

# TUBERCULOSE: UM DESAFIO ESQUECIDO

PAULA MARTINS, ALICE MACHADO, ANA DIAS ALVES, PAULA VALENTE, PITA GROZ DIAS  
Serviços de Pediatria. Hospital Distrital de Cascais. Hospital de Santa Maria.

## RESUMO

A tuberculose continua a ser um grave problema de saúde pública, apesar de terem passado mais de 100 anos desde a descoberta do bacilo de Koch.

Os autores apresentam um caso clínico que exemplifica as actuais preocupações relativamente a esta doença.

Trata-se de uma criança, filha de pais emigrantes, toxicodependentes e com doença não esclarecida. Foi internada aos três meses e meio de idade por febre, malnutrição, opistótonos e hepatoesplenomegália. Após o diagnóstico de tuberculose disseminada com envolvimento do sistema nervoso central, iniciou terapêutica com 5 antibacilares e com corticosteroides. A evolução do quadro respiratório foi favorável mas, ao 19º dia de internamento, teve uma convulsão tónico-clónica parcial. Posteriormente desenvolveu hidrocefalia pelo que foi colocada sonda de derivação ventrículo peritoneal. O exame bacteriológico do suco gástrico revelou uma estirpe de *Mycobacterium tuberculosis* resistente à isoniazida e à estreptomomicina. Aos oito meses de terapêutica mantinha 3 antibacilares, sonda de derivação ventrículo peritoneal e apresentava grave atraso psicomotor.

Esta criança estava inserida num grupo de risco e apresentou uma forma grave de tuberculose com multirresistência aos antibacilares, ilustrando a asserção de que as crianças são um grupo particularmente vulnerável e reflectem a transmissão da doença entre os adultos.

## SUMMARY

### Tuberculosis: A Neglected Challenge

Tuberculosis continues to be a serious problem in public health even though the causative bacillus was discovered over 100 years ago.

The authors present a clinical case that illustrates the current concern regarding the disease.

The case concerns a child of emigrant parents, who are drug addicts and whose illness has not been fully ascertained. The child was hospitalised at three and an half months with fever, malnutrition, opisthotonos and hepatosplenomegaly. After the diagnosis of disseminated tuberculosis affecting the central nervous system, treatment was started with five antituberculosis drugs and with corticosteroids. Respiration improved favourably, but after 19 days the patient suffered a partial tonic-clonic seizure. Subsequently, hydrocephalus was observed and a shunt was applied. Bacteriological examination of the gastric aspirate showed a strain of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to isoniazid and streptomycin. In the eight month of therapeutics, three antituberculosis drugs were still being administered, the shunt was still present and the patient showed a severe psychomotor retardation.

The child belonged to a risk group and presented a serious form of tuberculosis with multidrug-resistance, illustrating that this group of children is particularly vulnerable and reflect transmission of this illness among adults.

## INTRODUÇÃO

No século passado a tuberculose era a doença infecciosa com maior taxa de mortalidade na América do Norte e Europa Ocidental. No entanto, com a criação de sanatórios, a melhoria das condições socio-económicas das populações e o uso da vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin), verificou-se uma diminuição progressiva da mortalidade e da morbidade. Após a descoberta dos antibacilares e com a instituição de programas de prevenção e controlo da tuberculose, gerou-se algum optimismo relativamente ao combate a esta doença. Porém, na década de 80, alguns factores vieram contrariar este optimismo. Por um lado, constatou-se que a protecção conferida pela vacina era muito variável, por outro, o aparecimento de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes aos antibacilares e a associação frequente do vírus da imunodeficiência humana (VIH) com a tuberculose vieram aumentar a incidência da doença, que está a ser encarada, novamente, como um grave problema de saúde pública<sup>1,2</sup>. Na idade pediátrica, a tuberculose reflecte a transmissão da doença entre os adultos e a sua morbidade e mortalidade são tanto maiores quanto mais jovem for a criança<sup>3</sup>.

## CASO CLÍNICO

A Ana é uma criança de raça caucasiana, natural e residente em Paris, que a avó levou ao serviço de urgência do Hospital Distrital de Cascais, aos três meses e meio de idade, por desnutrição, febre e tosse.

Tratava-se da primeira filha de pai português e mãe polaca, residentes em Paris, desempregados, toxicodependentes e com hábitos alcoólicos marcados. Durante a gravidez, a mãe efectuou serologias para vírus da hepatite B (VHB) e VIH que foram negativas. A gestação foi de termo e o parto distócico com fórceps.

O peso ao nascer foi de 3000 g, percentil 50 (P50), e o índice de Apgar, atribuído ao 1º e 5º minutos, de 10. Não teve complicações no período neonatal. Foi vacinada contra a hepatite B ao 1º dia de vida e com o BCG ao 45º dia. Desconhece-se se fez aleitamento materno, mas iniciou diversificação alimentar precoce e desadequada. A evolução estatura-ponderal oscilou entre os percentis 25 e 50 até aos dois meses e meio. Para além destes dados, colhidos a partir do boletim individual de saúde, desconhecem-se outros dados, nomeadamente o que se passou entre os dois meses e meio e a data de internamento.

A avó tinha conhecimento de que os pais da criança se encontravam doentes há alguns meses, não sabendo con-

tudo especificar a doença. Quando os foi visitar a Paris, encontrou a neta doente e trouxe-a para Portugal com a finalidade de ser internada.

À entrada, a criança apresentava-se prostrada, desnutrida, pálida, desidratada, irritável e em opistótonos. O seu peso era 4550 g (P5), o perímetro cefálico 37,5cm (P5) e a temperatura rectal 38,5°C. A fontanela anterior estava normotensa. A auscultação pulmonar revelava ferveres subcrepitantes e roncos dispersos em ambos os campos pulmonares. O abdómen estava distendido, palpavam-se 4 cm de fígado e 6 cm de baço abaixo do rebordo costal. Não se encontraram outras alterações no exame objectivo.

Analicamente registou-se uma anemia microcítica hipocrómica (Hb=10,1g/dl) e uma leucocitose (21400/mm<sup>3</sup>) com predomínio de polimorfonucleares neutrófilos (70%). A velocidade de sedimentação na 1ª hora foi de 12 mm e a proteína C reactiva era negativa. As provas de função renal e hepática eram normais e a electroforese das proteínas mostrou hipergamaglobulinémia (gamaglobulina-27,3%). As hemoculturas e a pesquisa de antigénios capsulares para *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis* no sangue e liquor foram negativas. Os exames bioquímico, citológico e bacteriológico do liquor não apresentaram alterações. As serologias para VIH1, VIH2 (Elisa e Western Blott) e VHB também foram negativas. A telerradiografia do tórax evidenciou imagens de condensação micronodulares dispersas por ambos os campos pulmonares compatíveis com granúlia (Fig. 1). A prova de Mantoux revelou uma induração de 7mm.

Tendo em conta o contexto epidemiológico, o quadro clínico e os exames complementares, colocou-se como hipótese diagnóstica uma tuberculose disseminada associada a malnutrição calórica moderada. Apesar da normalidade do liquor, o quadro neurológico sugeria pro-

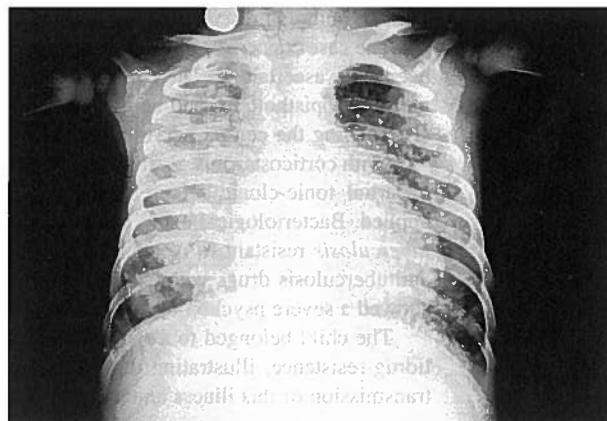


Figura 1 - Telerradiografia do tórax à entrada-Granúlia

vável envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Assim, ao 3º dia de internamento iniciou terapêutica com isoniazida (INH) 10 mg/kg/dia, rifampicina (RMP) 10 mg/kg/dia, pirazinamida (PZM) 30 mg/kg/dia, etambutol (EMB) 20 mg/kg/dia, estreptomicina (EM) 25 mg/kg/dia e prednisolona (2 mg/kg/dia). Fez ainda dieta hipercalórica e suplemento vitamínico.

Observou-se uma melhoria progressiva do quadro respiratório tendo, ao 11º dia, auscultação pulmonar sem ruídos adventícios. Ficou apirética ao 12º dia mantendo, no entanto, opistótonos. Dois dias depois teve convulsão tônico-clônica parcial pelo que se efectuou nova punção lombar. O estudo do liquor foi compatível com meningite tuberculosa (aspecto límpido, reacção de Pandy +++, proteínas 232 mg/100ml, glicorráquia de 13 mg/dl com glicémia de 90 mg/dl, 680 leucócitos/mm<sup>3</sup> com predomínio de linfócitos). Fez tomografia computadorizada crâneo encefálica (TCCE) que mostrou alterações sugestivas de meningite associadas a lesão isquémica do núcleo basal esquerdo. Ao 28º dia reiniciou febre pelo que se repetiu TCCE que revelou hidrocefalia (o perímetro cefálico registava um aumento de 0,5 cm em relação à entrada). Foi submetida a intervenção cirúrgica no Hospital de Santa Maria, para colocação de sonda de derivação ventrículo peritoneal (SDVP), tendo ficado internada na Unidade de Doenças Infecciosas do Serviço de Pediatria daquele Hospital. Após a cirurgia, ficou apirética ao 5º dia, detectou-se hemiparésia direita ao 13º dia e ocorreu uma regressão progressiva do opistótonos que foi completa um mês depois. No suco gástrico foi isolado *Mycobacterium tuberculosis* sensível à RMP, PZM, EMB e kanamicina e resistente à INH e EM (Laboratório de Patologia Clínica-Secção de Micobacteriologia do Hospital Pulido Valente). A pesquisa de BK no liquor e urina foi negativa. Parou EM ao fim de 2 meses de terapêutica antibacilar e PZM ao 100º dia. Nesta altura, reduziu-se a INH para 5 mg/kg/dia por elevação das transaminases (aspartato aminotransferase com valor de 62 U/L e alanina aminotransferase com valor de 78 U/L). Fez prednisolona em dose terapêutica durante 4 semanas, seguida de diminuição da dose ao longo de mais 4 semanas. Verificou-se regressão progressiva da hepatoesplenomegália e normalização das globulinas séricas. Relativamente à evolução ponderal, houve perda de peso durante o primeiro mês de internamento, atingindo o P50 para um mês de idade quando tinha quatro meses e meio. Recuperou progressivamente o peso e ao 4º mês de internamento estava no P5 para a sua idade. Realizou ecografias transfontanelares e TCCE seriadas que mostraram uma evolução favorável da

hidrocefalia com ventrículos virtuais ao 76º dia. Os exames oftalmológicos não revelaram tubérculos corioideus e o estudo dos potenciais evocados auditivos excluiu surdez neurosensorial. O suco gástrico estava estéril ao fim de três meses de terapêutica e as imagens radiológicas regrediram por completo após 4 meses e meio, altura em que lhe foi dada alta.

Três meses depois (11 meses de idade), apresentava grave atraso psicomotor sem parésias, mantinha SDVP e terapêutica com INH, RMP e EMB.

## DISCUSSÃO

A abordagem diagnóstica e terapêutica iniciais desta criança basearam-se em três aspectos determinantes: a história familiar, que nos permitiu identificá-la como pertencente a um grupo de alto risco; a telerradiografia do tórax que revelou um padrão miliar característico de tuberculose disseminada; e o opistótonos que nos conduziu à hipótese de envolvimento do SNC.

A Ana nasceu em Paris, região onde a incidência de tuberculose é superior à do restante território francês<sup>3</sup>. Além disso, estava inserida numa família originária de países onde a incidência desta doença é elevada (Portugal e Polónia)<sup>4</sup>, com escassos recursos económicos e hábitos de toxicodependência marcados. Dado que os pais tinham doença não esclarecida e sabida a prevalência da tuberculose nos grupos de risco, pensou-se na provável existência de tuberculose activa no agregado familiar. Atendendo à idade da criança colocaram-se duas hipóteses: tuberculose congénita ou contágio pós-natal. A hipótese de tuberculose congénita não pôde ser confirmada uma vez que se ignorava se a criança tinha sido afastada da mãe após o nascimento, o resultado do exame anatomo-patológico da placenta e a data das primeiras manifestações da doença<sup>5</sup>. Como é sabido, o intervalo livre entre o contágio e o início da sintomatologia pode ir até aos 54 dias<sup>6</sup>. Se o contágio foi pós-natal, a criança contraiu uma forma grave de doença, apesar de vacinada. A ineficácia da vacina deve-se, provavelmente, ao facto de o contágio se ter iniciado antes de haver tempo para aquisição da imunidade, ou ter havido uma exposição intensa e prolongada que superou a eventual imunidade adquirida através da vacina. Estudos publicados mostram que a protecção da vacina contra todas as formas de tuberculose varia de 17 a 90%. Nas formas disseminadas esta protecção pode atingir 75% ou mais<sup>3</sup>. Pensa-se, actualmente, que a eficácia da vacina do BCG nos recém-nascidos seja da ordem dos 90%, reduzindo-se esta eficácia drasticamente quando as crianças estão expostas intensamente ao agente como se

verifica quando os contactos são intrafamiliares<sup>7,8</sup>. A resposta de 7mm ao teste cutâneo de Mantoux efectuado 2 meses após vacinação pelo BCG, pode ser interpretado como fraca reacção vacinal ou como positividade devida à infecção<sup>9</sup>.

Como é bem sabido existe potenciação mútua do binómio malnutrição-infecção. A malnutrição, ao diminuir a resposta imunitária do hospedeiro, interfere tanto na eficácia da vacina como na resistência à infecção. Por outro lado, a resposta à infecção vai levar à libertação de factores anoréticos e alterações metabólicas, que contribuem para a malnutrição<sup>10</sup>. A Ana apresentou uma evolução ponderal adequada até aos dois meses e meio de idade mas, quando foi internada, o seu peso situava-se no percentil 50 para um mês e meio. Esta evolução sugere que não houve inicialmente défice de aporte nutricional e sublinha o efeito preponderante da infecção como determinante do seu estado geral.

Para além da malnutrição, esta criança apresentava à entrada emagrecimento, febre, tosse e hepatoesplenomegália, sinais frequentemente encontrados na tuberculose miliar<sup>8</sup>. Dada a inespecificidade destes sinais, o diagnóstico só é possível se existir um elevado índice de suspeição<sup>3,8</sup>. A telerradiografia do tórax, ao revelar um padrão de granúlia, foi determinante para o diagnóstico. A presença do opistótonos levantou a hipótese de envolvimento do SNC pelo que foi efectuada punção lombar que não mostrou alterações do liquor. Só ao 19º dia de internamento, na sequência de convulsão, foi repetida punção lombar. O estudo deste 2º liquor foi compatível com meningite tuberculosa, confirmada por TCCE. A discrepância entre os dois liquores poderá ser explicada pela presença de tuberculomas ao nível do SNC, que posteriormente libertaram o seu conteúdo no espaço subaracnoideu, surgindo então a meningite<sup>11</sup>. A hidrocefalia surge como consequência da obliteração das cisternas basais e *foramina* ventriculares por exsudado inflamatório<sup>12</sup>. As convulsões e a hidrocefalia são complicações frequentes da meningite tuberculosa<sup>11</sup>. Os tubérculos coroideus e a linfadenopatia extrapulmonar não foram detectados, apesar de serem referidos como achados frequentes respectivamente na meningite tuberculosa e na tuberculose miliar<sup>8</sup>.

O *Mycobacterium tuberculosis* foi isolado exclusivamente no suco gástrico, tal como é habitual na criança<sup>6</sup>. De acordo com a Academia Americana de Pediatria e o Centro para o Controlo e Prevenção da Doença, os casos de meningite tuberculosa devem ser tratados inicialmente com 4 fármacos antibacilares<sup>13,14</sup>. A opção de fazer 5 fármacos deveu-se ao facto de se verificar actual-

mente um aumento das resistências aos antibacilares em grupos de risco e à gravidade do quadro clínico<sup>15</sup>. Esta atitude mostrou-se vantajosa pois a estirpe identificada era resistente à INH e EM. Nos últimos anos, a presença de quimioterapias incorrectas e um crescente número de indivíduos infectados com VIH são responsáveis pelo aparecimento de resistências múltiplas<sup>1,13</sup>. Segundo as recomendações internacionais, a duração da terapêutica deve ser de pelo menos nove a doze meses, caso seja possível utilizar INH ou RMP, e dezoito meses em caso contrário. Apesar do EMB não ser recomendado em crianças abaixo dos seis meses, por ser causa de neurite óptica, a sua inclusão deveu-se à suspeita de resistência múltipla<sup>3,16</sup>. Os corticóides ao limitarem a toxicidade sistémica da doença pela sua acção anti-inflamatória, são particularmente úteis no doente que apresenta doença consumptiva grave<sup>17</sup>.

Atendendo ao contexto socio-económico e familiar, à gravidade da doença, à hipergamaglobulinémia e à resistência múltipla aos antibacilares, colocou-se a hipótese de infecção pelo VIH. Esta hipótese baseia-se na forte evidência epidemiológica que liga a tuberculose à infecção VIH<sup>18</sup>. No entanto, os estudos serológicos efectuados à mãe e à filha foram negativos. A tuberculose multirresistente que a criança contraiu deveu-se, provavelmente, ao facto de esta ter estado inserida num grupo onde as resistências são frequentes. O futuro desta criança não é animador, pois que para além do grave atraso psicomotor, a probabilidade de recuperação total é reduzida pelo facto de ter tido tuberculose meníngea numa idade muito precoce<sup>7</sup>. A meningite tuberculosa é responsável por graves sequelas neurológicas e é a principal causa de morte por tuberculose disseminada<sup>11,12</sup>. Este caso clínico ilustra alguns dos problemas que se discutem actualmente em relação à tuberculose. O aumento da sua incidência em grupos de risco, muitas vezes associado a estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes e à infecção pelo VIH, repercute-se inevitavelmente no grupo pediátrico. É, pois, importante localizar e tratar precoce e eficazmente estes grupos. Por outro lado, é preciso não esquecer que existem regiões do globo onde a incidência da tuberculose é ainda muito elevada. A facilidade, cada vez maior, na migração das populações, torna indispensável uma intervenção mais eficaz nesta área. Apesar dos progressos verificados nos campos do diagnóstico e da terapêutica, o desafio que esta doença nos vem lançando desde há séculos está longe de estar ganho. O reaparecimento da tuberculose como um grave e actual problema de saúde pública obriga a que, à semelhança dos anos quarenta, tenhamos de

voltar a pensar *tuberculosamente*, já que só um forte grau de suspeição permitirá o seu diagnóstico precoce.

## BIBLIOGRAFIA

1. FINE PEM: Immunities in and to tuberculosis: implications for pathogenesis and vaccination. In: Porter JDH, McAdam KPWJ, eds. Tuberculosis: Back to the Future. Atlanta: John Wiley and sons Ltd 1994:53-78.
2. RAVIGLIONE MC, SUDRE P, RIEDER HL, SPINACI S, KOCHI A: Secular trends of tuberculosis in Western Europe. Bull World Health Org 1993;71: 297-306.
3. SNIDER DE, RIEDER HL, COMBS D, BLOCH AB, HAYDEN CH, SMITH MHD: Tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 1988;7:271-8.
4. PINTO LM: Tuberculose em Pediatria. Rev Port Pediatr 1992;23:191-4.
5. HAGEMAN J, SHULMAN S, SCHREIBER M, LUCK S, YOGEV R: Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. Pediatrics 1980;66:980-4.
6. AMARAL I, LOPES R, GUIMARÃES J, BARRETO C, BANDEIRA T, PINTO LM: Tuberculose infantil. In: Dias PG, ed. Temas de infecciologia pediátrica. Lisboa: Glaxo farmacêutica Lda 1993:83-109.
7. NEWTON RW: Tuberculous meningitis. Arch Dis Child 1994;70:364-6.
8. HUSSEY G, CHISHOLM T, KIBEL M: Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. Pediatr Infect Dis J 1991;10:832-6.
9. Comissão de Doenças Infecto-Contagiosas-Academia Americana de Pediatria: Rastreio da tuberculose em lactentes e crianças-Estado actual da infecção e da doença. Pediatrics (ed. port.) 1994;2:43-7.
10. VIJAYAKUMAR M, BHASKARAM P, HEMALATHA P: Malnutrition and childhood tuberculosis. J Trop Ped 1990;36:294-8.
11. SPECK WT: Tuberculosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:763-72.
12. WAECKER NJ, CONNOR JD: Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. Pediatr Infect Dis J 1990;9:539-43.
13. American Academy of Pediatrics-Committee on Infectious Diseases: Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. Pediatrics 1992;89:161-5.
14. BLOCH AB, CAUTHEN GM, ONORATO IM, et al: Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. JAMA 1994;271:665-71.
15. ISEMAN MD: Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. N Engl J Med 1993;329:784-91.
16. ADVISORY COUNCIL FOR THE ELIMINATION OF TUBERCULOSIS: Inicial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of Advisory Council for the Elimination of tuberculosis. Centers for disease control and prevention of Atlanta. JAMA 1993;270:694-8.
17. MCGOWAN JE, CHESNEY PJ, CROSSLEY KB, LAFORCE FM: Guidelines for the use of systemic glucocorticosteroids in the management of selected infections. J Infect Dis 1992;165:1-13.
18. BRAUN MB, CAUTHEN G: Relationship of the human immunodeficiency virus epidemic to pediatric tuberculosis and *Bacillus Calmette-Guérin* immunization. Pediatr Infect Dis J 1992;11:220-7.