

Mycobacterium tuberculosis E MICOBACTÉRIAS NÃO TUBERCULOSE EM PACIENTE COM SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA E CÂNCER: RELATO DE CASO

Letícia Kellen de Andrade¹
Naiara Cristina Ule Belotti¹
Maria Rita de Cássia Oliveira Cury²
Andréia Rodrigues de Souza³
Heloisa da Silveira Paro Pedro^{1*}
Erica Chimara³

ANDRADE, L. K. de; BELOTTI, N. C. U.; CURY, M. R. de C. O.; SOUZA, A. R. de; PEDRO, H. da S. P.; CHIMARA, E. *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias não tuberculose em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida e câncer: relato de caso. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 22, n. 1, p. 49-53, jan./abr. 2018.

RESUMO: O presente estudo relata o caso de um paciente de difícil tratamento com infecção mista por tuberculose (TB) e micobactérias não tuberculosas (MNT). O paciente é portador de HIV, câncer e outras doenças associadas. A TB foi elucidada em internação devido a quadro de hemoptise. No período da TB/MNT, a carga viral manteve-se indetectável e o Linfócito T CD4⁺ variou de 117 a 622 cél/mm³. Os principais sintomas foram febre, tosse, emagrecimento e sudorese. O exame de Raio-X mostrou suspeita de TB bilateral cavitária, a baciloscopia foi negativa e várias culturas apresentaram resultado positivo. As identificações dos isolados foram: Complexo *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium intracellulare/chimaera* e *M. fortuitum*, isolados de amostras pulmonares. Iniciado tratamento para TB em outubro de 2015, atualmente tratando de MNT e mantendo cultura positiva com identificação de *M. intracellulare*. Os Testes de suscetibilidade aos fármacos para *M. intracellulare* mostraram resistência a Isoniazida, Rifampicina, Ciprofloxacina, Etambutol e Rifabutin. A terapia para a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) aumentou a sobrevida do paciente, trazendo novos desafios para o diagnóstico, controle de tratamento e cuidados da atenção básica para os pacientes com TB/micobacterioses/HIV. Este caso exemplifica que a decisão por um tratamento empírico pode ser uma escolha acertada em casos com clínica e imagem compatíveis e baciloscopia ou TRM negativos. **PALAVRAS-CHAVE:** Coinfecção. Infecções por Micobactéria não tuberculosa. Neoplasia. Tuberculose.

Mycobacterium tuberculosis AND NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN A PATIENT WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME AND CANCER: CASE REPORT

ABSTRACT: The present study is a case report of a difficult-to-treat patient with mixed tuberculosis (TB) and non-tuberculous mycobacteria (NTM) infection. The patient has HIV, cancer and other associated diseases. TB was elucidated upon hospitalization due to hemoptysis. In the TB/NTM period, the viral load remained undetectable and CD4 ranged from 622 to 117 cells/mm³. The main symptoms were fever, cough, weight loss and sweating. The X-ray examination showed suspicion of bilateral cavitary TB; the bacilloscopy was negative and several cultures presented positive results. The following isolates were identified: *Mycobacterium tuberculosis* complex, *Mycobacterium intracellulare/chimaera* and *M. fortuitum*, isolated from lung samples. The TB treatment was initiated in October 2015, currently treating NTM and maintaining positive culture with identification of *M. intracellulare*. Antimicrobial sensitivity tests for *M. intracellulare* showed resistance to Isoniazid, Rifampicin, Ciprofloxacin, Ethambutol and Rifabutin. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) therapy has increased patient survival, bringing new challenges for diagnosis, treatment control, and basic care for TB/mycobacterial/HIV patients. This case exemplifies that the decision of an empirical treatment may be the correct choice in cases with compatible clinical and imaging tests and negative smear microscopy or molecular tests.

KEYWORDS: Coinfection. Neoplasia. Nontuberculous mycobacteria infection. Tuberculosis.

Introdução

A tuberculose (TB) ainda hoje é uma das principais doenças infectocontagiosas em países em desenvolvimento. Sua infectividade está relacionada com o estado imunológico do indivíduo sendo que pessoas infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) estão mais propensas à doença (GASPAR et al., 2016; PUJANI et al., 2016).

Globalmente, a ocorrência de doenças pulmonares por micobactérias não tuberculosas (MNT) aumentou (FALKINHAM, 2011; KOBASHI et al., 2013; BENSI; PANUNTO; RAMOS, 2013; BJERRUM et al., 2016; SHAH et al., 2016) sendo a AIDS um dos fatores que mais contribuiu para este aumento (SCAPPATICCIO et al., 2011).

A lesão causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MT) pode favorecer a infecção por MNT. A TB pode surgir ainda no início da infecção por HIV, enquanto a imunidade está funcional, porém, para que haja uma infecção mista de MT/MNT, é necessário que o sistema imunológico esteja prejudicado (NUNES et al., 2008).

A terapia para o HIV aumentou a sobrevida dos pacientes com AIDS, fato que implica em novos desafios em saúde pública para agilizar o diagnóstico, controle de tratamento e cuidados para os pacientes com TB/MNT/HIV.

Este relato busca descrever um caso de paciente com quadro de saúde complexo e de difícil tratamento, com infecção mista de TB/MNT, que apresenta resistência múltipla a cinco fármacos do tratamento para MNT, portador de

DOI: 10.25110/arqsaude.v22i1.2018.6321

¹Núcleo de Ciências Biomédicas- Laboratório de Micobactérias do Instituto Adolfo Lutz (IAL) de São José do Rio Preto - SP. Rua Alberto Sufredine Bertoni, 2325, Maceno. São José do Rio Preto - SP. CEP 15060-020. heloisa.pedro@ial.sp.gov.br

²Ambulatório de Tuberculose e Hanseníase (ATH) - Secretaria de Saúde de São José do Rio Preto -SP. Rua Independência 3571. CEP: 15014-400 - São José do Rio Preto - SP.

³Núcleo de Tuberculose e Micobacterioses - IAL Central São Paulo - SP. Av. Dr. Arnaldo, 355 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 01246-000.

HIV e com câncer (CA).

Descrição do Caso

Paciente do gênero masculino, 65 anos de idade, desempregado, escolaridade de 12 a 14 anos (pedagogia), pardo, ex-privado de liberdade, renda familiar de um salário mínimo, HIV positivo, com câncer, caso novo de TB, com elucidação diagnóstica em internação devido a quadro de hemoptise. Na ficha de notificação de TB consta quadro de doença mental (depressão).

Os primeiros sintomas ocorreram em janeiro/2015 e em março apresentou cultura positiva identificada como Complexo *Mycobacterium tuberculosis* (CMT). Iniciou tratamento supervisionado em outubro/2015, com esquema básico para TB.

Em relação a TB, há uma janela no tratamento no período do diagnóstico (março a outubro/2015), no qual o paciente não foi tratado para a doença. No prontuário consta relato de que o paciente saiu do hospital com baciloscopia negativa e não foi confirmada a suspeita de TB. Quando o resultado da cultura foi positivo e o laudo da identificação do isolado ficaram disponíveis, o paciente já estava sem os sintomas e a unidade básica de saúde solicitou novos exames. Como o resultado da baciloscopia foi novamente negativo, a unidade aguardou o laudo da cultura. Com o novo resultado de cultura positiva (outubro/2015) foi iniciado o tratamento supervisionado para TB e o paciente foi encaminhado para atendimento especializado.

Além do primeiro isolado identificado como CMT, a partir de outubro/2015, foram identificadas as espécies *Mycobacterium intracellulare*/*Mycobacterium chimaera*, classificadas como MNT de crescimento lento, pertencentes ao complexo *M. avium*. Devido a essas identificações, o paciente foi considerado pela unidade de tratamento como caso de TB associado à doença por MNT. No decorrer do tratamento da TB/MNT, a carga viral apresentou-se não detectável, porém, a quantidade de Linfócitos T CD4⁺ oscilou entre 117 e 622 cél/mm³.

Os principais sintomas durante o período foram febre, tosse, emagrecimento e sudorese. Outros sintomas descritos no prontuário foram hemoptise, astenia, diarreia e falta de apetite. O peso do paciente no período variou de 53 a 69,5 kg. Outras informações complementares encontradas nos prontuários foram disфонia, como sequela da cirurgia de câncer da tireóide, e perda de audição bilateral mista, de condução neuro-sensorial (28/04/17), devido ao uso dos medicamentos utilizados nos tratamentos, sem especificar quais medicamentos.

Na Tabela 1 estão apresentados outros resultados clínicos do paciente, presentes no prontuário/ficha notificação.

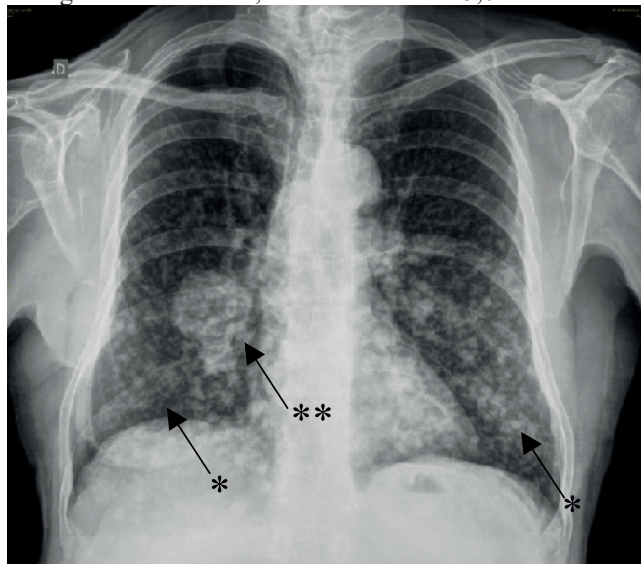
Tabela 1: Dados clínicos complementares do paciente com coinfeção HIV/TB e câncer

Doenças associadas (ano)	Internações período da TB/MNT	Exames clínicos complementares
HIV (1996)		RX - Suspeita TB bilateral cavitária
Câncer - Sítios CA	21 a 31/01/2015	
CA tireóide (2001)	27 a 28/04/2015	Baciloscopia - Negativa (2015-2017)
Metástase pulmonar (2011)	26 a 30/06/2015	
Metástase óssea (2014)	22/09 a 03/10/2016	Carga Viral - Indetectável (2015 - 2017)
HAS (2012)		Linfócito T CD4 ⁺ - 117 a 622 cél/mm ³ (2015-2017)

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; CA: Câncer; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; RX: raio X; CD4: cluster of differentiation.

A Figura 1 apresenta o exame de Raio-X realizado em setembro/2015.

Figura 1: O exame de Raio-X de tórax do paciente coinfectado com TB/HIV e câncer apresentou redução da transparência dos campos pulmonares inferiores, por lesão de aspecto micronodular*. Opacidade de limites definidos, localizada na região hilar à direita, medindo cerca de 5,0** cm.



Durante o período de tratamento da TB/MNT, além do isolamento do CMT, vários isolamentos da espécie *M. intracellulare* foram observados. Algumas culturas contaminaram e os Testes de suscetibilidade aos fármacos (TSA) para *M. intracellulare*/*chimaera* mostraram resistência à Isoniazida, Rifampicina, Ciprofloxacina, Etambutol e Rifabutina. Em fevereiro/2017 foi identificado *M. fortuitum*, uma MNT de crescimento rápido, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de exames do laboratório de referência das culturas/identificações/Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA) das micobactérias detectadas no paciente coinfestado HIV/TB e câncer

Data	Cultura	Identificação	TRM	TSA																
				INH	RIF	CIP	ETB	AK	CLA	SM	MX	RFB								
23/03/2015	Cepa hospital	Complexo <i>M. tuberculosis</i>	NT																	
13/10/2015	Contaminada		NT																	
15/10/2015	Cepa hospital	<i>M. intracellulare</i> <i>M. chimaera</i>	NT																	
22/10/2015	NT		ND																	
28/10/2015	Negativa		NT																	
04/12/2015	Negativa		NT																	
28/12/2015	Positiva (1ª amostra)	Cultura mista	NT																	
	Positiva (2ª amostra)	M. crescimento lento acromógeno	NT																	
08/01/2016	Negativa		NT																	
29/02/2016	Contaminada		NT																	
04/04/2016	Contaminada		NT																	
28/06/2016	Negativa		NT																	
11/07/2016	Positiva	<i>M. intracellulare</i>	NT	R	R	R	S	S	S	I	I	R								
22/07/2016	Negativa		NT																	
25/11/2016	Positiva	<i>M.intracellulare</i> <i>M.chimaera</i>	NT	R	S	S	R	S	S	I	S	R								
19/12/2016	Negativa		NT																	
27/12/2016	Contaminada		NT																	
06/03/2017	Positiva	<i>M. fortuitum</i>	NT																	
22/05/2017	Negativa		NT																	
05/06/2017	Positiva	<i>M.intracellulare</i>	NT																	

TRM: Teste Rápido Molecular; ND: não detectável; INH: Isoniazida; RIF: Rifampicina; CIP: Ciprofloxacino; ETB: Etambutol; AK: Amicacina; CLA: Claritromicina; SM: Estreptomina; MX: Moxifloxacina; RFB: Rifabutina; R: Resistente; S: Sensível; I: Intermediário; NT: Não testado.

O paciente, que já estava utilizando esquema básico de tratamento para TB desde outubro/2015, em janeiro/2016 teve a Rifampicina substituída pela Rifabutina, devido à terapia antirretroviral (Ritonavir, Raltegravir, Enfuvirtida e Dermavir).

Em junho/2017, o paciente continuou em tratamento, usando os antimicrobianos Etambutol (homólogo), Claritromicina, Azitromicina e Rifabutina com previsão de alta para julho/17. No entanto, a cultura de junho/17 continuou positiva para *M. intracellulare* e os medicamentos utilizados a partir de agosto/17 foram Claritromicina, Rifabutina e Amicacina. O paciente faz uso ainda de outros medicamentos de uso contínuo, tais como Pura T4, Losartana 50mg, medicamentos antirretrovirais, sorafenib 400mg, dentre outros.

Discussão

A TB causa no paciente HIV positivo a diminuição dos linfócitos T CD4⁺ e favorece o aumento da viremia, provavelmente devido à acelerada depleção do sistema imune, deixando o paciente susceptível às formas mais severas da doença (ANDRADE et al., 2016). No período desse estudo, a carga viral do paciente manteve-se indetectável, mas

houve oscilação da quantidade de Linfócitos T CD4⁺, a qual pode ter ocorrido devido à terapia para câncer (PUJANI et al., 2016).

A presença do HIV e do câncer dificulta o tratamento das infecções oportunistas, haja vista que limitam o uso de alguns tipos de medicamentos e crescem a tomada de outros. Ademais, a infecção por TB pode ser uma porta aberta para as infecções por MNT. De fato, a infecção mista de MT/MNT tem sido tema de alguns estudos. No Brasil, Lima et al. (2013) relataram a presença de mais de uma espécie de MNT no mesmo paciente e também encontrou três casos de coinfecção MT/MNT, sem especificar o *status* do HIV dos pacientes. Outro estudo realizado na Tanzânia (HOZA et al., 2016) mostrou a presença simultânea de MT e MNT em um paciente com HIV e em três pacientes não infectados por HIV. García-Canãs et al. (2016) relataram infecção mista com *M. africanum*/*M. avium* em paciente HIV e sarcoma de Kaposi. A ocorrência desse tipo de caso sugere que a equipe de saúde deve estar atenta, principalmente em casos de pacientes com sintomas clínicos compatíveis e baciloscopia negativa.

A espécie de MNT identificada em vários isolamentos desse paciente (*M. intracellulare/chimaera*) pertence ao

complexo *M. avium*, uma micobactéria de crescimento lento comumente isolada em pacientes HIV positivos, que pode causar doença em indivíduos com ou sem doença pulmonar prévia (PRINCE et al., 1989). Outra espécie identificada em uma amostra do paciente em questão foi *M. fortuitum*, uma micobactéria de crescimento rápido (MCR), frequentemente associada à pacientes com HIV (BJERRUM et al., 2016) ou a casos de infecções pós-cirúrgicas e utilização de cateteres (BROWN-ELLIOTT; NASH; WALLACE Jr, 2012; SANTOS et al., 2016). Devido ao fato do paciente ter sido internado no período por vários problemas de saúde, o mesmo pode ter adquirido essa MCR em decorrência destes procedimentos hospitalares ou ser uma micobactéria colonizante.

A taxa de contaminação encontrada para as culturas desse paciente (21%) está acima do percentual comumente encontrado no mesmo laboratório, de 1,2% para meio sólido e 0,2% no meio líquido, respectivamente (PEDRO et al., 2008) e está também acima da margem aceitável para cultura líquida (6%) ou sólida (3 a 5%) descrita pelo Brasil (2008). No entanto, está abaixo do estudo de Aily et al. (2003) que encontrou 24% em meio sólido e 27,3% em meio líquido. Essa elevada taxa de contaminação pode ter ocorrido devido à demora do material clínico chegar ao laboratório para realização da cultura, favorecendo o aumento de microorganismos contaminantes na amostra. Entretanto, as várias coletas de amostras clínicas em dias diferentes do mesmo sítio, permitiram o isolamento e identificação do CMT e diversos isolamentos de MNT, com estabelecimento do diagnóstico dentro dos critérios da *American Thoracic Society* (Sociedade Torácica Americana) (GRIFFITH et al., 2007).

O paciente deste relato, com quadro associado de TB/MNT, é considerado de difícil tratamento pela unidade de saúde, principalmente devido às doenças associadas que o mesmo apresenta, e a resistência dos isolados de MNT à Isoniazida, Rifampicina, Ciprofloxacina, Etambutol e Rifabutina. A literatura refere que o tratamento da micobacteriose é de fato complexo, uma vez que as MNT são naturalmente resistentes ou têm pouca sensibilidade aos fármacos para TB (GRIFFITH et al., 2007). A coinfeção TB/HIV também é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de resistência (ANDRADE et al., 2016).

Devido ao fato dos resultados da cultura e da identificação da espécie serem mais demorados, a decisão por um tratamento empírico pode ser uma escolha acertada em casos com clínica e imagem compatíveis e baciloscopia ou TRM negativos.

Apesar de todas as dificuldades dos tratamentos aos quais têm sido submetido, o paciente resiste com quadros de instabilidade em seu estado de saúde geral, instigando a equipe médica no cuidado ao paciente com HIV/AIDS coinfectado com micobacteriose.

Referências

AILY, D. C. G. et al. Isolamento de micobactérias em espécimes clínicos utilizando o sistema automatizado MB/BacT™. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v. 62, n. 3, p. 233-237, 2003.

ANDRADE, F. E. M. et al. Coinfección por virus de inmunodeficiencia humana y micobacterias en un hospital

universitario de alta complejidad em Colombia. **Infectio**, v. 20, n. 3, p. 158-164, 2016.

BENSI, E. P. A.; PANUNTO, P. C.; RAMOS, M. C. Incidence of tuberculous and nontuberculous mycobacteria, differentiated by multiplex PCR, in clinical specimens of a large general hospital. **Clinics**, v. 68, p. 179-183, 2013.

BJERRUM, S. et al. Tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria among HIV infected individuals in Ghana. **Trop Med Int Health**, v. 21, n. 9, p. 1181-1190, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias**. Brasília: Ministério da Saúde. 2008. 434 p.

BROWN-ELLIOTT, B. A.; NASH, K. A.; WALLACE JUNIOR, R. J. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. **Clin Microbiol Rev**. v. 25, n. 3, p. 545-582, 2012.

FALKINHAM, J. O. III. Nontuberculous mycobacteria from household plumbing of patients with nontuberculous mycobacteria disease. **Emerg Infect Dis**. v. 17, p. 419-424, 2011.

GARCÍA-CAÑAS, A. et al. Coinfección por *Mycobacterium africanum* y *Mycobacterium avium* en una paciente con SIDA. **Rev Esp Quimioter**. v. 29, n. 6, p. 338-339, 2016.

GASPAR, R. S. et al. Análise temporal dos casos notificados de tuberculose e de coinfeção tuberculose-HIV na população brasileira no período entre 2002 e 2012. **J Bras Pneumol**. v. 42, n. 6, p. 416-422, 2016.

GRIFFITH, D. E. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 175, p. 367-416, 2007.

HOZA, A. S. et al. Increased isolation of nontuberculous mycobacteria among TB suspects in Northeastern, Tanzania: public health And diagnostic implications for control programmes. **BMC Res Notes**, v. 9, n. 109, p. 1-9, 2016.

KOBASHI, Y. et al. Clinical analysis of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease diagnosed as coincidental pulmonary infection due to *Mycobacterium* Species. **Open J Respir Dis**. v. 3, p. 107-112, 2013.

LIMA, C. A. et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondônia, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. v. 108, n. 4, p. 457-462, 2013.

NUNES, E. A. et al. Doença pulmonar por *Mycobacterium*

tuberculosis e micobactérias não-tuberculosas entre pacientes recém-diagnosticados como HIV positivos em Moçambique, África. **J. Bras. pneumol.** v. 34, n. 10, p. 822-828, 2008.

PEDRO, H. S. P. et al. Isolamento de micobactérias não-tuberculosas em São José do Rio Preto entre 1996 e 2005. **J Bras Pneumol.** v. 34, n. 11, p. 950-955, 2008.

PRINCE, D. S. et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. **N Eng J Med.** v. 321, p. 863-868, 1989.

PUJANI, M. et al. Coexistence of tuberculosis and malignancy: a mere coincidence or a causal association. **Tropical Doctor,** v. 47, n. 2, p. 101-104, 2016.

SANTOS, D. R. S. et al. Perfil de resistência de cepas de *Mycobacterium fortuitum* isoladas de espécimes clínicos. **J Bras Pneumol.** v. 42, n. 4, p. 299-301, 2016.

SCAPPATICCIO, A. B. et al. Frecuencia de micobacterias ambientales en Chile en el año 2008. **Rev Chil Enf Respir.** v. 27, p. 214-222, 2011.

SHAH, N. M. et al. Pulmonary *Mycobacterium avium*-intracellulare is the main driver of the rise in non-tuberculous mycobacteria incidence in England, Wales and Northern Ireland, 2007–2012. **BMC Infect Dis.** v. 6, n. 16, p. 195, 2016.

Recebido em: 01/06/2017

Aceito em: 09/11/2017