

Tuberculose miliar em paciente imunocompetente – Relato de caso

Miliary tuberculosis in an immunocompetent patient - Case report

DOI:10.34119/bjhrv3n6-143

Recebimento dos originais:03/10/2020

Aceitação para publicação:30/11/2020

Vívian de Souza Lemos

Médica especialista em Clínica Médica pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Endereço: R. Frei Paulino, 30 – Nossa Sra. Da Abadia, Uberaba – MG, 38025180

E-mail: vivi_slemos_@hotmail.com

Olívian Machado Rodrigues

Acadêmica de Medicina

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Endereço: R. Frei Paulino, 30 – Nossa Sra. Da Abadia, Uberaba – MG, 38025180

E-mail: olivian.mr@gmail.com

Fernanda de Paula Guardieiro

Acadêmica de Medicina

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Endereço: R. Frei Paulino, 30 – Nossa Sra. Da Abadia, Uberaba – MG, 38025180

E-mail: fernandapguardieiro@gmail.com

Barbara Lemes Fernandes

Acadêmica de Medicina

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Endereço: R. Frei Paulino, 30 – Nossa Sra. Da Abadia, Uberaba – MG, 38025180

E-mail: ba_lemes@hotmail.com

Kattiélen Sousa Ferreira

Acadêmica de Medicina

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Endereço: R. Frei Paulino, 30 – Nossa Sra. Da Abadia, Uberaba – MG, 38025180

E-mail: kattielensferreira@gmail.com

Letícia Braga Tioosi

Acadêmica de Medicina

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Endereço: R. Frei Paulino, 30 – Nossa Sra. Da Abadia, Uberaba – MG, 38025180

E-mail: tioosilb@gmail.com

Murilo Luiz Soares Tamburús

Acadêmico de Medicina

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

Endereço: R. Frei Paulino, 30 – Nossa Sra. Da Abadia, Uberaba – MG, 38025180

E-mail: mtamburus94@gmail.com

Leandro de Resende Yamamoto

Médico Pneumologista pelo Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP (2017)

Endereço: R. Frei Paulino, 30 – Nossa Sra. Da Abadia, Uberaba – MG, 38025180

E-mail: uberabaleandro@gmail.com

RESUMO

Tuberculose (TB) miliar é uma forma disseminada de TB, potencialmente fatal. Está relacionada, principalmente, a pacientes imunocomprometidos e ocorre por disseminação hematogênica do *Mycobacterium tuberculosis*. Em instituições de privação de liberdade (IPL) foi observada uma incidência de TB mais elevada entre os prisioneiros, comparado a população geral. A apresentação clínica da TB miliar é multifacetada, e por vezes de difícil diagnóstico. O tratamento, em geral, apresenta boa resposta ao uso das drogas antibacilares de primeira linha, mas deve ser atentado para possíveis complicações. **MÉTODOS:** Utilizou-se informações de prontuário eletrônico para resumo do caso, e pesquisa em base de dados da PubMed e Scielo para revisão de literatura sobre o tema. **OBJETIVO:** Relatar caso de paciente adulto, imunocompetente, proveniente de IPL, diagnosticado com tuberculose miliar e que evoluiu com insuficiência hepática aguda pós início do tratamento convencional para TB, o qual precisou ser alterado para um esquema alternativo, observando-se melhora do quadro geral após. A partir disso, os medicamentos foram reintroduzidos progressivamente, conforme tolerância orgânica e de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde. O paciente apresentou boa resposta à reintrodução dos medicamentos e melhora clínica. **DISCUSSÃO E RESULTADOS:** Na literatura, há poucos casos de pacientes imunocompetentes diagnosticados com tuberculose miliar, mais raros são os casos de melhora clínica importante após uma grave complicação ao tratamento convencional. Esse relato de caso reforça a importância da suspeita clínica desta patologia, mesmo em pacientes imunocompetentes e atenção para o possível desenvolvimento de complicações secundárias ao tratamento de TB, sobretudo, a hepatotoxicidade.

Palavras-chave: tuberculose miliar, imunocompetente, hepatotoxicidade.

ABSTRACT

Miliary tuberculosis (MT) is a widespread, potentially fatal form of TB. It is mainly related to immunocompromised patients and occurs due to hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*. In institutions of deprivation of liberty (IDL) a higher incidence of TB was observed among prisoners, compared to the general population. The clinical presentation of miliary TB is multifaceted, and sometimes difficult to diagnose. Treatment, in general, has a good response to the use of first-line antibacillary drugs, but attention should be paid to possible complications. **METHODS:** Electronic medical record information was used to summarize the case, and a search in the PubMed and Scielo databases was performed to review the literature on the topic. **OBJECTIVE:** To report a case of an immunocompetent adult patient from IDL, diagnosed with miliary tuberculosis and who evolved with acute insufficiency after starting conventional

treatment for TB, which had to be changed to an alternative regimen, with an improvement in the general condition afterwards. Thereafter, the medications were progressively reintroduced, according to organic tolerance and according to the recommendations of the Ministry of Health. The patient responded well to the reintroduction of the medications and clinical improvement. **DISCUSSION AND RESULTS:** In the literature, there are few cases of immunocompetent patients diagnosed with miliary tuberculosis, more rare are the cases of significant clinical improvement after a serious complication to conventional treatment. This case report reinforces the importance of the clinical suspicion of this pathology, even in immunocompetent patients and attention to the possible development of complications secondary to the treatment of TB, especially hepatotoxicity.

Keywords: miliary tuberculosis, immunocompetent, hepatotoxicity.

1 INTRODUÇÃO

A Tuberculose miliar é uma doença caracterizada pela disseminação linfo-hematogênica do *Mycobacterium tuberculosis*, que acomete tanto pulmão quanto os demais órgãos, possuindo esse nome devido à presença de granulomas com formato de milho amplamente distribuídos pelo organismo do paciente. [1,2,3,4,6]. Acredita-se que essa forma de disseminação seja resultado de uma inadequação da resposta das células “T efectoras” e de uma reativação concomitante de focos de *M. tuberculosis* em vários órgãos e sistemas. [2,5,6]

Segundo a OMS, a tuberculose está presente em aproximadamente um terço do mundo, porém apenas 10% destes desenvolverão a doença. [9] As principais populações de risco são os pacientes com HIV/SIDA, indígenas, pessoas em situação de rua, profissionais da saúde e os indivíduos privados de liberdade [12]. Importante salientar que, a população privada de liberdade apresentou uma incidência de cerca de 20 vezes maior de apresentar TB do que a população em geral [11]. Quanto à TB miliar, representa cerca de mais de 20% dos casos de TB extrapulmonar e menos de 2% nos pacientes imunocompetentes. Essa forma de apresentação da tuberculose é mais prevalente em pacientes com HIV/SIDA, pós-transplantes, em uso de drogas imunossupressoras, pós-gastrectomizados, com desnutrição e em programa de hemodiálise contínua, sendo o aumento da incidência desses fatores a fonte principal para a mudança na epidemiologia dessa afecção. [1,2,5,6, 7,10]

O diagnóstico da tuberculose miliar apresenta-se como um constante desafio, já que esta possui um quadro clínico inespecífico, variável e múltiplo. As manifestações clínicas são amplas e podem incluir inicialmente febre e sudorese intensa noturnas, calafrios, tosse seca, dispneia, anorexia e perda de peso. Há também o envolvimento cutâneo por meio de máculas e pápulas

eritematosas (*tuberculose miliar cutis*), e o envolvimento neurológico representado pela meningite por TB e mielopatia transversa torácica. [1,2,3,4,6,9,10]

Outras manifestações presentes na TB miliar são pericardite, miocardite com chance de evoluir para morte súbita, endocardite infecciosa, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e glomerulonefrite, insuficiência adrenal, icterícia e ascite. Além disso, apesar de a TB miliar se manifestar como a principal forma de TB extrapulmonar, ela também tem um acometimento pulmonar, marcado pela presença de hipoxemia, hipercapnia, pneumotórax e complicações, tais como pneumomediastino e evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo. [1,2,6,10]

Devido a esse amplo quadro clínico e que pode se manifestar de formas diferentes em cada indivíduo, para firmar o diagnóstico da TB miliar é imprescindível lançar mão de métodos complementares para investigação completa. A radiografia de tórax apresenta imagens nodulares opacas de distribuição difusa e generalizada e de diâmetro de aproximadamente menos de 2 mm. Entretanto, esse padrão pode não estar presente em todos os pacientes e nem nas fases iniciais da doença. A ultrassonografia pode ser útil tanto na detecção de lesões intra-abdominais, como ascite, lesões esplênicas e hepáticas, quanto para guiar paracentese. [1,2,6,10]

Outro exame complementar é a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax, a qual evidencia presença de nódulos distribuídos difusa e randomicamente pelo parênquima pulmonar associado ao espessamento septal intra e interlobular. Além disso, a TC contrastada juntamente com a Ressonância Nuclear Magnética (RNM) auxiliam a identificar outros focos de TB extrapulmonar, tal como o acometimento intra-abdominal. [2,6,9,10]

A pesquisa de bacilo álcool ácido resistente (BAAR) por meio da baciloscopia de escarro usando a coloração de Ziehl-Neelsen apresenta grande sensibilidade e especificidade, entretanto, o desafio se encontra devido ao fato de que a tosse produtiva nem sempre está presente nos pacientes com TB miliar. Tem sido útil como método diagnóstico a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) utilizando amostras de biópsias e coleta de materiais, tais como líquido cefalorraquidiano (LCR), lavado broncoalveolar (LBA) e sangue, entretanto, como esses materiais, ao contrário do escarro, possuem sensibilidade mais baixa, um resultado negativo não exclui o diagnóstico de tuberculose. Há também o teste tuberculínico (PPD) e o teste de liberação de IFN-gama, que não apontam doença ativa, apenas infecção pelo *M. tuberculosis*, ou seja, o diagnóstico não pode ser excluído mesmo se resultado negativo.

Por fim, o método padrão-ouro é a cultura em meios sólidos de Löwestein-Jensen e Ogawa-Kudoh, que possuem elevada sensibilidade e especificidade e baixo custo, entretanto o tempo de crescimento é muito lento, podendo variar de 14 a 30 dias. Há também a cultura em meio líquido

com incorporação de corantes fluorescentes, que permite também o teste de susceptibilidade a medicamentos. É possível fazer também a identificação das espécies de *Mycobacterium* por meio de fenótipos, métodos bioquímicos e técnicas moleculares. [2,6,10]

Como a tuberculose miliar é uma doença de apresentação atípica e variável, é imprescindível a diferenciação com outros diagnósticos, tais como doenças malignas primárias e metastáticas do pulmão, linfoma, sarcoidose, histoplasmose, criptococose e micobacterioses atípicas. Ademais, há também a silicose, que possui como grande importância a história ocupacional do paciente, além de esses paciente apresentarem maior risco de desenvolver TB.

O tratamento inicialmente é feito com o Esquema Básico para adultos proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em que é administrado durante 2 meses (fase intensiva) o esquema RIPE, com Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol, seguida de mais 4 meses (fase de manutenção) com o esquema RI (Rifampicina e Isoniazida) com a dose segundo o peso do paciente, podendo a fase de manutenção ser estendida para 7 meses, se houver a presença concomitante de TB óssea ou meníngea, associada também a tratamento com glicocorticóides. No caso da TB miliar, o tratamento pode incluir também procedimentos invasivos e necessidade de internação em unidades de terapia intensiva (UTI). [2,6, 8,9,10]

As reações adversas ao tratamento medicamentoso podem estar presentes e, em geral, estão associadas especificamente a cada medicamento. Por exemplo, as quatro drogas do esquema RIPE estão associadas a dispepsia e epigastralgia, enquanto que a Isoniazida relaciona-se com cefaléia, mudança de comportamento e psicose. A Isoniazida, Pirazinamida e Rifampicina possuem maior potencial hepatotóxico; a Pirazinamida está associada a rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal.

Caso o paciente apresente reações adversas graves ou falência ao tratamento com o esquema básico devido à resistência, é preciso lançar mão dos Esquemas Especiais, que incluem como alternativas o grupo das Fluoroquinolonas (Levofloxacino, Moxifloxacino, Gatifloxacino), Amicacina, Capreomicina, Etionamida, dentre outros.

2 OBJETIVO

Relatar caso de paciente imunocompetente com tuberculose miliar, associada a intolerância ao esquema terapêutico convencional e evolução para hepatotoxicidade aguda, com posterior melhora do estado geral.

3 METODOLOGIA

Utilizou-se informações de prontuário eletrônico para resumo do caso, e pesquisa em base de dados da PubMed e Scielo para revisão de literatura sobre o tema.

4 RELATO DE CASO

Trata-se de paciente do sexo masculino, 40 anos, previamente hígido, tabagista e usuário de drogas ilícitas. Encontrava-se em instituição de privação de liberdade apresentando quadro de febre, astenia, tosse e perda ponderal, estimada em 8 quilos, nos últimos 3 meses. Na cidade de origem foi procedida investigação diagnóstica, sendo levantada suspeita de tuberculose pulmonar miliar, haja vista quadro clínico e padrão radiológico compatíveis, associado também à amostra de escarro positiva para BAAR. A partir disso, foi iniciado esquema RIPE há 17 dias da admissão no Hospital de Clínicas da Universidade do Triângulo Mineiro (HC-UFTM). O paciente fora encaminhado a este Serviço devido à rápida queda do estado geral, presença de vômitos incoercíveis, icterícia e elevação progressiva de transaminases – atingindo até 30 vezes o limite superior de normalidade.

Ao exame físico, apresentava-se em mau estado geral, hipocorado, desnutrido, icterico, ausculta pulmonar evidenciando desde roncocal estertores finos, sem alterações em aparelho cardiovascular. Abdome com ascite volumosa e fígado palpável a 5 centímetros do rebordo costal direito. Apresentava-se, ainda, em anasarca.

Em tomografia de tórax havia micronodulações difusas de distribuição randômica pelo parênquima pulmonar com áreas de microatelectasias. Apresentou piora radiográfica com desenvolvimento de derrame pleural. (Figura 1)

Exame de PCR para *Mycobacterium tuberculosis* em escarro positivo, corroborando o diagnóstico de tuberculose. Sorologias para hepatites virais, HIV e sífilis negativas.

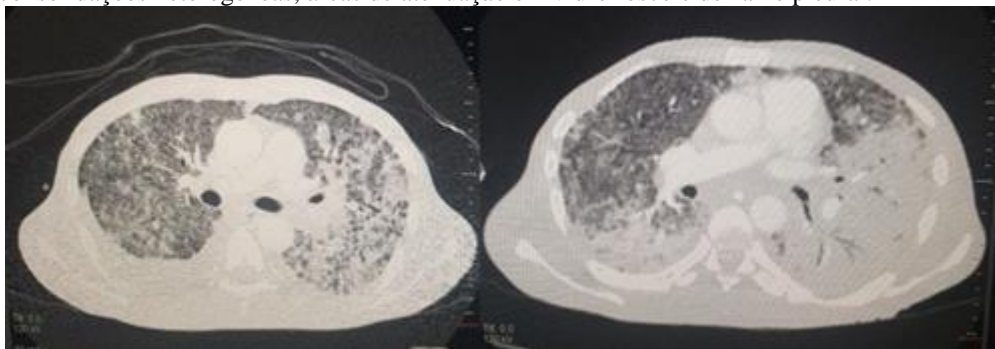
Durante a internação, o paciente progrediu com sangramento digestivo alto volumoso, havendo necessidade de suporte intensivo, incluindo intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Diante de franca insuficiência hepática, optou-se por associação de medicações de segunda linha para tratamento da tuberculose, a partir de imipenem, amicacina e levofloxacino; sendo mantido suspenso o esquema de primeira linha por hepatotoxicidade aguda. Fez-se necessário suporte transfusional de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e crioprecipitado.

Durante a evolução houve melhora dos níveis de enzimas hepáticas e canaliculares, permitindo retomada do esquema terapêutico clássico e, conforme preconizado, reintrodução

paulatina das drogas no 12º dia de internação. Iniciou-se com Rifampicina, seguida em ordem de Etambutol, Isoniazida e, por último, Pirazinamida, a cada sete dias, conforme tolerância orgânica.

O paciente apresentou boas respostas clínico-laboratorial e radiológica às medidas clínicas instituídas.

Figura 1. Exame de Tomografia Computadorizada de tórax evidenciando micronodulações difusas pelo parênquima pulmonar, consolidações heterogêneas, áreas de atenuação em vidro fosco e derrame pleural.



5 DISCUSSÃO

Observa-se com esse relato um caso de paciente com epidemiologia positiva para desenvolvimento de tuberculose, visto que é procedente de Instituição de Privação de Liberdade (IPL) e sabe-se que, geralmente, esse tipo de instituição apresenta incidência aumentada dessa infecção entre os prisioneiros comparado à população geral. No entanto, esse paciente apresentou uma forma grave de tuberculose, a miliar, a qual é mais concernente a pacientes com estado imune comprometido, por exemplo, pacientes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, principalmente. Diante do estado de imunidade preservada do paciente, não era esperado a progressão para essa forma, devido à baixa prevalência descrita na literatura, de até 2%.

Ademais, o paciente apresentou intolerância ao esquema terapêutico convencional, priorizado pelo Ministério da Saúde (MS), com progressão para hepatotoxicidade aguda, a qual se manifestou com aumento de transaminases além de alterações hematológicas, caracterizadas como reações adversas maiores ao tratamento. Tais reações apresentam incidência aumentada em pacientes com idade maior que quarenta anos, dependentes químicos (álcool), desnutridos, coinfectados pelo HIV e com doença hepática prévia.

Sabidamente o esquema terapêutico RIPE, tido como primeira linha, pode associar-se à hepatotoxicidade aguda. De acordo ainda com o MS, o manejo desta é direcionado a partir de testes para avaliação hepática. O tratamento deve ser suspenso quando as enzimas hepáticas forem o triplo do valor normal com sintomas ou cinco vezes o valor, se ausência de sintomas ou assim que o paciente se apresente icterício. Como é previsto, três medicações do esquema convencional

estão mais relacionados a hepatotoxicidade e são eles: Isoniazida, Rifampicina, e principalmente a Pirazinamida, estando o Etambutol mais correlacionado à neurite óptica. Outras associações podem ser observadas, como por exemplo, a Rifampicina levando ao maior risco de colestase.

Preconiza-se a reintrodução gradual das medicações do esquema básico, caso haja redução dos níveis séricos das enzimas hepáticas e melhora clínica. É reintroduzida uma droga de cada vez e com intervalo de três a sete dias entre elas, a começar pela associação da rifampicina e etambutol, sendo a pirazinamida indicada como última a ter seu uso retomado. Além disso, caso recorra piora clínica ou hepática, a última medicação introduzida deve ser interrompida. Diante da intolerância ao esquema RIPE, faz-se necessária a substituição a partir de drogas de segunda linha.

O paciente em questão, previamente imunocompetente, sem fatores evidentes contribuintes para hepatotoxicidade apresentada – à exceção da possibilidade do uso de drogas ilícitas que exercem papel hepatotóxico, fora admitido em grave estado clínico, dada franca insuficiência hepática aguda e suas repercussões sistêmicas após o início do tratamento para tuberculose miliar. Até condições clínicas e laboratoriais para retomada do tratamento inicial, fez-se necessário uso de drogas pertencentes ao esquema terapêutico alternativo empregado, contribuindo assim para o desfecho clínico favorável do paciente e permitindo restabelecimento do tratamento clássico, tido como tratamento de primeira linha, e, portanto, mais eficaz.

6 CONCLUSÃO

Na literatura, há poucos casos descritos de pacientes imunocompetentes diagnosticados com tuberculose miliar, e mais raros são os casos de melhora clínica importante após uma grave complicação ao tratamento convencional. Esse relato de caso reforça a importância da suspeita clínica desta patologia, mesmo em pacientes imunocompetentes, e atenção para o possível desenvolvimento de complicações graves secundárias ao tratamento de TB, sobretudo, a hepatotoxicidade.

REFERÊNCIAS

1. DUNPHY, L.; KEATING, E.; PARKE, T. Miliary tuberculosis in an immunocompetent male with a fatal outcome. *BMJ Case Reports*, London, p. 1-6, nov. 2016.
2. SHARMA, S. K.; MOHAN, A.; SHARMA, A. Miliary tuberculosis: A new look at an old foe. *Journal Of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, v. 3, p. 13-27, mai. 2016.
3. BARMAN, B. *et al.* Miliary tuberculosis with pulmonary and extrapulmonary component complicated with acute respiratory distress syndrome. *Journal Of Family Medicine and Primary Care*, v. 6, n. 3, p. 688-690, jul./set. 2017.
4. BOUSHAB, B. M.; BASCO, L. K. Miliary tuberculosis and acute respiratory distress syndrome. *Journal Of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, v. 16, p. 100-113, ago. 2019.
5. CLIFF, J. M. *et al.* The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunological Reviews*, Copenhagen, v. 264, n. 1, p. 88-102, mar. 2015.
6. RAY, S. *et al.* Diagnosis and management of miliary tuberculosis: current state and future perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Auckland, v. 9, p. 9-26, jan. 2013.
7. KIM, J. Y. *et al.* Miliary tuberculosis: a comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients. *The British Journal of Radiology*, v. 83, n. 987, p. 206-211, mar. 2010.
8. RABAHI, M. F. *et al.* Tuberculosis treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Brasília, v. 43, n. 6, p. 472-486, dez. 2017.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.
10. SHARMA, S. K.; MOHAN, A.; SHARMA, A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian Journal of Medical Research*, New Delhi, v. 135, n. 5, p. 703-730, maio 2012.
11. SACCHI, Flávia P.C. *et al.* Prisons as Reservoir for Community Transmission of Tuberculosis, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 21, n. 3, p. 452-455, mar. 2015.
12. ALLGAYER, Manuela Filter *et al.* Tuberculosis: health care and surveillance in prisons. *Revista Brasileira de Enfermagem*, [S.L.], v. 72, n. 5, p. 1304-1310, out. 2019.