extrapulmonar o sistema nervoso central[4]. A taxa de mortalidade entre imunocompetentes é aproximadamente de 11%, comparativamente com taxas de 50-55% nos doentes com infecção pelo vírus de imunodeficiência humana (VIH) e 20-25% entre indivíduos imunocomprometidos, mas não infectados pelo VIH[1].

Estão descritos 2 casos de endocardite por *Rhodococcus equi* em imunocompetentes[3], não havendo, segundo o conhecimento dos autores, casos descritos de espondilodiscite por este microorganismo.

Os autores descrevem o caso de endocardite e espondilodiscite por *Rhodococcus equi*, num doente imunocompetente sem evidência de infecção pulmonar.

## / Caso clínico

Homem, 84 anos, caucasiano, reformado (trabalhador rural), natural e residente no Barreiro. Nos antecedentes pessoais de destacar: hipertensão arterial medicada e contacto com animais, nomeadamente cabras e ovelhas, negando contudo ingestão de produtos lácteos não pasteurizados. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Recorreu ao serviço de urgência por febre, sem predomínio de horário, que cedia parcialmente aos antipiréticos, com cerca de 3 semanas de evolução, associada a lombalgia de ritmo inflamatório. Negava queixas de outros órgãos e sistemas.

No exame objectivo destacava-se a presença de febre (temperatura timpânica 39.1ºC), palidez da pele e mucosas; ausência de sopros ou extrasons na auscultação cardíaca, sem alterações à auscultação pulmonar e à observação do abdómen; dor à mobilização passiva e activa da coluna lombar, havendo alguma limitação na amplitude dos movimentos. O doente foi internado para investigação, destacando-se os seguintes resultados nos exames complementares de diagnóstico: anemia normocítica normocrómica [Hb 9.6 g/dl (intervalo de normalidade 13-17)]; leucocitose discreta [GB: 11480/ml (intervalo de normalidade 4000-10000)]; neutrofilia [N: 79.7% (intervalo de normalidade 55-75)]; elevação da velocidade de sedimentação [80mm (intervalo de normalidade 2-8)] e elevação da PCR 74.1 mg/L (intervalo de normalidade <5); Rosa Bengala, Widal, Weil-Félix, Huddlesson, marcadores serológicos para VIH 1 e 2, bem como para hepatite B e C negativos; pesquisa *Mycobacterium tuberculosis* negativa; contagem de populações linfocitárias normal [linfócitos T (CD3): 1375 /uL (intervalo de normalidade 690-2540)]; [linfócitos B (CD19): 93/uL (intervalo de normalidade 90-660)]; linfócitos T auxiliares (CD4): 737/uL (intervalo de normalidade 410-1590); linfócitos T supressores (CD8): 671/uL (intervalo de normalidade 190-1140); ausência de hipocomplementemia [C3: 95mg/dl (intervalo de normalidade 90-180); C4: 22mg/dl (intervalo de normalidade 10-40)]; doseamento das imunoglobulinas sem alterações [imunoglobulina G: 840mg/dl (intervalo de normalidade 700-1600); imunoglobulina A: 211mg/dl (intervalo de normalidade 70-400); imunoglobulina M: 109mg/dl (intervalo de normalidade 40-230)]. Após 10 dias de incubação em meio aeróbio, três hemoculturas revelaram-se positivas para *Rhodococcus equi* sensível à penicilina e cefotaxima. O ecocardiograma transtorácico revelou imagens sugestivas de vegetação na porção distal do folheto posterior e do folheto anterior da válvula mitral.

A TC (tomografia computorizada) da coluna lombo-sagrada revelou aspectos sugestivos de espondilodiscite ao nível de L4/L5, constatando-se componente tecidular de partes moles centrado ao corpo de L4, impregnando de forma moderada e heterogénea o produto iodado de contraste e apresentando extensão intra-canalar epidural anterior, deformando a face ventral do saco tecal, aspectos estes compatíveis com abcesso epidural: fenómenos erosivos destrutivos dos pratos vertebrais e espessamento dos ligamentos amarelos, alterações que determinaram estenose grave do canal central. Essas alterações foram confirmadas pela RMN da coluna lombo sagrada. Foi efectuada punção aspirativa (Figura 1) deste conteúdo, cujo exame microbiológico foi também ele positivo para *Rhodococcus equi*, com antibiograma sobreponível ao das hemoculturas.

Face ao resultado dos exames culturais, e admitindo o diagnóstico de endocardite e espondilodiscite, o doente iniciou antibioterapia com penicilina, que manteve durante 24 dias. De referir contudo que a terapêutica inicial deste doente, antes da obtenção dos resultados microbiológicos, consistiu numa associação de antibióticos por via parentérica, nomeadamente com vancomicina (que efectuou durante 20 dias) e gentamicina (durante um total de 28 dias,



**Figura 1:** Punção aspirativa de líquido epidural.

antibiótico este que manteve durante a terapêutica com penicilina). Após término da terapêutica com penicilina, foi medicado com ciprofloxacina, durante um período de 21 dias.

Apresentou uma excelente resposta, com apirexia ao 3.º dia e melhoria progressiva do estado geral. Teve indicação para usar colete de Jewett face às lesões na coluna lombar. Dois meses após terminar a terapêutica, efectuou um ecocardiograma transtorácico que revelou aspecto compatível com cicatriz de vegetação na válvula mitral, com boa mobilidade e sem padrão de estenose, com regurgitação moderada; a ressonância magnética da coluna lombar efectuada nesta altura revelou achados compatíveis com marcadas alterações degenerativas/sequelares pós-infecciosas (Figura 2), não havendo evidência de lesões inflamatórias/infecciosas activas. Após 5 anos de seguimento, o doente encontra-se clinicamente bem, não havendo história de recidiva.

## / Discussão

*Rhodococcus equi* é um cocobacilo Gram positivo facultativo, intracelular, aeróbio, pleomórfico, que causa primariamente infecções zoonóticas. Está presente no solo e fezes de cavalo, e tem estado esporadicamente associado a infecções noutros animais como porcos e cabras[1]. A exposição a estes animais está frequentemente presente em doentes com infecção por *Rhodococcus*, e em particular neste doente há referência a contacto esporádico com animais na história epidemiológica (o doente referia ter sido o responsável pela limpeza de uma quinta com cabras e ovelhas, várias semanas antes do internamento).




**Figura 2:** RMN coluna lombo-sagrada (com alterações sequelares pós-infecciosas a nível de L4-L5).

É uma causa rara de doença em humanos. O primeiro caso foi descrito em 1967, com somente 12 casos publicados nos 15 anos seguintes[2]. A infecção está tipicamente descrita em imunocomprometidos, sendo que dois terços dos casos estão co-infectados com o VIH. Têm também sido descritos casos em doentes transplantados, com linfoma, insuficiência renal crónica, alcoolismo, neoplasia do pulmão, leucemia, diabetes mellitus e outras patologias associadas a imunodeficiência[1]. Até 1999 apenas tinham sido descritos 19 casos de infecção em imunocompetentes[1]. Como esperado, nestes doentes predominam os casos de infecções localizadas. A história clínica do doente apresentado, bem como os resultados dos exames laboratoriais (nomeadamente com inclusão da serologia para VIH, contagem de subpopulações linfocitárias, doseamento de imunoglobulinas e complemento) não revelaram sinais sugestivos de imunossupressão.

A infecção é habitualmente adquirida por via aérea, pelo que o pulmão é na maioria dos casos o local primário de infecção (84% das infecções em imunocomprometidos comparativamente a 42% em imunocompetentes), havendo disseminação hematogénea posterior, mais frequentemente para o cérebro [5]. A infecção inicial no pulmão manifesta-se como pneumonia necrotizante, que poderá ser complicada de abcesso, empiema, derrame pleural e pneumotórax espontâneo. A doença extrapulmonar é rara[3], sendo muitas vezes uma manifestação tardia da infecção pulmonar inicial; o local mais frequentemente afectado é a pele, estando também descritas lesões de endoftalmite, meningite, linfadenite e artrite séptica[6]. Estão também descritos casos de infecção adquirida através do aparelho gastrointestinal e por inoculação através de feridas ou de membranas mucosas[1, 7]. O envolvimento cardíaco ou do sistema osteoarticular é raro.

Os sintomas de apresentação da infecção por *Rhodococcus equi* dependem do local de infecção, caracterizando-se habitualmente por febre, dispneia, tosse e dor torácica na infecção pulmonar. Habitualmente a clínica é insidiosa e pouco característica, o que, aliado ao facto deste microrganismo ter um crescimento lento e de ser frequentemente confundido nos exames culturais como um contaminante[7] ou com outros microrganismos, nomeadamente com difterióides e micobactérias, conduz a um diagnóstico tardio[1].

Os dados são limitados e não existem normas claras relativamente ao tratamento das infecções provocadas por *Rhodococcus equi*, sendo as susceptibilidades descritas variáveis[6, 8, 9]. O organismo é consistentemente sensível à vancomicina, eritromicina, ciprofloxacina, aminoglicosídeos, rifampicina, e imipenem, e resistente à penicilina G, oxacilina e ampicilina. A susceptibilidade à clindamicina, ceftriaxone, trimetroprim/sulfametazol, tetraciclina e cloranfenicol é variável. A escolha e duração da terapêutica antibiótica é muito importante para prevenir a falência da terapêutica, característica frequente dos doentes com esta infecção, sendo que nestes casos a infecção poderá persistir no local inicial da doença ou surgir em locais mais distantes[5]. Uma vez que deverá ser alcançada uma concentração adequada do antibiótico a nível intracelular, recomenda-se a utilização da associação de pelo menos dois antibióticos. Em doentes imunocompetentes, as infecções locais sem evidência de envolvimento sistémico poderão ser abordadas com antibioterapia parentérica durante um período mais curto, com ou sem abordagem cirúrgica local. Não existem dados suficientes relativamente ao tratamento dos doentes imunocompetentes com infecção mais grave.

A peculiaridade do doente apresentado prende-se com o facto de o microrganismo ser sensível tanto à penicilina como à cefotaxima, situação pouco habitual segundo os casos descritos na literatura. Em boa verdade, quase todos os isolados em humanos têm-se revelado resistentes à

penicilina, embora existam referências de alguns casos de microrganismos identificados em animais e no solo que se revelaram sensíveis a este fármaco[2]. Contudo, segundo os registos existentes, nos doentes em que o *Rhodococcus equi* demonstrou sensibilidade à penicilina *in vitro*, acabou frequentemente por revelar ou adquirir resistência durante a terapêutica *in vivo*. No caso apresentado, para além do doente ter efectuado terapêutica com penicilina, efectuou ainda outros antibióticos para os quais o *Rhodococcus equi* é habitualmente sensível, embora não tenham sido testados *in vitro*, facto que poderá ter contribuído para o sucesso terapêutico. Segundo Nordmann *et al* [10], a vancomicina, imipenem, e rifampicina são os fármacos mais eficazes em monoterapia, sendo que as melhores associações terapêuticas devem incluir a vancomicina. Na verdade o sucesso da associação de antibióticos poderá dever-se ao facto de limitar a emergência de resistência *in vivo*.

A taxa de mortalidade em imunocompetentes é cerca de 11%, comparativamente com taxas de 50-55% em doentes infectados com o VIH e 20-25% em doentes imunocomprometidos mas não infectados pelo VIH1. A mortalidade em doentes imunocompetentes poderá ser atribuída à instituição de antibioterapia inapropriada numa fase inicial, atribuída muitas vezes a um atraso no diagnóstico como mencionado anteriormente.

Uma revisão da literatura até 2010 usando a base de dados Medline®, revelou dois casos de endocardite e nenhum caso de espondilodiscite em imunocompetentes. Dos casos descritos, um corresponde a um doente italiano de 55 anos, com prótese valvular mecânica aórtica, internado por febre com 3 meses de evolução e dispneia. Analiticamente apresentava leucocitose e elevação da PCR; o ecocardiograma transesofágico não revelou vegetações; após um período de incubação de 10 dias, verificou-se o crescimento de *Rhodococcus equi* sensível à amoxicilina+ácido clavulânico, imipenem, ceftriaxone, gentamicina, eritromicina, ciprofloxacina, vancomicina, rifampicina e trimetropim/sulfametazol. O doente foi submetido inicialmente a terapêutica endovenosa com imipenem e gentamicina, e posteriormente com claritromicina e trimetropim/sulfametazol por via oral, durante 3 meses, mantendo-se estável após 7 anos de seguimento.

O segundo caso descrito corresponde a um homem de Buenos Aires, 64 anos, aparentemente saudável até duas semanas antes do internamento, internado por um quadro de febre e perda de peso. Analiticamente tinha leucocitose, anemia, trombocitose e elevação da PCR. O ecocardiograma transesofágico revelou vegetação na válvula aórtica. Após duas semanas de incubação foi isolado *Rhodococococcus equi* em duas hemoculturas, sensível a vancomicina, rifampicina e eritromicina. Foi medicado com vancomicina e rifampicina (durante um mês), e teve alta para o ambulatório com eritromicina e rifampicina (que efectuou durante um mês). Não se registaram recorrências.[3]

Nos doentes descritos, bem como no doente do caso apresentado, o sintoma mais frequente na apresentação foi a febre. Apesar das infecções extrapulmonares por *Rhodococcus equi* parecerem ser um foco secundário à disseminação hematogénea, habitualmente dos pulmões, quer no nosso doente, quer nos restantes casos descritos de endocardite em doentes imunocompetentes, não havia evidência de envolvimento pulmonar. Todos os casos tiveram uma evolução favorável, sem evidência de recidiva. Contudo o padrão de sensibilidade e resistência aos antibióticos não foi constante.

## / Conclusões

Estão descritos poucos casos de infecção por *Rhodococcus equi* mundialmente, em particular, casos de endocardite e espondilodiscite em imunocompetentes. Sendo uma infecção de evolução insidiosa, e atendendo à habitual dificuldade de identificação do microrganismo nos exames culturais, é frequente um atraso no seu diagnóstico. O tratamento óptimo e sua duração não são consensuais, dependendo do hospedeiro, bem como da localização da infecção. A taxa de mortalidade associada a esta infecção é elevada e a maioria dos casos ocorre em imunocomprometidos.

Contudo, os casos descritos de infecção por *Rhodococcus equi* têm vindo a aumentar, possivelmente devido ao elevado número de doentes com VIH, bem como a uma melhoria das técnicas laboratoriais para sua identificação. É necessário um elevado grau de suspeição para o diagnóstico desta infecção potencialmente curável, que de outra forma poderá ser fatal.

## / Bibliografia

1. Kedlaya I, Ing MB, Wong SS. "Rhodococcus equi Infections in Immunocompetent Hosts: Case Report and Review". *Clin Infect Dis.* 2001; 32:39-47.

2. Verville TD, Huycke M, Greenfield R, *et al.* "Rhodococcus equi Infections of Humans. 12 cases and a Review of the Literature". *Medicine (Baltimore).* 1994; 73(3):119-32.

3. Tripodi MF, Vigo D, Durante-Mangoni E, *et al.* "Rhodococcus equi endocarditis in immunocompetent hosts: report of the first two cases". *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34(5):496-7.

4. Corne P, Rajeebally I, Jonquet O. "Rhodococcus equi brain abcess in an immunocompetent patient". *Scand J Inf Dis.* 2002; 34(4):300-2.

5. Gabriels P, Joosen H, Put E, *et al.* "Recurrent Rhodococcus equi infection with fatal outcome in an immunocompetent patient". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006; 25(1):46-8.

6. DeMarais PL, Kocka FE. "Rhodococcus meningitis in an immunocompetent host". *Clin Infect Dis.* 1995; 20(1):167-9.

7. Guerrero R, Bhargava A, Nahleh Z. "Rhodococcus equi venous catheter infection: a case report and review of the literature". *J Med Case Reports.* 2011; 5:358.

8. Sandkovsky U, Sandkovsky G, Sordillo EM, *et al.* "Rodococcus equi infection after reduction mammaplasty in an immunocompetent patient". *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2011; 53(5):291-4.

9. Yamshchikov AV, Schuetz A, Lyon GM. "Rhodococcus equi infection". *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(5):350-9.

10. Nordmann P, Ronco E. "In-vitro antimicrobial susceptibility of Rhodococcus equi". *J Antimicrob Chemother* 1992; 29: 383-93.