

# TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

## a propósito de 2 casos clínicos



Énia Ornelas, Maria Ferreira, Rui Almeida

IFE Medicina Interna – Serviço Medicina 3

Diretor Serviço: Dr Nuno Bragança

05/05/2016

# Caso clínico 1

- Mulher de 46 anos, melanodérmica, natural de Cabo Verde, residente em PT desde 2002
- AP:
  - **HIV 1** (2013), estadio CDC A1, transmissão sexual
    - Seguida em CE de Infeciologia desde Out 2013
    - CD4 (Dez 2015) = 869cels/ul
    - Carga viral (Dez 2015) = 7517 cop RNA/mL
    - Sem TARV

Boa situação  
imunitária



- Outros AP:
  - DM tipo 2 NIT diagnosticado em 2005 (Diabetes gestacional)
    - HbA1c (2016) 7%
  - Dislipidemia
- Antecedentes ginecológicos:
  - G5P5
- Sem alergias conhecidas
- PNV actualizado
- Sem internamentos prévios

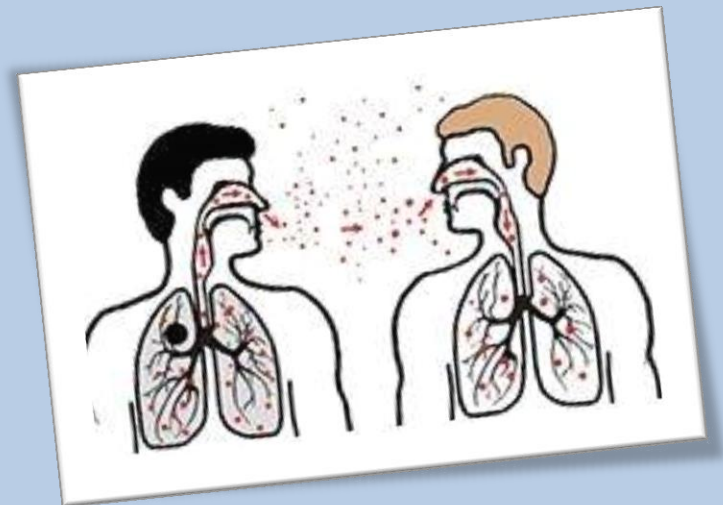


**Medicação habitual:**

- Metformina 1000mg bid
- Gliclazida 80mg id
- Sinvastatina 20mg id

• Sinvastatina 20mg id

- Outros dados da história:
  - **Contacto com TP em 2012** – filha mais velha (seguida no CDP)
  - HCV e HBV negativo, assim como VDRL



- **HDA:**

- Doente recorreu ao SU HSFx a 01/01/2016
- Quadro com cerca de 2 semanas de evolução



- Dor abdominal tipo cólica
- Aumento do perímetro abdominal
- Cansaço fácil
- Astenia



Febre de predomínio vespertino



**NEGA**

- Náuseas, vômitos, diarreia ou alteração das características das fezes
- Tosse ou expectoração
- Anorexia ou perda de peso

Ascite de etiologia a esclarecer



**1ª Paracentese Jan /2016**

- Aspecto – turvo
- ADA ↑ (120UI/L)
- 2650 cel/ul com 16% neutrófilos e 60% linfócitos
- Proteínas - 8,1g/dL
- Alb - 2,3g/dL
- Glicose - 68mg/dL

**Ascite linfocítica**

**Gradiente Sero-ascítico Alb = 0,4g/dL**



**Diagnóstico diferencial**

- 1- Tuberculose
- 2- Doença linfoproliferativa
- 3- Carcinomatose peritoneal

## Ascite de etiologia a esclarecer



### 1ª Paracentese Jan /2016

- Aspeto – turvo
- ADA ↑ (120UI/L)
- 2650 cel/ul com 16% neutrófilos e 60% linfócitos
- Proteínas - 8,1g/dL
- Alb - 2,3g/dL
- Glicose - 68mg/dL

Líquido ascítico -  
ex. directo  
micobactérias  
(coloração Ziehl-  
Neelsen) – BAAR  
**NEGATIVO**

**PCR DNA**  
Mycobacterium  
tuberculosis  
**NEGATIVO**

Ascite linfocítica  
Gradiente Sero-ascítico Alb  
= 0,4g/dL

### Diagnóstico diferencial

- 1- Tuberculose
- 2- Doença linfoproliferativa
- 3- Carcinomatose peritoneal

Imunofenotipagem do sangue periférico e  
líquido ascítico:  
**NEGATIVA** para células linfóides anormais



## Ascite de etiologia a esclarecer

### 1ª Paracentese Jan /2016

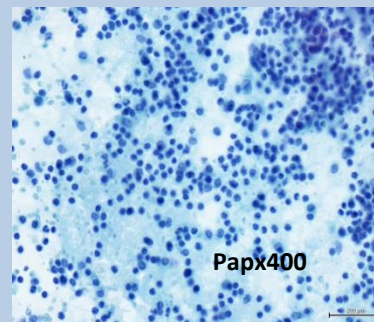
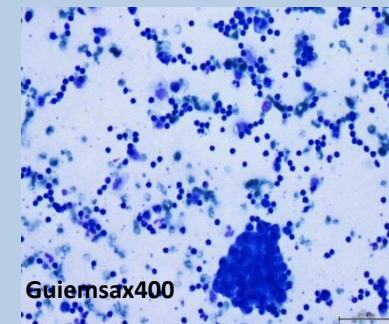
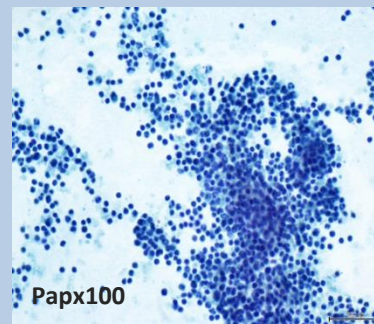
- Aspeto – turvo
- ADA ↑ (120UI/L)
- 2650 cel/ul com 16% neutrófilos e 60% linfócitos
- Proteínas - 8,1g/dL
- Alb - 2,3g/dL
- Glicose - 68mg/dL

Ascite linfocítica  
Gradiente Sero-ascítico Alb  
= 0,4g/dL

Líquido ascítico -  
ex. directo  
micobactérias  
(coloração Ziehl-  
Neelsen) – BAAR  
**NEGATIVO**

**PCR DNA**  
Mycobacterium  
tuberculosis  
**NEGATIVO**

### Anatomia patológica



Citologia **NEGATIVA**  
para cél. malignas

Exsudado  
predominantemente  
linfocitário

## Ascite de etiologia a esclarecer



### 1ª Paracentese Jan /2016

- Aspeto – turvo
- ADA ↑ (120UI/L)
- 2650 cel/ul com 16% neutrófilos e 60% linfócitos
- Proteínas - 8,1g/dL
- Alb - 2,3g/dL
- Glicose - 68mg/dL

Líquido ascítico -  
ex. directo  
micobactérias  
(coloração Ziehl-  
Neelsen) – BAAR  
**NEGATIVO**

**PCR DNA**  
Mycobacterium  
tuberculosis  
**NEGATIVO**

Ascite linfocítica  
Gradiente Sero-ascítico Alb  
= 0,4g/dL

### Diagnóstico diferencial

- **1- Tuberculose**
- **2- Doença linfoproliferativa**
- **3- Carcinomatose peritoneal**

Imunofenotipagem do sangue periférico e  
líquido ascítico: **NEGATIVA**

Citologia **NEGATIVA** para células malignas

1ª paracentese Jan/2016

2ª paracentese Fev/2016

LÍQUIDO PERITONEAL/ASCÍTICO - EX. CULTURAL MICOBACTÉRIAS		2016-02-0414:36ME123657	
<b>EX. CULTURAL</b>			
		Positivo para bacilos ácido álcool resistentes	
		19.0	Dias
<b>Isolamento</b>	<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>		
Rifampicina	S		
Isoniazida	S		
Estreptomicina	S		
Etambutol	S		
Pyrazinamida	S		
<small>R - Resistente; I - Intermédio; S - Sensível; NT - Não testado; SU - Susceptibilidade; IN - Resistência Intermédia; AG - Resistência Alto Grau</small>			
<b>Notificar no SINAVE:</b>	Doença de Declaração Obrigatória		
<b>OBSERVAÇÕES:</b>	Exame efectuado no Instituto de Higiene e Medicina Tropical		

Exame cultural do líquido ascítico = positivo (ao 19º dia)

Dispensou biópsia dirigida!

Jan/2016  
Alta HSFX

Fev/2016  
Consulta  
CDP

Mar/2016  
SU HFF

### Toracocentese

Citologia  
**NEGATIVA** para  
células malignas

- Líquido turvo
- ADA 175,35UI/L
- 2891 cel/uL, com  
predomínio linfocitário  
(60%)
- Proteínas 8,3g/dL
- Glicose 108mg/dL

Ex. directo (coloração Ziehl-Neelsen) – BAAR **NEGATIVO**  
Ex. cultural (lowenstein e BACTEC) - **NEGATIVO** (líquido  
pleural e biópsia)

### Radiografia de Tórax PA



Derrame pleural  
esquerdo

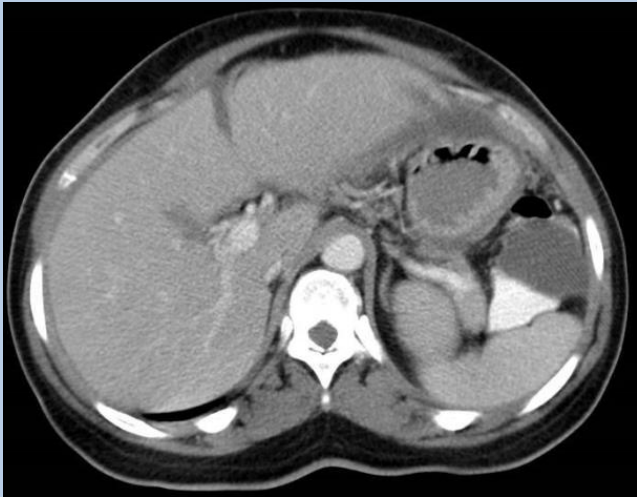


TC Tórax

Volumoso derrame pleural esquerdo;  
Densificação em vidro despolido  
Adenomegalias axilares



## TC abdomino-pélvica

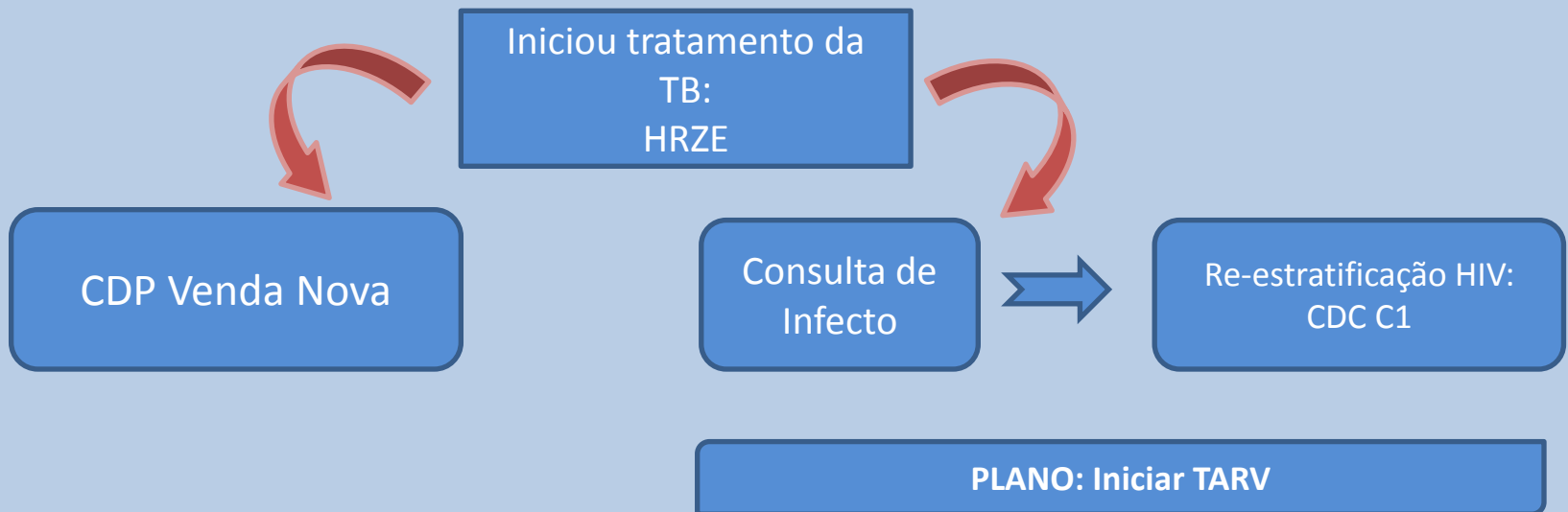


Hepatomegalia

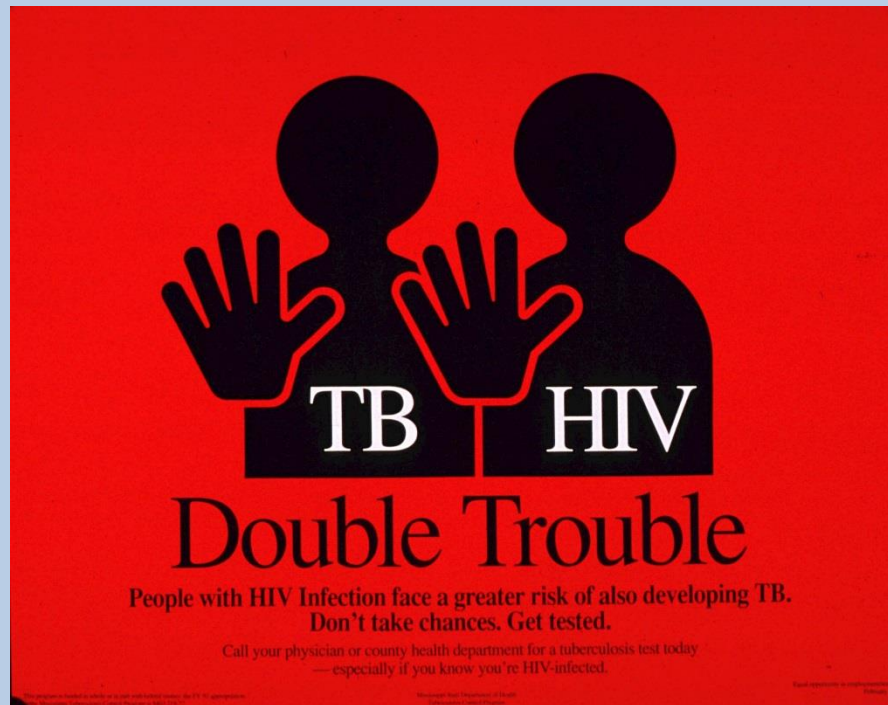
Líquido peritoneal, densificação da gordura mesentérica e reflexão peritoneal –  
compatível com peritonite tuberculosa

# Em conclusão

- Trata-se de doente de 46 anos, HIV 1 com bom *status* imunológico (CD4 ~800), sem TARV
- Quadro de **polisserosite tuberculosa**



# TB/HIV



*“Mississippi State Department of Health, 1992 Tuberculosis Program; image from US National Library of Medicine”*

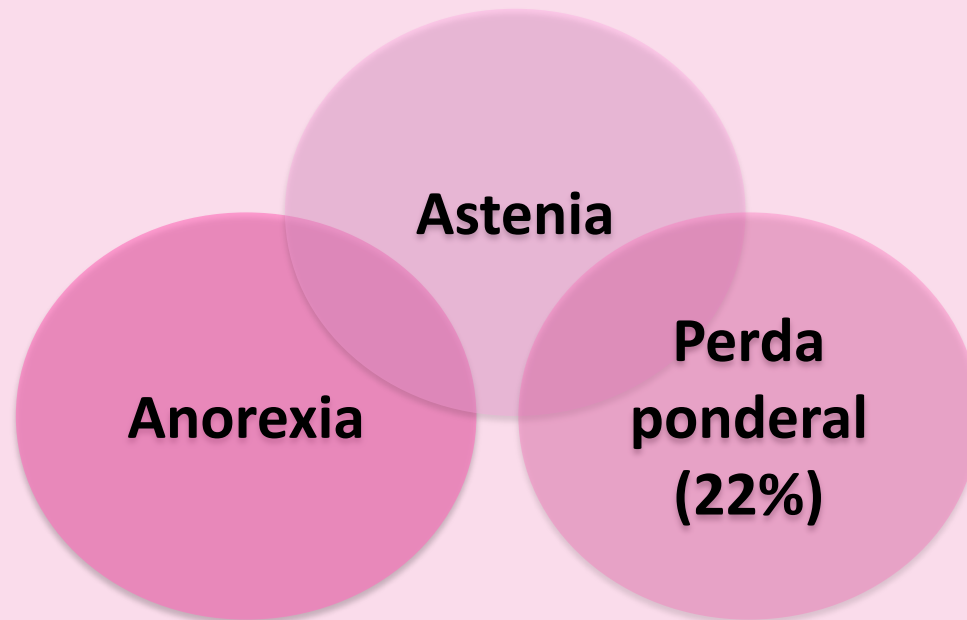


# Caso clínico 2



**SEM** AP relevantes

**I. G.**  
**78 anos**



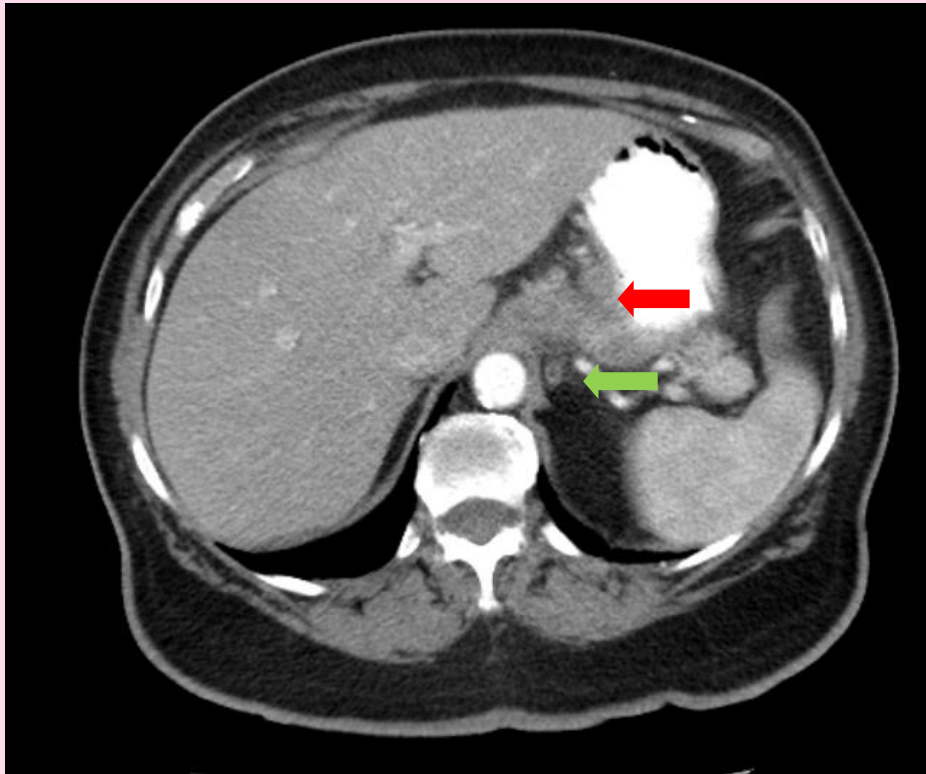
## Investigação em ambulatório

1 ano de evolução (pré-admissão no HFF)

<b>Anemia NN</b>	<b>11,9 g/dl</b>
<b>V.S</b>	<b>126 mm<sup>3</sup>/h</b>
<b>P.C.R</b>	<b>12,5 mg/dl</b>
<b>Ac anti-VIH 1 e 2</b>	<b>NEGATIVO</b>

# Investigação em ambulatório

1 ano de evolução (pré-admissão no HFF)



## TC TAP:

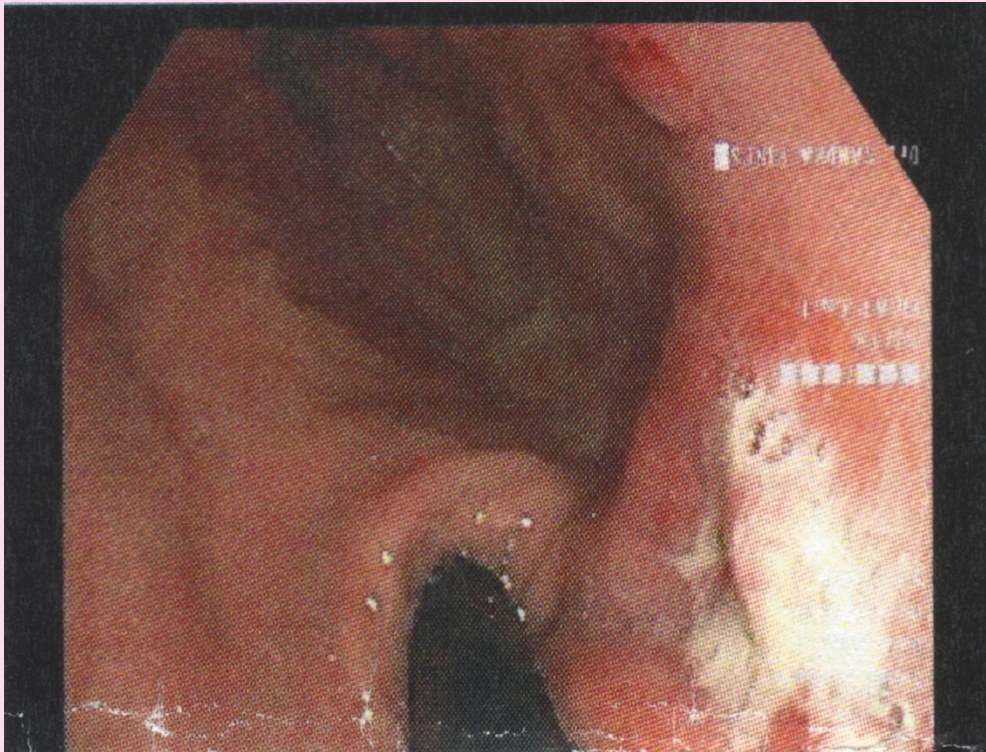
- espessamento parietal irregular do corpo gástrico (seta vermelha)
- adenopatia com foco necrótico (seta verde)

**“Lesão neoformativa do corpo gástrico e formações adenopáticas loco-regionais e mediastínicas com algumas áreas de necrose”**

# Investigação em ambulatório

1 ano de evolução (pré-admissão no HFF)

Três EDA:



Lesão proliferativa e ulcerada subcárdica com extensão ao cárdia

↓ biópsias

2 – gastrite crónica

1 – infiltrado inflamatório crónico granulomatoso com fragmentos necrosados e células gigantes multinucleadas

Citologias **NEGATIVAS** para células neoplásicas

# Investigação em ambulatório

1 ano de evolução (pré-admissão no HFF)

## Eco-EDA:

“lesão ulcerativa na região subcárdica com perda de estratificação da parede, atingindo todas as camadas até à serosa, bem como mostrou **múltiplas adenopatias peri-gástricas e tronco celíaco com características metastáticas**”

**Exame  
extemporâneo  
(intenção de gastrectomia)  
do gg excisado**

Linfadenite granulomatosa supurativa  
**Sem células neoplásicas**  
Exame cultural para micobactérias negativo

AUSENCIA de evidência intra-operatória de neoplasia

Excisado gânglio peri-gástrico

## Admissão no HFF – Serviço de Medicina III

Anorexia

Perda ponderal (22%)



Astenia



Mantoux REACTIVO (18 mm)

IGRA POSITIVO (1,04 IU/ml)



**BFO**

**SEM** alterações.

Biópsia carinal:

- BAAR **NEGATIVO**
- PCR para *M. tuberculosis* **NEGATIVA**

# HFF – Serviço de Medicina III

REVISÃO DAS  
LÂMINAS  
DO GG EXCISADO

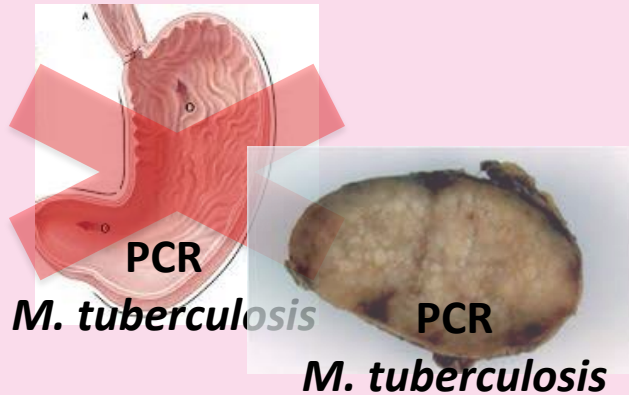
Linfadenite granulomatosa necrosante com numerosas células gigantes multinucleadas de tipo *Langhans*, sem tecido neoplásico

Ziehl-Neelsen e Löwestein-Jensen negativos

PCR  
POSITIVA  
*M.*  
*tuberculosis*



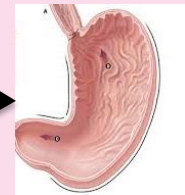
# HFF – Serviço de Medicina III



**Biópsias gástricas muito sugestivas**  
(infiltrado inflamatório crônico granulomatoso com fragmentos necrosados e células gigantes multinucleadas)



**TB ganglionar e gástrica**



**ANTIBACILARES**

**Seguimento do CDP – Venda Nova**



**Seguimento em consulta de Medicina HFF**

# HFF – Consulta de Medicina Interna

**REAVLIAÇÃO** (após terapêutica antibacilar):

**GANHO  
PONDERAL**

**TC torácica:**

**Regressão das  
adenopatias  
mediastínicas**

**EDA**



Mucosa fundo, corpo e antro difusamente hiperemiada e edemaciada

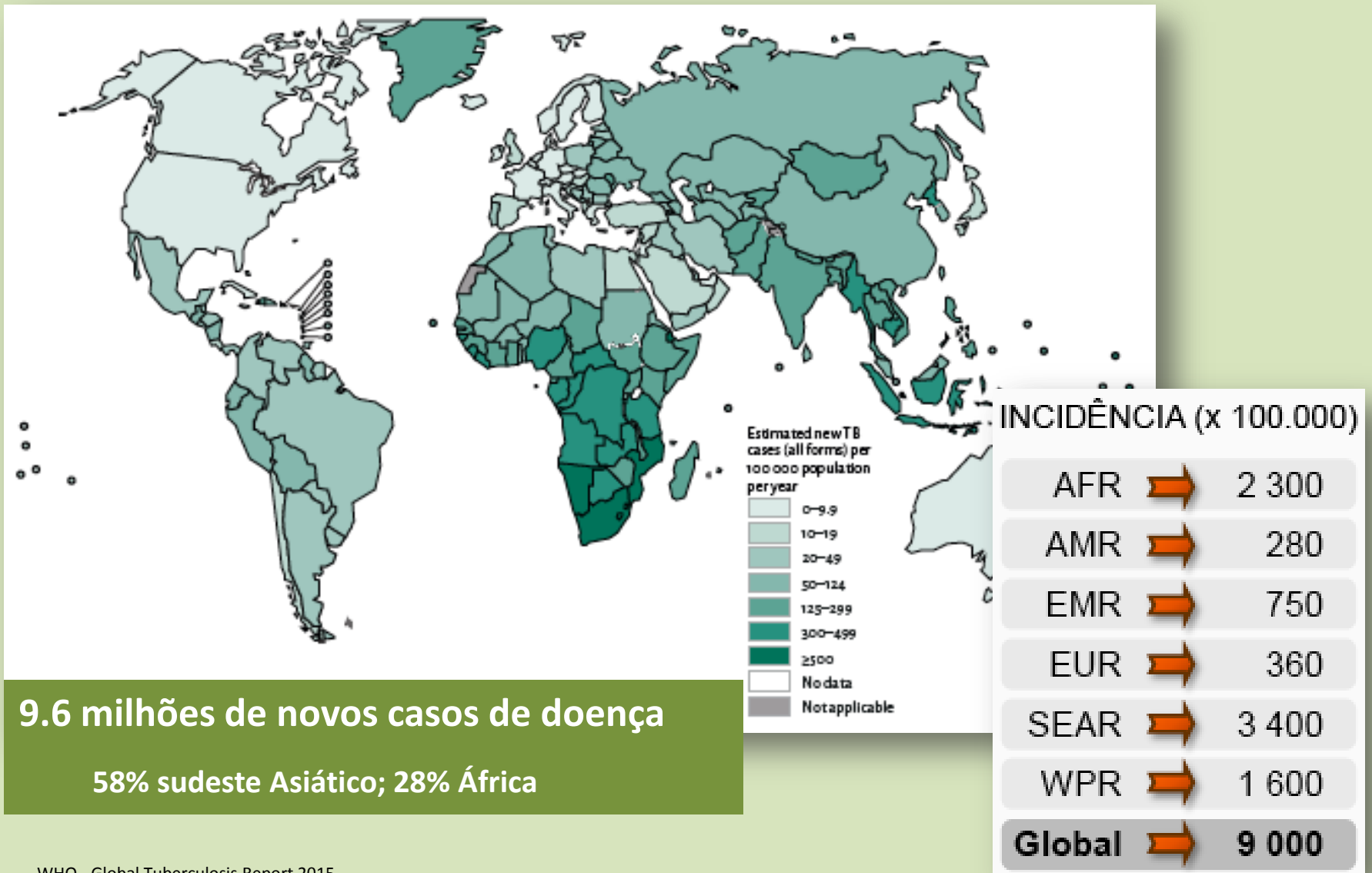
Gastrite crónica ligeira  
Ligeiro infiltrado inflamatório de tipo crónico e folículo linfóide reactivo  
**SEM granulomas**  
Pesquisa de H. Pylori positiva (+)

# Revisão teórica

# Tuberculose - 2014

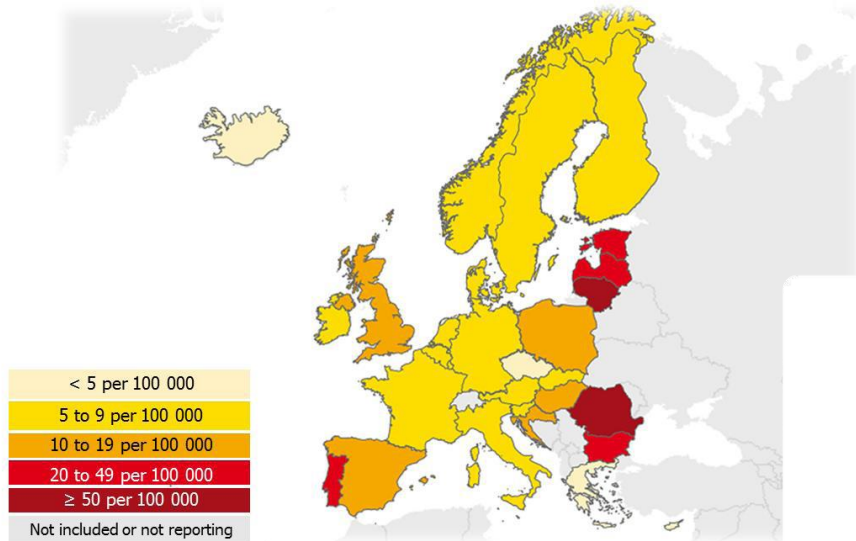
- 13 milhões de casos prevalentes (↓ 47% face a 1990)
- Incidência de 133/100.000 habitantes (↓ 1,5%/ano desde 2000)
- 9.6 milhões de novos casos de doença
  - 58% sudeste Asiático; 28% África
- 1.1 milhões em co-infetados por VIH (13%)
- 1.5 milhões de mortes (400.000 em co-infetados por VIH)
- 550.000 novos casos em crianças
- 140.000 mortes em crianças
- 10 milhões de órfãos

# Incidência de TB - 2014



# Tuberculose na Europa - 2013

TB notification rate per 100 000 population by country, EU/EEA, 2013



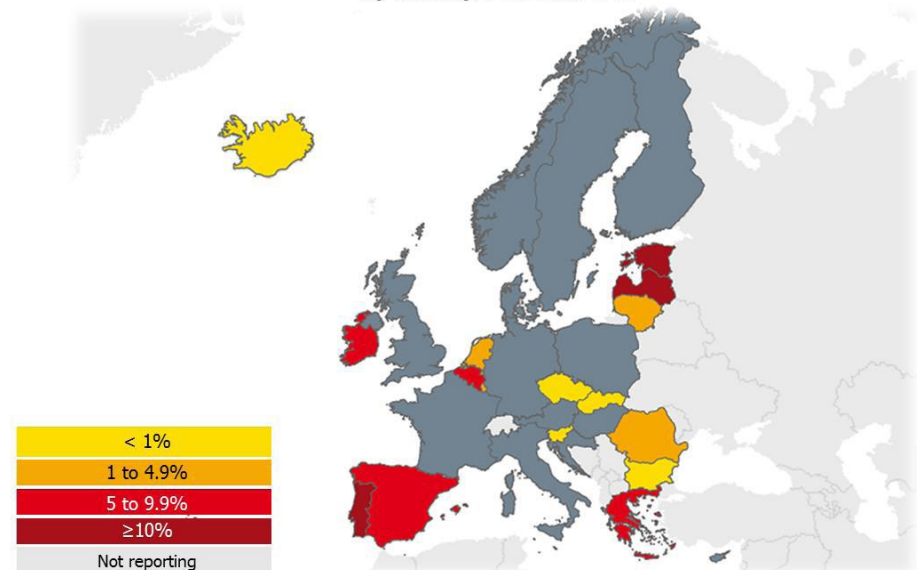
## Incidência:

360 000 novos casos (↓4,3%/Ano desde 2001)  
39 novos casos /100 000

## Prevalência:

460 000 casos (↓ 50% desde 1990)

Percentage of HIV-positive cases among TB cases with known HIV status, by country, EU/EEA, 2013



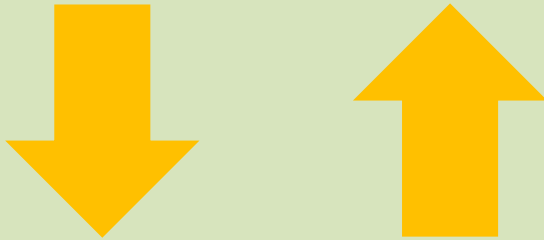
## PORTUGAL

- 2393 casos de TB
- taxa de incidência de 22,9/100.000
- 14,5% de co-infecção (cobertura de 76,7%)

DGS. Programa Nacional de Luta Contra a TB  
Infecção VIH, sida e tuberculose em números – 2014  
[www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)

# TB/HIV

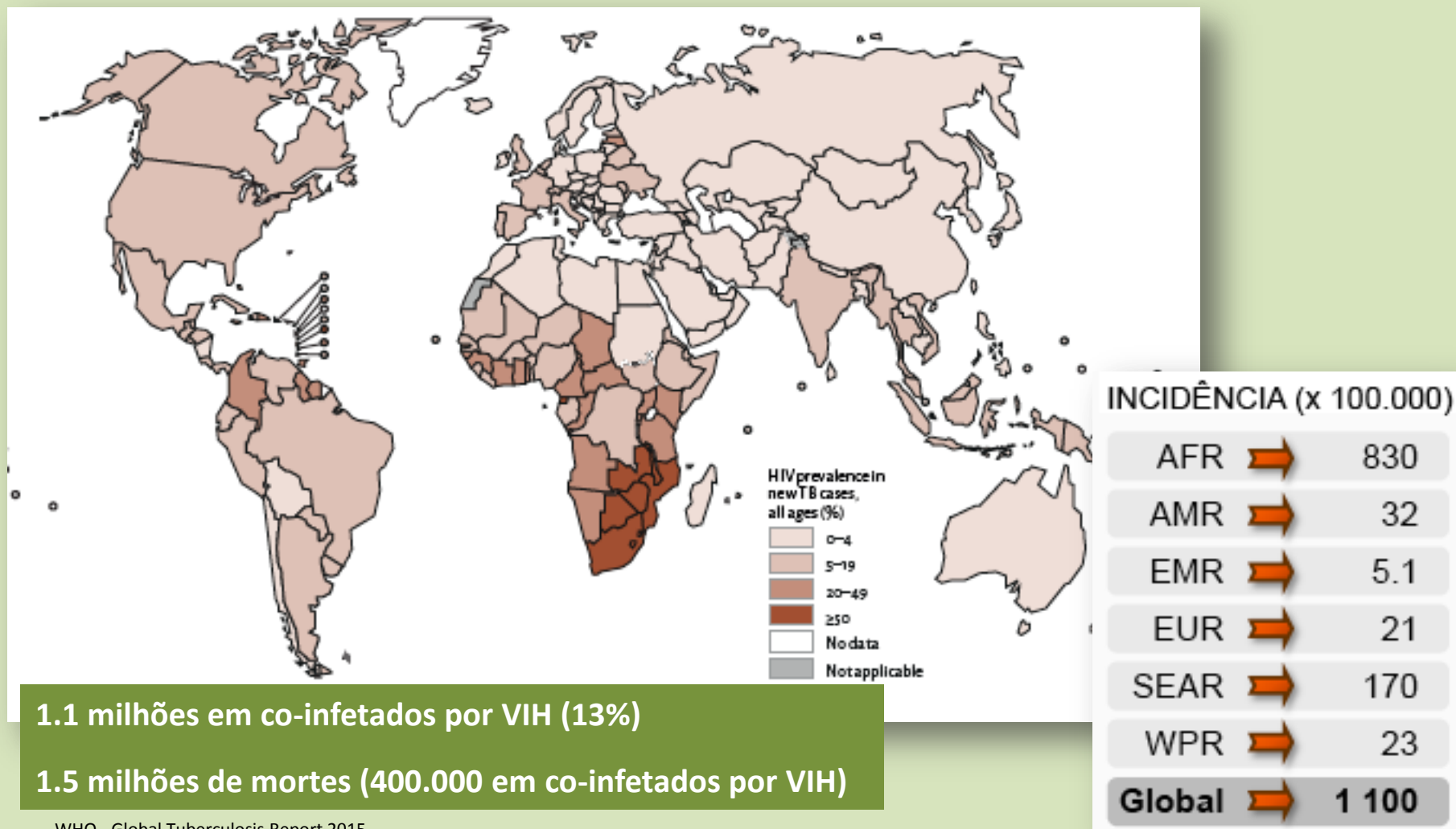
HISTÓRIA NATURAL  
DA TUBERCULOSE



HISTÓRIA NATURAL DA  
INFECÇÃO POR VIH

- Pequeno inoculum e/ou curto período de exposição suficientes para aquisição da infecção
- Progressão rápida das infecções adquiridas “de novo”
- Maior risco de reactivação de infecção latente
- Reinfecção pode ser frequente

# Prevalência de VIH em novos casos de TB - 2014



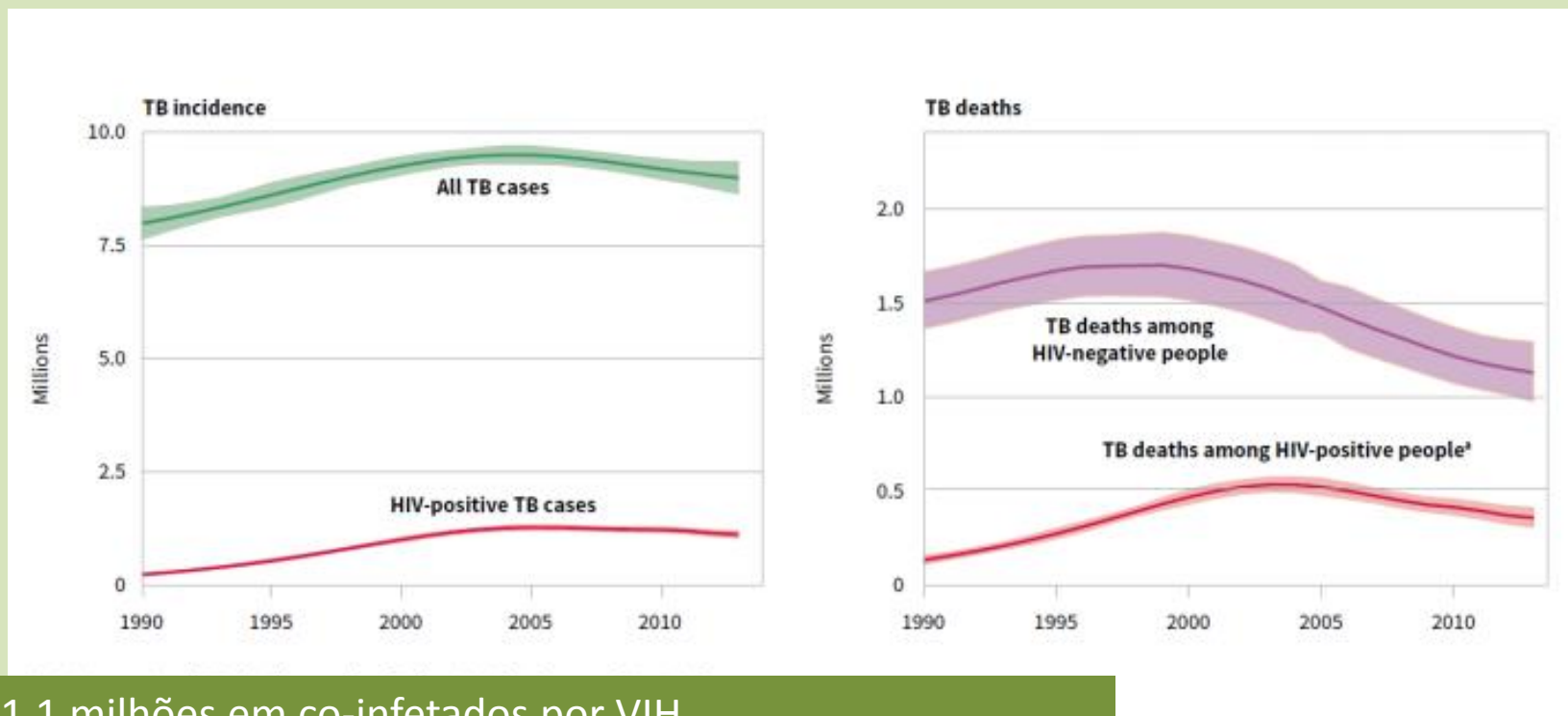
1.1 milhões em co-infetados por VIH (13%)

1.5 milhões de mortes (400.000 em co-infetados por VIH)



# TB/HIV

- Estimativa da incidência da TB associada ao HIV e a mortalidade global, 1990-2013



1.1 milhões em co-infetados por VIH

1.5 milhões de mortes (400.000 em co-infetados por VIH)

# Tuberculose Extrapulmonar

- Corresponde a ~ 10-20% do total de TB.
- Frequência aumentada nas pessoas com algum grau de imunodeficiência.
- Na prática, na totalidade dos casos de TB extrapulmonar existe um foco primário no pulmão.
- Do foco primário pode disseminar-se por contiguidade, via linfática ou hematogénea (maioria dos casos de TB extrapulmonar, exceto pleural e linfática).

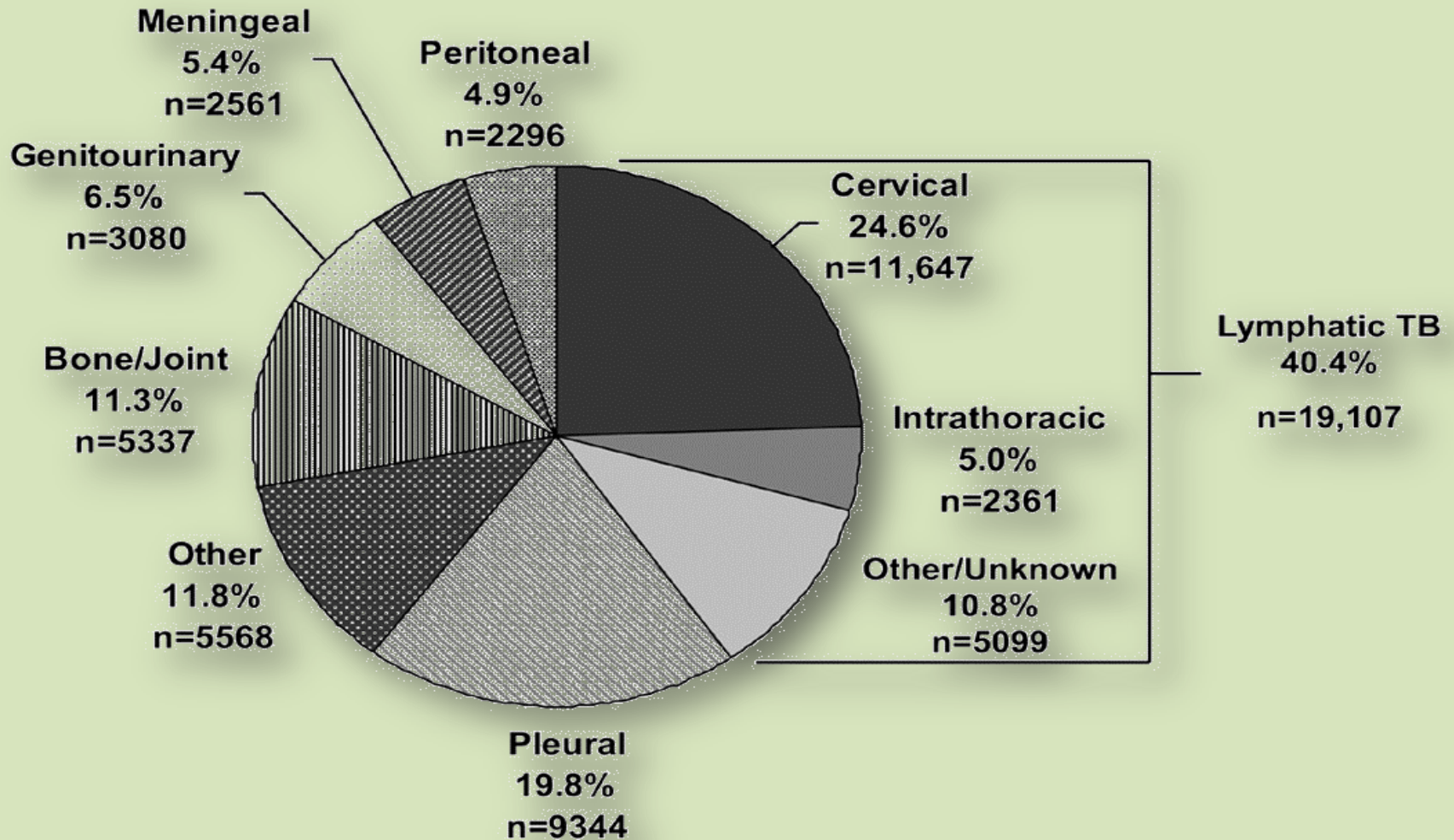
**Table 1** Demographic characteristics and underlying diseases of patients with EPTB and PTB

Characteristics	EPTB patients ( <i>n</i> = 102) <i>n</i> (%)	PTB patients ( <i>n</i> = 664) <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Age, years, mean ± SD	58.8 ± 18.8	63.9 ± 17.3	<0.01
Age groups, years			Referent
≤24	6 (5.9)	12 (1.8)	0.06
25–39	9 (8.8)	57 (8.6)	0.048
40–59	31 (30.4)	179 (27.0)	0.01
≥60	56 (54.9)	416 (62.7)	
Male sex	58 (56.9)	503 (75.8)	<0.001
Duration of symptoms, days, median	30	13	<0.001
Diabetes mellitus	15 (14.7)	191 (28.8)	<0.01
ESRD	9 (8.8)	13 (2.0)	0.001
Liver cirrhosis	6 (5.9)	28 (4.2)	0.44
Malignancy	16 (15.7)	69 (10.4)	0.13
Immunosuppressive drug use	4 (3.9)	38 (5.7)	0.46
Alcoholism	2 (2.0)	28 (4.2)	0.41
Smoking	31 (31.0)*	344 (52.8)†	<0.001
HIV infection	2 (2.0)	3 (0.5)	0.13
COPD	3 (2.9)	55 (8.3)	0.06
CHF	3 (2.9)	20 (3.0)	1.00
Hypertension	27 (26.5)	137 (20.6)	0.18
IDU	0	2 (0.3)	1.00
History of TB	6 (5.9)	25 (3.8)	0.29
History of CVA	4 (3.9)	33 (5.0)	0.81

\* *n* = 100.† *n* = 652.

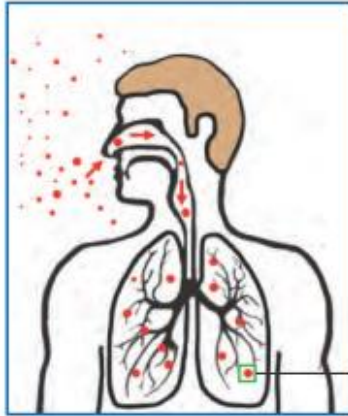
EPTB = extra-pulmonary TB; PTB = pulmonary TB; SD = standard deviation; ESRD = end-stage renal disease; HIV = human immunodeficiency virus; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CHF = congestive heart failure; IDU = intravenous drug user; TB = tuberculosis; CVA = cerebrovascular accident.

# Localizações Extrapulmonares



# Patogénese

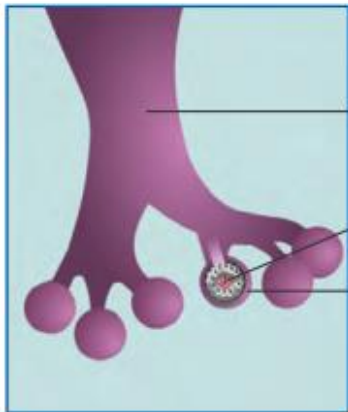
1.



Area of  
detail for  
boxes 2, 4,  
and 5

Droplet nuclei containing tubercle bacilli are inhaled, enter the lungs, and travel to the alveoli.

2.



Bronchiole

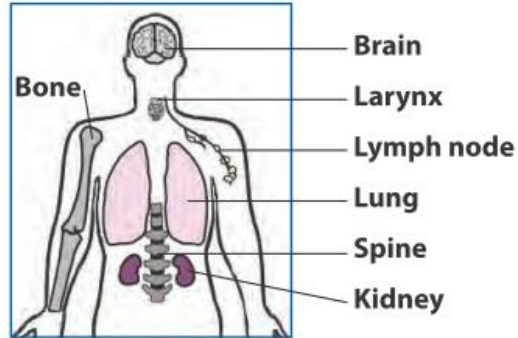
Tubercle bacilli

Alveoli

Tubercle bacilli multiply in the alveoli.

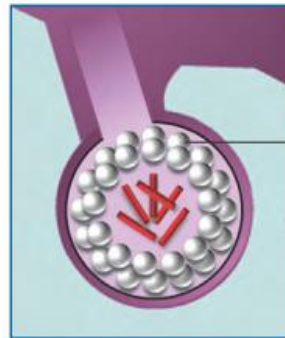
# Patogénese

3.



A small number of tubercle bacilli enter the bloodstream and spread throughout the body. The tubercle bacilli may reach any part of the body, including areas where TB disease is more likely to develop (such as the brain, larynx, lymph node, lung, spine, bone, or kidney).

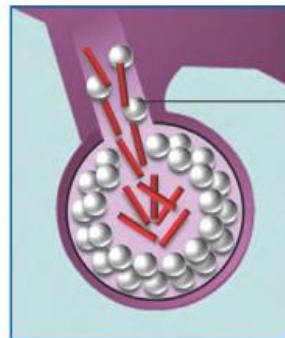
4.



**Special immune cells form a barrier shell** (in this example, bacilli are in the lungs)

Within 2 to 8 weeks, special immune cells called macrophages ingest and surround the tubercle bacilli. The cells form a barrier shell, called a granuloma, that keeps the bacilli contained and under control (**LTBI**).

5.



**Shell breaks down and tubercle bacilli escape and multiply**

If the immune system **cannot** keep the tubercle bacilli under control, the bacilli begin to multiply rapidly (**TB disease**). This process can occur in different areas in the body, such as the lungs, kidneys, brain, or bone (see diagram in box 3).

# Manifestações Clínicas da TB Extrapulmonar

- Derrames pleurais
- Sistema linfático: Adenopatias cervicais, supraclaviculares
- Articulares: Anca, Joelho
- SNC: Meningite, tuberculomas intracranianos
- Pericárdio: derrame pericárdico com tamponamento
- Génito-urinárias: disúria, hematúria
- Miliar: pulmões, fígado, baço, rins, medula óssea

# Sintomas de TB extrapulmonar

- Podem ser os mesmos sintomas constitucionais que na TB pulmonar:
  - Sudorese noturna, fadiga, anorexia, perda ponderal
- Sintomas específicos de órgão afetado
  - Linfadenopatias aumentadas
  - Cefaleia, confusão, rigidez da nuca, alteração do SNC
  - Dor e edema articular
  - Dor abdominal
  - Sintomas urinários
  - ...



# Suspeita de TB Extrapulmonar

- Ascite com predomínio linfocítico e ex. cultural negativo
- Linfadenopatias crónicas (especialmente cervical)
- LCR: pleocitose linfocítica, proteínas elevadas e glucose baixa
- Derrame pleural com predomínio de linfócitos e ex. cultural negativo
- Infeção VIH
- Piúria estéril
- Monoartrite com ex. cultural negativo
- Pais de origem endémico
- Derrame pericárdico, pericardite constrictiva, calcificações pericárdicas inexplicadas
- Osteomielite vertebral com atingimento da coluna dorsal

# Diagnóstico

- As dificuldades no diagnóstico devem-se:
  - Os sintomas são inespecíficos.
  - A localização afeta a obtenção da amostra.
  - A rentabilidade da baciloscopia e do ex. Cultural é baixa por serem TB paucibacilares.

**Fundamental a Suspeição Clínica!**

*“A grande simulada e a grande simuladora”*

# Diagnóstico

- Radiografia de tórax (pode ser típica/atípica ou normal)
- Baciloscopia (pode ser negativa)
- Prova da tuberculina (Mantoux)
- Biopsias de locais anatómicos apropriados
- A PCR tem elevada S e E, e quando combinada com o diagnóstico clínico e histopatológico aumenta a S e E para 100%.
  - A PCR pode utilizar amostras de tecido conservadas em formol ou outras substâncias que invalidariam o cultivo.
- **Só há diagnóstico definitivo de TB com a identificação de *Mycobacterium tuberculosis* nos fluídos orgânicos.**

# Tratamento

- A terapêutica tuberculostática deve iniciar-se perante a suspeita clínica e nunca ser protelada até à confirmação.
- O regime terapêutico utilizado deve ser o mesmo que na TB pulmonar, exceto em casos de:
  - Envolvimento do SNC.
  - Envolvimento ósseo.
  - Falta de adesão ao tratamento.

**Questões?**



# Bibliografia

- WHO - Global Tuberculosis Report 2015.
- ECDC/WHO Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015.
- PORTUGAL - Infeção VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2014.
- Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 May;13(5):620-5.
- Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:1350–7.
- Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. Marjorie et al. *Am Fam Physician.* 2005 Nov 1;72(9):1761-8.



# Portugal- 2015

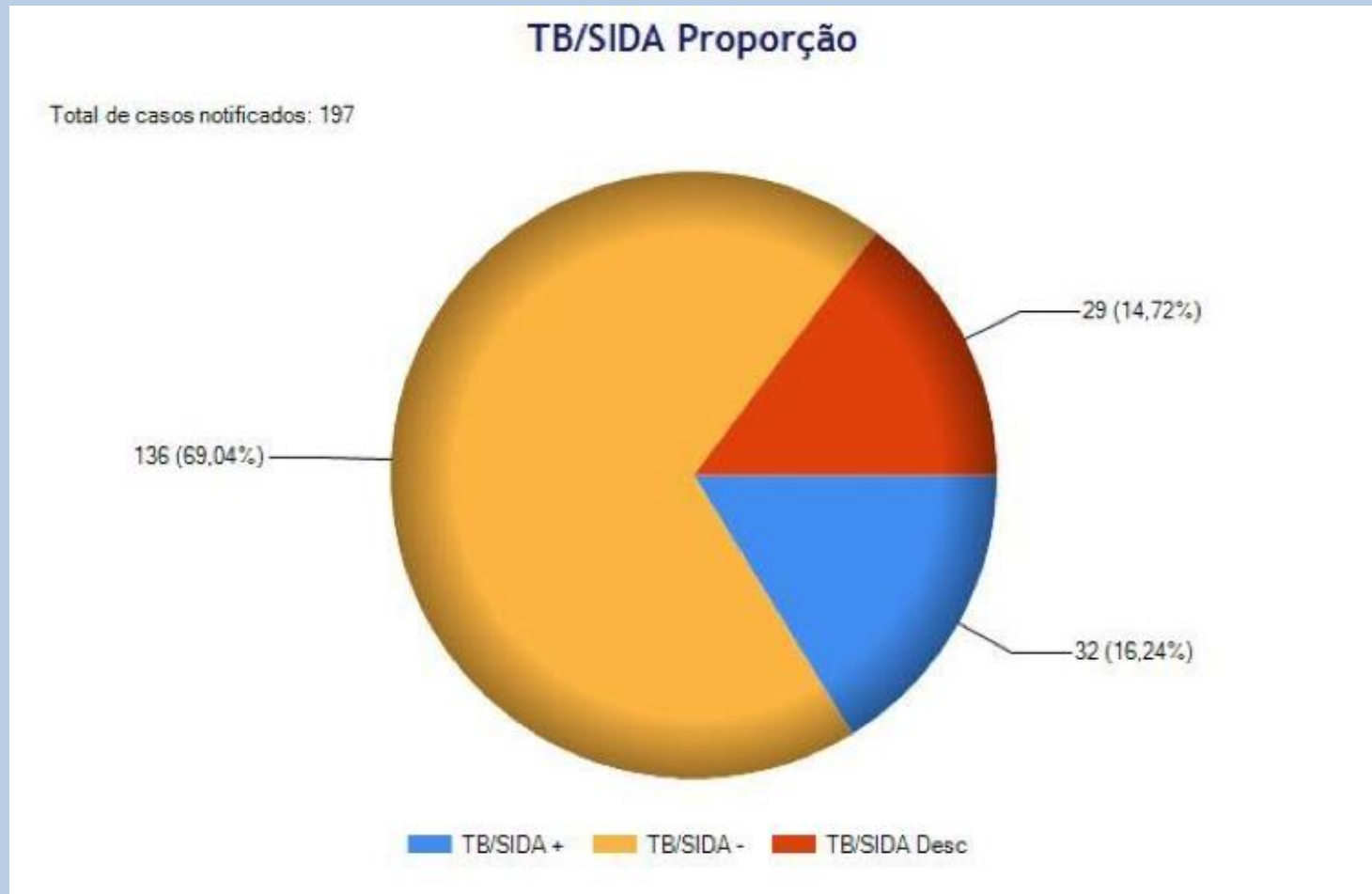
- Incidência (total de novos casos) – 18.6/100.000h (1981 casos novos; 136 retratamentos, total = 2117)
- Incidência da TEP – 5.5/100.000h (584 casos novos; 22 retratamentos; total = 606)
- Total TB/VIH - 216 casos (10.2%)
- TEP/ VIH - 70 casos (11.4%)



# CDP Venda Nova

- Incidência TB 30.8/100.000h (182 casos novos; 15 retratamentos; total=197 casos)
- Incidência da TEP = 11/100.000h (65 casos novos; 2 retratamentos; total = 67 casos)
- Total TB/VIH – 32 casos (16.3%)
- TEP / VIH – 10 casos (14.9%)

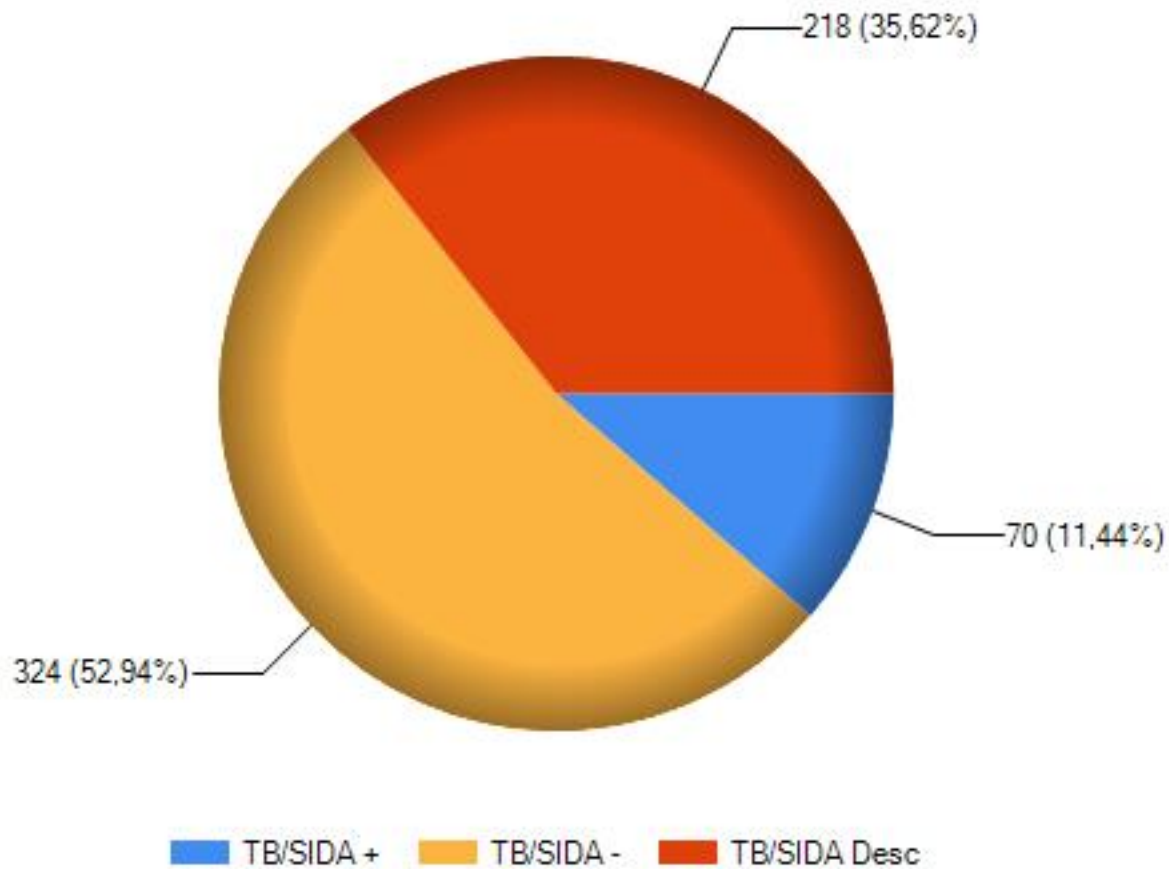
# CDP Amadora 2015



# TEP 2015- Portuga

## TB/SIDA Proporção

Total de casos notificados: 612



# TEP CDP2015

TB/SIDA Proporção

Total de casos notificados: 67

