

Mycobacterium mucogenicum: infecção ou colonização relacionada à poliangiíte granulomatosa?

Mycobacterium mucogenicum related to granulomatosis with polyangiitis: infection or colonization?



Mariana Lanna Magalhães^{1*}

José Angelo Lauletta Lindoso^{1,2}

¹ Instituto de Infectologia Emilio Ribas - São Paulo - SP - Brasil

² Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Instituto de Medicina Tropical - São Paulo - SP - Brasil



Submetido: 28 Novembro 2023

Aceito: 19 Dezembro 2023

Publicado: 27 Fevereiro 2024

*Autor para correspondência:

Mariana Lanna Magalhães

E-mail: marianalanna@outlook.com

RESUMO

O avanço dos métodos diagnósticos, principalmente da biologia molecular, tornou a identificação dos microrganismos mais fácil e sensível. No entanto, esse avanço também exige uma melhor avaliação sobre o significado clínico do microrganismo isolado, uma vez que, em muitas situações, esse agente pode ser apenas um contaminante ou uma colonização. As micobactérias não tuberculosas (MNT) são bons exemplos desta dualidade e podem tanto causar uma gama de infecções clínicas quanto apenas colonizar determinados sítios do organismo. Neste relato, descrevemos o caso de um paciente previamente hígido com lesões ulceradas de pele e mucosas de evolução crônica e progressiva. Após diversos exames e avaliações, chegou-se ao diagnóstico de granulomatose com poliangiíte. Todavia a biópsia da lesão nasolabial também identificou, por meio de biologia molecular, a presença de *Mycobacterium mucogenicum*. Essa identificação suscitou muitas dúvidas nas equipes médicas sobre o real papel desta MNT na patogênese ou no agravamento das lesões, com implicações decisórias sobre o seu tratamento (ou não) específico, uma vez que o paciente seria submetido a terapia imunossupressora.

Descritores: Micobactérias não tuberculosas; Granulomatose com poliangiíte; Vasculite; Biologia molecular; Relato de caso.

ABSTRACT

Advances in diagnostic methods, especially molecular biology, have made the identification of microorganisms easier and more sensitive. However, this progress also requires a better assessment of the clinical significance of the isolated microorganism, since in many situations this agent may only be contaminant or tissue colonization. Non-tuberculous mycobacteria are good examples of this duality and can cause both a range of clinical infections or only colonize certain sites in the body. In this report, we describe the case of a previously healthy patient with ulcerated lesions of the skin and mucous membranes with a chronic and progressive evolution. After various tests and evaluations, granulomatosis with polyangiitis was diagnosed. However, the biopsy of the nasolabial lesion also identified the presence of *Mycobacterium mucogenicum* using molecular biology. This identification raised many doubts in the medical teams about the real role of this Non-tuberculous mycobacteria in the pathogenesis or aggravation of the lesions, with decision-making implications about its specific treatment (or not), since the patient would be undergoing immunosuppressive therapy.

Headings: Non-tuberculous mycobacteria; Granulomatosis with polyangiitis; Vasculitis; Molecular Biology; Case Report.

INTRODUÇÃO

O grupo *Mycobacterium mucogenicum* compreende a *M. mucogenicum*, a *M. aubagnense* e a *M. phocaicum*, todas consideradas micobactérias de crescimento rápido. Este grupo de microrganismos foi

DOI: 10.5935/2764-734X.e20231233

inicialmente denominado *Mycobacterium chelonae-like* em 1982, quando foi relatado como agente etiológico de um surto de peritonite envolvendo duas unidades de diálise peritoneal¹.

A infecção por *M. mucogenicum* é rara. Quando identificada, na maioria das vezes é considerada como colonizadora ou um achado sem relevância clínica². Indivíduos submetidos à hemodiálise, no entanto, assim como aqueles que passaram por procedimentos cirúrgicos e internações hospitalares recentes, parecem ter um maior risco de serem colonizados (ou infectados) por essa micobactéria, já que esse microrganismo está presente nos sistemas de água hospitalares^{3,4}. Isto se deve ao fato de que a *M. mucogenicum* possui importante capacidade de formação de biofilme, o que lhe permite tolerar temperaturas extremas e diversos tipos de desinfecção⁵.

Quando a presença de *M. mucogenicum* representa infecção ativa, esta pode ser associada a um amplo espectro de manifestações clínicas. Existem relatos na literatura de quadros respiratórios e o acometimento da pele e de partes moles, sem muita relevância epidemiológica⁶. As infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateteres, por outro lado, são as que mais se destacam - principalmente os cateteres de longa permanência⁷ em pacientes imunossuprimidos (oncológicos e transplantados de medula óssea)⁸. Acredita-se que a contaminação possa acontecer durante o banho, quando os cateteres são expostos à água do chuveiro⁹.

Neste relato de caso foi identificada, por meio de biologia molecular, a presença da *Mycobacterium mucogenicum* em biópsia de lesão ulcerada na região nasolabial de um paciente portador de granulomatose com poliangiite (GPA), uma doença autoimune. Suscitou-se, portanto, a discussão sobre qual seria o papel da micobactéria neste contexto, bem como se deveríamos considerar o seu tratamento, uma vez que o paciente ainda seria submetido a terapia imunossupressora.

RELATO DE CASO

Homem de 30 anos, internado em hospital terciário para investigação de uma lesão crônica provocando importante deformidade do nariz, com perfuração de septo e desabamento do dorso nasal. Também havia alguns sintomas sistêmicos, como perda de peso (cerca de 10kg no último ano), astenia e fadiga. Previamente hígido, sem antecedentes patológicos e epidemiológicos relevantes, o paciente era natural da região da Chapada Diamantina, na Bahia, mas residia em São Paulo (SP) desde os 14 anos de idade. Na anamnese, relatou

episódios de epistaxe e sinusites frequentes há mais de 10 anos, tratadas sempre com antibióticos por via oral, mas sem resolução completa do quadro. Há cerca de dois anos, notou o surgimento de pequenas lesões ulceradas e crostosas na região nasolabial, as quais, no início do quadro, desapareciam espontaneamente. Mais recentemente (nos últimos seis meses), estas lesões cresceram e se aglutinaram numa única lesão maior, passando a acometer também a mucosa nasal (Figura 1A). Referia ainda que já havia passado por atendimento médico em diversos hospitais e clínicas, tendo realizado, inclusive, biópsias e procedimentos como nasofibroscopia - todos inconclusivos, ratificados por laudos e relatórios trazidos pelo próprio paciente.



Figura 1A. Lesão ulcerada em região nasolabial, pré-tratamento, ao ser admitido em hospital para iniciar investigação.



Figura 1B. Regressão da lesão após tratamento específico.

A principal hipótese diagnóstica no início da internação era leishmaniose mucocutânea, no entanto, a respectiva sorologia foi negativa, assim como a de paracoccidiodomicose (por *immunoblot*). Outros exames sorológicos também foram negativos: anti-hepatite C, anti-hepatite B, VDRL e anti-HIV. Dos demais exames laboratoriais, apresentava plaquetose (758 mil/mm³), anemia (hemoglobinemia de 8,4g/dL) e proteína C-reativa

(PCR) aumentada (35,1mg/L para o valor de referência de até 10mg/L). A tomografia de seios da face evidenciou focos de espessamento mucoso distribuídos por todas as cavidades paranasais bilateralmente, com conteúdo proteico no seio maxilar esquerdo. Não se caracterizavam parte do palato duro, o septo nasal, as conchas nasais médias e inferiores e os processos uncinados (Figura 2).



Figura 2. Tomografia de seios da face evidenciando espessamento mucoso distribuído por todas as cavidades paranasais bilateralmente, com conteúdo proteico no seio maxilar esquerdo. Não se caracterizavam parte do palato duro, o septo nasal, as conchas nasais médias e inferiores e os processos uncinados.

Foi realizada nova biópsia da lesão nasolabial, cuja análise histológica (coloração pelos métodos de hematoxilina e eosina, Zielh-Neelsen, Grocott e PAS) revelou “úlceras crônicas com componente agudo supurativo e infiltrado celular atípico em tegumento cutâneo”. As pesquisas histoquímicas foram negativas para BAAR e fungos. Todas as culturas para bactérias, fungos e micobactérias do sangue e do fragmento biopsiado resultaram negativas. A investigação de leishmaniasis foi novamente negativa, desta vez pela reação em cadeia de polimerase (PCR). O único agente detectado, também por biologia molecular (PCR), foi *Mycobacterium* spp., cujo sequenciamento apontou 100% de similaridade nucleotídica com *Mycobacterium mucogenicum*.

Diante da polêmica relacionada ao papel desta micobactéria como agente causador de tamanha destruição tecidual, optou-se pelo envolvimento da equipe de reumatologia na discussão multidisciplinar. Estes especialistas solicitaram diversos marcadores de autoimunidade, dos quais o c-ANCA foi reagente (com uma titulação de 1/60), assim como a anti-proteinase 3 (anti-PR3). Tais resultados permitiram o diagnóstico de granulomatose com poliangiite (GPA), cujo tratamento proposto foi pulsoterapia (metilprednisolona 1.000mg

diária, por três dias) associada a metotrexato 15mg/semana. Mesmo diante da imunossupressão a qual o paciente seria submetido, as equipes envolvidas optaram por não tratar a micobactéria: além dos marcadores c-ANCA e anti-PR3 serem altamente específicos para o diagnóstico da GPA, o quadro clínico do paciente (a epistaxe e sinusites de repetição precedendo o aparecimento da lesão nasolabial) já poderia ser explicado, por si só, pela doença de base, sem evidências de haver infecção associada. A *M. mucogenicum*, portanto, foi considerada como colonizante de uma ferida crônica que estava já há meses com a superfície ulcerada, sendo que os próprios procedimentos e manipulações prévias em ambiente hospitalar podem ter sido o fator de risco para facilitar a colonização local por este microrganismo.

Decorrido um ano após o diagnóstico e início do tratamento, o paciente encontra-se bem. Houve regressão total e cicatrização das lesões ulceradas, além de melhora do quadro sistêmico, com ganho de peso e diminuição da fadiga. Não houve nenhuma manifestação clínica sugestiva de micobacteriose invasiva ou ativa, tampouco piora ou surgimento de novas feridas após a introdução do tratamento imunossupressor (Figura 1B).

DISCUSSÃO

De acordo com o tempo de crescimento de suas colônias em meios de cultura, as micobactérias não tuberculosas (MNTs) dividem-se em dois grupos: as de crescimento rápido, quando produzem colônias maduras em placas de ágar em até sete dias; e as micobactérias de crescimento lento, quando demoram mais de sete dias para crescer. A *M. mucogenicum* identificada no caso relatado pertence ao primeiro grupo¹⁰.

O nicho ecológico da *M. mucogenicum* é pouco conhecido, mas esta espécie parece ser onipresente e coloniza, principalmente, sistemas de água, tanto comunitários quanto hospitalares^{5,9}. É por isso que grande parte das infecções causadas por esse patógeno possuem relação com internação hospitalar recente ou associação com alguma fonte de água contaminada.

As infecções causadas por MNTs têm sido cada vez mais relatadas nos últimos anos, possivelmente devido ao aumento de condições médicas e tratamentos que comprometem o sistema imune (como o uso de imunobiológicos, quimioterápicos e a realização de transplantes¹¹), mas também pelo aprimoramento e maior disponibilidade das técnicas necessárias para sua identificação. O padrão ouro atual para a identificação de micobactérias é o sequenciamento de DNA com os genes 16sRNA, rpoB e hsp65 sendo reconhecidos como alvos úteis, mas esses não são métodos facilmente acessíveis

em muitos laboratórios. A espectrometria de massa (MALDI-TOF) também pode identificar com precisão as espécies de micobactérias¹².

Apesar da maior possibilidade de ser apenas contaminação, a identificação de MNTs na corrente sanguínea ou em algum outro local que tenha relação com a sintomatologia do paciente deve ser considerada como uma situação que requer tratamento, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Por isso é importante lembrar que, se uma MNT for identificada e houver certa relevância clínica, o teste de sensibilidade aos antimicrobianos deve ser providenciado. No nosso caso, não houve crescimento da *M. mucogenicum* em cultura que nos permitisse obter mais esta informação.

Os isolados de MNTs costumam ser suscetíveis a aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, tetraciclínas, macrolídeos, carbapenêmicos, cefoxitina, sulfametoxazol-trimetoprim e linezolida. A antibioticoterapia ideal não está padronizada, sendo propostos muitos esquemas para o tratamento. De acordo com o consenso da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas, um aminoglicosídeo combinado com um macrolídeo e/ou uma quinolona é o tratamento empírico mais adequado. A duração ideal do tratamento é desconhecida, mas recomenda-se pelo menos quatro semanas de tratamento, podendo ser prorrogado em até 12 a 18 meses¹³.

No caso relatado, chegou-se à conclusão de que a MCR isolada não participava da patogênese da doença. Além dela não ter crescido em cultura, não encontramos na literatura nenhum relato onde a *M. mucogenicum* tivesse causado este tipo de lesão grave e deformante, sendo que a doença de base - a GPA - já era capaz, por si só, de justificar todo o quadro clínico apresentado pelo paciente¹⁴. Também não foi encontrada nenhuma recomendação de tratamento preemptivo para este patógeno ou qualquer outra MNT, a despeito da imunossupressão a qual o paciente seria submetido para tratar a GPA. Sendo assim, a decisão da equipe multidisciplinar foi por manter conduta expectante, mantendo-se a supervisão e acompanhamento necessários no sentido de identificar de imediato qualquer manifestação clínica e nociva eventualmente relacionada à micobactéria.

CONCLUSÃO

A presença de *M. mucogenicum* em tecidos humanos carrega dúvidas sobre sua patogenicidade e relevância clínica, o que dificulta a tomada de decisões quando este patógeno é identificado, ainda mais em pacientes imunossuprimidos. No caso relatado, esta micobactéria

de crescimento rápido foi considerada colonizadora e não relacionada ao desenvolvimento da lesão, já que o paciente possuía um diagnóstico que contemplava a evolução e todos os sinais e sintomas apresentados. A decisão de não tratar esta micobactéria mostrou-se acertada, pois mesmo diante do tratamento imunossupressor da doença de base, não houve piora clínica ou qualquer indício de atividade relacionada à MNT.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Band JD, Ward JI, Fraser DW, Peterson NJ, Silcox VA, Good RC, et al. Peritonitis due to a mycobacterium chelonae-like organism associated with intermittent chronic peritoneal dialysis. J Infect Dis. 1982 Jan;145(1):9-17. DOI: 10.1093/infdis/145.1.9
2. Esteban J, Martín-de-Hijas NZ, Fernandez AI, Fernandez-Roblas R, Gadea I; Madrid Study Group of Mycobacteria. Epidemiology of infections due to nonpigmented rapidly growing mycobacteria diagnosed in an urban area. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008 May;27(10):951-7. DOI: 10.1007/s10096-008-0521-7
3. Livni G, Yaniv I, Samra Z, Kaufman L, Solter E, Ashkenazi S, et al. Outbreak of Mycobacterium mucogenicum bacteraemia due to contaminated water supply in a paediatric haematology-oncology department. J Hosp Infect. 2008 Nov;70(3):253-8. DOI: 10.1016/j.jhin.2008.07.016
4. Adékambi T. Mycobacterium mucogenicum group infections: a review. Clin Microbiol Infect. 2009 Oct;15(10):911-8. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03028.x
5. Simões LC, Simões M, Vieira MJ. Biofilm interactions between distinct bacterial genera isolated from drinking water. Appl Environ Microbiol. 2007 Oct;73(19):6192-200. DOI: 10.1128/AEM.00837-07
6. Han XY, Dé I, Jacobson KL. Rapidly growing mycobacteria: clinical and microbiologic studies of 115 cases. Am J Clin Pathol. 2007 Jan;128(4):612-21. DOI: 10.1309/1KB2GKYT1BUEYLB5

7. Hawkins C, Qi C, Warren J, Stosor V. Catheter-related bloodstream infections caused by rapidly growing nontuberculous mycobacteria: a case series including rare species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Jun;61(2):187-91. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.01.004
8. Gaviria JM, Garcia PJ, Garrido SM, Corey L, Boeckh M. Nontuberculous mycobacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: characteristics of respiratory and catheter-related infections. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(4):361-9. DOI: 10.1016/s1083-8791(00)70012-7
9. Kline S, Cameron S, Streifel A, Yakus MA, Kairis F, Peacock K, et al. An outbreak of bacteremias associated with *Mycobacterium mucogenicum* in a hospital water supply. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(12):1042-9. DOI: 10.1086/502341
10. Behra PRK, Pettersson BMF, Ramesh M, Dasgupta S, Kirsebom LA. Insight into the biology of *Mycobacterium mucogenicum* and *Mycobacterium neoaurum* clade members. *Sci Rep*. 2019 Dec;9(1):19259. DOI: 10.1038/s41598-019-55464-5
11. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. Rapidly growing mycobacteria infection in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2010 Aug;51(4):422-34. DOI: 10.1086/655140
12. Kodana M, Tarumoto N, Kawamura T, Saito T, Ohno H, Maesaki S, et al. Utility of the MALDI-TOF MS method to identify nontuberculous mycobacteria. *J Infect Chemother*. 2016 Jan;22(1):32-5. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.09.006
13. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(4):367-416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST
14. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jul;73(8):1349-65. DOI: 10.1002/art.41774