

Artigo original

Abordagem Diagnóstica da Tuberculose Pleural, Ganglionar, Renal e de Sistema Nervoso Central

Diagnostic Approach to Tuberculosis in the Pleura, Lymph Nodes, Kidneys, and Central Nervous System

Cyro T. da Silva Junior¹

RESUMO

O objetivo do presente artigo foi relatar a abordagem diagnóstica da tuberculose pleural, ganglionar, renal e do sistema nervoso central.

A forma mais frequente entre essas formas de tuberculose no Brasil é a tuberculose pleural, cujo diagnóstico na prática clínica baseia-se no exame histopatológico, com uma alternativa relatada nos últimos anos: a dosagem da enzima adenosina desaminase.

A maioria dos achados laboratoriais encontrados implica na condição paucibacilar dessas formas extrapulmonares.

Descritores: Tuberculose pleural; Tuberculose ganglionar; Tuberculose renal; Tuberculose do sistema nervoso central; Adenosina desaminase.

ABSTRACT

The objective of this study was to report the diagnostic approach to tuberculosis of the pleura, lymph nodes, kidneys, and central nervous system.

In Brazil, the most common extrapulmonary form of tuberculosis is that affecting the pleura. In clinical practice, pleural tuberculosis is typically diagnosed on the basis of the histopathological examination. However, in recent years, the determination of adenosine deaminase levels has been used as an alternative.

Most laboratory findings indicate that these extrapulmonary forms are paucibacillary.

Keywords: Tuberculosis, pleural; Tuberculosis, lymph node; Tuberculosis, renal; Tuberculosis, central nervous system; Adenosine deaminase.

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói (RJ) Brasil. Suporte Financeiro: Este estudo recebeu suporte financeiro da Fundação Aloysio de Paula (FUNDAP).

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior. Rua da Conceição, 13/210, Centro. CEP: 24020-080, Niterói, RJ, Brasil. Tel. 55 21 2717-9485. E-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br.

INTRODUÇÃO

O derrame pleural é uma síndrome que pode acompanhar diversas doenças, quer aquelas primárias da pleura, quer aquelas secundárias a lesões do parênquima pulmonar ou a enfermidades sistêmicas (1).

A síndrome do derrame pleural, apesar de todos os avanços tecnológicos ocorridos nos últimos anos, ainda causa dificuldades para o diagnóstico da causa básica, principalmente em serviços de saúde não especializados no diagnóstico de doenças torácicas. A literatura mundial relata que, atualmente, mesmo sendo o paciente exaustivamente investigado, a causa fica sem ser estabelecida em 11-20% dos casos (1).

Para o diagnóstico da causa do derrame pleural, podem ser necessários certos procedimentos, como toracocentese, biópsia pleural fechada com agulha, toracoscopia e toracotomia (1). Os materiais para exames oriundos desses procedimentos são o líquido pleural, fragmentos de pleura parietal e/ou visceral, assim como do parênquima pulmonar (1).

No Brasil, o derrame pleural representa a manifestação mais frequente de tuberculose extrapulmonar (2). O derrame pleural por tuberculose ocorre em aproximadamente 30% dos casos de tuberculose (1-6).

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE PLEURAL

Os exames convencionais para o diagnóstico de tuberculose pleural nos materiais obtidos pelos procedimentos citados incluem, tradicionalmente, a pesquisa de BAAR, a cultura de micobactérias e o exame histopatológico pleural (1).

Na prática clínica, a pesquisa de BAAR possui baixa sensibilidade. No líquido pleural, são necessários 10.000 bacilos/ml de material para que a coloração por Ziehl-Neelsen possa diagnosticar uma baciloscopia no líquido pleural como positiva (4-7). Diversos trabalhos na literatura relatam que a sensibilidade desse exame é menor que 10%; porém, em casos de coinfeção pelo HIV, o alcance da baciloscopia pode chegar a 20% dos casos (3-7).

A cultura de micobactérias no líquido pleural em meio sólido (Löwenstein-Jensen) demanda uma espera de até 60 dias para uma análise efetiva. Necessita de 10-100 bacilos viáveis/ml de líquido pleural, e sua sensibilidade pode variar de 12-70% nas diversas séries de casos pesquisadas, sendo que, na maioria delas, essa foi menor do que 30% (3-7). O cultivo de micobactérias em meio líquido por sistemas automatizados ainda está pouco difundido no Brasil. Entretanto, cabe lembrar que a média de tempo para a liberação dos resultados é de 18 dias (3-7).

A técnica PCR é ainda muito dispendiosa, mas proporciona resultados rápidos. Tem como base a amplificação de fragmentos de DNA micobacteriano e não requer imunidade intacta para aumentar seus parâmetros diagnósticos. São necessários menos de 10 bacilos viáveis/ml de líquido pleural para o diagnóstico. Em

diversas séries pesquisadas, sua sensibilidade variou de 20-90%, com uma especificidade de 78-100% para diversas sequências de DNA sendo amplificadas (3-7). Cabe ressaltar que a presença de bacilos inviáveis e a contaminação são causas de exames falso-positivos (3-7).

O IFN- γ é um marcador sensível, mas ainda não é utilizado na rotina clínica. Nas diversas séries de casos pesquisadas, a sensibilidade variou de 78-100% com uma especificidade de 95-100% (4-9). Uma comparação entre diferentes séries não é possível porque os métodos de dosagem são diferentes, juntamente com valores diversos de limites de referência no líquido pleural (4-9).

Na prática clínica, o diagnóstico de tuberculose pleural baseia-se no exame histopatológico, geralmente obtido por biópsia fechada de pleura parietal com agulha (1). Nas diversas séries de casos pesquisadas, a copositividade desse exame ficou entre 50% e 97% dos casos com presença de granulomas no infiltrado inflamatório, necrose caseosa ou presença de BAAR (3-7). Quando a cultura para micobactérias é realizada nos fragmentos pleurais oriundos de biópsia pleural, a copositividade do exame fica entre 39% e 80% dos casos (3-7). Aceita-se a presença de granulomas pleurais como diagnóstico de tuberculose na ausência de imunossupressão ou na ausência de doença pulmonar sugestiva de sarcoidose, artrite reumatoide, nocardiose ou doença por fungos (4-6).

Nos últimos anos, a dosagem da enzima adenosina desaminase (ADA) vem sendo uma alternativa para o diagnóstico de tuberculose pleural (1,2,4,8-11). ADA é uma denominação genérica dada a um grupo de enzimas com pesos moleculares distintos, que possuem uma função química semelhante no metabolismo das purinas. Essa enzima é localizada principalmente no citoplasma celular (citossol) e na superfície celular (12). Nessa última localização, a ADA tem sido detectada na superfície de células hematopoéticas e possui uma função estimuladora de linfócitos, independente de sua função catalítica (12).

Duas diferentes isoenzimas da ADA, designadas como ADA1 e ADA2, foram encontradas em mamíferos e em vertebrados inferiores. No homem, quase toda atividade da ADA é atribuída à ADA1.

O Brasil possui trabalhos pioneiros sobre o diagnóstico de tuberculose pleural com a dosagem de ADA no líquido pleural. Conclusões das diversas pesquisas mostram que níveis de atividade de ADA total ≥ 40 UI/L, dosada no líquido pleural pelo método colorimétrico de Giusti e Galanti e manipulado artesanalmente *in house*, são significativos. Ainda não existe um kit com validade clínica e laboratorial disponível comercialmente no Brasil para a dosagem de ADA no líquido pleural. Aceita-se o diagnóstico de tuberculose pleural com uma sensibilidade $> 80\%$ e uma especificidade $> 90\%$, somente com o procedimento de toracocentese,

após a avaliação do quadro clínico, de imagens e da citologia do líquido pleural (1,2,4,8,11).

Outros exames para o diagnóstico de tuberculose pleural relatados na literatura e menos utilizados em nossa prática clínica são a pesquisa de BAAR e cultura para *M. tuberculosis* no escarro induzido (3), e nested PCR, que tem utilidade potencial para o diagnóstico, mas ainda sem validade para o uso clínico (4).

DIAGNÓSTICO DE OUTRAS APRESENTAÇÕES DE TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR

As manifestações de tuberculose extrapulmonar podem ocorrer em pacientes imunocompetentes (entre 10% e 15% dos casos) e, na maioria dos casos, em indivíduos com infecção pelo HIV, em cerca de 40-70% dos casos (7).

Apesar de as diversas apresentações de tuberculose extrapulmonar serem paucibacilares, o diagnóstico bacteriológico deve ser pesquisado. O exame histopatológico e a cultura para micobactérias devem ser realizados nos diversos tecidos oriundos dos vários procedimentos necessários para a sua obtenção. Para otimizar o rendimento diagnóstico do exame histopatológico e outros utilizados para o diagnóstico diferencial, os fragmentos de tecidos de diversos órgãos devem ser acondicionados, imediatamente após sua coleta, em formalina a 10% tamponada (13). Essas amostras não precisam ser armazenadas em geladeira. Para a cultura, os fragmentos oriundos de diversas biópsias deverão ser acondicionados em frascos apropriados contendo uma solução específica para culturas de micobactérias e fungos ou em frascos contendo soro fisiológico estéril (13).

Os métodos sorológicos não estão padronizados ou validados para o diagnóstico de tuberculose pulmonar ou extrapulmonar (4).

TUBERCULOSE GANGLIONAR

A adenomegalia ou a linfonodopatia devido à tuberculose geralmente compromete as regiões do pescoço (frequentemente as cadeias cervicais anteriores e unilaterais), cadeias supraclaviculares, mediastino e axilas (14).

A radiografia simples do tórax apresenta-se normal, com exceção dos casos nos quais existem adenomegalias mediastinais. Nesses casos, deve-se pensar no diagnóstico diferencial para sarcoidose, linfomas, carcinoma brônquico ou outras doenças. A ultrassonografia, a TC e a ressonância magnética atualmente ajudam na avaliação dos gânglios profundos (14).

O primeiro procedimento diagnóstico deve ser uma punção aspirativa por agulha fina do maior linfonodo palpável ou com flutuação. Uma massa única por fusão de vários gânglios pode estar presente (14). A baciloscopia direta e a cultura desse material apresentam-se positivas em 10-25% e em 50-85% dos pacientes, respectivamente. Caso os exames oriundos da punção aspirativa por agulha fina sejam inconclusivos,

uma biópsia do linfonodo costuma ser conclusiva, demonstrando granuloma com necrose de caseificação em 91-96% dos casos (14).

TUBERCULOSE DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

Os fatores de risco para a tuberculose do SNC incluem idade (mais frequente em crianças do que em adultos), coinfeção pelo HIV, desnutrição, alcoolismo, malignidades, sarampo recente nas crianças, uso de imunossupressores em adultos e alta prevalência de tuberculose na comunidade (15). A tuberculose intracranial (meningite, encefalopatia, vasculopatia, tuberculomas simples ou múltiplos e abscesso) e a tuberculose vertebral (tuberculose vertebral ou doença de Pott, paraplegia e meningite espinhal) são formas de classificação da tuberculose do SNC (15).

Os seguintes exames devem ser realizados em grandes volumes de liquor após as técnicas laboratoriais clássicas para a incrementação do rendimento diagnóstico nesses materiais: baciloscopia, cultura de micobactérias nos diversos meios possíveis, análise bioquímica e análise molecular (15). Os exames *interferon-gamma release assay* e de ácido tuberculoesteárico ainda não estão disponíveis na prática clínica.

Técnicas padronizadas para baciloscopia (Ziehl-Neelsen, Kinyoun ou auramina/rodamina) e culturas nos diversos meios disponíveis detectam cerca de 100 bacilos/ml de líquido cefalorraquidiano centrifugado, com uma copositividade de 25-70% dos casos estudados. Biópsias confirmam, pelo exame histopatológico, os casos de abscesso cerebral (15).

A sensibilidade e especificidade da ADA no líquido cefalorraquidiano nas diversas séries pesquisadas variaram de 44-100% e de 71-100%, respectivamente, com limites de referência entre 5,0 e 15 U/L (15).

TUBERCULOSE RENAL

Quando a doença está restrita ao rim, o paciente geralmente encontra-se com quadro clínico e exame físico assintomáticos. Apenas o sedimento urinário apresenta-se anormal, com hematúria e leucocitúria na ausência de infecção bacteriana do aparelho urinário. Caso a bexiga esteja comprometida com a doença, os sintomas da tuberculose urinária são disúria, polaciúria e hematúria. Os achados de cistoscopia são inflamação generalizada da mucosa vesical (edema e hiperemia), vegetações ou áreas de infiltração, além de ulcerações no orifício ureteral (14).

Nos casos de tuberculose renal, a urina é paucibacilar. A sensibilidade e a especificidade da baciloscopia são baixas. A uretra distal pode apresentar micobactérias saprófitas, e a presença de BAAR não confirma o diagnóstico de tuberculose renal. A cultura de micobactérias e o exame histopatológico geralmente são necessários (13). A comprovação diagnóstica por amplificação dos ácidos nucleicos ou ADA não está validada (4).

REFERÊNCIAS

1. Neves DD, Silva Junior CT, Chibante AM. Derrame Pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. *Pneumologia: Prática e Atual*. Rio de Janeiro: Editora Revinter. 2001; p. 185-199.
2. Silva Junior CT, Cardoso GP, Souza JBS. Prevalência de tuberculose pleural no ambulatório de pleurologia do Hospital Universitário Antônio Pedro. *Pulmão RJ*. 2003; 12 (4):203-207.
3. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SLM, Mello FCQ e cols. The yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167: 723-725.
4. SBPT. III Diretrizes para Tuberculose da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(10): 1018-1048.
5. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007; 131 (3): 880-889.
6. Lange C, Mori T. Advances in the diagnosis of tuberculosis. *Respirology*. 2010; 15: 220-240.
7. Sia IG, Wieland ML. Current concepts in the management of tuberculosis. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(4): 348-361.
8. Neves DD, Preza PCA, Dias RM, Carvalho SRS, Chibante MAS, Silva Junior CT, Aidê MA. Comparative study between interferon-gamma and adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusion in a high prevalence area of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159 (part 2):A13.
9. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2000; 118(5):1355-1364.
10. Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, Takeyama H. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 2004; 125(3):987-989.
11. Seiscento M, Conde MB, Dalcomo MMP. Tuberculose pleural. *J. Bras Pneumol*. 2006; 32 (4): S174-S181.
12. Yu DMT, Slaitini I, Gysbers V et al. Soluble CD26/Dipeptidyl Peptidase IV Enhances Human Lymphocyte Proliferation In Vitro Independent of Dipeptidyl Peptidase Enzyme Activity and Adenosine Deaminase Binding. *Scand J Immunol*. 2011; 73(2):102-111.
13. Antonangelo L, Capelozzi V. Coleta e preservação do líquido pleural e biópsia pleural. *J Bras Pneumol*. 2006; 32 (S4): S163-S169.
14. Picon PD, Rizzon CFC, Ott WP. Tuberculose. 1ª ed. Rio de Janeiro: Editora Medsi; 1993.
15. Cherian A, Thomas CA. Central nervous system tuberculosis. *African Health Sciences*. 2011; 11(1): 116-127.