

PNEUMONIA A *RHODOCOCCUS EQUI* EM DOENTES COM SIDA

JESUVINO HENRIQUES, MOTA ANDRÉ, FÁTIMA SANTIAGO, CECÍLIA PARDAL,
MARGARIDA ABECASSIS, JAIME PINA

Serviço de Pneumologia 2. Hospital de Pulido Valente. Lisboa.

RESUMO

A infecção por *Rhodococcus equi* é uma infecção frequente nos animais e rara na espécie humana. Afecta indivíduos com alterações significativas da imunidade celular, incluindo doentes renais submetidos a terapêutica imunossupressora, leucémicos e doentes neoplásicos em tratamento com quimioterapia. Como seria de esperar a doença passou a ser detectada nos doentes com SIDA e, em Março de 1996, dez anos após a publicação do primeiro caso num ser humano, estavam já publicados 66 casos de pneumonia sendo, actualmente, considerada mais uma das infecções oportunistas que flagelam estes doentes. Os quadros clínicos requerem, geralmente, o diagnóstico diferencial com a tuberculose e, no contexto de toxicofilia, com infecções estafilocócicas. São em geral infecções de difícil tratamento, quase sempre resistentes aos β -lactâmicos, necessitando de uma terapêutica múltipla com antibióticos activos intracelularmente. Apresentamos o primeiro caso diagnosticado no nosso Hospital, salientando as principais dificuldades no diagnóstico e na terapêutica.

SUMMARY

Rhodococcus Equi Pneumonia in patients with AIDS

Rhodococcus equi infection is frequent in animals, but rare in humans. It usually appears as an opportunistic infection, occurring in clinical settings where a compromise of cellular immunity exists, such as in leukemia, neoplastic or transplanted patients. It is currently considered, as another opportunistic AIDS infection. Sixty six cases of *Rhodococcus equi* pneumonia have been published until March 1996. The differential diagnosis includes TB and Staphylococcal Pneumonia and is generally an infection which is difficult to treat, often resistant to Betalactamic drugs. Therapeutic options include an association of intracellular active antibiotics. The authors report the first *Rhodococcus equi* pneumonia diagnosed in their Hospital and discuss the main difficulties in the diagnostic and therapeutic approach.

INTRODUÇÃO

O *Rhodococcus equi*, cocobacilo Gram+ aeróbio intracelular facultativo fracamente ácido-resistente, inicialmente classificado como *Corynebacterium equi*, é o agente responsável por várias zoonoses tendo sido isolado, pela primeira vez, por Magnusson, em 1923, a partir de um abscesso pulmonar de um potro¹. Quando corado pelo Gram, apresenta comprimentos e formas variáveis incluindo cocos e bastonetes. Em cultura, cresce

nos meios habituais, formando colónias de cor rosa-salmão. Pode, no entanto, apresentar-se como bacilo ácido-resistente e até crescer em meio de Lowenstein-Jensen.

Histologicamente, o local de infecção apresenta, em geral, uma intensa reacção inflamatória com uma grande infiltração de histiocitos, que possuem um citoplasma eosinofílico, com formação de granulomas e microabscessos.

Este microrganismo foi reclassificado em 1977, ficando integrado no grupo actinomycetes nocardioformes, género *Caseobacter* (*Nocardia*, *Mycobacterium*, *Corynebacterium* e *Tsakamurella*).

A infecção por *Rhodococcus equi* é frequente nos animais, sendo, na espécie humana, uma infecção rara afectando indivíduos com alterações significativas da imunidade celular: doentes renais submetidos a terapêutica imunossupressora, leucémicos e neoplásicos em tratamento com quimioterapia.

Como seria de esperar a doença passou a ser detectada nos doentes com SIDA e, em Março de 1996, dez anos após a publicação do primeiro caso num ser humano, estavam já publicados 66 casos de pneumonia², sendo actualmente considerada mais uma das infecções oportunistas que flagelam estes doentes.

A transmissão faz-se, predominantemente, por via inalatória, mas estão descritos casos por contaminação de feridas ou por ingestão de microrganismos existentes em produtos em contacto com o solo, seu reservatório natural.

Nos tecidos, permanece sobretudo em meio intracelular, podendo sobreviver nos macrófagos, levando à formação de granulomas que podem necrosar e, a partir daqui, disseminarem-se por via hematogénia ou por extensão local, neste caso, da sua localização mais frequente, o pulmão, até à pleura, pericárdio e gânglios regionais, ou ainda, produzirem endoftalmite, abscesso para-espinhal, osteomielite e abscesso cerebral³⁻⁶.

A infecção por *Rhodococcus equi* pode aparecer em qualquer idade, mas há predominância nas terceira e quarta décadas de vida, sendo mais frequente no sexo masculino (3/1).

Apresenta-se, mais frequentemente, como uma pneumonia de evolução lenta, com tendência para a cavitação, com localização preferencial nos vértices, mas podendo, também, manifestar-se noutras áreas pulmonares, com aspecto nodular ou com múltiplos focos de consolidação.

Sob o ponto de vista diagnóstico, o isolamento do *Rhodococcus equi* na expectoração é possível; porém, devido ao facto do microrganismo se assemelhar a difteróides comensais da orofaringe, faz com que, frequentemente, não seja valorizado. Por outro lado, nestes doentes, o isolamento no sangue, de cocos Gram+, de difícil caracterização, deve levantar a suspeita de infecção por este agente. As hemoculturas (83% na revisão de Donisi⁴), o LLBA, as secreções brônquicas ou a expectoração são os produtos a partir dos quais o agente é mais frequentemente isolado.

No contexto epidemiológico da infecção pelo VIH, o diagnóstico diferencial é feito, em primeiro lugar, com a tuberculose e com as micobacterioses atípicas, dado o seu início insidioso, o envolvimento pulmonar com cavitação, a presença de granulomas, e até, as características de ácido-resistência e de crescimento em culturas de Lowenstein-Jensen que este microrganismo apresenta. Quando a toxicofilia está presente é mandatório excluir a pneumonia a estafilococo ou o trombo-embolismo séptico.

Em relação à terapêutica, a maior limitação para a sua eficácia prende-se com a persistência dos microrganismos no interior dos macrófagos; de facto, apesar de se mostrar sensível a muitos antibióticos *in vitro* (vancomicina, teicoplanina, netilmicina, imipenem, ceftriaxona, ciprofloxacina e eritromicina) a sua eficácia *in vivo* depende da avidéz fagocítica e da capacidade bactericida dos macrófagos destes doentes imunocomprometidos. Antibióticos como os beta-lactâmicos, o cloranfenicol ou as quinolonas, não devem ser utilizados por se revelarem pouco eficazes.

Embora não existam normas para o tratamento desta situação, parece prudente iniciar-se terapêutica em regime de internamento, por via intravenosa, com, pelo menos, dois antibióticos activos intracelularmente, durante três a quatro semanas e até à estabilização clínica, seguido por esquema com fármacos com as mesmas características, por via oral, durante vários meses até ao desaparecimento dos infiltrados pulmonares.

Quando não existe boa resposta à terapêutica em curso, deve proceder-se a novos exames bacteriológicos, não só para excluir outros agentes, como para detectar o possível aparecimento de resistências.

A cirurgia tem sido efectuada em formas localizadas que se mostram resistentes à terapêutica.

A mortalidade global desta infecção, no contexto de infecção pelo VIH é alta, 50/60%, e a sobrevida descrita não ultrapassa os 17 meses, com valores médios de três a seis meses^{2,4}, situando-se a contagem de células CD4+, no momento do diagnóstico, em valores médios da ordem dos 470/mm³⁴.

Em Outubro de 1996, foi diagnosticado no nosso Serviço (que interna a maioria dos doentes com SIDA no Hospital de Pulido Valente), o primeiro caso de pneumonia por *Rhodococcus equi* que passamos a descrever:

CASO CLÍNICO

Doente de 44, raça eurocaucasiana, soldador, natural e residente em Loures. Hábitos tabágicos de 35 UM/ano, toxicofilia com heroína ev desde há sete anos e infecção pelo VIH1 conhecida desde há quatro anos. Seguido,

irregularmente, na Consulta de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria não cumprindo qualquer tipo de terapêutica.

Esteve internado no H.P.V., em Maio de 1996, de onde teve alta com o diagnóstico de pneumonia bacteriana de etiologia não esclarecida. A contagem de células CD4+, então efectuada, foi de 853/mm³ (41%) e não fazia, por falta de aderência, a terapêutica antiretroviral prescrita.

Duas semanas antes do actual internamento, iniciou um quadro de febre elevada, calafrios, hipersudorese nocturna, tosse produtiva com expectoração mucopurulenta e toracalgia à esquerda, motivo pelo qual recorreu ao Serviço de Urgência do nosso Hospital onde ficou internado. Apresentava-se à entrada, febril, em mau estado geral e com dejeções diarreicas.

A auscultação pulmonar revelava murmúrio vesicular mantido e ausência de ruídos adventícios; a auscultação cardíaca apenas evidenciava taquicardia e ausência de sopros. Na palpação abdominal detectava-se volumosa hepato-esplenomegália, com o fígado indolor, de bordos rombos e superfície nodular.

A radiografia de tórax, à entrada, apresentava imagens de hipotransparência heterogénea, de limites mal definidos, localizadas nos dois campos pulmonares, algumas cavitadas, sobretudo nos andares inferiores (Figura 1).



Fig. 1

Alguns dos parâmetros analíticos então efectuados mostraram os seguintes valores:

- hemoglobina - 9,7 grs/100ml;
- leucocitos - 8.100/ml (75% neutrófilos; 0% eosinófilos; 1% basófilos; 18% linfócitos; 6% monócitos);
- células CD4 no sangue periférico - 453/mL;
- DHL - 247 mg/100 ml;
- pesquisa de BAAR no exame directo da expectoração - negativa;
- gasometria arterial - pH 7,47; PaO₂ 84mmHg;

PaCo₂ 35mmHg; HCO₃ 26,4mEq; Sat. O₂ 97,%;

- Prova tuberculínica a 2U RT23: negativa.
- Ecocardiogramas normais.

Por se admitir como diagnósticos mais prováveis, a pneumonia por estafilococos ou o trombo-embolismo pulmonar séptico, iniciou-se, empiricamente, terapêutica com cefuroxima, gentamicina e flucloxacilina IV.

As hemoculturas efectuadas à entrada revelaram *Streptococcus sp.* sensíveis aos antibióticos em curso e também à amoxicilina, penicilina e vancomicina, sendo as pesquisas de *Mycobacterium tuberculosis*, em meio de Middlebrook, por BACTEC®, negativas.

Ao sexto dia de antibioterapia, por se manter o quadro clínico, suspendeu-se a flucloxacilina e iniciou-se vancomicina por se admitir resistência àquele antibiótico.

Por se ter assistido ao agravamento progressivo da anemia, foram efectuadas transfusões com concentrado eritrocitário.

A TAC torácica, efectuada ao nono dia, mostrou *múltiplas lesões nodulares periféricas*, algumas cavitadas, que se admitiu relacionadas com embolismo séptico, e pequeno derrame pleural à direita. No vértice direito, existência de lesão cavitada sugerindo processo específico (Figuras 2,3 e 4).

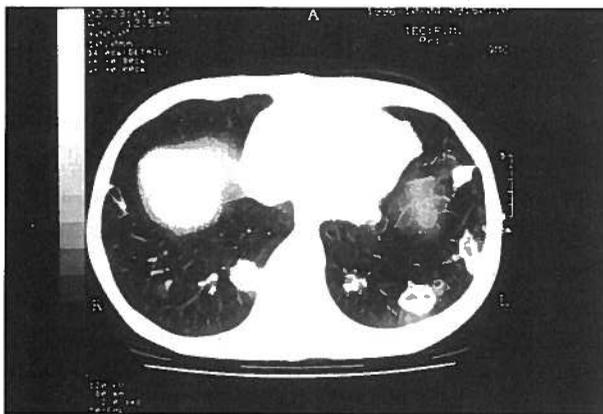


Fig. 2



Fig. 3

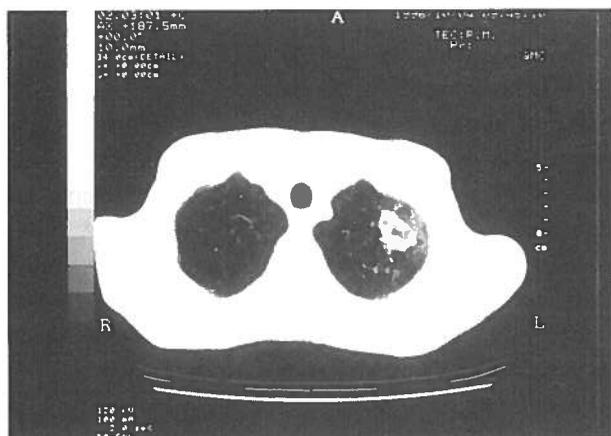


Fig. 4

O mielograma e a mielocultura efectuados, não revelaram alterações dignas de registo, nomeadamente a presença de *Leishmania sp.*

Devido à ausência de melhoria clínica ao 17º dia de internamento, foi decidido suspender a terapêutica antibiótica durante dois dias, afim de se promover um período de janela terapêutica, ao fim do qual se efectuaram broncofibroscopia e LLBA, com cateter duplamente protegido, para exames microbiológicos, e hemoculturas.

Registou-se, então, reaparecimento da toracalgia esquerda e agravamento da icterícia, com valores de bilirrubina total de 58.6 mcmmol/L. Devido ao concomitante agravamento da imagem radiológica procedeu-se a toracentese, com saída de escasso líquido pleural, cujo exame bacteriológico foi negativo, e que evoluiu, ao fim de três dias, para empiema que obrigou a drenagem torácica.

Ao 20º dia de internamento, por se manter a hipótese de pneumonia estafilocócica, foi reintroduzida a vancomicina.

Chegaram, entretanto, os resultados das hemoculturas e do LLBA que revelaram *Rhodococcus equi*, o que motivou a substituição da vancomicina pela eritromicina pela rifampicina.

O doente ficou apirético, com acentuada melhoria do estado geral, da anemia, da icterícia e do empiema, tendo alta estabilizado e medicado com eritromicina e rifampicina para cumprir durante três meses, passando a ser acompanhado na Consulta de Imunodeficiência do Hospital de Pulido Valente.

DISCUSSÃO

O presente doente apresentava aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos que apontavam para o diagnóstico de pneumonia estafilocócica, colocando-se a

tuberculose como segunda hipótese diagnóstica.

Tal como na maioria dos casos da série de Donisi, o nosso doente possuía hábitos de toxicofilia por via intravenosa mas, o contacto estreito com animais e a residência numa zona rural, tantas vezes presentes nos doentes com pneumonia por *Rhodococcus equi*, não se verificaram neste caso, situação que está longe de ser excepcional^{2,4}.

O grau de imunocompromisso apresentado, à entrada (453 CD₄/ml), não era ainda considerado profundo, o que está de acordo com a maioria dos casos publicados. Este aspecto poderá, à semelhança da tuberculose, permitir que se pense nesta entidade como uma *infecção sentinela*, em relação à evolução natural da infecção pelo VIH.

Se o quadro clínico do nosso doente apresentava alguns aspectos tão frequentes como inespecíficos para esta infecção, como a febre e a tosse, já a presença de hepatoesplenomegália, ascite e icterícia e a existência de um quadro diarreico e de hipoalbuminémia, obrigaram-nos a equacionar outras hipóteses diagnósticas, tais como o Kala-azar, a endocardite bacteriana subaguda ou uma doença linfoproliferativa. Estas entidades foram sucessivamente afastadas através de uma abordagem diagnóstica ordenada, que passou pela realização de ecocardiogramas, TAC abdominal e mielograma com mielocultura. A biopsia hepática, apesar da sua grande importância neste contexto, foi desaconselhada pela presença de ascite e de alterações da coagulação.

Apesar de nunca se terem isolado estafilococos no sangue periférico e da inexistência de vegetações endocárdicas nos dois ecocardiogramas realizados, mantínhamos, ao sexto dia de internamento, a pneumonia estafilocócica como primeira hipótese diagnóstica, atribuindo a ausência completa de resposta clínica a uma eventual resistência à flucloxacilina, pelo que a substituímos por vancomicina.

A tuberculose, nossa segunda hipótese diagnóstica à entrada, foi exaustivamente pesquisada nos diversos produtos biológicos (expectoração, sangue, LLBA e urina) até porque, às imagens nodulares periféricas, algumas cavitadas, com distribuição bilateral, e predominantes nos andares inferiores, presentes nas radiografias simples do tórax, adicionava-se, na TAC torácica, uma outra imagem cavitada, de paredes espessas e irregulares, situada no ápex do pulmão esquerdo, muito sugestiva de patologia específica. Porém, a sistemática negatividade bacteriológica fez-nos afastar este diagnóstico.

O envolvimento do espaço pleural, descrito com frequência na evolução da doença, também se verificou no

nosso caso, assistindo-se a uma evolução favorável após abordagem terapêutica adequada (antibioterapia e drenagem torácica).

O diagnóstico de infecção por *Rhodococcus equi* foi feito pelo isolamento simultâneo, deste microrganismo, no LLBA obtido por cateter duplamente protegido, e no sangue, num período de *janela terapêutica*, e cujos resultados nos parecem inquestionáveis.

A introdução de um esquema de antibioterapia múltipla correcta, no caso vertente a associação eritromicina/rifampicina, dois antibióticos activos intracelularmente, foi seguida por uma melhoria do estado geral, defervescência da febre (apirexia ao sexto dia de tratamento), e evolução favorável de outros parâmetros (subida dos valores de hemoglobina e desaparecimento da icterícia e da ascite).

Deste caso, dois aspectos que ficam sem resposta merecem algum tipo de reflexão:

1. até que ponto as hemoculturas efectuadas previamente ao diagnóstico, e que revelaram a presença de *Streptococcus sp.*, não poderiam já representar *Rhodococcus equi*, com a sua conhecida dificuldade de caracterização, e que por isso mesmo não foram identificados.

2. aquando da introdução da vancomicina na terapêutica efectuada ao doente, não se verificou qualquer resposta clínica, apesar deste antibiótico ser citado, em grande parte dos trabalhos, como um antimicrobiano eficaz nestas situações. Este aspecto poderá ficar a dever-se a fenómenos de resistência ou ao simples facto de não se ter associado outro antibiótico eficaz nesta infecção, como, usualmente, se preconiza.

BIBLIOGRAFIA

1. MAGNUSSON H: Pyaemia in foals caused by *Corynebacterium equi*: Vet Rec 1938;50:2459-68.
2. BERNA JD, GARCIA-EDINA: Enferm-Infecc-Microbiol-Clin 1996; 14 (3):177-80.
3. MANDELL, DOUGLAS AND BENNETT'S: Principles and practice of infectious diseases -Vol. 2 1876-1877 - Churchill Livingstone - 4th edition 1995
4. DONISI, ALESSANDRA, SUARDI MG: *Rhodococcus equi* infection in HIV-infected patients. AIDS 1996; 10:359-362.
5. LEE-CHIONG T, MAGID SADIGH MD: Case Reports: Pericarditis and Lymphadenitis due to *Rhodococcus equi*. Am J Med Sci 1995; 310(1):31-33.
6. LEGRAS et al: Tamponade due to *Rhodococcus equi* in Acquired Immunodeficiency Syndrome. Chest 1994; 106; 1278-1279.
7. WOOLCOCK JB, MULTIMER VM: *Corynebacterium equi* : In vitro susceptibility to twenty-six antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemotherapy 1980; 18:976-7.



Hospital Pulido Valente