



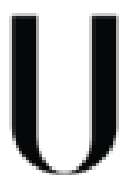
TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

Tuberculose miliar: Um caso de Sucesso.

Catarina Távora Miranda Rodrigues

Março'2020



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Tuberculose miliar: Um caso de Sucesso.

Catarina Távora Miranda Rodrigues

Orientado por:

Prof.ª Doutora Emília Valadas

Março'2020

RESUMO

A tuberculose (TB) situa-se entre as 10 principais causas de morte a nível mundial e a principal causa de morte por um único agente infeccioso. Em 2017 registaram-se cerca de 1,3 milhões de mortes por TB em indivíduos não infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e 300,000 mortes em infetados por VIH. De acordo com o estudo “*Global Burden of Disease*”, a TB apresenta-se como uma das maiores causas de anos de vida perdidos e de anos de vida com incapacidade.

É uma doença infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Afeta, normalmente, os pulmões (TB pulmonar), mas pode afetar também outros órgãos (TB extrapulmonar). No caso da TB miliar, ocorre a disseminação hematogénica da micobactéria levando à formação de lesões secundárias em vários órgãos.

Este trabalho tem como objetivo a análise de um caso real de TB miliar, bem como a revisão da literatura existente, relativa ao tema, e a discussão da sua apresentação clínica, revendo as características principais desta patologia. O seguimento clínico, incluindo o diagnóstico e os exames complementares de diagnóstico realizados serão apresentados e discutidos. Procura-se realçar a dificuldade diagnóstica desta patologia em indivíduos jovens pela sintomatologia, muitas vezes, inespecífica e repercussões clínicas e as suas complicações associadas.

Palavras-chave: Tuberculose, miliar, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnóstico

O trabalho final exprime a opinião do autor e não a da Faculdade de Medicina de Lisboa. A publicação da informação clínica foi devidamente autorizada pela Comissão de ética do CHLN.

O trabalho final respeita as regras do novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is among the 10 leading causes of death worldwide and the leading cause of death by a single infectious agent. In 2017 there were about 1,3 million TB deaths in individuals not infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and 300,000 deaths in HIV-infected individuals. According to the Global Burden of Disease study, TB is one of the biggest causes of lost years of life and years of life with disability. It is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). It usually affects the lungs (pulmonary TB), but it can also affect other organs (extrapulmonary TB). In the case of Miliar TB, hematogenous dissemination of the mycobacterium occurs leading to the formation of secondary lesions in various organs.

This work aims at the analysis of a real case of miliar TB as well as a review of the existing literature on the subject and the discussion of its clinical presentation, reviewing the main features of this pathology. Clinical follow-up, including diagnosis and complementary diagnostic exams performed, will be presented and discussed. It is sought to highlight the diagnostic difficulty of this pathology in young individuals due to the often non-specific symptomatology and clinical repercussions and their associated complications

Key words: Tuberculosis, miliar, *Mycobacterium tuberculosis*, diagnosis

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer à Professora Doutora Emília Valadas, quer por permitir a realização do presente trabalho, quer pelo apoio e motivação que me deu ao longo do desenvolvimento do mesmo.

Ao Dr. Robert Badura, pela prontidão e disponibilidade com que me presenteou.

Aos meus pais e ao meu irmão gémeo um enorme obrigada, pelo carinho, apoio incondicional, pela paciência, pela compreensão ao longo destes seis anos, por me terem proporcionado a realização do curso de Medicina.

Um agradecimento especial à minha grande amiga madeirense, Inês Margarido, que me acompanhou ao longo de toda esta caminhada, desde o início do curso na ilha da Madeira e o seu acolhimento, nunca me deixando desanimar nem desistir de lutar pelos meus objetivos. À Catarina Pinto, minha grande amiga, muito obrigada pelo carinho e atenção que tem sempre comigo e por ser a pessoa espetacular que é.

Por fim, não menos importante, agradeço aos meus colegas de curso.

ÍNDICE

Resumo	3
Abstract	4
Agradecimentos	5
Lista de abreviaturas	7
Lista de figuras e tabelas	8
Enquadramento teórico	9
Caso clínico	15
Discussão	20
Bibliografia	23
Anexos	25

LISTA DE ABREVIATURAS

BAAR - Bacilo ácido-alcool-resistente

BCG - Bacilo Calmette-Guérin

GCS - Glasgow Coma Scale

HBA - Hospital Beatriz Ângelo

HRZE - isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol

Hb - Hemoglobina

HSM - Hospital Santa Maria

IGRA - *gamma-interferon release assay*

LCR - líquido cefalorraquidiano

Mtb – *Mycobacterium tuberculosis*

TB – Tuberculose

TB-MR - Tuberculose multirresistente

TB-XDR - Tuberculose extensivamente resistente

TC - Tomografia computadorizada

ORL - Otorrinolaringologia

SU - Serviço de urgência

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

VHB - Vírus da hepatite B

VHC - Vírus da hepatite C

VS - Velocidade de sedimentação

WHO – World Health Organization

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figuras

Figura 1 – Principais causas de morte no mundo em 2016.

Figura 2 – Incidência estimada de casos de TB e números de mortes por TB (em milhões).

Figura 3 – Evolução da taxa de notificação e de incidência (/100.000) da tuberculose em Portugal 2000-2017.

Figura 4 - Radiografia de tórax.

Figura 5 – Radiografia de tórax.

Figura 6 – TC torácica

Figura 7– Radiografia de tórax.

Figura 8 – Radiografia de tórax.

Tabelas

Tabela 1 – Análises laboratoriais do doente de 25-02-2018, de 16-10-2018 e 03-01-2019.

ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Breve história da tuberculose

A tuberculose (TB) conhecida desde o tempo de Hipócrates foi, durante muitos séculos, rodeada de mistérios e preconceitos. Em 1679, Silvius descreveu a existência dos típicos nódulos da TB pulmonar, aos quais chamou “tubercula” e, cerca de 100 anos mais tarde, Villemin demonstrou que os animais desenvolviam a doença, quando injetados com expetoração de doentes com TB. Apenas em 1882, Robert Koch conseguiu isolar *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), que levou à formação dos quatro postulados de Koch, que inclui a associação constante entre o microrganismo e o hospedeiro, o seu isolamento, inoculação e reprodução de sintomas por administração do microrganismo. ¹

Epidemiologia

A TB situa-se entre as 10 principais causas de morte a nível mundial e a principal causa de morte por um único agente infeccioso. Em 2017 registaram-se cerca de 1,3 milhões de mortes por TB em indivíduos não infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e 300,000 mortes em infetados por VIH (figura 2). No entanto, a nível global, a incidência da doença tem diminuído desde 2000 bem como o número absoluto de casos de TB. ²

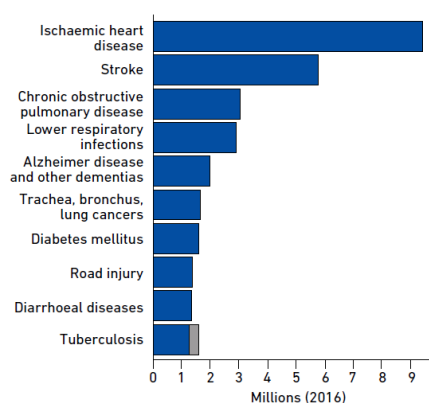


Figura 1 – Principais causas de morte no Mundo em 2016. A TB situa-se entre as 10 principais causas de morte a nível mundial. (WHO. Global Tuberculosis Report, 2018)

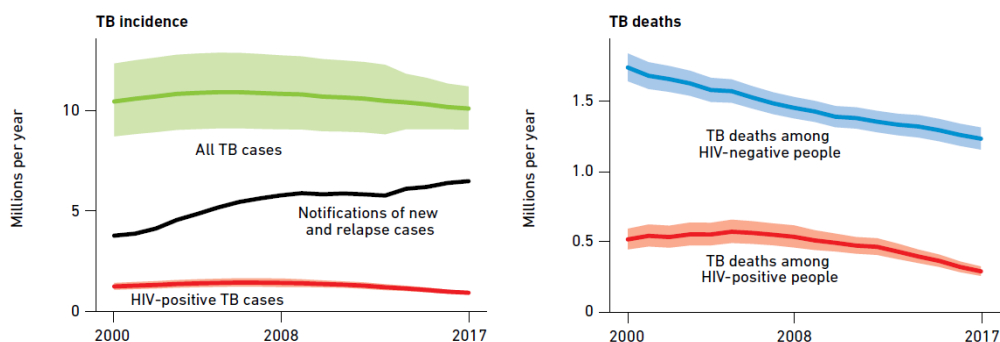
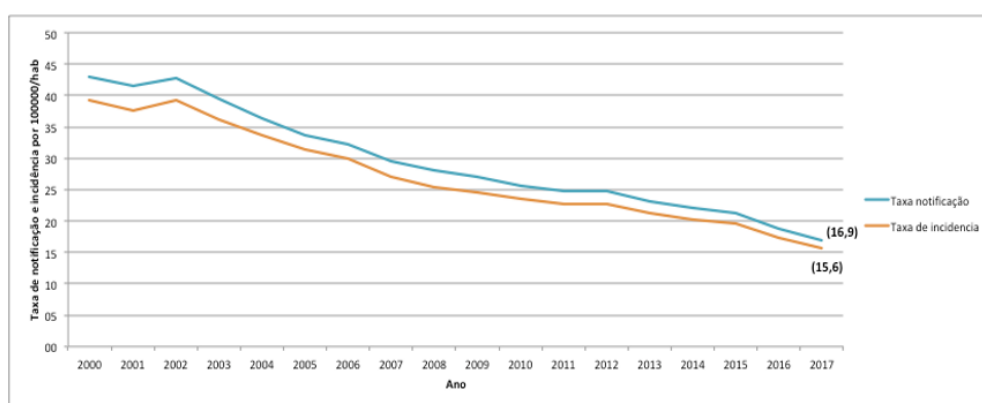


Figura 2 – Incidência estimada de casos de TB e números de mortes por TB (em milhões). Em 2017 registaram-se cerca de 1,3 milhões de mortes por TB em indivíduos não infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH) e 300,000 mortes em infetados por VIH. (WHO. Global Tuberculosis Report, 2018)

De acordo com o estudo “*Global Burden of Disease*”, a TB apresenta-se como uma das maiores causas de anos de vida perdidos e de anos de vida com incapacidade.³

Relativamente a Portugal, a incidência de TB tem vindo a diminuir. Nos últimos 10 anos verificou-se uma diminuição de cerca de 40% da taxa de notificação e de incidência de TB, com valores de incidência abaixo dos 20/100.000 habitantes desde 2015 (figura 3). Até cinco de março de 2018, tinham sido notificados 1741 casos de TB referentes a 2017, dos quais 1607 eram casos novos. Em 2017, 12 (0,7%) casos foram multirresistentes (resistência simultânea à isoniazida e rifampicina). Estes dados, provisórios, representam uma taxa de notificação de 16,9/100.000 habitantes e uma taxa de incidência de 15,6/100.000 habitantes.⁴



Fonte: SVIG-TB

Nota: por 100.000

Figura 3 – Evolução da taxa de notificação e de incidência (/100.000) da tuberculose em Portugal 2000-2017. A incidência de TB em Portugal tem vindo a diminuir. (DGS. Tuberculose em Portugal – desafios e estratégias 2018.)

Patogénese

A TB é uma doença infecciosa causada por *Mtb*. Afeta, normalmente, os pulmões (TB pulmonar), mas pode afetar, também, outros órgãos (TB extrapulmonar). A sua transmissão ocorre quando pessoas infetadas com TB pulmonar expõem aerossóis contendo o bacilo, por exemplo, através da tosse.

A maioria dos bacilos são retidos pelas barreiras físicas de defesa do corpo. Contudo, alguns são aspirados para o interior do pulmão. No pulmão, os bacilos são detetados e fagocitados por macrófagos alveolares, estes induzem uma resposta inflamatória local e a migração de monócitos da corrente sanguínea para o local de infeção. A apresentação de antígenos de micobactérias, por células dendríticas, a linfócitos T, nos nódulos linfáticos, induz a migração dos linfócitos para o local de infeção induzindo a formação do granuloma. Em alguns casos, os bacilos podem disseminar-se, antes da formação dos granulomas, através do sistema linfático ou circulatório para outras partes do pulmão ou órgãos do corpo durante os estádios iniciais da doença. Os granulomas podem persistir durante anos e conter, eficientemente, a bactéria enquanto o indivíduo se mantiver imunocompetente.⁵

Apenas uma pequena proporção (5-10%) dos 1,7 mil milhões de infetados por *Mtb* irá desenvolver a doença durante a sua vida. No entanto, a probabilidade de desenvolver TB é maior em indivíduos infetados por VIH e, também, em indivíduos com fatores de risco como diabetes e alcoolismo.²

Dos 10%, metade desenvolverá a doença (TB primária) e a outra metade apenas anos mais tarde, por reativação endógena de micobactérias, que persistiram em lesões em estágio latente (TB pós-primária).⁶

A imunidade do hospedeiro é crucial na reativação da TB, fator que é demonstrado pelas diferentes taxas de reativação em indivíduos imunocompetentes e em coinfectados por VIH. Os imunocompetentes têm taxas de reativação de cerca de 5-10% durante toda a vida, nos coinfectados por VIH, essa taxa é de 7% por ano.^{7,8}

No caso da TB miliar, ocorre a disseminação hematogénica da micobactéria levando à formação de lesões secundárias em vários órgãos. Esta forma grave da doença resulta da erosão de um granuloma para um vaso sanguíneo ou linfático e pode redundar da evolução de TB primária progressiva, sendo mais frequente em crianças, em idosos e em doentes imunodeprimidos. No entanto, não deve ser confundida com a disseminação

hematogénica, que acontece nas fases iniciais da infeção, na qual, apenas um pequeno número de bactérias se dissemina para os órgãos extrapulmonares.⁹

Clínica

A TB pode atingir qualquer órgão e a sua expressão clínica varia conforme a localização. O quadro é quase sempre insidioso e os sintomas inespecíficos. Na TB pulmonar, os sintomas mais comuns são a tosse e a expectoração. Mais raramente, pode haver hemoptises em pequena quantidade. Pode existir dor torácica ou dispneia sendo a dor, em geral, relativa à inflamação da pleura parietal. Os sintomas gerais são pouco específicos e consistem em febre, de predomínio vespertino, sudorese noturna, anorexia, astenia e emagrecimento, os quais evoluem, gradualmente, podendo ser bem tolerados e pouco valorizados pelo doente. O exame objetivo pode não revelar qualquer alteração, mesmo quando há doença extensa. A radiografia do tórax é um importante exame complementar, não só para o diagnóstico de TB pulmonar, mas, também para determinar a extensão da doença e avaliar a sua evolução sob terapêutica. As alterações laboratoriais que, em geral, acompanham a TB são anemia normocítica e normocrómica, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia, aumento dos parâmetros de fase aguda, hiponatremia e hipercalcemia.⁹

No caso da TB miliar para além dos sintomas inespecíficos (febre, sudação noturna, anorexia e perda de peso), pode-se verificar ao exame objetivo hepatomegália, esplenomegália, linfadenopatia e tubérculos coróides. Frequentemente, a radiografia do tórax revela um padrão reticulo-nodular, contudo, pode não ser observada nenhuma alteração no início da doença e entre indivíduos infetados por VIH. Outros achados incluem infiltrados intersticiais e derrame pleural. A nível hematológico é possível verificar-se anemia com leucocitopenia e linfopenia e policitemia.¹⁰

Diagnóstico

O diagnóstico deve ser, sempre que possível, bacteriológico, recorrendo às técnicas laboratoriais habitualmente usadas (coloração por auramina e cultura em meio de Löwenstein-Jensen ou em meios líquidos). Sempre que exista suspeita de TB, a pesquisa de micobactérias deve ser realizada em amostras dos órgãos envolvidos, tais como expetoração ou secreções brônquicas, sangue, medula óssea, urina, líquido cefalorraquidiano (LCR) ou fragmentos de tecidos, obtidos por biopsia (fígado, gânglios, pleura, baço e osso).

A radiografia de tórax pode mostrar o envolvimento típico dos lobos superiores, podendo ser visível a cavitação.

A presença de lesões hipocogéneas no baço, que, com frequência, se associam a discreta esplenomegalia, são, também, a favor do diagnóstico de TB.

O papel da reação de Mantoux no diagnóstico da TB é, atualmente, controverso, já que a interpretação dos resultados é difícil. Um resultado positivo pode significar infeção no passado, doença ou vacinação com Bacilo Calmette-Guérin (BCG), pelo que, com exceção das crianças e do rastreio de contactos, é muito inespecífico. O *gamma-interferon release assay* (IGRA) não é influenciado pela BCG, pelo que é mais específico.⁹

No caso da TB miliar, o exame da expetoração é negativo, em muitos casos. A prova de Mantoux pode ser negativa em até 50% dos casos. O lavado broncoalveolar é mais sensível para permitir a confirmação da infeção.¹⁰

Prevenção e tratamento

De um modo geral, a terapêutica da TB pode ser considerada como composta por duas fases distintas – a fase inicial, com a duração de dois meses, seguida por um período mais longo e com a duração mínima de quatro meses. A fase inicial de terapêutica tem como objetivo a rápida redução do número de micobactérias de localização intra e extracelular os antibacilares usados durante os dois primeiros meses são isoniazida 300 mg/dia, rifampicina 600 mg/dia (ou 450 mg/dia se menos de 45 kg de peso), pirazinamida 20 a 30 mg/kg/dia e etambutol 15 mg/kg/dia. A segunda fase da terapêutica tem como principal objetivo esterilizar os focos infecciosos. Em geral usam-se, no mínimo, dois antibacilares, durante um período mínimo de quatro meses, mas que pode ser mais prolongado, dependendo do quadro clínico e da sua evolução.

A TB multirresistente (TB-MR) é definida como a resistência simultânea a, pelo menos, isoniazida e rifampicina, os dois antibacilares mais eficazes no tratamento da TB.

Embora o esquema terapêutico tenha que ser sempre individualizado é, no entanto, consensual que se devam combinar três ou quatro fármacos não usados previamente, incluindo uma fluoroquinolona e um aminoglicosídeo ou capreomicina, devendo ser mantidos por 18-24 meses.¹¹

A TB extensivamente resistente (TB-XDR) é, por definição, a resistência a rifampicina e isoniazida (TB-MR), resistência a quinolonas e a, pelo menos, um dos seguintes fármacos injetáveis – canamicina, capreomicina ou amicacina.¹²

Atualmente, a única forma de prevenção, é a vacinação com a BCG. Esta reduz o risco de disseminação hematogénica das formas graves da doença, como a TB miliar e meningite tuberculosa.¹³

A BCG, por ser uma vacina viva atenuada, não deve ser administrada em casos de depressão da imunidade celular, como é o caso da infeção por VIH.

A medida considerada mais importante para a prevenção da TB é a rápida identificação e tratamento dos casos de TB. Os defensores da quimioprofilaxia, como uma das medidas para o controlo da TB, argumentam que iniciar quimioprofilaxia nos infetados por *Mtb* pode prevenir a progressão de infeção latente para doença, diminuindo, assim, a transmissão da TB.⁹

CASO CLÍNICO

MPC, sexo masculino, 27 anos, leucodérmico, trabalha em manutenção de máquinas. Natural e residente em Lisboa, onde vive sozinho. Nega viagens fora de Portugal. Sem contexto epidemiológico de destaque.

De antecedentes relevantes salienta-se síndrome depressiva com isolamento social, desde 2017, após fim de relacionamento amoroso, sem seguimento ou medicação habitual.

O doente é observado no Serviço de Urgência (SU) do Hospital Santa Maria (HSM), em fevereiro de 2018, por apresentar tumefação cervical com uma semana de evolução, odinofagia e disfagia, sem febre.

Realizou, nessa altura, radiografia de tórax (Figura 4) que documentou padrão micronodular e ecografia de partes moles que confirmou tumefação na região cervical latero-anterior esquerda.

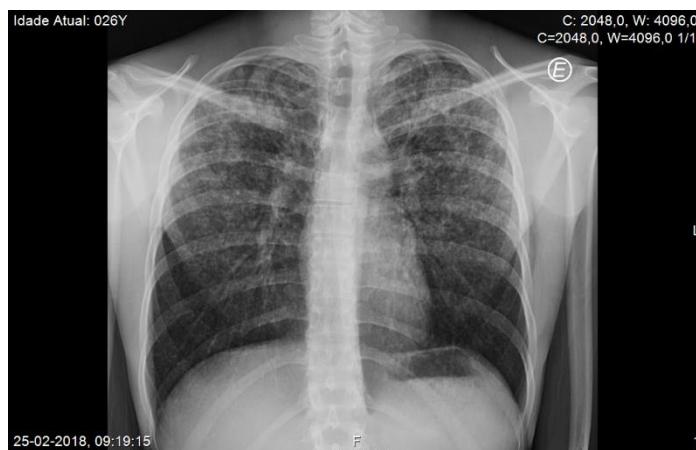


Figura 4 - Radiografia de tórax. Evidente padrão intersticial micronodular, correspondendo à primeira ida ao serviço de urgência (25-02-2018).

Ecograficamente identificou-se aumento de espessura da pele e presença de imagem, compatível com coleção, medindo cerca de 34x11 mm de maior eixo. Infracostalmente ao músculo esternocleidomastoideu homolateral, sem claro plano de clivagem com o lobo esquerdo da tiróide, identificou-se imagem quística, não pura, medindo cerca de 3,9 cm de maior eixo, posterior à qual se identificou uma outra imagem quística com as mesmas características, medindo cerca de 26mm de maior eixo. Identificou-se ainda no terço inferior do lobo esquerdo da tiróide uma área heterogénea com área quística no interior medindo cerca de 7,5 mm. Lobo direito da tiróide sem alterações. Medicado com antibiótico e anti-inflamatório e cerca de 10 dias depois recorre

ao SU pelo mesmo motivo. Fez drenagem com saída de pús, tendo alta para consulta de Otorrinolaringologia.

Não parece ter sido realizada investigação suplementar.

Quatro meses depois foi observado em consulta de Otorrinolaringologia (ORL), onde realizou videolaringoscopia que revelou destruição da corda vocal esquerda. Abandonou posteriormente a consulta.

Novamente quatro meses depois, o doente recorre ao SU por apresentar astenia, anorexia, perda ponderal importante, mas não quantificada, disfagia e dispneia em repouso. Na admissão apresentava um Glasgow Coma Scale (GCS) de 15, sem defeitos neurológicos ou meningismo, apirético. Normotenso mas taquicárdico em ritmo sinusal com FC 110bpm, polipneico com FR 30cpm e Sat O₂ 84% em ar ambiente. Suado e com a pele e mucosas pálidas, com aspeto muito emagrecido. À palpação cervical identificou-se adenopatias cervicais bilaterais, ligeiramente dolorosas, móveis, de consistência firme (não pétreas) com aparente fistulização à pele na face anterior do pescoço. À auscultação pulmonar o murmúrio vesicular encontrava-se diminuído em todo o hemitórax esquerdo. O restante exame objetivo era normal.

No estudo laboratorial apresentava anemia normocítica e normocrómica com hemoglobina (Hb) 10,8g/dL, leucocitose 19000 com 95% neutrófilos, velocidade de sedimentação (VS) 68 mm, ferritina 621 ng/mL e PCR 8 mg/dL. As serológicas de VIH, vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC) foram negativas. Foram colhidas várias amostras de expetoração e feita biopsia simples de um gânglio cervical. Os exames diretos identificaram Bacilo ácido-alcool-resistente (BAAR) com estudo negativo para genes de resistência para rifampicina e izonizida.

A radiografia de tórax documentou pneumotórax bilateral, volumoso à esquerda (figura5), tendo sido colocado drenagem torácica no 5º espaço intercostal esquerdo.

Realizou tomografia computadorizada (TC) torácica (figura 6) na admissão que revelou extensas alterações pulmonares bilaterais, com áreas de consolidação escavada, nomeadamente no lobo superior esquerdo onde se documentou fístula ampla para o mediastino posterior, e padrão miliar predominando nas bases. Alteração do 6º arco costal lateral direito, com reação periosteal, lesão osteolítica e fratura patológica associada (provável osteíte/osteomielite). Destacava-se ainda adenopatias cervicais bilaterais, igualmente muito hipodensas, com fistulização à pele na face anterior do pescoço, sobretudo a partir da face lateral esquerda. Presença ainda de adenopatia retrofaríngea esquerda.



Figura 5 – Radiografia de tórax. Evidente pneumotórax bilateral, volumoso à esquerda. Parênquima pulmonar com padrão intersticial micronodular (16-10-2018).



Figura 6 – TC torácica que revela extensas alterações pulmonares bilaterais, com áreas de consolidação escavada (16-10-2018).

Neste contexto, o doente é internado com a hipótese diagnóstica de TB pulmonar, com extenso envolvimento pulmonar e laríngeo, que se confirma pela identificação de muitos BAAR no pús e na expetoração.

O doente iniciou HRZE (isoniazida, rifampicina, estreptomicina, etambutol) a 17 de outubro, com rifampicina e isoniazida endovenosa dada a disfagia. Persistiu com insuficiência respiratória parcial, com necessidade de Ventimask 30-35%, mantendo FR >30 cpm.

É transferido para a Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Beatriz Ângelo (HBA) com capacidade de isolamento respiratório, regressando ao HSM dia 24 de outubro.

Desde então, assistiu-se a uma evolução paulatina e favorável, que foi complicada por várias intercorrências. Nomeadamente pneumotórax recidivante (figura7), com necessidade de recolocação de drenos bilateralmente, infecção nosocomial do ponto partido do dreno, sem isolamento de agente, que respondeu a terapêutica empírica com meropenem e linezolid durante sete dias, lesão renal aguda, AKIN III, associada a rifampicina, obrigando, já na fase de contenção, a substituição de rifampicina por etambutol. Após 18 dias em esquema com isoniazida e etambutol a função renal melhorou, moderadamente, com a última avaliação a mostrar clearance de 26,6ml/min e creatinemia de 3,05mg/Dl.

Iniciou fisioterapia e cinesioterapia com ganho progressivo de autonomia.

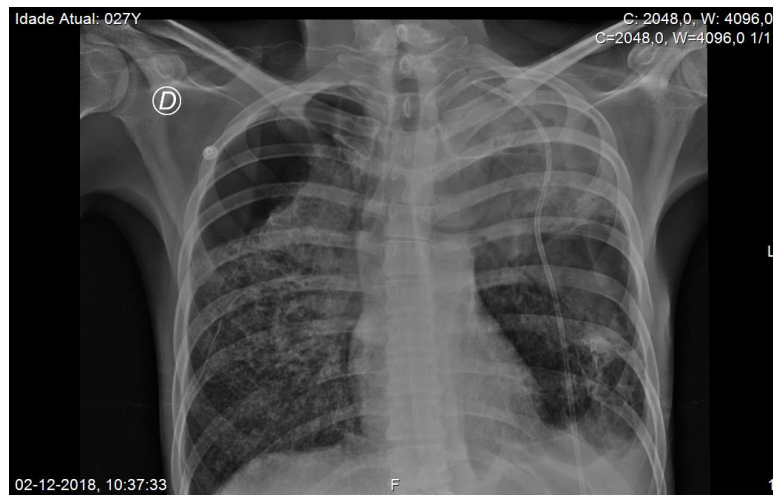


Figura 7– Radiografia de tórax. Pneumotórax à direita, onde se observa uma linha de reflexão pleural visceral. Parênquima pulmonar com padrão intersticial micronodular (2-12-2018).

O doente obteve alta ao 83º dia de tratamento para a TB, clinicamente estável e com apirexia mantida e baciloscopias diretas negativas, tendo completado a fase de indução com terapêutica quadrupla e no 21ª dia de terapêutica com isoniazida e etambutol.

O doente continuou seguimento no centro de diagnóstico pneumológico do Lumiar (CDP), por não necessitar de internamento nem isolamento, tendo sido também orientado para fisioterapia respiratória no Hospital Pulido Valente e para seguimento em oftalmologia pelo uso prolongado do etambutol.

Em anexo, apresentam-se alguns exames complementares do doente relevantes para o estudo do caso.

Diagnósticos estabelecidos durante o internamento:

- TB disseminada com extenso envolvimento pulmonar e laríngeo;
- Pneumotórax recidivante com necessidade de várias drenagens;
- Fistulização espontânea cervical anterior;
- Fistulização bronco-mediastinica;
- Lesão renal aguda AKIN3 por rifampicina;
- Fratura do 6º arco costal direito;
- Infecção nosocomial do ponto de partida do dreno;
- Síndrome depressiva;

DISCUSSÃO

Sabe-se que, em Portugal, a incidência de TB tem diminuído desde 2000 bem como o número absoluto de casos de TB.² A idade de aparecimento da doença também tem vindo a alterar-se, tendo passado dos 10-30 anos, antes do aparecimento da vacina, para os 40-60 anos atualmente.^{14,15} Este caso clínico trata de um caso de TB disseminada com extenso envolvimento pulmonar e laríngeo num homem jovem, com evolução clínica prolongada e sem infeção por VIH. A forma laríngea tornou-se, atualmente, um tipo raro de apresentação da doença, representando apenas 1% dos tipos de TB, o que torna mais difícil o seu diagnóstico.^{16,21}

O quadro clínico do doente tinha várias características sugestivas do diagnóstico. A astenia, anorexia e perda ponderal arrastada é muito típico da doença. Aparentemente esses sinais não foram devidamente valorizados com a primeira ida ao SU o que poderia ter sido importante para o diagnóstico precoce de TB.

Os sintomas gerais evoluem gradualmente, podendo ser bem tolerados e por isso, muitas vezes, não são valorizados pelo próprio. Para além disso, encontramos-nos perante um doente com antecedentes de síndrome depressiva, com isolamento social e, desta forma, a sua aparência magra podia ser relacionada com a síndrome depressiva aos olhos do médico que o observa pela primeira vez.

O doente recorre, a primeira vez, ao SU em fevereiro de 2018 por sintomas como odinofagia e disfagia com uma semana de evolução, apresentando ao exame objetivo uma tumefação cervical. Nos achados laboratoriais já revelava leucocitose (14000) e PCR de 7 mg/dl. Na TB laríngea o sintoma principal é disfonia, que o doente não apresentava na altura, acompanhada frequentemente por disfagia e/ou odinofagia^{16,17}, sintomas estes que o doente referia. Neste contexto, realiza radiografia do tórax e ecografia de partes moles que, de facto, confirma tumefação na região cervical latero-anterior esquerda.

Nesta fase deveria ter sido levantada a hipótese de TB. Não tendo sido realizada investigação suplementar, o doente é encaminhado para consulta de ORL. É observado em junho, quatro meses depois, e realiza videolaringoscopia que revela destruição da corda vocal esquerda, que também devia ter levantado a hipótese diagnóstica de TB.

Sabe-se que a região que, normalmente, é mais atingida pela TB laríngea são as pregas vocais, seguida pelas pregas ventriculares, epiglote, pregas aritno-epiglóticas, aritenoides, comissura posterior e subglote.^{16,18,19,20}

O doente só regressa ao SU passado quase sete meses depois, muito emagrecido e com pouca massa muscular, com dispneia, astenia, anorexia e perda ponderal que não sabe quantificar. Realiza, novamente, análises laboratoriais, radiografia do tórax e TC torácica que revelaram alterações pulmonares bilaterais com áreas de consolidação escavada e pneumotórax bilateral, alteração do 6º arco costal direito com fratura associada, destacando-se também adenopatias cervicais bilaterais com fistulização à pele e adenopatia retrofaríngea esquerda. Os achados laboratoriais revelaram leucocitose (19000) com 95% neutrófilos e PCR de 8 mg/dl.

A pista para o diagnóstico e que podia ter impedido este atraso no diagnóstico seria dada pela radiografia do tórax, pois esta já documentava um padrão micronodular e, na maior parte dos casos de TB laríngea, existem alterações na radiografia do tórax devido ao envolvimento pulmonar^{17,21}.

Várias outras hipóteses diagnósticas poderiam ser levantadas neste doente e seriam importantes ser excluídas, nomeadamente as doenças neoplásicas (incluindo as linfoproliferativas) pela sua gravidade, frequência e possibilidade de ocorrerem concomitantemente com a infeção por *Mtb*.

A maioria dos autores concorda que o primeiro procedimento a efetuar é a punção aspirativa com agulha fina de uma adenopatia cervical, para exame citológico e bacteriológico direto e cultural.²²

A biopsia aspirativa simples foi realizada à entrada e identificaram múltiplos BAAR.

Seria também importante pensar e investigar o porquê de o doente ter contraído TB primária, ou tendo esta uma infeção latente, o porquê de esta ter reativado. E por isso era fundamental excluir fatores de risco para contrair a doença, nomeadamente a infeção por VIH, que o doente não tinha.

O doente apresentava uma fratura do 6º arco costal direito à entrada. Sabe-se que a TB óssea é responsável por cerca de 10% dos casos de TB extrapulmonar. No entanto, o envolvimento das costelas é raro, sendo o envolvimento da coluna vertebral o local mais comum, correspondendo a cerca de 40 % casos. O envolvimento das costelas ocorre, diretamente, através de um foco próximo ou por disseminação hematogénica de um foco distante. A TB é considerada a segunda principal causa de destruição de costelas a seguir às metástases ósseas.²³

Apesar do atraso no diagnóstico ter complicado o quadro clínico, o doente é internado e cumpre terapêutica HRZE, tendo sobrevivido, com alta ao 83º dia de internamento.

Durante o tratamento o doente teve algumas complicações como lesão renal aguda associada a rifampicina. Esta é uma complicação rara ocorrendo em cerca de 0,1% de casos. Alguns estudos associam esta complicação quando o fármaco é usado de forma intermitente ou após reinício de um tratamento interrompido. O prognóstico é, geralmente, favorável após a descontinuação do fármaco. ²⁴

Durante o internamento o doente teve uma recidiva do pneumotórax com necessidade de várias drenagens. A TB é uma causa de pneumotórax espontâneo com uma incidência de aproximadamente 5% em pacientes com TB pós primária. Ocorre geralmente após um extenso envolvimento pulmonar associado ao aparecimento de fistulas broncopleurais. ²⁵

CONCLUSÃO

Em jeito de conclusão, apesar da incidência de TB estar a diminuir, bem como a idade de aparecimento, esta é uma doença que permanece um problema de saúde pública em Portugal e por isso é importante um elevado grau de suspeição clínica por parte do médico assistente, para que o diagnóstico seja precoce bem como o tratamento. Um estudo de 17 casos clínicos de TB laríngea verificou que o atraso no diagnóstico era maior em doentes orientados em ORL do que em médicos “clínicos gerais” porque os primeiros focam-se sobretudo nos achados laríngeos enquanto que os outros se apoiam sobretudo em evidências imagiológicas¹⁸. A hipótese de TB laríngea deve surgir sempre que um doente apresenta disfonia, odinofagia e/ou disfagia orofaríngea, particularmente quando acompanhada de sintomas respiratórios e constitucionais e a radiografia do tórax deve ser sempre realizada e valorizada quando tem alterações sugestivas de TB.

BIBLIOGRAFIA

1. Bloom e Murray. Tuberculosis: commentary on a reemergent killer. *Science*. 1992; 257:1055.
2. World Health Organization. (2018). Global Tuberculosis Report. – Acedido a 5/09/2019 em: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ .
3. Naghavi M, Abajobir A, Abbafati C, *et al.* (2017) Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 390:1151.
4. Programa Nacional para a Tuberculose. (2018) Tuberculose em Portugal – desafios e estratégias 2018. Direcção-Geral de Saúde. Lisboa, 2018.
5. Kaufmann H, McMichael J. (2005). Annulling a dangerous liaison: Vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nature Medicine*, 11:578.
6. Santos J, Valadas E, Antunes F. (2009). Diagnóstico de tuberculose e de infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* em indivíduos infectados por VIH baseado na enumeração de linfócitos T específicos. *Rev Port Doenças Infecciosas*. 5:59.
7. Israel H, Hetherington H, Ord J. (1941). A study of tuberculosis among students of nursing. *JAMA* .117:461.
8. Selwyn PA, Hartel D, Lewis A, *et al.* (1989). A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 320:545.
9. Ribeiro A, Pereira À, Silvestre A, *et al.* Tuberculose. In: *Manual sobre doenças infecciosas*. 2º edição, Francisco Antunes; 2013; 20:455.
10. Kasper D, Jameson L, Stephen L. *et al.* Tuberculosis. In: *Harrison principles of internal medicine*. 20º edição, Mc Graw Hill Education;2019; 202:1102
11. Iseman, MD. (1993). Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 11:784.
12. World Health Organization. (2006). Report of the meeting of the WHO Global Task Force on XDR-TB. - Acedido a 5/09/2019 em: https://www.who.int/tb/events/archive/global_task_force_meeting_oct07/en/
13. Dara M, Acosta CD, Rusovich V, Zellweger JP, Centis R, Migliori GB. (2014) Bacille Calmette-Guérin vaccination: The current situation in Europe. *Eur Respir J*. 43:24.

14. Uslu C, Oysu C, Uklumen B. (2008) Tuberculosis of the epiglottis: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 265:599.
15. Pina J, Álvares M, Ávila R. *et al.* A tuberculose na viragem do milénio: Lidel; 2000.
16. Wang CC, Lin CC, Wang CP, Liu SA, Jiang RS. Laryngeal tuberculosis: a review of 26 cases. *Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* 2007;137:582.
17. Lim Y, Kim M, Choi C. *et al.* Current clinical propensity of laryngeal tuberculosis: review of 60 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(9):838.
18. Kurokawa M, Nibu K, Ichimura K, Nishino H. Laryngeal tuberculosis: A report of 17 cases. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42:305.
19. Ling L, Zhou SH, Wang SQ. (2010) Changing trends in the clinical features of laryngeal tuberculosis: a report of 19 cases. *Int J Infect Dis.* 14:230.
20. Unal M, Vayisoglu Y, Guner N, Karabacak T. (2006) Tuberculosis of the aryepiglottic fold and sinus pyriformis: a rare entity. *Mt Sinai J Med.*73(5):806.
21. Benwill JL, Sarria JC. (2014) Laryngeal tuberculosis in the United States of America: a forgotten disease. *Scand J Infect Dis.*;46:241.
22. Lau S, Wei W, Hsu C, Engzell U. (1990) Efficacy of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous cervical lymphadenopathy. *Journal Laryngol Otol.* 104:24.
23. Saurabh K, Singh V, Zuber A, Vibhanshu G, *et al.* (2009) Tubercular osteomyelitis of rib – Case report. *Respiratory Medicine CME* 2:128.
24. Chiba S, Tsuchiya K, Sakashita H, *et al.* (2013) Rifampicin-induced acute kidney injury during the initial treatment for pulmonary tuberculosis: a case report and literature review. *Intern Med.* 52:2457.
25. Kim HY, Song K, Goo JM. *et al.* (2001) Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *RadioGraphics.* 21:839.

ANEXOS

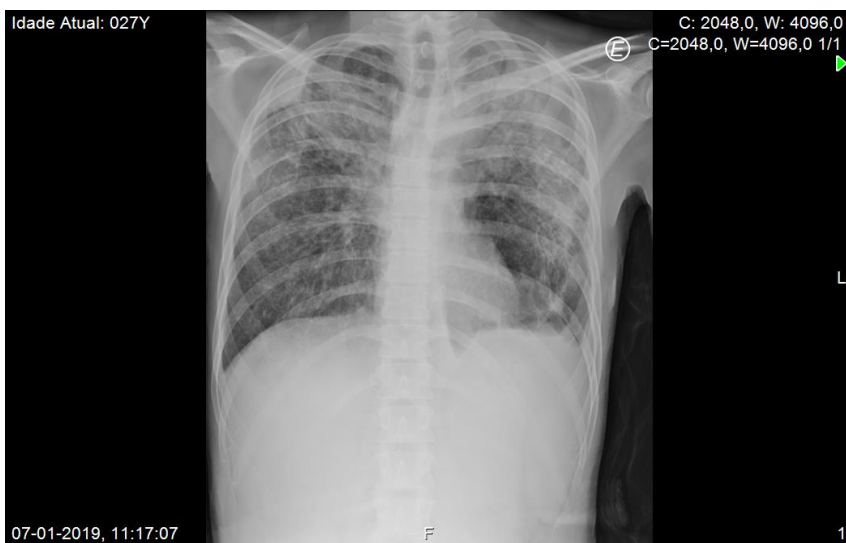


Figura 8 – Radiografia de tórax. (7-01-2019)

Tabela 1 – Análises laboratoriais do doente.

	25/02/2018	16/10/2018	20/12/2018	03/01/2019
Hg	13,7	13,7	8,7	9,4
VGM	84,7	80,7	82,7	82,2
CMH	33,3	31,4	34,4	34,5
Leucócitos	14,480	19,210	13,190	11,510
Neutrófilos	82,4%	95,8%	85,4%	77,9%
VS	-	-	120	117
Ureia	24	54	103	113
Creatinina	0,75	0,75	2,40	3,54
TFG	127	126	36	22
Na	135	-	134	134
K	4,4	-	4,8	4,1
Cl	-	-	93	97
AST	13	15	17	15
ALT	12	15	10	11
GGT	25	-	39	28
PCR	7,01	8,60	16,0	4,01



Presidente

Prof. Doutor José Luis B. Ducla Soares (CHULN e CAML)

Vice-Presidente

Prof. Doutora Maria Luisa Figueira (CAML)

Membros

Prof. Doutor Alexandre Mendonça (CHULN)

Prof. Doutora Ana Isabel Lopes (CHULN)

Prof. Doutora Maria do Céu Rueff (CAML)

Padre Fernando Sampaio (CHULN)

Mestre En.ª Graça Roldão (CHULN)

Prof. Doutor João Forjaz Lacerda (CAML)

Prof. Doutor João Lavinha (CAML)

Prof. Doutora Mafalda Videira (CAML)

Prof. Doutor Mário Miguel Rosa (CHULN)

Dra. Patrícia Trindade Gonçalves (CHULN)

Exma. Senhora

Prof. Doutora Emília Valadas

Serviço de Doenças Infecciosas

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, E.P.E.

Lisboa, 16 de Setembro de 2019

Nossa Ref.º Nº 384/19

Assunto: Estudo "Tuberculose Miliar - Um caso de sucesso"

Relator - Prof. Doutor Mário Miguel Rosa

Pela presente se informa que o projeto citado em epígrafe, a realizar no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pela aluna Catarina Távora Miranda Rodrigues, obteve, em Setembro de 2019, parecer favorável da Comissão de Ética, considerando-se observados os imperativos que fundeiam as Boas práticas clínicas, os preceitos internacionalmente reconhecidos de qualidade ética e científica que devem ser respeitados na conceção e na realização dos estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos.

No uso das competências próprias constantes do disposto no Decreto-Lei. N.º 97/95 de 10 de Maio, e no exercício das suas funções em observância do deliberado na Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril, que aprova a lei da investigação clínica, revista pelo Decreto-Lei n.º 80/2018 (DR n.º 198-2018, Série I de 2018/10/15) que reforça o papel das comissões de ética no contexto da instituição em que se integram nas diversas vertentes relevantes, nomeadamente, assistencial, institucional de investigação e de formação, e ainda em cumprimento dos regulamentos internos do CHULN, dos códigos deontológicos, das convenções, declarações e diretrizes internacionais, a Comissão de Ética avaliou o aditamento proposto, que considera obedecer aos requisitos éticos fundamentais que devem ser respeitados, refletindo o primado da dignidade e da integridade humanas

Encontra-se assegurado o direito à integridade moral e física do participante, cumpre as precauções essenciais, tendo como designio minimizar eventuais danos para os seus direitos de personalidade, bem como o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais que lhe dizem respeito, em harmonia com o respetivo regime jurídico.

Com os melhores cumprimentos

O Presidente da Comissão de Ética do CHLN e CAML

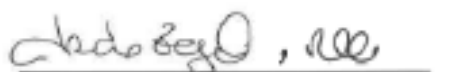
Prof. Doutor José Luis B. Ducla Soares



DECLARAÇÃO

Eu, abaixo-assinada, em substituição do Director do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria – Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, EPE, declaro que concordo e autorizo que a aluna Catarina Távora Miranda Rodrigues consulte o processo dum doente que esteve internado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria – CHULN, EPE, com o diagnóstico de tuberculose miliar, no âmbito do seu trabalho final para a lésse de Mestrado Integrado em Medicina da FMUL.

Lisboa, 12 de Abril de 2019


Dr^a Alexandra Zagalo