

Um caso pediátrico de tuberculose miliar: achados raros e evolução atípica

Carla Gomes Garcez¹; Susana Carvalho¹; Ana Antunes¹; Augusta Gonçalves¹; Carla Moreira¹; Henedina Antunes^{1, II}

A PEDIATRIC CASE OF MILIARY TUBERCULOSIS: RARE FINDINGS AND ATYPICAL COURSE

ABSTRACT

Background: Miliary tuberculosis results from lymphohematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* and it's a severe manifestation of the disease.

Case report: A nine-year old girl was admitted to our hospital with persistent fever. Acute miliary tuberculosis was diagnosed after chest radiography revealing diffuse, bilateral, small lung nodules, tubercular choroiditis in the right eye and positive acid-fast bacilli in gastric aspirate. Brain magnetic resonance imaging showed several small nodular lesions consistent with tuberculomas. *Mycobacterium tuberculosis* was identified in gastric aspirate cultures. Fever and positive acid-fast bacilli in gastric aspirate persisted after more than 40 days of therapy. It was excluded human immunodeficiency virus infection. No complications were reported. Later, clinical outcome was good.

Discussion: Tuberculosis remains a relevant diagnosis in children with prolonged fever. The classic image on chest radiography, tubercular choroiditis and the presence of acid-fast bacilli in gastric aspirate were essential in making a prompt diagnosis and appropriate implementation of therapy. It emphasized the importance of maintaining a high index of suspicion for a condition that is treatable.

Keywords: acid-fast bacilli; cerebral tuberculomas; persistent fever; tubercular choroiditis

RESUMO

Introdução: A tuberculose miliar resulta da disseminação linfohematogénica do *Mycobacterium tuberculosis*, sendo uma manifestação grave da infeção.

Caso clínico: Criança de 9 anos, género feminino, com história de febre prolongada. O diagnóstico de tuberculose miliar foi colocado após telerradiografia torácica com infiltrado reticulonodular difuso bilateral, e corroborado pelo achado de tubérculos coróides no olho direito e visualização de bacilos álcool-ácido resistentes em amostra de suco gástrico. Detetaram-se tuberculomas cerebrais na ressonância magnética. Isolou-se *Mycobacterium tuberculosis* multissensível em amostras de suco gástrico. Após mais de 40 dias de tratamento, persistia a febre e baciloscopia positiva. Foi excluída infeção pelo vírus da imunodeficiência humana. Não foram detetadas complicações. Posteriormente, a evolução clínica foi favorável.

Discussão/Conclusão: A tuberculose mantém-se um diagnóstico relevante na criança com febre prolongada. A associação da imagem torácica, baciloscopias positivas e tubérculos coróides foram fundamentais para a celeridade do diagnóstico e implementação do tratamento. Reforça-se a importância de manter elevado índice de suspeição para uma patologia que tem tratamento.

Palavras-chave: bacilos álcool-ácido resistentes; febre persistente; tuberculomas cerebrais; tubérculos coróides

Nascer e Crescer 2016; 25(3): 182-6

^I S. de Pediatria do Hospital de Braga. 4710-243 Braga, Portugal. carla.garcez@live.com.pt; carvalhosusana@hotmail.com; ana.antunes.p@gmail.com; aug.goncalves@gmail.com; carlapaulamoreira@iol.pt; henedinaantunes@gmail.com

^{II} Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho e ICVS/3B's - Laboratório Associado, Braga/Guimarães. 4710 Braga, Portugal. henedinaantunes@gmail.com

INTRODUÇÃO

A tuberculose miliar (TM) resulta da disseminação linfohematogénica do bacilo *Mycobacterium tuberculosis*.^{1,2} É uma manifestação grave da infeção, com incidência até 5%, afetando principalmente crianças mais jovens e imunocomprometidos.¹⁻³ A apresentação clínica é variável e o envolvimento de múltiplos órgãos é comum, com doença pulmonar em mais de 50% dos casos e envolvimento do sistema nervoso central em cerca de 20% dos casos.^{2,4}

Em Portugal tem-se assistido a uma diminuição constante da incidência de tuberculose. Em 2012, foi de 21,6/100000 habitantes, com 69 casos (2,8%) notificados na faixa etária entre os 0-14 anos.^{5,6}

CASO CLÍNICO

Rapariga de nove anos de idade, etnia cigana, com défice cognitivo ligeiro, epilepsia controlada farmacologicamente e antecedentes de meningite meningocócica aos 7 anos de idade. O plano nacional de vacinação estava atualizado, incluindo a vacina BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) administrada ao nascimento. A história familiar era irrelevante.

Recorreu ao nosso hospital por febre com 19 dias de evolução, sem outros sintomas associados. Tinha realizado antibioterapia prévia por suspeita de amigdalite aguda. Negava contato com pessoas com doenças infecciosas. Na admissão, apresentava aspeto emagrecido e palidez cutânea, sem outras alterações ao exame físico.

No serviço de urgência realizou telerradiografia de tórax que mostrou infiltrado micronodular difuso bilateral, padrão miliar (Fig. 1), e análises sanguíneas que revelaram: hemoglobina 11,4 g/dL, contagem total de leucócitos 4.800/uL (neutrófilos 60,5%, linfócitos 28,6%), proteína C reativa (PCR) 63 mg/L (normal <2,90 mg/L) e velocidade de sedimentação (VS) 27 mm/h (normal <15 mm/h). Colocou-se como hipótese de diagnóstico mais provável a tuberculose miliar. Foi avaliada por Oftalmologia, observando-se tubérculos coróideus no olho direito. A prova de *Mantoux* revelou induração de 14 mm às 72 horas. Nas amostras de suco gástrico colhidas nos primeiros 3 dias após admissão foi realizado exame direto, visualizando-se bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), teste de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN), positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, e exame cultural, com posterior crescimento de *Mycobacterium tuberculosis* sensível. Efetuou ecografia abdominal, com ligeira hepatomegalia homogénea, sem outras alterações. Realizou ressonância magnética cerebral que mostrou lesões nodulares parenquimatosas compatíveis com tuberculomas (Fig. 2), e estudo citotóxico e microbiológico do líquido cefalorraquidiano que foram normais.

Durante o internamento verificou-se em termos analíticos aumento progressivo da leucocitose e elevação persistente da PCR (Fig. 3). Efetuou tomografia computadorizada torácica (30º dia de tratamento) sem evidência de complicação, nomeadamente presença de cavitação, abscesso, derrame pleural ou atelectasia (Figura 4). Completou, ainda, investigação com a realização de cintigrafia óssea e ecocardiograma, que foram normais. As sero-



Figura 1 – Imagem de telerradiografia de tórax a mostrar infiltrado micronodular difuso bilateral, tipo miliar, característico da tuberculose miliar.

logias para vírus da imunodeficiência humana (VIH) 1 e 2 foram negativas. Persistiam BAAR em amostra de suco gástrico colhida após 43 dias de tratamento. O teste molecular de resistências à isoniazida e rifampicina revelou estirpe de *Mycobacterium tuberculosis* sensível.

Tratando-se de um caso provável de tuberculose miliar, no 2º dia após a admissão iniciou tratamento quádruplo clássico (etambutol, isoniazida, rifampicina e pirazinamida). Manteve febre durante o internamento, sem novos sinais/sintomas ou alte-

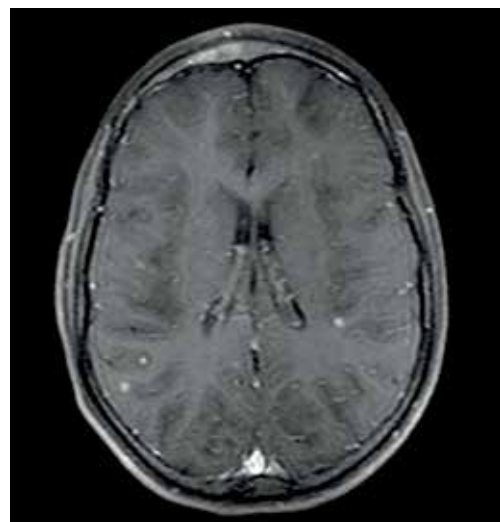


Figura 2 – Imagem de ressonância magnética nuclear cerebral (ponderação T1, axial) a mostrar várias pequenas lesões nodulares captantes parenquimatosas, medindo de diâmetros máximos cerca de 2mm, sem edema circundante (tuberculomas) no parênquima parietal bilateralmente.

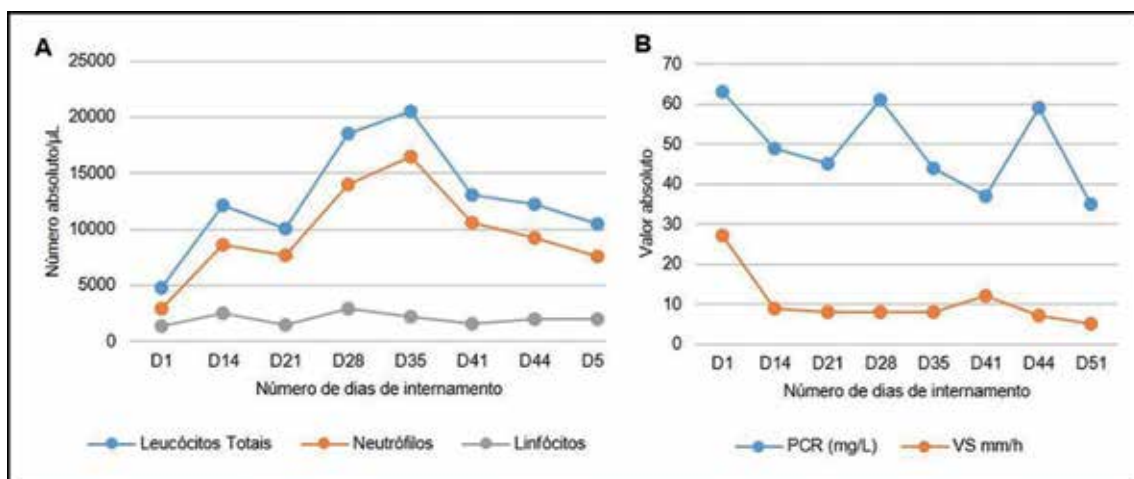


Figura 3 – Gráfico A: Evolução do número de leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos ao longo do internamento. Gráfico B: Evolução dos valores de proteína C reativa (PCR) e velocidade de sedimentação (VS) ao longo do internamento.

rações no exame objetivo, tendo ficado apirética após 46 dias de tratamento.

Teve alta após dois meses de internamento, com exame objetivo normal e baciloscopias negativas. O exame oftalmológico realizado na data de alta confirmou resolução das lesões corioidais.

Cumpriu terapêutica quadrúpla durante dois meses e com isoniazida e rifampicina mais 10 meses. A adesão ao tratamento foi confirmada pela visita domiciliária diária de uma enfermeira para observar a toma dos antibacilares. Após três anos de seguimento em consulta hospitalar não se registaram intercorrências. Foi realizado rastreio aos conviventes não se tendo detetado o caso índice.

DISCUSSÃO

Apresentamos o caso de uma criança com febre prolongada, o que associado ao aspeto miliar clássico na telerradiografia torácica apontou o diagnóstico de TM, apoiado pela observação

de BAAR em amostra de suco gástrico e prova de Mantoux positiva. Dado ser comum o envolvimento de múltiplos órgãos na TM, pesquisamos outros locais de disseminação, objetivando-se envolvimento cerebral e oftalmológico. O diagnóstico confirmou-se por exame micobacteriológico e TAAN positivos para *Mycobacterium tuberculosis*.^{2,4}

Na criança, a tuberculose constitui um desafio diagnóstico, dada a variabilidade e inespecificidade das manifestações clínicas e dificuldade de obtenção do diagnóstico definitivo.^{4,7} As manifestações mais frequentes da tuberculose na idade pediátrica são a doença parenquimatosa pulmonar e a adenopatia intratorácica, responsáveis por cerca de 60 a 80% dos casos. De entre as manifestações extrapulmonares, a linfadenopatia é a mais comum (67%), seguida pelo envolvimento do sistema nervoso central (13%) e pleural (6%), miliar/disseminado (5%) e esquelético (4%).³ A TM é uma manifestação grave da infeção, sendo mais frequente em crianças até aos 3 anos e/ou infetadas pelo vírus da imunodeficiência humana, o que não se verificou

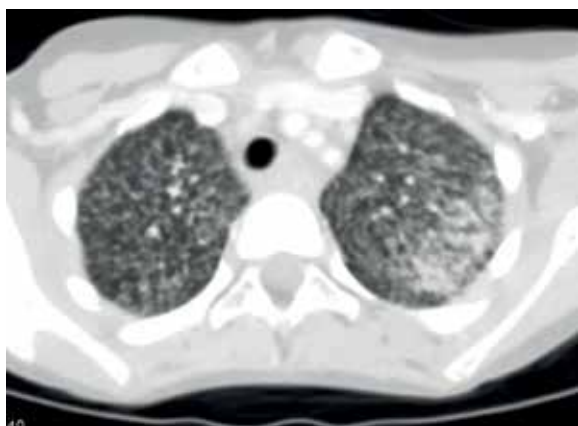


Figura 4 – Imagens de tomografia computadorizada torácica a mostrar infiltrado alveolar, micronodular miliar bilateral com áreas de consolidação à esquerda, com adenopatias mediastínicas e hilares necrosadas.

neste caso. O atraso no diagnóstico e tratamento parece ser causa importante de mortalidade, atingindo 15-20% na idade pediátrica.^{3,5,8}

As manifestações clínicas iniciais da TM são inespecíficas, sendo a febre o sintoma mais comum, seguido pela malnutrição, tosse, perda ponderal, queixas respiratórias e hepatoesplenomegalia.⁴ No caso apresentado, o síndrome febril prolongado era o único sintoma, reforçando a necessidade de considerar a tuberculose neste diagnóstico diferencial, dado Portugal ser um país de incidência intermédia da doença.^{5,6,9} O padrão miliar clássico da telerradiografia torácica foi decisivo para a rapidez do diagnóstico, no entanto pode estar ausente em até 50% dos casos.⁴

Na TM pode haver envolvimento de qualquer órgão, muitas vezes assintomático. No caso apresentado havia envolvimento pulmonar, oftalmológico e cerebral, sem manifestações clínicas associadas. Cerca de 20-40% das crianças têm meningite tuberculosa,² ausente neste caso, apesar do envolvimento cerebral por tuberculomas. Estas lesões cerebrais geralmente desaparecem com o tratamento adequado, podendo também cicatrizar com calcificações.¹⁰ Dado a ausência de sinais ou sintomas neurológicos, a sensibilidade do agente ao tratamento instituído durante 12 meses e a comprovação de melhoria clínica, analítica e radiológica nos restantes sistemas de órgãos atingidos, não se considerou necessário, até ao momento, repetição da ressonância magnética cerebral. Quando presentes, os tubérculos coroideus são patognomónicos de TM, constituindo uma pista valiosa para o diagnóstico. Assim, todos os doentes com suspeita de TM devem ser submetidos a exame oftalmológico sistemático. As lesões geralmente envolvem com o tratamento correto e atempado, embora possa ocorrer diminuição variável da acuidade visual.^{2,11}

A confirmação do diagnóstico é conseguida através da identificação do agente. Na criança há maior dificuldade de obtenção do diagnóstico definitivo, dado que as lesões são geralmente paucibacilares,^{3,11-13} e o diagnóstico micobacteriológico é conseguido em apenas 30-40% dos casos.^{3,11} A colheita de suco gástrico é o método mais utilizado. Apesar de ser uma intervenção desconfortável e que exige internamento, apresenta maior custo-efetividade e é menos invasiva que a broncoscopia.³ A observação de BAAR em amostra de suco gástrico é rara na idade pediátrica,³ e foi decisiva para o início precoce da terapêutica.

As alterações analíticas são inespecíficas.^{4,12,13} A contagem de leucócitos totais habitualmente é normal, sendo rara a leucopenia ou leucocitose. Os reagentes de fase aguda estão elevados na maioria dos casos.⁴ Neste caso, objetivou-se leucocitose com neutrofilia e elevação da PCR, associada a persistência de febre durante 45 dias e baciloscopia positiva, mesmo sob tratamento em doses adequadas e com adesão garantida por observação. Esta evolução atípica conduziu à necessidade de exclusão de complicação ou tuberculose multirresistente.

O diagnóstico foi confirmado pelo TAA e corroborado pelo isolamento em cultura do *Mycobacterium tuberculosis*, em amostra de suco gástrico. De realçar a importância do exame cultural para testar a sensibilidade do agente aos antibióticos.

Alguns estudos indicam que a vacinação com a vacina BCG é efetiva na redução da incidência da TM, especialmente em crianças.^{14,15} No caso apresentado, a criança foi vacinada com a vacina BCG ao nascimento. Apesar de a vacina atualmente utilizada poder ajudar a reduzir a incidência da TM, devem manter-se esforços no sentido de desenvolver uma vacina mais eficaz.^{14,15}

A tuberculose é um importante problema de saúde pública e deve ser considerada como diagnóstico diferencial em diversas situações clínicas. No caso apresentado a associação de diversos fatores, alguns bastante raros, foi fundamental para o diagnóstico rápido e implementação da terapêutica adequada, com evolução favorável. Reforça-se a importância de manter elevado índice de suspeição para uma patologia que tem tratamento. A evolução clínica atípica revelou-se um desafio e obrigou a discussão multidisciplinar constante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UpToDate.com [homepage na Internet]. Bernardo J MD. Epidemiology and pathology of extrapulmonary and miliary tuberculosis, 2014, [consultado em 2014 Agosto 15]. Disponível em:<http://www.uptodate.com/>.
2. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:415-30.
3. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. *Clin Infect Dis.* 2010;50: 184 -94.
4. UpToDate.com [homepage na Internet]. Bernardo J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of extrapulmonary and miliary tuberculosis, 2014, [consultado em 2014 Agosto 15]. Disponível em:<http://www.uptodate.com/>
5. World Health Organization. Global tuberculosis control: World Health Organization report. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85: 69-80.
6. Direção Geral de Saúde. Programa Nacional de Luta contra a Tuberculose - Ponto da situação epidemiológico e de desempenho, 2012 [consultado em 2014 Mar 16]. Disponível em:<http://www.dgsaude.pt>.
7. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric Tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:498-510.
8. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneve, World Health Organization 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371).
9. UpToDate.com [homepage na Internet]. Palazzi DL. Etiologies of fever of unknown origin in children, 2014, [consultado em 2014 Agosto 15]. Disponível em:<http://www.uptodate.com/>.
10. UpToDate.com [homepage na Internet]. Leonard JM. Central nervous system tuberculosis, 2014; [consultado em 2014 Agosto 15]. Disponível em:<http://www.uptodate.com/>.
11. UpToDate.com [homepage na Internet]. Adams LV, Starke JR. Tuberculosis disease in children, 2014; [consultado em 2014 Agosto 15]. Disponível em:<http://www.uptodate.com/>.
12. Cuevas LE, Browning R, Bossuyt P, Casenghi M, Cotton MF, Cruz AT, et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics

- in Children: Methodological Issues for Conducting and Reporting Research Evaluations of Tuberculosis Diagnostics for Intrathoracic Tuberculosis in Children. Consensus from an expert panel. *Intrathoracic Tuberculosis Research in Children*. *J Infect Dis*. 2012: 1-7.
13. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;16:1376-95.
 14. Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a metaanalysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367:1173-80.
 15. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993;22:1154-8.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Carla Gomes Garcez
Serviço de Pediatria
Hospital de Braga
4710-243 Braga
Email: carla.garcez@live.com.pt

Recebido a 17-11-2015 | Aceite a 14-03-2016