

MARINHA DO BRASIL
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS
ESCOLA DE SAÚDE

MARIANA D'OLIVEIRA BULHÕES DA COSTA

ORIENTADOR: BARTIRA SOUZA MELO

PNEUMODIASTINO E ARTRITE REUMATÓIDE: RELATO DE CASO

Rio de janeiro

2021

RESUMO

O pneumomediastino é uma desordem muito rara que pode estar associada a doenças reumatológicas. Descreve-se o caso de uma paciente que recebeu o diagnóstico de pneumomediastino concomitante ao de artrite reumatóide, assim como o tratamento instituído e desfecho. O relato auxiliará médicos, clínicos e reumatologistas no diagnóstico precoce da enfermidade e melhor condução de seus pacientes. Clinicamente inclui dispneia, odinofagia, rouquidão, além de tosse. Evidencia-se principalmente na tomografia computadorizada de tórax e sua resolução é espontânea. O tratamento da doença de base é imprescindível para a regressão da lesão e a oxigenoterapia pode auxiliar no processo. Através da revisão de literatura e análise do caso apresentado, conclui-se que o diagnóstico e tratamento precoce permite melhor qualidade de vida ao paciente e retorno a suas atividades diárias sem prejuízo funcional.

Palavras-Chave: artrite reumatóide, pneumomediastino, pneumotórax, acometimento pulmonar.

ABSTRACT

Pneumomediastinum is a very rare disorder that can be associated with rheumatologic diseases. We describe the case of a patient who was diagnosed with pneumomediastinum concomitantly with rheumatoid arthritis, as well as the treatment and outcome. The report will help physicians, clinicians and rheumatologists, in the early diagnosis of ephemerality and better management of their patients. Clinically, it includes dyspnea, odynophagia, and hoarseness, in addition to coughing. It is mainly seen on chest computed tomography and the resolution is spontaneous. Treatment of the underlying disease is essential for the regression of the lesion and oxygen therapy can help the process. Through literature review and analysis of the case presented, it is concluded that early diagnosis and treatment allows for better quality of life for the patient and return to their daily activities without any functional loss.

Keywords: rheumatoid arthritis, pneumodiastinum, pneumothorax, pulmonary involvement.

LISTA DE ABREVIATURAS E\OU SIGLAS

AR – Artrite reumatóide

DIP – Doença pulmonar intersticial

PMe – Pneumomediastino espontâneo

TC – Tomografia Computadorizada

PIU – Pneumonia intersticial usual

PM – Pneumomediastino

FR – Fator Reumatóide

FAN – Fator antinuclear

Anti CCP – Anti peptídeo citrulinado cíclico

DM – Dermatomiosite

PTX – Pneumotórax

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. PM importante associado a padrão PIU em parênquima pulmonar

Figura 2. Redução do PM após 3 meses de tratamento com Ciclofosfamida.

Figuras 3. Resolução do PM após 6 meses do tratamento com Ciclofosfamida. Piora da fibrose em parênquima pulmonar.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
2 – METODOLOGIA	2
3 – RELATO DE CASO	3
4 – DISCUSSÃO	6
5 – CONCLUSÃO	11
6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

1 – INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença sistêmica autoimune que pode manifestar-se de forma diversificada. Embora o quadro de poliartrite simétrica de pequenas articulações de mãos e punhos seja o protótipo da AR, é importante conhecer as formas graves e atípicas de apresentação da doença a fim de estabelecer rapidamente o diagnóstico e não atrasar o início do tratamento.

O acometimento pulmonar na AR, manifestado como doença intersticial pulmonar (DIP), não é uma condição rara, porém é incomum ao diagnóstico e pode implicar em piora significativa do prognóstico do doente. As alterações estruturais da DIP podem favorecer à formação de pneumomediastino espontâneo (PMe), condição extremamente rara associada à AR e pouco descrita na literatura médica. Aqui, descrevemos o caso de uma paciente que recebeu o diagnóstico de AR com acometimento pulmonar > 75% e grande PMe.

O pneumomediastino (PM) apesar de possuir lesões e características específicas na tomografia computadorizada (TC) de tórax, pode não ser facilmente suspeitado inicialmente, cabendo ao médico generalista o conhecimento para a formulação de hipóteses diagnósticas para a sua causa. A AR como causa de PM, como já dito, é rara e a falta de conhecimento impede que seu diagnóstico seja realizado de maneira correta. O trabalho possui o objetivo de melhor esclarecer a população médica sobre o tema de PM e AR, por meio da apresentação de um relato de caso.

Além do aspecto acima citado, o trabalho discorrerá sobre fisiopatologia, clínica, diagnóstico e possíveis abordagens do PM, através de revisão clara e objetiva da literatura.

2 – METODOLOGIA

O trabalho consiste em um relato de caso de uma paciente que recebeu diagnóstico de AR complicada com PM. Assim, trata-se de um estudo relato de caso.

Realizou-se uma revisão de prontuário da paciente em questão além de descrições verbais da paciente. Não foram realizados procedimentos e intervenções clínicas. Esse foi relatado de maneira específica, simples, porém completa, possibilitando o melhor entendimento do leitor. O estudo foi autorizado pelo paciente e submetido ao CAP e CEP, aguardando aceite.

A discussão será baseada na revisão literária de artigos e periódicos nacionais e internacionais cuidadosamente selecionados de acordo com o tema durante os últimos 29 anos (1991 a 2020). A pesquisa foi realizada entre os meses de agosto de 2021 a novembro de 2021 e realizada com extensão de anos de publicação devido à escassez de referências bibliográficas. Incluídos 21 artigos que possuíam AR como causa de PM ou pneumotórax (PTX) e revisões de PM, e excluídos artigos que envolvessem AR com acometimento pulmonar apenas intersticial. Foram consultadas as bases de dados Scielo (<http://www.scielo.org/php/index.php>), Uptodate (<http://www.uptodate.com/pt/home>), PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com as seguintes palavras-chave: “Pnemomediastino”, “Artrite Reumatóide e Pneumomediastino”, “Artrite Reumatóide e Pulmão” e “Artrite Reumatóide e Pneumotórax”.

3 – RELATO DE CASO

Paciente feminina, 47 anos, com história de cirurgia bariátrica prévia, deu entrada em hospital quaternário com quadro de dispneia aos pequenos esforços e dessaturação até 89%. Havia iniciado, há 3 meses da admissão, poliartrite simétrica de mãos, joelhos, tornozelos e pés associada à dispneia progressiva. Negava tosse, úlceras orais, nasais e genitais, fotossensibilidade, urina espumosa, convulsões e alucinações. Realizou TC de tórax evidenciando imagem em vidro fosco, fibrose e faveolamento de distribuição bilateral e difusa principalmente em periferia e lobos inferiores além de grande PM (Figura 1). Imagem pulmonar sugestiva de padrão de pneumonia intersticial usual (PIU). Exames laboratoriais apresentaram anemia normocrômica e normocítica, leucócitos limítrofes sem desvio e provas inflamatórias altas. Coletado sangue e urina e enviado para cultura que, posteriormente, resultado foi negativo. Internada para investigação diagnóstica e seguimento.

Tratada inicialmente com antibioticoterapia e medidas conservadoras para PM sem sucesso. Segundo avaliação da equipe de Cirurgia Torácica da unidade hospitalar, sem indicação de abordagem devido à estabilidade hemodinâmica. Realizou ecocardiograma transtorácico apresentando derrame pericárdico, FE normal e PSAP limítrofe. Radiografia de mãos e punhos sem alterações. Endoscopia digestiva alta sem sinais de laceração esofágica. Resultados durante a evolução evidenciaram Fator Reumatóide (FR) de 430, Fator antinuclear (FAN) 1:320 citoplasmático reticular e Anti peptídeo citrulinado cíclico (Anti CCP) negativo. Estabelecido diagnóstico de AR soropositiva com manifestação articular e pulmonar grave.

Iniciado tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona 1 grama por 3 dias e seguido de ciclofosfamida 1 grama, com programação de dose mensal por 6 meses. Recebeu alta hospitalar com suporte de oxigênio e iniciou uso de nintendanibe 150 miligramas duas vezes ao dia. Evoluiu com melhora da dispneia e redução da necessidade oxigênio

suplementar. Nova imagem de tórax após 3 meses foi feita e mostrou redução importante do PM (Figura 2). Após 6 meses do início do tratamento e término do tratamento com ciclofosfamida, a TC de tórax evidenciou resolução completa do PM, porém piora da fibrose pulmonar adjacente (Figura 3). Optado por início de terapia com rituximabe 1 grama com intervalo de quinze dias, resultando em melhora expressiva da clínica e resolução da necessidade de suplementação de oxigênio. No momento, paciente realiza atividades diárias sem dificuldades e retornou ao trabalho de artesã.

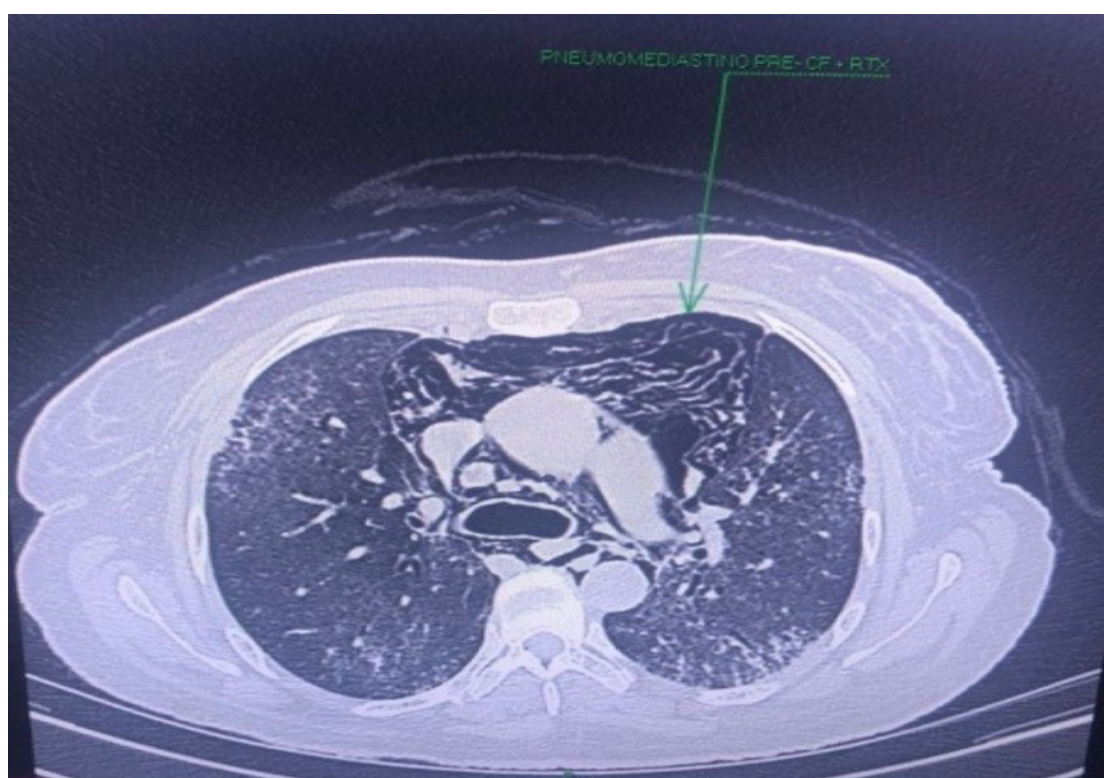


Figura 1. PM importante associado a padrão PIU em parênquima pulmonar.

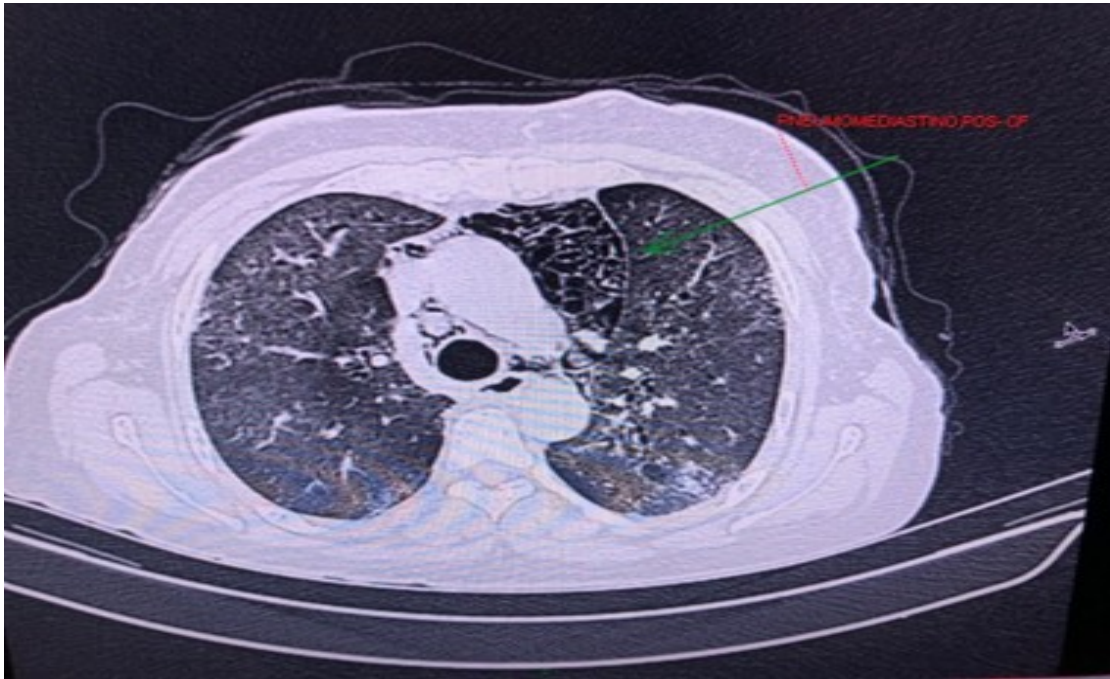


Figura 2. Redução do PM após 3 meses de tratamento com Ciclofosfamida.



Figuras 3. Resolução do PM após 6 meses do tratamento com Ciclofosfamida. Piora da fibrose em parênquima pulmonar.

4 – DISCUSSÃO

O PM foi reconhecido como entidade clínica consequente a mecanismo traumático por Laennec em 1819. Já o PMe, casos não relacionados ao trauma e à ventilação com pressão positiva, foi descrito pela primeira vez no século 20 por Louis Hamman^{1,2,3}. Caracterizam-se por aprisionamento de ar na região mediastinal^{4,5,6}. Ocorre com mais frequência após ruptura traumática da barreira mucosa e/ou cutânea, mediastinite aguda ou associada à ventilação mecânica^{6,7}. O PM é uma desordem rara, geralmente benigna e autolimitada⁸. É mais comum em homens jovens^{3,8} e pode apresentar manifestações clínicas diversificadas⁸. O diagnóstico implica em pesquisa de causas que possam justificar a presença de ar no mediastino como infecção por microorganismos produtores de gás e ruptura de orofaringe ou esôfago¹.

A patofisiologia do PM foi descrita por Macklin e Macklin em 1944. O PMe é resultado de barotrauma quando a ruptura das estruturas alveolares, devido ao aumento na pressão de ar, leva à dissecação de ar pela bainha broncovascular nos espaços mediastinal e cervical^{1,3,8,9}. É a teoria de pressão do gradiente (efeito Macklin). A pressão em torno das bainhas broncoalveolares é menor que a pressão alveolar e esta diferença de pressão aumenta com o aumento do volume pulmonar¹. As manobras que geralmente precedem o PMe são aquelas que envolvem um aumento do volume pulmonar seguido por um aumento dramático na pressão pleural, como ocorre na tosse, espirro, vômito, manobra de valsalva, inalação de drogas, hiperinsuflação e parto^{1,8,10}. Cicuttini e Fraser levantaram a hipótese de que a ruptura alveolar é secundária à fibrose intersticial e infartos pulmonares resultantes de vasculite. Outros fatores que podem predispor o paciente com DIP à PMe são pressões pleurais e intersticial negativas que resultam de um pulmão com complacência reduzida quando os mesmos são expandidos e a natureza não homogênea da doença pode levar à sobredistensão do tecido pulmonar normal¹.

PMe é uma complicação rara das desordens sistêmicas autoimunes que cursam com DIP e, frequentemente, fatal neste cenário^{1,4,5,6,9,11}. A dermatomiosite (DM) é a doença reumatológica mais associada ao desenvolvimento de PMe^{6,11,12,13}, mas outras como lúpus eritematoso sistêmico e esclerose sistêmica também já foram descritas^{1,4,6}. Na AR, o PMe é uma condição extremamente rara^{1,4,5}. Pacientes portadores de AR com DIP, vasculite, nódulos reumatóides e em tratamento com corticóide possuem maior propensão para o desenvolvimento de PMe⁴.

Gallardo et. al descrevem três possíveis mecanismos para explicar o PMe em pacientes portadores de doença do colágeno e concordam com a teoria da ruptura alveolar devido ao aumento da pressão nos alvéolos diante de uma DIP grave que pode evoluir com formação de bolhas subpleurais ou paracardíacas que, se rompidas, levam à saída de ar para o mediastino. Coloca em pauta também a segunda teoria relacionada ao comprometimento vascular nas doenças autoimunes que pode produzir necrose da parede brônquica, levando ao PM secundário. E, finalizando com a terceira teoria, afirma que os corticóides podem ter um papel no desencadeamento do PMe ao debilitar os tecidos intersticiais e haja visto que a maioria dos casos de PM na DM ocorrem em pacientes que estão recebendo terapia esteroidal. Porém, esta última associação é incerta visto que os pacientes que usam corticóide são justamente aqueles com doença mais severa e expostos à terapia mais agressiva desde o início do tratamento^{7,12,13}. Cada um destes mecanismos hipotéticos pode contribuir ou agir sinergicamente para aumentar o risco de formação do PM¹³.

A síndrome de escape de ar, caracterizada por ar em estruturas adjacentes ao pulmão, engloba também o PTX, enfisema subcutâneo, pneumopericárdio, pneumoperitônio e embolia gasosa⁴. Todos estes cenários podem estar relacionados a doenças do tecido conjuntivo com comprometimento pulmonar. Dessa forma, a combinação do PM com outras condições

associadas ao extravasamento de ar, principalmente o PTX, pode acontecer^{4,14}. Goggins et. al publicaram um estudo com 198 pacientes com diagnóstico confirmado de AR no qual 1% apresentou PTX na radiografia de tórax¹⁵.

Fibrose intersticial é um fator predisponente bem reconhecido para PTX^{16,17}, porém é menos reconhecida como fator de risco para o PM¹. Bhardwaj et. al descreveram um caso semelhante ao de nosso serviço. Trata-se de paciente masculino, 69 anos, portador de diagnóstico prévio de AR com FR e Anti-CCP positivos e comprometimento pulmonar com DIP que evoluiu com dispneia progressiva. PM extenso confirmado com TC de tórax. Foi tratado conservadoramente com repouso e medicações antitussígenas, resultando em resolução do quadro³.

PM e PTX partilham o mesmo mecanismo fisiopatológico, o que justifica a presença das duas condições simultaneamente em alguns casos. O desenvolvimento de PTX, PM ou de ambos depende, provavelmente, da localização da ruptura alveolar. Ruptura alveolar periférica é a base para surgimento de PTX e o PM seria consequente à ruptura adjacente aos vasos, com extravasamento de ar para o espaço peribrônquico e perivascular no mediastino⁶. Le Goff et. al descreveram 11 casos de PM em pacientes com collagenose e DIP associada. Destes, quatro apresentaram PTX concomitante ao quadro⁶.

Clinicamente, o PM pode apresentar-se com dor torácica irradiando para dorso e região cervical, dispneia, tosse, disfonia e tontura^{1,3,18}. Menos frequentemente, pode ocorrer desconforto na faringe, disfagia e odinofagia¹. Enfisema subcutâneo associado ao quadro é comum. Caceres et. al fizeram um estudo retrospectivo e descreveram 28 pacientes com PMe dos quais 54% apresentaram dor torácica. Este foi o sintoma mais comum na população estudada. Outros sinais e sintomas descritos foram dispneia (39%), tosse (32%), enfisema subcutâneo (32%), odinofagia (4%), edema cervical (14%) e PTX (7%)¹⁹.

O sinal de Hamman é caracterizado por crepitação auscultada no precórdio durante a sístole cardíaca^{1,2,3,10} e é encontrado em cerca de 30% dos casos³. Sinais que sugerem aumento da pressão mediastinal como cianose, distensão de veias do pescoço e colapso circulatório são preocupantes e podem indicar tamponamento cardíaco ou PTX hipertensivo¹.

O início abrupto de edema facial e respiração curta num cenário de doença autoimune associada à DIP deve levantar a suspeita de PM, visto que o reconhecimento rápido da situação pode alterar o desfecho clínico. Outros diagnósticos diferenciais incluem reação alérgica, anafilaxia, angioedema e síndrome da veia cava superior¹³. Patel et. al descreveram um caso de PM persistente em uma paciente já sabidamente portadora do diagnóstico de AR e fibrose pulmonar, em uso regular de prednisona e que evoluiu com edema súbito de pescoço e face, rouquidão e piora da dispneia basal duas semanas após um quadro de infecção de vias aéreas superiores que cursou com tosse seca. A TC de tórax confirmou o enfisema subcutâneo, PM e pequeno PTX e foi descartada perfuração esofágica como causa do quadro clínico através de exame baritado. Broncoscopia era normal, culturas negativas e TB descartada por teste tuberculínico¹.

O diagnóstico do PM é feito com exames de imagem. A radiografia de tórax pode demonstrar aumento de área cardíaca, áreas hipertransparentes no mediastino ou até mesmo ser normal em 50% dos casos. A incidência lateral é mais sensível que a incidência em pósterio-anterior. Os achados podem ser sutis, requerendo avaliação atenciosa aos detalhes^{2,18,20}. A TC é o exame mais utilizado no diagnóstico, pois também evidencia com maior precisão alterações pulmonares³. Esfagograma baritado deve ser realizado se suspeita de ruptura de esôfago como causa do PM². A administração de contraste oral para realização de TC ou endoscopia digestiva pode ser feita para evidenciar laceração esofágica. Presença de ar próximo ao esôfago distal ou no abdome superior pode indicar maior probabilidade de

etiologia esofágica²¹. A broncoscopia também pode ser realizada em busca de anormalidades na árvore brônquica^{7,10}.

O PM em si não é um fator de mau prognóstico. O desfecho desfavorável está relacionado com a gravidade da doença pulmonar subjacente^{12,213}. Maior parte dos casos é benigna, autolimitada e resolve-se espontaneamente^{3,8}, mas pode ser fatal no contexto de uma colagenose por falência respiratória secundária à DIP progressiva^{6,13}. PMe, tipicamente, é reabsorvido dentro de um período de uma a duas semanas sem tratamento e raramente há recorrência. Curso prolongado ou recorrente parece ser mais comum em pacientes com doenças do colágeno subjacentes¹. O uso de oxigênio a 100% pode melhorar a absorção do PM devido a maior pressão de difusão de nitrogênio no interstício pulmonar^{3,10}. Está descrito na literatura uso de corticóides e outros agentes imunossupressores, como ciclosporina, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida e rituximabe, com resultados díspares e que estão orientados pela patologia de base e não pelo PM. Geralmente, a abordagem invasiva não é recomendada^{3,8}. Em casos graves e com instabilidade hemodinâmica, pode-se proceder a aspiração mediastinal. Bakhos et al. descreveram, retrospectivamente, 49 pacientes diagnosticados com PMe ou secundário e, independente da etiologia, a maioria não necessitou de intervenção para resolução do quadro. Portanto, a terapia deve ser individualizada e decidida caso a caso^{12,13,20}.

5 – CONCLUSÃO

O PM é uma complicação raramente associada a doenças reumáticas e na AR existem poucos casos descritos na literatura. Clinicamente, apresenta-se com dispneia, rouquidão, odinofagia, dentre outros sintomas já listados. A hipótese diagnóstica de PM não é frequente entre os médicos generalistas e reumatologistas, porém a suspeita precoce, leva ao início imediato de seu tratamento e melhor prognóstico do paciente.

No caso apresentado, a paciente obteve o diagnóstico através da TC de tórax evidenciando alterações clássicas e a dispneia, sintoma mais característico do PM. O tratamento da doença de base, causa para o desenvolvimento da complicação através da fibrose, e o uso de oxigênio suplementar, permitiu a resolução da lesão.

Na revisão de literatura observamos dados consistentes, de clínica, diagnóstico e tratamento, com o caso clínico descrito e seu desfecho. O diagnóstico e início precoce do tratamento permitiu a paciente regressão das lesões e retorno para atividades diárias, sem a criação de estigmas ou dificuldades de convivência social.

A obtenção rápida de medicações, também contribuiu para o sucesso do tratamento, visto que são medicações de difícil acesso e grande custo, que muitas vezes não são possíveis para realidade da população brasileira no contexto geral. Infelizmente, são aspectos que tangem o tratamento individual até os dias atuais.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Patel A, Kesler B, Wise RA. **Persistent Pneumomediastinum in Interstitial Fibrosis Associated With Rheumatoid Arthritis**. Chest. 2000; 117 (6): 1809-13.
- ² Panacek EA, Singer AJ, Sherman BW, Prescott A, Rutherford WF. **Spontaneous Pneumomediastinum: Clinical and Natural History**. Ann Emerg Med. 1992; 21 (10): 1222-27.
- ³ Bhardwaj H, Bhardwaj B, Carlile PV. **Recurrent pneumomediastinum in a patient with rheumatoid arthritis**. Monaldi Arch Chest Dis. 2013; 79 (3): 136-9.
- ⁴ Adelowo O, Akintayo RO, Olaosebikan H, Oba R. **Recurrent spontaneous subcutaneous emphysema in a patient with rheumatoid arthritis**. BMJ Case Rep. 2015 [cited 2021 Nov 9]. doi:10.1136/bcr-2015-210802.
- ⁵ Carrasco CMC, Llanes AA, Michavila IA. **Neumotórax bilateral espontáneo secundario y neumomediastino en paciente con EPID por artritis reumatoide / Bilateral secondary spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in a patient with rheumatoid arthritis-induced DILD**. Arch. bronconeumol. (Ed. impr.). 2020; 56 (10): 665-6.
- ⁶ Le Goff B, Chérin P, Cantagrel A, Gayraud M, Hachulla E, Laborde F et al. **Pneumomediastinum in Interstitial Lung Disease Associated With Dermatomyositis and Polymyositis**. Arthritis & Rheumatism. 2009; 61 (1): 108-18.
- ⁷ Santos FJ, Vereá-Hernando H, Montero C, Blanco-Aparicio M, Lanzas JT, Pombo F. **Chronic. Pneumomediastinum and Subcutaneous Emphysema: Association With Dermatomyositis**. Respiration. 1995; 62: 53-6.

- ⁸ Abolnik I, Lossos S, Breuer R. **Spontaneous pneumomediastinum**. A report of 25 cases. Chest. 1991; 100 (1): 93-5.
- ⁹ Matsuda Y, Tomii M, Kashiwazaki S. Fatal **Pneumomediastinum in Dermatomyositis without Creatine Kinase Elevation**. Internal Medicine. 1993; 32 (8): 643-7.
- ¹⁰ Zandvoort H, Kroon H, Schuit S. **Pneumomediastinum: ingrijpen is niet altijd vereist**. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015; 159: 1-5.
- ¹¹ Dikensoy O, Bayram N, Bingol A, Filiz A. **Bronchiolitis obliterans in a Case of Juvenile Rheumatoid Arthritis Presented with Pneumomediastinum**. Respiration. 2002; 69: 100-2.
- ¹² Gallardo N, Valenzuela O, Ibáñez S. **Neumomediastino y necrosis cutánea en asociación a dermatomiositis: presentación de un caso clínico y revisión de la literatura**. Rev Med Chile. 2015; 143: 120-3.
- ¹³ Tang R, Millett C, Green J. **Amyopathic Dermatomyositis Complicated by Pneumomediastinum**. Clinical and Aesthetic Derm. 2013; 6 (3): 40-3.
- ¹⁴ Putukian M. **Pneumothorax and pneumomediastinum**. Clin Sports Med 23. 2004; 23: 443-54.
- ¹⁵ Goggins M, Conway R, Durcan L, Johnston C, Cunnane G. **High prevalence of abnormalities on chest radiography in rheumatoid arthritis**. Clinical Rheumatology [cited 2021 Nov 9]. doi: 10.1007/s10067-019-04717-9.
- ¹⁶ Winne L, Praet M, Brusselle G, Veys E, Mielants H. **Bilateral spontaneous pneumothorax in a patient with pulmonary rheumatoid nodules, secondary infected by Aspergillus**. Clin Rheumatol. 2007; 26: 1180-2.

- ¹⁷ Taha A, Hazam R, Tseng J, Nahapetyan L, Alzeerah M, Islam A. **Bubbles in the Box: Recurrent Pneumothorax From Bronchopleural Fistula in Rheumatoid Arthritis.** Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. 2019; 7: 1-4.
- ¹⁸ Kahdija C, Nahid Z, Hanane B, Nabiha Y. **Pneumomédiastin spontané: à propos de 18 cas.** Pan African Medical Journal. 2018; 31; 2-6.
- ¹⁹ Caceres M, Ali S, Braud R, Weiman D, Garrett H. **Spontaneous Pneumomediastinum: A Comparative Study and Review of the Literature.** Ann Thorac Surg. 2008; 86:962– 6.
- ²⁰ Liechti M, Achermann, E. **Das Pneumomediastinum.** Dtsch Med Wochenschr. 2002;127:2273–6.
- ²¹ Bakhos C, Pupovac S, Ata A, Fantauzzi J, Fabian T. **Spontaneous Pneumomediastinum: An Extensive Workup Is Not Required.** J Am Coll Surg. 2014;219:713-7.