

INFECHORSTE

CONGRESSO DE INFECTOLOGIA DO NOROESTE PAULISTA

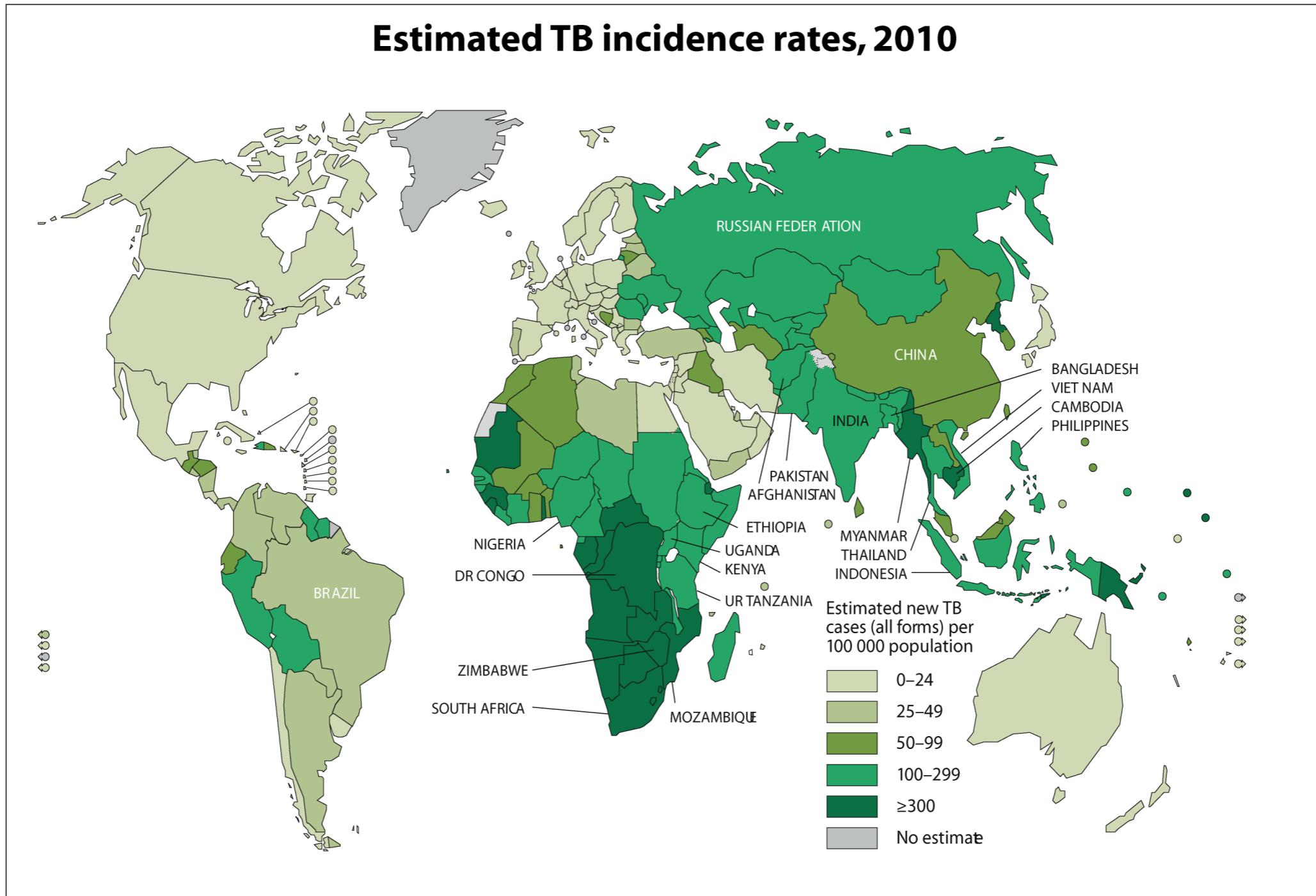
2015

Micobactérias não-tuberculosas

Cássia Estofolete
2015



Tuberculose



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Source: *Global Tuberculosis Control 2011*. WHO, 2011.



© WHO 2011. All rights reserved.

WHO, 2011

Tuberculose

Grande problema de saúde pública

2012: 8,6 milhões de casos novos
1,3 milhões de morte

2012 - MDR-TB: 450.000 casos novos
170.000 mortes

Multirresistência – resistência a rifampicina e isoniazida – MDR

2012 - XDR-TB: 92 novos casos
Resistência estendida: resistência à rifampicina e isoniazida **E** resistência a uma fluoroquinolona **E** a um injetável de segunda linha (amicacina, canamicina ou capreomicina)

Subdiagnosticada

- 105 casos suspeitos de MDR-TB no Irã
 - 11% casos de MNT

Tabarsi et al, 2009

- 444 culturas positivas para micobactéria de casos suspeitos de TB na Nigéria
 - 69 casos de MNT (15,5%)

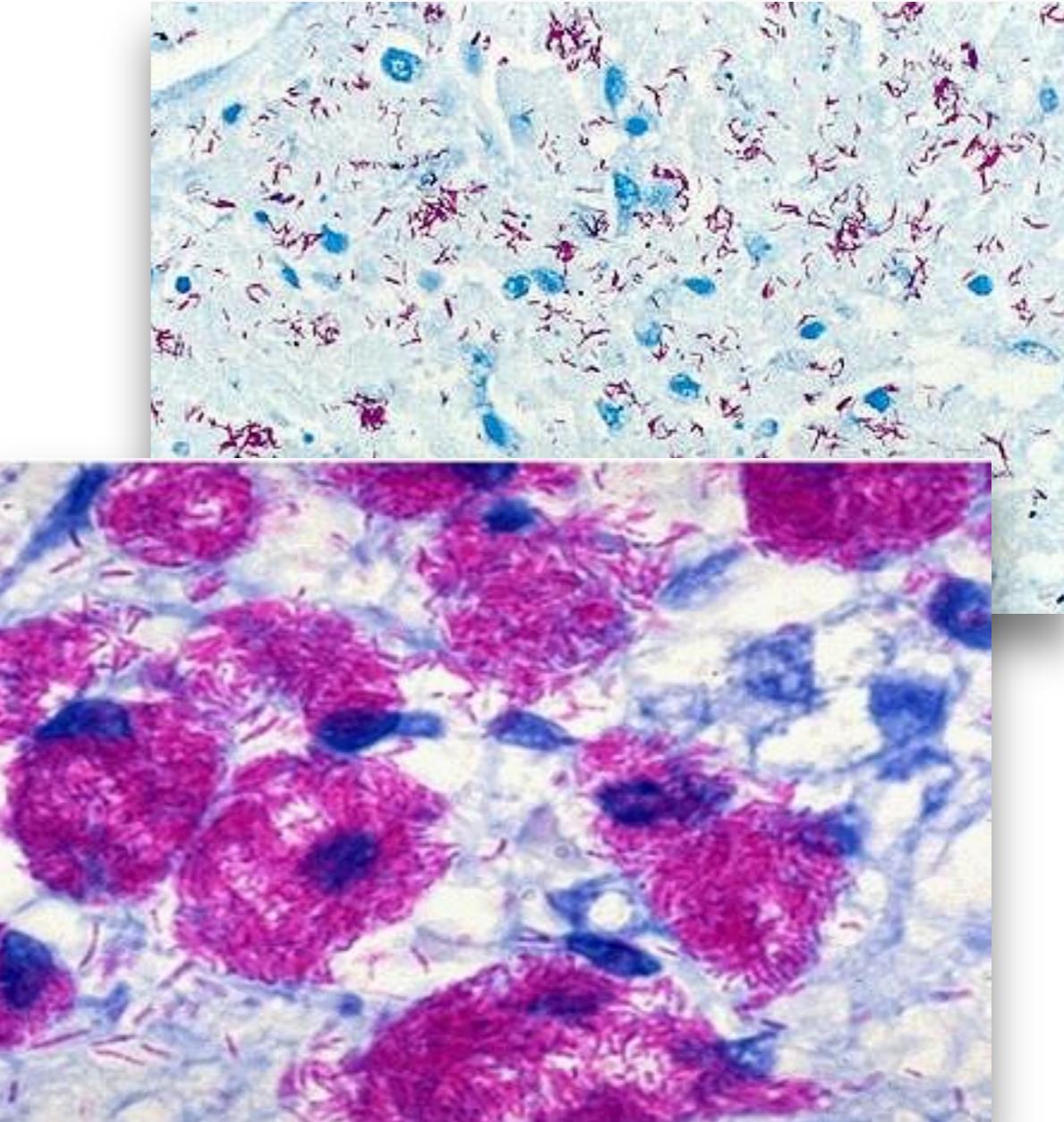
Aliyu et al, 2013

- Mais de 30% dos pacientes com MDR-TB

Shahraki et al, 2015

Micobactérias não-tuberculosas

- **Bacilos álcool-ácido resistentes**
- **Ziehl-Neelsen:** baixa sensibilidade
- **Cultura:** meios sólidos e líquidos
tempo de crescimento variáveis
- **Métodos moleculares**



Micobactérias Não - *Mycobacterium tuberculosis* (MNT) - *Mycobacterium leprae*

Organismos de vida livre, ubíquos:

- Água em superfícies, de torneira
- Fontes naturais ou tratadas de água
- Solo
- Animais selvagens e domésticos
- Leite e outros alimentos
- *Superfícies corporais e secreções: sem causar doença*

Colonizantes/
Contaminantes

Micobactérias Não - *Mycobacterium tuberculosis* (MNT) - *Mycobacterium leprae*

- Associação MNT - *HIV/AIDS*
- Aumento da doença pulmonar por MNT em paciente soronegativos

Melhor metodologia laboratorial diagnóstica

Controvérsias

Micobactérias

1997: 50 espécies de MNT identificadas

2007: 125 espécies de MNT catalogadas

?

Técnicas diagnósticas:

- sequenciamento gênico rRNA (16S)

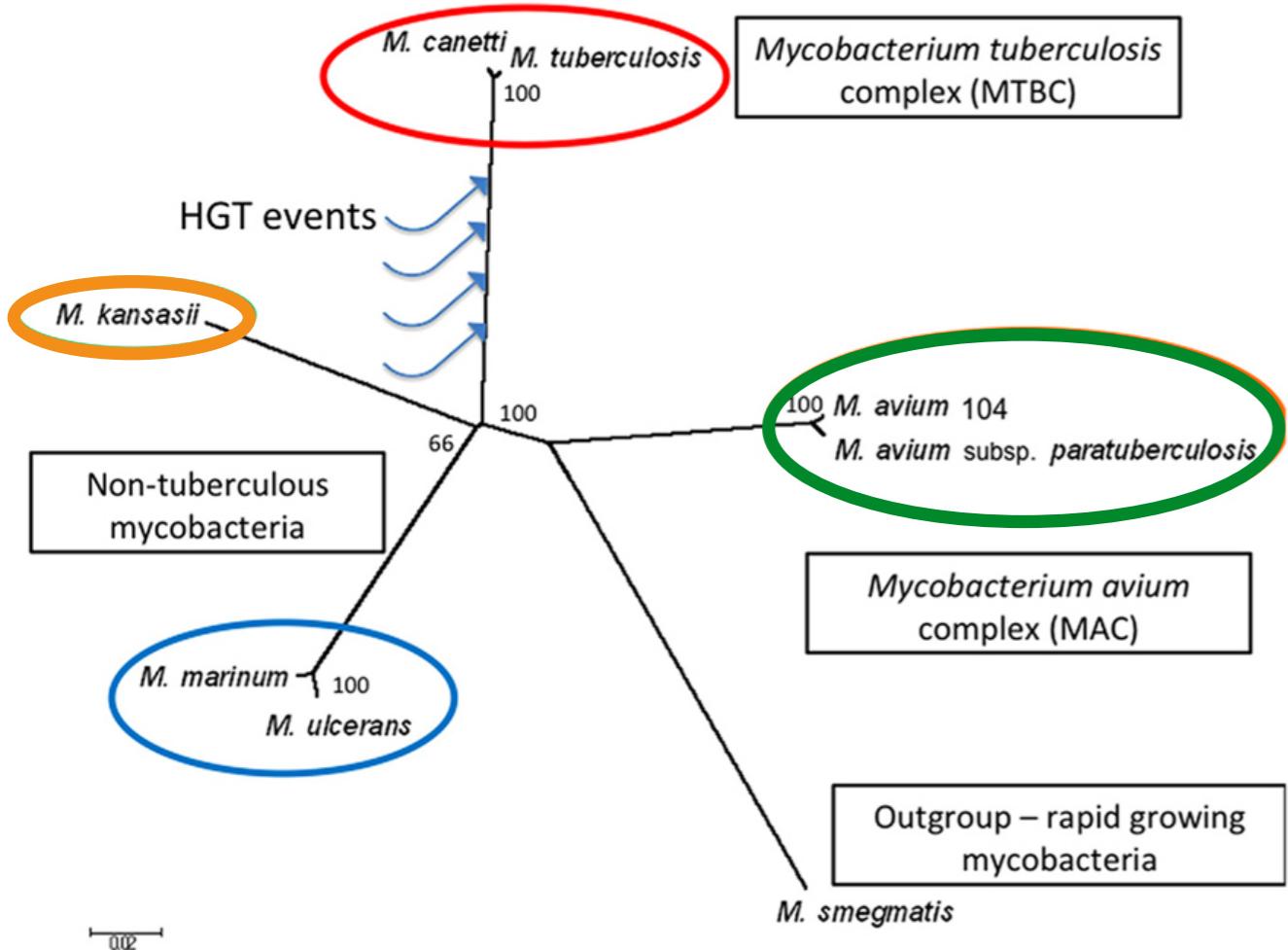
175 espécies de micobactérias

Consulta em 25/10/15: <http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>

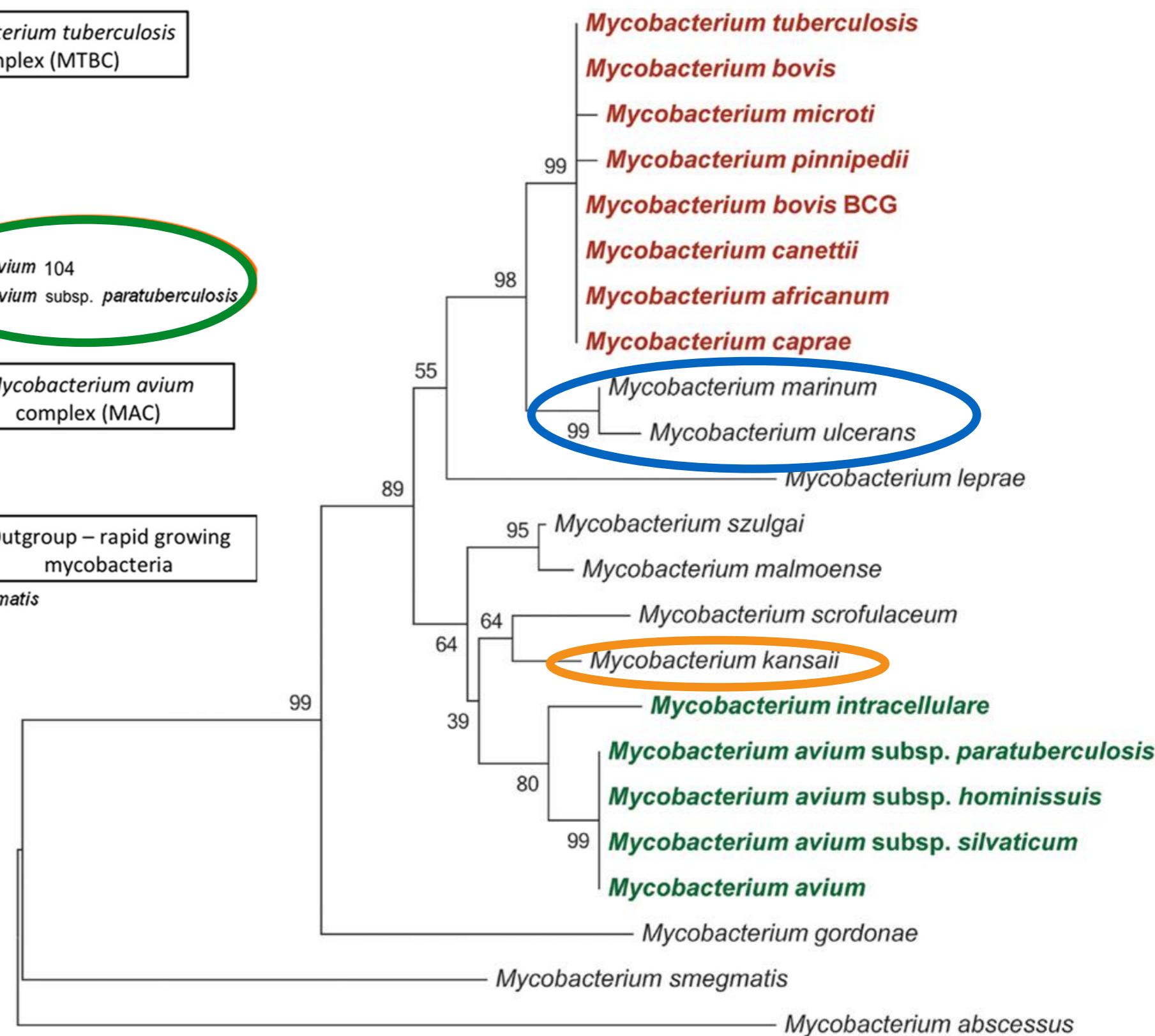
4 grupos de patógenos humanos: microbiológicas, clínicas e epidemiológicas

- *Complexo Mycobacterium tuberculosis*
- *M. leprae*
- Micobactérias não-tuberculosas de crescimento lento
- Micobactérias não-tuberculosas de crescimento rápido

Micobactérias



Wang & Behr, 2014



Rui-Albrecht et al, 2014

Micobactérias

- **Crescimento:**
 - Lento: patógenos estritos e oportunistas, usualmente (exceto *M.leprae*)
 - não cresce)
 - tempo de divisão: 12-24h
 - Cultura: 15-28 dias
 - Rápido: patógenos raros/saprófitas
 - Tempo de divisão: 2-6h
 - Cultura: 2-7dias

4 síndromes clínicas (ATS/IDSA)

- **Doença pulmonar (nodular, bronquiectásica, fibrocavitária):** idosos - MAC (*M. avium complex*) e *M. kansasii* 90%
- **Linfadenites superficiais (cervical):** crianças - MAC, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. haemophilum*
- **Doença disseminada:** imunocomprometidos
- **Infecções de pele e partes moles:** inoculação direta

- **Micobactérias não-tuberculosas de crescimento lento**
 - *MAC* (complexo *Micobacterium avium*: *M.avium*, *M.intracellulare*,
M.chimera, *M.colombiense*) e *M. kansasii*
 - *M. marinum*, *M. xenopi*, *M.simiae*, *M. malmoense*, *M.ulcerans*
- **Micobactérias não-tuberculosas de crescimento rápido**
 - *M.abscessus*, *M.fortuitum*, *M.chelonae*

Vias de Transmissão - NÃO HÁ transmissão:

- ✓ humano-humano
- ✓ humano-animal

Exposição ambiental

- **Pacientes HIV/AIDS com CD4 < 50 células/mm³**
- **Pacientes soronegativos com síndromes genéticas associadas a alterações imunes:** INF-γ, IL-12, fator nuclear κβ e receptores
- **Alterações do morfotipo corporal:** *pectus excavatum*, escoliose, prolapso de valva mitral

Dificuldade diagnóstica

- ✓ Risco de contaminação do escarro pela micobactéria ambiental é alto
- ✓ Não atribuição das queixas a micobactérias

Tuberculose

MDR-TB

- **Clínicos - radiológicos:**
 - **Sintomas pulmonares, opacidades, cavidades ou aspecto nodular em RX torax ou TC com bronquiectasias multifocais e múltiplos micronódulos**
 - **Exclusão de outros diagnósticos**

- **Microbiológicos:**
 - Cultura positiva de, pelo menos, 2 amostras de escarro **OU**
 - Cultura positiva de, pelo menos, 1 amostra de LBA ou Escovado BA **OU**
- BX com características histopatológicas de infecção por micobactéria e cultura positiva para MNT

- Bacilos álcool-ácido resistentes
- Ziehl-Neelsen: baixa sensibilidade
- Coloração de Gram: NÃO é adequada
- Cultura: meios sólidos e líquidos
- Métodos moleculares
- *Testes de susceptibilidade*

Dificuldade diagnóstica

- ✓ Não atribuição das queixas a micobactérias

Tuberculose

MDR-TB

- Mais de 30% dos pacientes com MDR-TB

Shahraki et al, 2015

Tuberculose

Tuberculose

✓ Coxcip:

- Rifampicina 600mg/dia
- Isoniazida 300mg/dia
- Pirazinamida 1600mg/dia
- Etambutol 1100mg/dia

60 dias

- Rifampicina 600mg/dia
- Isoniazida 300mg/dia

120 dias

- **Tratamento: depende da espécie infectante**
 - MAC
 - *M.kansasii*

NÃO está autorizado tratamento empírico

- **Tratamento MAC nodular ou doença pulmonar bronquiectásica:**
 - *Recomendações ATS/IDSA 2007:*
 - **Clarithromicina** 1000 mg 3x/semana ou azitromicina 500 mg 3x/semana +
 - **Rifampicina** 600 mg 3x/semana ou rifabutina 300 mg 3x/semana +
 - **Etambutol** 25mg/kg 3x/semana
 - 12 meses

- **Tratamento MAC na doença pulmonar fibrocavitária ou bronquiectásica ou nodular graves:**
- *Recomendações ATS/IDSA 2007:*
 - **Clarithromicina** 1000 mg/dia ou azitromicina 250mg/dia +
 - **Rifampicina** 10mg/kg (máx.600mg) ou rifabutina +
 - **Etambutol** 15mg/kg/dia
- *Considerar:*
 - **Estreptomicina** ou **amicacina**: 10-15mg/kg 3x/semana por 8 a 12 semanas

12 meses

- **Tratamento *M.kansasii*:**

- Recomendações ATS/IDSA 2007:
 - **Isoniazida** 5mg/kg/dia (máx.300mg) +
 - **Rifampicina** 10mg/kg/dia (máx.600 mg) +
 - **Etambutol** 15mg/kg ao dia

18 meses - 12 meses
de escarro negativo

Micobactérias Não-tuberculosas

MDR-TB

XDR-TB

Tuberculose

MNT

HIV/AIDS

Doença pulmonar

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 284 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)
2. Griffith D E, Aksamit T, Brown-Elliott B A, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416.
3. Marras T K, Mehta M, Chedore P, May K, Al Houqani M, Jamieson F. Non-tuberculous mycobacterial lung infections in Ontario, Canada: clinical and microbiological characteristics. *Lung* 2010; 188: 289–299.
4. Prevots D R, Shaw P A, Strickland D, et al. Non-tuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 970–976.
5. Marras T K, Daley C L. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002; 23: 553–567.
6. Al-Houqani M, Jamieson F, Mehta M, Chedore P, May K, Marras T K. Aging, COPD, and other risk factors do not explain the increased prevalence of pulmonary *Mycobacterium avium* complex in Ontario. *Chest* 2012; 141: 190–197.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 23 Oct 2013]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf.
8. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367–416.
9. Khan K, Wang J, Marras T K. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States: national trends over three decades. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 306–313.
10. Katila M L, Brander E, Backman A. Neonatal BCG vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle* 1987; 68: 291–296.
11. Halverson J, Ellis E, Gallant V, Archibald C. Chapter 1: Epidemiology of tuberculosis in Canada. In: Menzies D, ed. Canadian tuberculosis standards. 7th ed. Ottawa, ON, Canada: Canadian Thoracic Society and The Public Health Agency of Canada, 2013.
12. Adjemian J, Olivier K N, Seitz A E, Holland S M, Prevots D R. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in US Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 881–886.
13. A. H. Shahraki, P. Heidarieh, S. Z. Bostanabad et al., “‘Mul- tidualg-resistant tuberculosis’ may be nontuberculous mycobac- teria,” *European Journal of Internal Medicine*, 2015.

14. Witty LA, Tapson VF, Piantadosi CA. Isolation of mycobacteria in patients with pulmonary alveolar proteinosis. Medicine 1994;73:103–9.
15. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis 1993;147:1271–8.
16. Okumura M, Iwai K, Ogata H, et al. Clinical factors on cavitary and nodular bronchiectatic types in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Intern Med 2008;47:1465–72.
17. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 1989;321:863–8
18. Kim YM, Kim M, Kim SK, et al. Mycobacterial infections in coal workers' pneumoconiosis patients in South Korea. Scand J Infect Dis 2009;41:656–62.
19. Rosenzweig DY. Pulmonary mycobacterial infections due to *Mycobacterium intracellulare*-*avium* complex. Clinical features and course in 100 consecutive cases. Chest 1979;75:115–9.
20. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, et al. Risk factors for pulmonary disease due to culture-positive *M. tuberculosis* or non-tuberculous mycobacteria in South African gold miners. Eur Respir J 2000;15: 291–6.
21. Chan ED, Kaminska AM, Gill W, et al. Alpha-1-anti- trypsin (AAT) anomalies are associated with lung disease due to rapidly growing mycobacteria and AAT inhibits *Mycobacterium abscessus* infection of macrophages. Scand J Infect Dis 2007; 39:690–6.
22. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:459–67.
23. Tomii K, Iwata T, Oida K, et al. A probable case of adult Williams-Campbell syndrome incidentally detected by an episode of atypical mycobacterial infection. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1989;27:518–22.
24. Uji M, Matsushita H, Watanabe T, et al. A case of primary Sjögren's syndrome presenting with middle lobe syndrome complicated by nontuberculous mycobacteriosis. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2008; 46:55–9.

25. Fowler CJ, Olivier KN, Leung JM, et al. Abnormal nasal nitric oxide production, ciliary beat frequency, and Toll-like receptor response in pulmonary non-tuberculous mycobacterial disease epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1374–1381.
26. Wilson L G. The historical decline of tuberculosis in Europe and America: its causes and significance. *J Hist Med Allied Sci* 1990; 45: 366–396.
27. Falkinham J O, 3rd. Non-tuberculous mycobacteria in the environment. *Clin Chest Med* 2002; 23: 529–551.
28. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiology relationship between tuberculosis and non-tuberculosis mycobacterial disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 18(11): 1370-1377
29. Tabarsi, P. Baghaei, P. Farnia et al., “Nontuberculous myco- bacteria among patients who are suspected for multidrug- resistant tuberculosis—need for earlier identification of nontu- berculosis mycobacteria,” *The American Journal of the Medical Sciences*, vol. 337, no. 3, pp. 182–184, 2009.
30. Tortoli E. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacteria infections. *J Comp Eur Soc Clin Micro Infect Dis.* 2009