



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

MUHAMMAD YOUSRY USSENE ISSÁ

Infecção Pulmonar por Micobacteriose Atípica em Contexto de

Silicose - Caso Clínico

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DR. TIAGO MANUEL POMBO ALFARO
DR. PAULO MANUEL TERRÍVEL CRAVO ROXO

ABRIL/2023

Infecção Pulmonar por Micobacteriose Atípica em Contexto de Silicose - Caso Clínico

Autores:

Muhammad Yousry Ussene Issá¹

Paulo Manuel Terrível Cravo Roxo²

Tiago Manuel Pombo Alfaro³

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

² Centro de Diagnóstico Pulmonar de Coimbra, Portugal

³ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Morada Institucional: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548, Coimbra

Correio electrónico: uc2015255899@student.uc.pt

Índice

Lista de Abreviaturas	1
Resumo	2
Abstract	3
Introdução	4
Caso Clínico	5
Discussão.....	8
Conclusão	10
Referências Bibliográficas.....	11
Anexo 1	13
Anexo 2	15

Lista de Abreviaturas

VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana
CVC	Catéteres Venosos Centrais
SOS	Crise Aguda
UMA	Unidades Maço Ano
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
TC	Tomografia Computarizada
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
EBUS	Ecoendoscopia Brônquica
EFV	Estudo de Função Ventilatória
MNT	Microbactérias Não Tuberculosas
TCAR	Tomografia Computarizada de Alta Resolução
PCR	Reacção em Cadeia de Polimerase
TSA	Teste de Sensibilidade Antibiótica

Resumo

Introdução: A silicose é uma pneumoconiose que representa um factor de risco acrescido para infecção por micobactérias. As infecções por micobactérias não tuberculosas (MNT) são invulgares e representam um problema que se não for abordado adequadamente e atempadamente pode ter um mau desfecho para os doentes com silicose.

Caso Clínico: Relato de caso de um doente com silicose que teve uma perfuração esofágica com mediastinite e pneumomediastino o que motivou internamento. Nos exames imagiológicos realizados durante a sua hospitalização, foi visualizado agravamento do padrão micronodular nos campos pulmonares, adenopatias mediastino-hilares calcificadas e formações bolhosas no ápice pulmonar direito. Observaram-se secreções purulentas na árvore brônquica direita e o doente fez menção a febre de difícil cedência aos antibióticos. O doente foi referenciado para consulta do interstício pulmonar após alta hospitalar, onde foi programado internamento para estudo. Foi realizado lavado bronco-alveolar, no qual foi isolado *Mycobacterium xenopi*, tendo-lhe sido atribuído o diagnóstico de infecção pulmonar por *Mycobacterium xenopi*. Foi instituída terapêutica com Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Claritromicina e Piridoxina por via oral e com monitorização da eficácia terapêutica por controlo microbiológico e imagiológico. O doente completou o tratamento 12 meses após a primeira cultura negativa e passou a vigilância com melhoria clínica e imagiológica.

Conclusão: Este relato de caso reforça a necessidade de melhorar a vigilância dos doentes com silicose para que os sinais de doença avançada sejam detectados precocemente e os estudos subsequentes sejam efectuados atempadamente.

Palavras-Chave: micobactéria não tuberculosa, silicose, mycobacterium xenopi

Abstract

Introduction: Silicosis is a pneumoconiosis that represents a risk factor for mycobacterial infection. Non-tuberculosis mycobacterial infections are rare and represent a problem that if not addressed properly and in a timely manner can have a bad outcome for patients with silicosis.

Clinical Case: A case report of a patient with silicosis who had an esophageal perforation with mediastinitis and pneumomediastinum that motivated hospitalization. In the imaging examinations carried out during his hospitalization it was visualized an increased micronodular pattern in the lung fields, calcified adenopathies in the mediastinum and pulmonary hilum along with bullae in the right pulmonary apex. Purulent secretions were observed in the right bronchial tree and the patient mentioned a fever that was resistant to certain number of antibiotics. The patient was referred to an interstitial lung disease clinic after hospital discharge where an admission was scheduled to further study his condition. A bronchial and alveolar washing was collected for a microbiological analysis in which *Mycobacterium xenopi* was isolated and he was assigned the diagnosis of pulmonary infection by *Mycobacterium xenopi*. Therapy with isoniazide, rifampicin, ethambutol, clarithromycin and pyridoxine was instituted by oral administration and with monitoring of therapeutic efficacy by analytical, imaging and microbiological control. The patient completed treatment after 12 months of the first negative bacterial culture test and transitioned to monitoring with clinical and imaging improvement.

Conclusion: This case report reinforces the need to improve the surveillance of patients with silicosis so that signs of advanced disease are detected early, and subsequent studies are carried out in a timely manner to prevent the spread of these infections, as well as the cooperation between the various medical areas that may encounter these patients whether in the workplace or hospital environment.

Keywords: nontuberculous mycobacteria, silicosis, mycobacterium xenopi

Introdução

Esta tese é o relato de uma infecção pulmonar invulgar por uma micobactéria atípica num doente seguido por silicose com exposição laboral relevante, que neste caso cursou com uma perfuração esofágica. É frequente a infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* nos pacientes com silicose, dando origem a uma silicotuberculose.¹ No entanto, uma parte dos doentes com silicose está também susceptível a infecções causadas por micobactérias não tuberculosas, também denominadas de atípicas. Se estas não forem tratadas atempada e adequadamente, o desfecho pode ser negativo.

As infecções causadas por micobactérias não tuberculosas surgem da interacção entre as micobactérias atípicas, o hospedeiro e o ambiente.² São prevalentes nos doentes portadores de patologia pulmonar estrutural e nos imunodeprimidos.² A imunossupressão grave, em específico a infecção pelo VIH, a doença pulmonar associada à silicose, às bronquiectasias e à fibrose quística, as infecções associadas a colocação de próteses e CVC constituem factores de risco para a disseminação de infecção por micobactérias não tuberculosas.² O diagnóstico de uma micobacteriose atípica requer a existência de semiologia e alterações a nível imagiológico compatíveis, além de microbiologia positiva para micobactéria não tuberculosa.³ A patogenicidade, a resistência farmacológica, a persistência na adesão aos tecidos e a velocidade de crescimento das micobactérias não tuberculosas são características adversas que podem dificultar a abordagem terapêutica nestes doentes.⁴

Neste doente, encontrámos uma infecção por *Mycobacterium xenopi*, uma micobactéria atípica de crescimento lento, oportunista e facilitada pela existência de lesões pulmonares pré-existentes na grande maioria dos casos em que ocorre.

O relato é pertinente porque visa relatar a correcta abordagem clínica deste tipo de patologia de modo que se possam alcançar melhores resultados para os doentes e fornecer melhor informação aos médicos e estudantes de medicina que poderão vir a lidar com esta patologia quer no âmbito profissional, quer no âmbito do ciclo clínico na área da Pneumologia respectivamente.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 52 anos de idade, caucasiano, trabalhador há mais de 20 anos em acabamento de granitos. Antecedentes patológicos de silicose (2008), ruptura da artéria femoral (2017) e perfuração espontânea do esófago com mediastinite e pneumomediastino (2021). Submetido a revascularização cirúrgica para tratamento da ruptura femoral. Pai com antecedentes de bronquite asmática e diabetes. Medicação habitual composta por Trifusal, Tramadol + Paracetamol em SOS e Brometo de Ipatrópio em SOS. Nega alergias alimentares e medicamentosas. Ex-fumador com uma carga tabágica de 30 UMA e refere hábitos etílicos. Tem contacto com dois cães no seu domicílio. Ao exame físico na consulta, o doente apresentava-se com bom estado geral, consciente, orientado, colaborante e sem queixas. A saturação de oxigénio era de 96%, auscultação cardíaca regular e auscultação pulmonar sem alterações evidentes. Após entrevista clínica e consulta do processo, foi possível estabelecer um cronograma com os eventos relevantes para o caso (Fig.1).

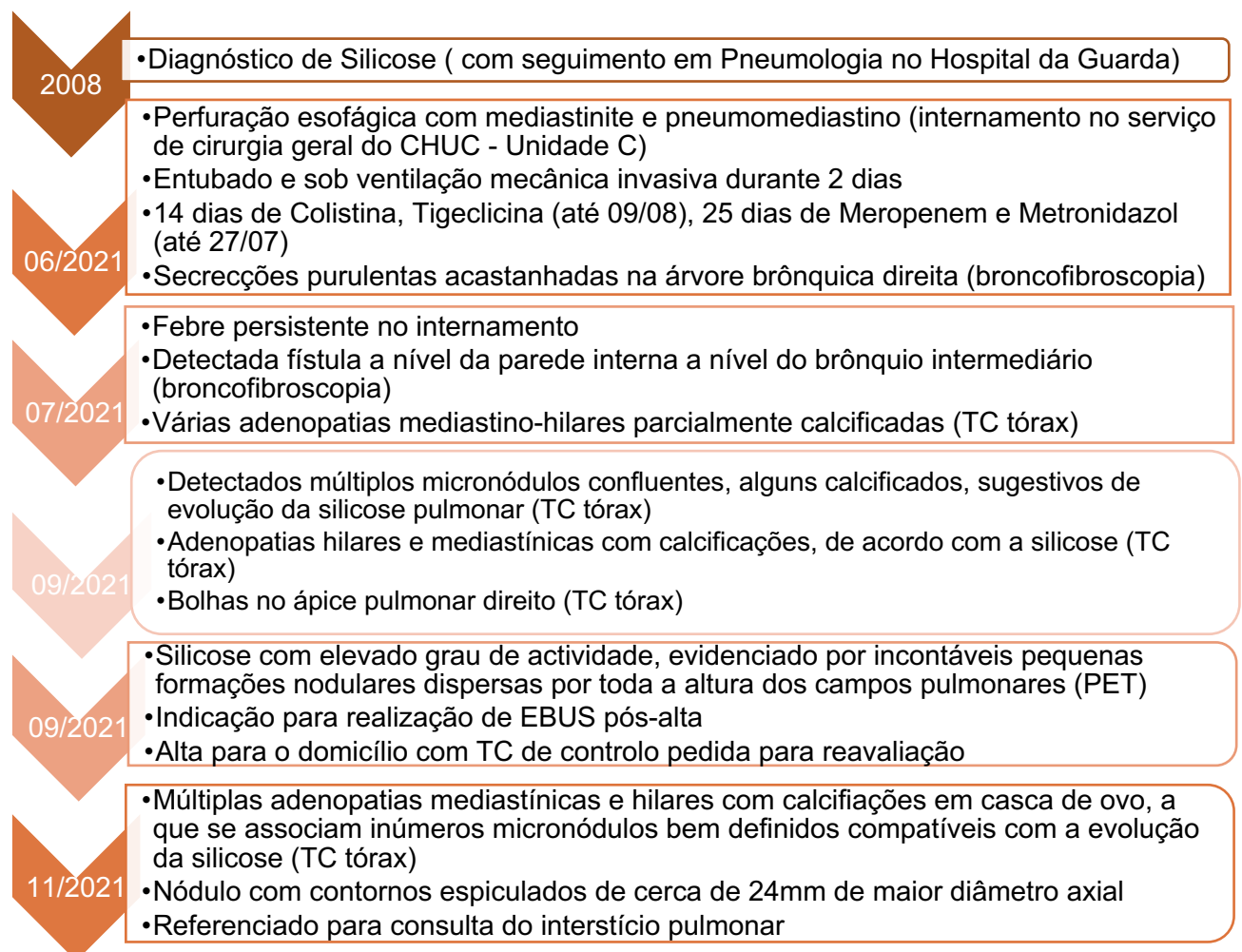


Fig.1 - Cronograma

Realizou EBUS (Setembro de 2021) após alta para o domicílio, onde foram colhidas amostras para estudo microbiológico. As amostras confirmaram a presença de micobactérias quer nas culturas em meio de Lowenstein-Jensen, quer nas culturas em meio líquido (resultados emitidos em Dezembro de 2021), sendo necessária a identificação das micobactérias e o TSA. As amostras do EBUS também foram sujeitas a um exame de biologia molecular por técnica de PCR para detecção do *Mycobacterium tuberculosis*, o qual foi negativo.

Fez-se presente na consulta do interstício pulmonar em Novembro de 2021, onde foi programado internamento para Janeiro de 2022, com o consentimento do doente, para estudo adicional devido às lesões encontradas nos exames de imagem realizados no decurso do tratamento da sua perfuração esofágica. Durante o internamento teve queixas de dispneia que mencionou ser crónica devido a sua silicose. No âmbito do estudo das suas lesões, realizou broncofibroscopia com colheita de lavado bronco-alveolar para estudo. Na identificação de micobactérias das amostras do EBUS e do lavado bronco-alveolar, foi isolado o *Mycobacterium xenopi* (Fig.2)

CHUC
CENTRO HOSPITALAR
E UNIVERSITÁRIO
DE COIMBRA

Sexo : M
Idade : 52 A

Medico :
Serviço: COIMBRA - I.P.O.

Sala :
Cama :

Data Entrada : 16-12-2021 15:06:19
Ult. Validação: 01-01-2022 22:21
Quem Imprimiu:

Resultados / Unidades	Valores Referência	Resultados Anteriores
-----------------------	--------------------	-----------------------

Micobactérias

Validado Por:

Identificação de Micobactérias
Isolado : *Mycobacterium xenopi*

Fig.2 – Identificação de micobactéria

O doente foi encaminhado para o Centro de Diagnóstico Pulmonar de Coimbra com o diagnóstico de infecção pulmonar por *Mycobacterium xenopi*, com presumível implicação no evento agudo. Iniciou o seguimento no CDP aos 7 de Fevereiro de 2022 onde apresentava bom estado geral ao exame físico. Realizou uma radiografia torácica onde foi visualizado um padrão multinodular apico-caudal bilateral e uma opacidade mais densa no vértice direito. Foi proposto um esquema terapêutico com Isoniazida (300 mg por dia) e Rifampicina (600 mg por dia), Etambutol (1200mg por dia) e Claritromicina (500mg por dia), mais Piridoxina (40mg por dia), durante o período de 13 meses por via oral.

Em Março de 2022 repetiu a radiografia torácica onde os achados foram semelhantes a anterior e o estudo analítico (hemograma, funções hepática e renal) não tinha alterações. Foi também colhida expectoração para micobacteriologia. O doente referiu cumprir com a medicação e negou problemas quanto a tolerância dos fármacos. Foi mantido o esquema terapêutico e as culturas microbiológicas da expectoração foram negativas para micobactérias. Em Junho de 2022 foi feita uma radiografia torácica, onde foi visível uma melhoria comparativamente ao exame feito em Fevereiro, sugestivo de eficácia terapêutica. Em Março de 2023 o doente completou 12 meses de tratamento após a primeira cultura negativa, com boa resposta clínica e imagiológica (Fig.3), mantendo seguimento em consulta de Pneumologia para vigilância e realização de EFV e TCAR.

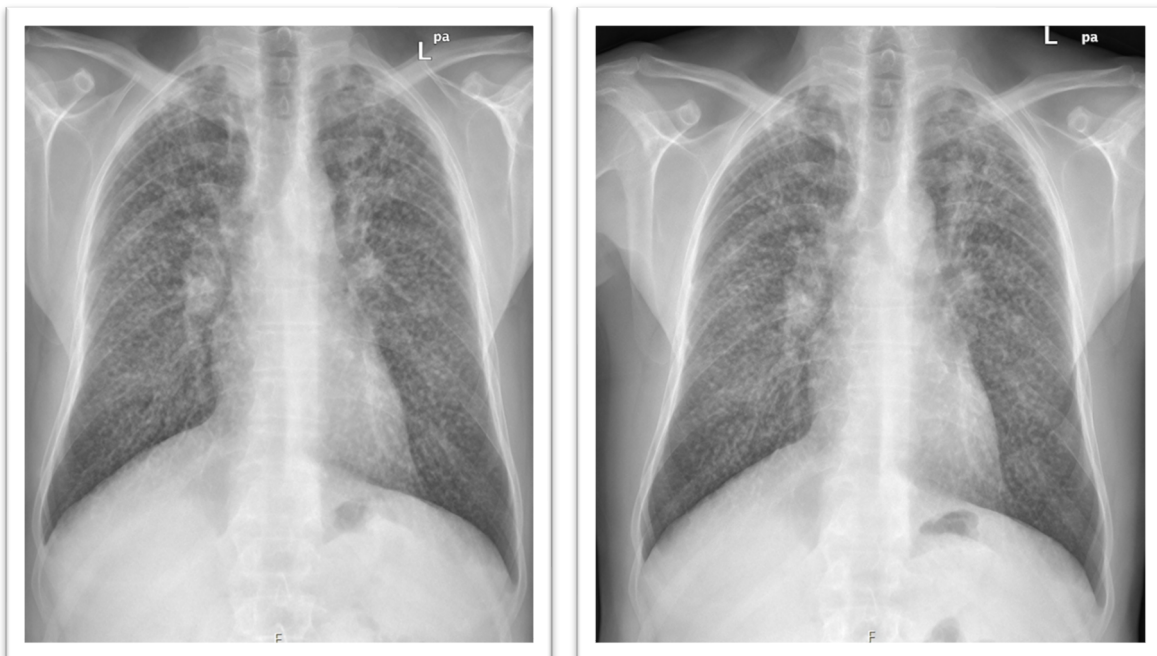


Fig.3 – Radiografia de Fevereiro de 2022 (esquerda) e Radiografia de Março de 2023 (direita)

Discussão

No caso relatado, foi diagnosticada uma micobacteriose atípica com um contexto de silicose subjacente. Esta micobacteriose teve como agente etiológico o *Mycobacterium xenopi*, micobactéria considerada atípica por não pertencer ao complexo *Mycobacterium tuberculosis* ou *Mycobacterium leprae*.⁵ No caso descrito, o doente fora diagnosticado com silicose pulmonar após anos de exposição laboral ao pó de granito, sem o uso de material de protecção adequado, facilitando assim a inalação de cristais de sílica que progressivamente desencadeiam processos inflamatórios e fibrose a nível pulmonar, que são irreversíveis e podem ser fatais.⁶ No caso, o doente teve uma perfuração esofágica com mediastinite e pneumomediastino que se pressupôs ter sido determinada pela aspiração ou deglutição de partículas de pedra lascada, atendendo ao trabalho desprotegido que fazia em momentos de acabamento de peças de granito. Referiu que se soltavam lascas que lhe feriam a cara, os olhos e a boca. No decorrer do caso, houve sinais semiológicos, nomeadamente, a febre persistente e as secreções purulentas, que eram sugestivos de uma sobreinfecção bacteriana à perfuração do esófago que fizeram com que fosse presumível uma implicação do *Mycobacterium xenopi* no evento agudo. Sendo um agente oportunista e de crescimento lento, é possível que o processo de disseminação da infecção já estivesse a decorrer antes da perfuração esofágica. O padrão de doença micronodular identificado nos exames imagiológicos, embora não patognomónico das micobacterioses atípicas, é um dos descritos nestas infecções³. Padrões de doença fibrocavitária e bronqueictásica também estão descritos como sinais imagiológicos de infecção por micobactérias atípicas, os quais devem ser levados em conta quando há semiologia e microbiologia compatíveis com infecção por micobactérias atípicas.³ Segundo as orientações para o diagnóstico de micobacterioses atípicas, o doente tinha critérios semiológicos, imagiológicos e microbiológicos sugestivos desta infecção^{3,7,9}. No entanto, poderia ter sido considerado como diagnóstico diferencial a silicotuberculose porque a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é mais frequente nos doentes com silicose e pode manifestar-se de forma similar.⁶ Esta hipótese foi descartada por não ter sido detectada a presença do *Mycobacterium tuberculosis* pela técnica de PCR, cuja realização está indicada quando há hipótese de se tratar de uma micobactéria atípica num doente com alterações pulmonares estruturais ou infectado pelo VIH.⁷ O esquema terapêutico proposto foi de acordo com as orientações mais recentes para o tratamento de micobacterioses atípicas onde o agente etiológico é o *Mycobacterium xenopi*.^{3,8} A adesão terapêutica foi positiva, dado o nível de compreensão do doente e a tolerância foi também avaliada pela realização de hemograma com doseamento de plaquetas, transaminases e creatinina, foi feito mensalmente durante o período de tratamento.

Apesar do sucesso terapêutico, convém salientar que a presença de febre persistente juntamente com os achados imagiológicos deveria ter sido abordada atempadamente de forma a identificar de forma célere o foco da provável infecção, visto se tratar de um doente com patologia intersticial pulmonar associada. O relato do caso também torna pertinente a necessidade de vigiar melhor os doentes com silicose que mantenham ou não risco de exposição laboral, de modo a que as lesões sugestivas de evolução da doença sejam detectadas de forma atempada, para um correcto encaminhamento posterior. Esta vigilância pode ser melhorada através do reforço da medicina do trabalho nos locais com risco de exposição a cristais de sílica, e educação para a saúde com enfoque no esclarecimento sobre pneumoconioses. Mas, mais importante é o uso de materiais de protecção adequados, com o intuito de reduzir a inalação e deglutição de partículas.

Conclusão

Nos doentes com silicose, é necessário que se reforce a vigilância no controlo da doença, de modo a que os sinais de evolução sejam detectados precocemente e se mantenha um grau de suspeição considerável para a ocorrência de infecções por micobactérias (*M. tuberculosis* e MNT). Através do relato deste caso, é possível depreender a necessidade de conhecer como se manifestam as micobacterioses atípicas, para que sejam diagnosticadas correctamente e possa ser instituída a terapêutica adequada no tempo certo. Recomenda-se que estes casos sejam sempre abordados com o auxílio dos centros especializados no tratamento destas infecções, que aos primeiros sinais imagiológicos de doença agravada com sintomatologia sugestiva de infecção por micobactéria não tuberculosa os doentes sejam prontamente referenciados para estudo específico de identificação do agente etiológico, com vista a determinar o plano terapêutico mais eficaz para que se alcance um desfecho favorável.

Referências Bibliográficas

1. Hoy RF, Chambers DC. Silica-related diseases in the modern world. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2805-2817. doi: 10.1111/all.14202. Epub 2020 Feb 15. PMID: 31989662.
2. Honda JR, Knight V, Chan ED. Pathogenesis and risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Clin Chest Med*. 2015 Mar;36(1):1-11. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.001. Epub 2014 Nov 6. Erratum in: *Clin Chest Med*. 2015 Jun;36(2):xvii. PMID: 25676515.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Feb 15;175(4):367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):744-5. Dosage error in article text. PMID: 17277290.
4. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1604-13. doi: 10.1183/09031936.00149212. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23598956.
5. Bonaiti G, Pesci A, Marruchella A, et al. Nontuberculous Mycobacteria in Noncystic Fibrosis Bronchiectasis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:197950. doi: 10.1155/2015/197950. Epub 2015 May 27. PMID: 26106603; PMCID: PMC4461751.
6. Li T, Yang X, Xu H, et al. Early Identification, Accurate Diagnosis, and Treatment of Silicosis. *Can Respir J*. 2022 Apr 25;2022:3769134. doi: 10.1155/2022/3769134. PMID: 35509892; PMCID: PMC9061058.

7. Programa Nacional de Tuberculose. (2020). *MANUAL DE TUBERCULOSE E MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSAS* (2nd ed.) [Ebook]. Direção-Geral de Saúde.
8. Philley JV, Griffith DE. Treatment of slowly growing mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2015 Mar;36(1):79-90. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.005. Epub 2014 Nov 6. PMID: 25676521.
9. Izhakian Shimon, Gorelik O, Kramer M. Nontuberculous mycobacteria infections in patients with silicosis. *Occupational and environmental health* [Internet]. European Respiratory Society; 2020 Sep 7; Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.3152>

Anexo 1

CONSENTIMENTO INFORMADO

CASO CLÍNICO

Título: Infecção Pulmonar por Micobacteriose Atípica em Contexto de Silicose- Caso Clínico

Titular dos Dados de Saúde: [REDACTED]

Autor: Muhammad Yousry Ussene Issá

Contacto: +351 913328265

Email: muhammad.yousry@gmail.com / m.isse@icloud.com

A apresentação deste caso clínico surge no âmbito da realização do Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Serão tidas como fontes de informação o processo clínico do titular dos dados de saúde e a anamnese com contribuição do mesmo.

O relato deste caso clínico tem por objectivo a apresentação e discussão de um doente com doença pulmonar profissional complicada por infeção a uma micobactéria atípica. Esta discussão traz vantagens científicas pois permite discutir a melhor forma de abordar esta possibilidade e como elaborar o melhor plano de tratamento. Permite ainda discutir como vigiar e diagnosticar os doentes com silicose. É esperado que a apresentação deste caso seja benéfica para a comunidade científica, existindo a possibilidade de vir a ser publicado na revista da Sociedade Portuguesa de Pneumologia.

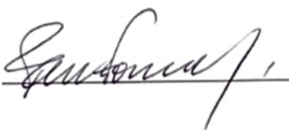
O trabalho será realizado por Muhammad Yousry Ussene Issá, sob orientação do Professor Doutor Tiago Alfaro e co-orientação do Dr. Paulo Cravo Roxo. O autor poderá ser contactado através dos meios de contacto acima fornecidos, sempre que haja necessidade.

Termos e Condições:

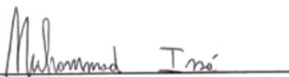
1. Os dados recolhidos e fornecidos serão usados somente para o presente relato de caso clínico.
2. A identidade do paciente será salvaguardada através de medidas para a anonimização dos dados utilizados, tais como, ocultação de dados pessoais que possam identificá-lo, bem como dados que facilitem o seu reconhecimento.
3. Poderão ser incluídos neste trabalho os resultados de exames complementares de diagnóstico que facilitem a identificação por parte de profissionais de saúde que contactaram com o doente.
4. O paciente tem a possibilidade de revogar o seu consentimento em qualquer altura previamente à publicação, porém, após o artigo ser publicado não será possível fazê-lo e o consentimento adquire um carácter irreversível
5. O paciente tem a liberdade de aceitar ou recusar este pedido, sem qualquer penalidade ou perda de benefícios. A recusa do mesmo não comprometerá a relação com o autor que propõe a realização do relatando caso clínico.

Tendo tomado conhecimento de todos os termos e condições e esclarecido todas as dúvidas, eu [REDACTED] dou o meu consentimento para a realização do relato do caso clínico.

O doente:



O autor:



Coimbra, 16 de Fevereiro de 2023

2

Anexo 2

Aprovação para Realização de Trabalho - Caso Clínico

Eu, PAULO MANUEL TERRÍVEL CRAVO ROYO, Director do Centro de Diagnóstico Pulmonar de Coimbra, venho por este meio autorizar a realização do Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, com o título "*Infeção Pulmonar por Micobacteriose Atípica em Contexto de Silicose- Caso Clínico*" no CDP. O trabalho será realizado pelo aluno Muhammad Yousry Ussene Issá.



(O Director)

Coimbra, 2 de Fevereiro de 2023

Anexo 2- Aprovação do Centro de Diagnóstico Pulmonar