

Tuberculose miliar no século XXI – a propósito de um caso clínico

Liliana Pinho^I; Sara Oliveira^{II}; Josefina Serino^{III}; Teresa Febra^{IV}; Sandra Ramos^V; Conceição Silva^V; Maria José Dinis^V

MILIARY TUBERCULOSIS IN THE XXI CENTURY – A CASE REPORT

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis is still a serious public health problem. Young age and HIV infection are important risk factors for severe or disseminated disease.

Case report: We report the case of a three-year-old girl who presented a prolonged fever without a source on physical examination. Initial laboratory findings were suggestive of urinary tract infection and empirical antibiotic therapy was started. Urine culture confirmed that diagnosis, but fever had persisted. On complementary investigation, chest X-ray revealed an infiltrate with a miliary pattern. *Mycobacterium tuberculosis* was isolated on gastric aspirate, cerebrospinal fluid and urine. Anti-tuberculous therapy and corticoid were initiated with significant clinical improvement.

Conclusions: Even in this era of advanced medical technology, tuberculosis is still a diagnostic challenge, especially when the presentation is atypical and extra-pulmonary. A high index of suspicion by the physician is required because prompt institution of adequate treatment is decisive for final outcome.

Key-words: Children, miliary, tuberculosis.

RESUMO

Introdução: Atualmente, a tuberculose ainda representa um sério problema de saúde pública. A idade precoce e a infeção VIH constituem importantes fatores de risco para doença grave ou disseminada.

Caso clínico: Apresentamos o caso de uma menina de três anos de idade observada por febre prolongada sem foco infeccioso evidente ao exame físico. O estudo analítico inicial foi sugestivo de infeção urinária, pelo que iniciou antibioticoterapia empírica. A urocultura confirmou esse diagnóstico, mas a febre persistiu. Na investigação complementar, a radiografia torácica revelou um infiltrado pulmonar com padrão miliar. O *Mycobacterium tuberculosis* foi isolado no aspirado gástrico, líquido e urina. Iniciou tratamento com antituberculosos e corticóide, com melhoria clínica significativa.

Conclusões: Nesta era de tecnologia médica avançada, a tuberculose ainda é um desafio diagnóstico, especialmente quando a apresentação clínica é atípica e extrapulmonar. Um elevado índice de suspeição clínica é fundamental, pois a instituição precoce do tratamento é decisiva para o prognóstico.

Palavras-chave: Crianças, miliar, tuberculose.

Nascer e Crescer 2014; 21(2): 151-154

^I S. Pediatria, CH do Porto. 4099-001 Porto, Portugal. liliana.pinho@gmail.com

^{II} S. Pediatria, CH Vila Nova de Gaia-Espinho. 4434-502 Vila Nova de Gaia, Portugal. saraoliv830@gmail.com

^{III} S. Oftalmologia, H Pedro Hispano, ULS Matosinhos. 4464-513 Senhora da Hora, Portugal. joseserino@gmail.com

^{IV} Centro de Diagnóstico Pneumológico - Póvoa de Varzim-Vila do Conde. 4490-421 Póvoa de Varzim, Portugal. mcss1963@gmail.com; majodinis@gmail.com

^V S. Pediatria, CH Póvoa de Varzim-Vila do Conde. 4490-421 Póvoa de Varzim, Portugal.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é umas das principais causas de morte a nível mundial, sobretudo nos países em desenvolvimento⁽¹⁾. Portugal apresenta uma taxa de incidência intermédia (21.6/100000 habitantes), apesar do decréscimo progressivo nos últimos anos. Dos 2480 casos de TB diagnosticados em 2012, 26 (1.0%) corresponderam a formas disseminadas e 69 (2.8%) ocorreram em idade pediátrica⁽²⁾.

A TB pediátrica representa a transmissão recente do *Mycobacterium tuberculosis* (MT) na comunidade, permitindo assim aferir a eficácia das medidas de controlo da doença^(1,3-5). No entanto, o diagnóstico é frequentemente um desafio devido à inespecificidade e variedade das manifestações clínicas, às dificuldades na obtenção de amostras de qualidade para os exames microbiológicos e à natureza paucibacilar das lesões com consequente baixa sensibilidade do exame direto (<15%) e da cultura (30-40%)^(1,4-6).

A imaturidade imunológica inerente às idades mais precoces (sobretudo abaixo dos três anos) e a infeção VIH constituem fatores de risco para doença grave ou disseminada^(1,4,5,7).

Apresentamos o caso de uma criança com TB miliar que exemplifica a dificuldade do diagnóstico destas situações em idade pediátrica.

CASO CLÍNICO

Menina de três anos de idade, raça caucasiana, residente em Portugal, observada por febre prolongada (19 dias) associada a dor abdominal, anorexia e noção de perda ponderal. No início do quadro, tinha sido diagnosticada infeção urinária a *Escherichia coli* tendo cumprido dez dias de antibioticoterapia em ambulatório, de acordo com o antibiograma. Antecedentes de anemia ferripriva, tratada com ferro oral. Vacinada segundo o Programa Nacional de Vacinação, incluindo a BCG. História familiar antiga de tuberculose no ramo materno (anterior ao nascimento da criança). Ao exame físico apresentava ar doente, palidez cutânea, febre elevada (40°C) e hepatomegalia, sem outras alterações relevantes. O estudo analítico revelou ligeira anemia microcítica e hipocrômica, proteína C reativa (pCr) elevada e hipertransaminasemia (Tabela 1). O sedimento urinário mostrou-se alterado com leucocitúria e nitritos positivos. Foi internada e iniciou antibioticoterapia endovenosa. Após 48 horas, mantinha febre, tendo-se isolado novamente *Escherichia coli* multissensível na urocultura. Analiticamente constatou-se diminuição da pCr, velocidade de sedimentação (VS) ligeiramente elevada e enzimas hepatobiliares aumentadas (Tabela 1) com função de síntese hepática normal. A investigação complementar incluiu urocultura de controlo (negativa), ecografia abdominal (hepatoesplenomegalia homogénea) e reno-vesical (sem alterações), serologias e marcadores víricos (CMV, EBV, hepatite A, B e C e VIH) que foram negativos, e radiografia torácica que evidenciou infiltrado pulmonar bilateral micronodular com padrão miliar (Figura 1). Por suspeita de tuberculose, efetuou-se a prova de tuberculina (0 mm) e colheita de aspirado gástrico, cujo exame direto foi negativo, mas com identificação do *Mycobacterium tuberculosis* (MT) por técnica de *polymerase chain reaction*

(PCR). Embora não apresentasse sinais meníngeos ou outras manifestações neurológicas, foi efetuada punção lombar para exclusão de envolvimento meníngeo. O exame citoquímico do líquido (LCR) revelou pleocitose, hipoglicorráquia e hiperproteínorráquia, alterações compatíveis com meningite tuberculosa que foi confirmada após identificação do MT por técnica de PCR no LCR. Para estadiamento do envolvimento do sistema nervoso central (SNC), realizou ressonância magnética (RM) cerebral que excluiu a presença de tuberculomas. O exame oftalmológico revelou uveíte posterior com tubérculos coróides (Figura 2). Iniciou tratamento antituberculoso triplo associado a prednisolona oral. Os exames culturais em meio líquido de Middlebrook 7H9 e sólido de Lowenstein-Jensen do aspirado gástrico, urina e LCR foram positivos para MT resistente à estreptomicina.

Tabela 1 – Evolução analítica antes e após o início do tratamento antituberculoso

	19º dia de febre	21º dia de febre	27º dia de febre	6º dia de tratamento	33º dia de tratamento
Hemoglobina (g/dL)	11,1	11	11,1	11,2	12,7
VGM (fL) / HGM (pg)	63 / 20,1	-	-	-	69,2 / 21,5
Leucócitos (/µL) Neutrófilos (%)	12650 70,7	13540 67,1	15350 62	10810 77,2	14230 45,6
Plaquetas (/µL)	358000	338000	484000	534000	370000
VS (mm/1ª hora)	-	18	28	25	5
pCr (mg/dL)	20,87	12,61	8,94	4,14	-
AST / ALT (U/L)	245 / 143	180 / 114	131 / 103	45 / 48	26 / 18
GGT / FA (U/L)	-	208 / 430	279 / 435	298 / 324	64 / 199

Legenda – pCr: proteína C reativa; VS: velocidade de sedimentação; AST: aspartato-aminotransferase; ALT: alanina-aminotransferase; GGT: gama-glutamilttransferase; FA: fosfatase alcalina

Apresentou boa evolução clínica e analítica, com apirexia após 12 dias de tratamento, diminuição dos parâmetros analíticos inflamatórios e normalização das enzimas hepatobiliares após um mês de terapêutica (Tabela 1). A reavaliação oftalmológica mostrou o desaparecimento dos tubérculos e algumas zonas cicatriciais. Cumpriu dois meses de isoniazida, rifampicina e pirazinamida associados a corticoterapia, seguidos de dez meses de isoniazida e rifampicina.

Importa referir que o caso clínico foi precocemente sinalizado ao Centro de Diagnóstico Pneumológico local que desencadeou e orientou a investigação do caso-índice que acabou por ser identificado (convivente da criança).



Figura 1 – Infiltrado pulmonar bilateral micronodular (padrão miliar)



Figura 2 – Retinografia do olho direito mostrando múltiplos nódulos sub-retinianos, amarelados, compatíveis com tubérculos coróideus

DISCUSSÃO

A TB miliar é uma forma grave da doença que resulta habitualmente de disseminação hematogénea do MT. As manifestações clínicas são frequentemente inespecíficas, sendo a febre de origem desconhecida e a hepatoesplenomegalia formas comuns de apresentação⁽⁸⁻¹⁰⁾. Neste caso, a pista para o diagnóstico foi dada pela radiografia torácica. De facto, nas formas disseminadas de TB, encontra-se um padrão miliar em 50 a 90% dos doentes^(9,11).

A prova de tuberculina é útil para a deteção da infeção tuberculosa, mas não permite o diagnóstico de TB doença sendo para isso necessário proceder à colheita de amostras biológicas para identificação do agente. A prova de tuberculina é negativa em até metade dos casos e, como referido anteriormente, nas crianças o exame direto é habitualmente negativo^(9,10). No caso apresentado, não havia contexto epidemiológico conhecido, pelo que a identificação do MT por técnica de PCR foi uma mais-valia ao possibilitar o início mais precoce do tratamento, dado que os resultados das culturas são demorados^(1,6,7).

O envolvimento do SNC é comum, tornando necessária a sua exclusão através de exame do LCR e imagem cerebral^(5,12,13,14). É também obrigatória a observação oftalmológica, uma vez que em 13 a 87% dos casos verifica-se envolvimento ocular, principalmente tubérculos coróideus, muito específicos de TB miliar^(9,13). No caso apresentado, embora não houvesse sintomatologia neurológica, confirmou-se a presença de meningite traduzida por alterações inflamatórias a nível do LCR, e de uveíte posterior tuberculosa.

É comum isolar-se o bacilo na urina, o que por si só não traduz TB renal. Por outro lado, está descrita a possibilidade de sobreinfeção bacteriana a nível do trato urinário, tal como aconteceu neste caso, com consequente atraso do diagnóstico de TB⁽⁹⁾.

Relativamente à abordagem terapêutica, a maior parte das normas de orientação clínica internacionais recomenda um esquema quádruplo para as formas disseminadas. No entanto, o uso rotineiro do etambutol em crianças menores de seis anos é desaconselhado dado o risco de diminuição da acuidade visual e dificuldade em diagnosticar esta complicação neste grupo etário, devendo ficar reservado para os casos em que existe alto risco de resistência à isoniazida. Quanto à corticoterapia, existe consenso relativamente à sua indicação na meningite tuberculosa^(8,10,13-15).

O prognóstico é favorável quando a terapêutica é iniciada precocemente, com regressão da febre em duas a três semanas e recuperação ponderal, embora as alterações radiológicas possam persistir durante vários meses ou até anos, pelo que não está indicado controlo radiológico de rotina⁽⁹⁾. Neste caso, foram indicadores de bom prognóstico a ausência de envolvimento do parênquima cerebral e a resposta favorável e célere à terapêutica.

Em conclusão, a TB em idade pediátrica continua a ser um desafio diagnóstico, especialmente quando a apresentação clínica é atípica e extrapulmonar. Um elevado índice de suspeição clínica é fundamental, pois a instituição precoce do tratamento adequado é decisiva para o prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ávalos GGL, Montes de Oca EP. Classic and new diagnostic approaches to childhood tuberculosis. *Journal of Tropical Medicine* 2012. doi:10.1155/2012/818219
2. Direcção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Ponto da Situação Epidemiológica e de Desempenho – Relatório para o Dia Mundial da Tuberculose, Março 2013.
3. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: An emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24:727-49.
4. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:498-510.
5. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *J Infect Dis* 2007; 196:S76-85.
6. Moreno-Pérez D, Martín AA, Gómez NA, Baquero-Artigao F, Montaner AE, Durán GPA, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Espanola de Infectología Pediátrica y la Sociedad Espanola de Neumología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2010; 73: 143.e1-143.e14.
7. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Chapter 1: Introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1091-7.
8. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376-95.
9. Starke JR, Munoz FM. Tuberculosis (*Mycobacterium Tuberculosis*). In: Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. Ch. 212. p.1240-54.
10. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. *Pediatrics in Review*. 2010; 31 (1): 13-25.
11. Bento J, Silva AS, Rodrigues F, Duarte R. Métodos diagnósticos em tuberculose. *Acta Med Port* 2011; 24:145-54.
12. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Chapter 2: Anti-tuberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:1205-11.
13. Asociación Espanola de Pediatría. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)* 2008;69:271-8.
14. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59:167-87.
15. Centre for Disease Control. Department of Health and Community Services. Guidelines for the Control of Tuberculosis in the Northern Territory; 4th ed. 2008. p. 25.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Liliana Pinho
Centro Hospitalar do Porto
Serviço de Pediatria
4099-001 Porto, Portugal
E-mail: liliana.pinho@gmail.com

Recebido a 01.07.2013 | Aceite a 04.12.2013