

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

# Tuberculose extrapulmonar em pediatria: um desafio diagnóstico

# Extrapulmonary tuberculosis in children: a diagnostic challenge

/ Tiago Milheiro Silva / Telma Francisco  
/ Luís Varandas / Maria João Brito

Unidade de Infeciologia,  
Departamento de Pediatria Médica  
Hospital Dona Estefânia  
Centro Hospitalar Lisboa Central – EPE, Lisboa.

#### Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por  
qualquer entidade

#### Correspondência:

Tiago Milheiro Silva  
Departamento de Pediatria Médica, Hospital Dona  
Estefânia  
Rua Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa  
Telefone: 213126600  
Fax: 213126667  
Email: tiago.milheiro.silva@gmail.com

Artigo recebido em  
24/08/2016

Artigo aceite para publicação em  
27/09/2016

#### / Resumo

**Introdução:** Em países desenvolvidos, as infeções por micobactérias são raras, mas permanecem um problema nas populações de risco. A tuberculose extrapulmonar é a forma mais frequente da infeção na criança, simulando muitas vezes outras doenças e constituindo, nalguns casos, um verdadeiro desafio diagnóstico.

**Casos clínicos:** Apresentam-se sete casos de tuberculose extrapulmonar, em crianças entre 2 e 14 anos, em que o diagnóstico original evocava outra etiologia. Dois doentes eram naturais da Guiné-Bissau e três não estavam vacinadas com BCG. Os diagnósticos iniciais foram de osteomielite crónica (n=3), doença linfoproliferativa (n=1), neoplasia da parótida (n=1), úlcera facial crónica (n=1) e encefalite (n=1). Foi a evolução desfavorável que motivou a investigação de outras etiologias. O diagnóstico final foi tuberculose óssea (n=3), linfadenite tuberculosa (n=2), tuberculose cutânea (n=1) e meningite tuberculosa (n=1). Em cinco doentes a prova de tuberculina foi positiva e em quatro identificou-se o caso índice do contágio. O agente implicado foi, na maioria dos casos, *Mycobacterium tuberculosis* (n=6) e ocorreu um caso por *Mycobacterium africanum*.

**Conclusão:** Mesmo em países com baixa incidência de tuberculose, em doentes com fatores de risco e perante uma evolução clínica desfavorável esta infeção deve ser obrigatoriamente investigada.

**Palavras-chave:** *Mycobacterium*; extrapulmonar; fatores de risco

## / Abstract

**Introduction:** In developed countries, mycobacterial infections are rare, but still a problem in populations with risk factors. Extrapulmonary infection is the most frequent form of presentation in children, mimicking other diseases and being, in some cases, a real diagnostic challenge.

**Case reports:** Seven cases of extrapulmonary tuberculosis are presented in children with ages between 2 and 14 years, in which the initial diagnostic evoked another cause. Two patients were from Guinea-Bissau and 3 had not been vaccinated with BCG.

The initial diagnoses were chronic osteomyelitis (n=3), lymphoproliferative disease (n=1), parotid neoplasm (n=1), chronic facial ulcer (n=1) and encephalitis (n=1). The unfavorable course prompted the investigation of other causes. The final diagnosis were osseous tuberculosis (n=3), tuberculous lymphadenitis (n=2), cutaneous tuberculosis (n=1) and meningeal tuberculosis (n=1).

In five patients the tuberculin test was positive and in four the index cause of transmission was found. In most cases the agent was *Mycobacterium tuberculosis* (n=6), and in one case *Mycobacterium africanum*.

**Conclusion:** Even in countries with low incidence, in patients with known risk factors or an unfavorable evolution, tuberculosis infection must be sought after.

**Key-words:** *Mycobacterium*; Extrapulmonary; Risk factors

## / Introdução

Em 2014, a *World Health Organization* estimou a existência de cerca de 9.4 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo e 1,5 milhões de mortes atribuíveis a esta infeção<sup>1</sup>. Em relação à população pediátrica, 1 milhão de crianças desenvolve tuberculose e 140000 morrem todos os anos com esta patologia<sup>1</sup>. Em países com baixa incidência, a tuberculose em idades ≤15 anos corresponde a 5% de todos os casos diagnosticados, enquanto em países de elevada incidência esta percentagem aumenta para 20 a 40%<sup>2</sup>.

Em Portugal, em 2014, foram reportados 39 novos casos de tuberculose em crianças abaixo dos 15 anos de idade, correspondendo a 1,7% de todos os casos durante esse ano<sup>3</sup>. Em países desenvolvidos, a infeção por micobactérias é rara e em Portugal a incidência tem vindo a diminuir<sup>3</sup>, sendo atualmente de 20/100.000 habitantes<sup>3</sup>. Contudo, em populações de risco, a doença é ainda um problema, nomeadamente nas pessoas provenientes de zonas de elevada prevalência (África, Ásia e América Latina)<sup>4</sup>, nas regiões de elevada densidade populacional, com dificuldades de acesso a cuidados de saúde e baixo nível socioeconómico<sup>5</sup>. As crianças expostas a adultos incluídos nestes grupos têm, por isso, naturalmente, um risco acrescido<sup>4</sup>.

Cerca de 15% de todas as formas de tuberculose são extrapulmonares. O atingimento dos gânglios linfáticos é a situação mais comum (67%), seguida da infeção do sistema nervoso central (13%), pleura (6%), forma miliar e/ou disseminada (5%) e osteoarticular (4%)<sup>6</sup>.

Em países desenvolvidos, a tuberculose extrapulmonar simula muitas vezes outras doenças, constituindo nalguns casos um verdadeiro desafio diagnóstico.

## / Casos Clínicos

Os autores apresentam sete casos de tuberculose extrapulmonar em que o diagnóstico foi inicialmente atribuído a outra etiologia (Quadro 1). A maioria dos doentes estava vacinado com bacilo Calmette-Guérin (BCG) (4/7) e nenhum doente apresentava infeção pelo VIH. A apresentação clínica inespecífica destas formas e as dificuldades no diagnóstico na idade pediátrica reforçam a importância da suspeita, mesmo em doentes vacinados.

### Doentes 1, 2 e 3

Doente do sexo feminino, 14 anos, caucasiana, com febre, sudorese noturna, lombalgia e massa clavicular direita com 3

TABELA 1 – RESUMO DE CASOS CLÍNICOS

PACIENTES	SEXO IDADE ORIGEM	HISTÓRIA PREGRESSA	CAUSA DE ADMISSÃO	PROVA DE TUBERCULINA	HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS INICIAIS	DIAGNÓSTICO FINAL	DURAÇÃO DE HOSPITALIZAÇÃO TRATAMENTO	EVOLUÇÃO
1	Feminino 14 anos Portugal	BCG Tio com TB 9 anos antes	Sudorese noturna, febre, dor lombar, massa clavicular, lesões ósseas disseminadas	Positiva (22mm)	Osteomielite multifocal, espondilodiscite, tumor ósseo, histiocitose, TB óssea, brucelose	TB óssea multifocal	74 dias RIP	Evolução favorável
2	Masculino 14 anos Portugal	Estado vacinal desconhecido TB mandibular 2,5 anos antes	Massa cervical posterior esquerda e mandibular esquerda. Perda de força 4 membros e pescoço	Positiva (20mm)	Osteomielite, espondilodiscite, tumor ósseo, tumor medular, TB óssea, brucelose.	TB vertebral e mandibular	26 dias RIPE	Artrodese de C2-C3 3 meses após (enxerto ilíaco)
3	Masculino 4 anos Guiné Bissau	Estado vacinal desconhecido	Massa mandibular esquerda com 6 meses de evolução	Positiva (20mm)	Osteomielite, celulite facial, tumor ósseo, TB óssea	TB óssea multifocal e pleuropulmonar	59 dias RIP	Evolução favorável
4	Feminino 2 anos Portugal	BCG	Febre vespertina, tumeção mandibular direita com 2 semanas de evolução	Positiva (15mm)	Abcesso parotídeo, tumor ósseo ou da parótida, tuberculose óssea, linfadenite TB, <i>B. henselae</i> , toxoplasmose	Linfadenite TB	23 dias RIP	Evolução favorável
5	Feminino 9 anos Portugal	BCG Primo com TB 4 anos antes	Tumeção cervical direita com 3 meses de evolução	Positiva (vesículas, ulceração)	Doença linfoproliferativa, CMV, EBV, Parvovirus, <i>B. henselae</i> , tosoplasmose, TB	Linfadenite TB	31 dias RIP	Fístula no local da biópsia durante 3 meses
6	Masculino 6 anos Guiné-Bissau	Estado vacinal desconhecido	Úlcera facial direita com 2 anos de evolução	Positiva (15mm)	Tumor cutâneo, infecção bacteriana ou fúngica, Tb cutânea, úlcera de buruli, lepra	Infecção pulmonar e cutânea a <i>M. africanum</i>	36 dias RIP	Evolução favorável
7	Feminino 10 anos Portugal	BCG Tia com TB 2 anos antes	Febre, cefaleias, vômitos, depressão do estado de consciência	Negativa	Meningite decapitada, encefalite, doença desmielinizante, neurolúpus	Meningite TB	16 dias IRPS	Deterioração progressiva do estado neurológico, com coma e morte

Legenda: BCG – Bacilo *Calmette-Guérin* E – Etambutol; I – Isoniazida; P – Pirazinamida; R – Rifampicina; S – Estreptomina; TB – Tuberculose

semanas de evolução. Apresentava hemograma normal e velocidade de sedimentação (VS) de 35mm/h. Na tomografia computadorizada (TC) tóraco-abdominal observavam-se lesões líticas dos corpos vertebrais e respetivos discos, na região dorsal e transição dorso-lombar. A ressonância magnética (RM) mostrou deformação cuneiforme de D10 com afundamento da plataforma vertebral superior, com redução da altura somática. Associava-se componente de natureza tecidual paravertebral

em D4 e paravertebral intrarraquidiana em D9 e D10 obliterando o espaço aracnoideu e focos de edema medular em D9/D10. Colocou-se a hipótese de osteomielite multifocal versus tumor ósseo ou histiocitose. Realizou por isso cintigrafia óssea, que revelou hiperfixação na clavícula direita, crânio, coluna em D4, D5, D10, L4 e 4.ª e 7. costelas. O mielograma não revelou alterações. A hipótese de tuberculose óssea foi colocada posteriormente. Estava vacinada com BCG, mas apurou-se uma

história de contacto com um tio com tuberculose nove anos antes. A prova de tuberculina foi positiva (20mm de induração) e realizou então biópsia da massa clavicular que revelou inflamação granulomatosa com necrose caseosa. A *polymerase chain reaction* (PCR) para micobactérias na biópsia foi positiva confirmando o diagnóstico de tuberculose. A evolução sob antibióticos foi favorável.

O segundo doente, do sexo masculino, com 14 anos, caucasiano, apresentava massa mandibular e cervical esquerda de aumento progressivo, a que se associava diminuição progressiva de força muscular (grau III/V nos membros superiores e grau IV/V nos membros inferiores). A TC da face e cervical revelou assimetria da mandíbula por encurtamento e espessamento do ramo ascendente esquerdo, discreta esclerose, ausência de côndilo e destruição difusa de todas as vértebras cervicais. A telerradiografia (Figura 1) e a RM da coluna mostraram fusão parcial dos corpos vertebrais C2-C4 e C4-C5, cifose que condicionava compressão medular em C3-C4 e L2-L4, edema medular em C2-C4 e lesão cuneiforme em D4-D5. Analiticamente apresentava leucopenia de  $4200 \times 10^6/L$  e VS de 22mm/h. Colocaram-se as hipóteses de osteomielite crónica versus osteomielite multifocal, tendo iniciado terapêutica com flucloxacilina e gentamicina, sem melhoria. O estado vacinal era desconhecido, mas a prova de tuberculina foi positiva (20mm de induração). Por este motivo realizou biópsia óssea da mandíbula com PCR positiva para micobactérias, confirmando-se o diagnóstico de osteomielite tuberculosa. Posteriormente, conheceu-se antecedentes de tuberculose mandibular, com adesão irregular a tratamento antibiótico três anos antes. Após três meses de antibióticos realizou artrodese de C2-C3, sendo o resultado final a evolução para a cura da infeção.

O último doente com doença óssea tratava-se de um paciente do sexo masculino, com 4 anos, natural da Guiné-Bissau, com massa submandibular esquerda de aumento progressivo com seis meses de evolução, evacuado do país de origem para esclarecimento da lesão. Já havia sido submetido a vários ciclos de antibioticoterapia, sem resolução. O estado vacinal era desconhecido. O hemograma inicial não tinha alterações e a VS era de 38mm/h. A RM mandibular foi compatível com osteomielite subaguda/crónica da arcada mandibular esquerda. Foram colocadas as hipóteses de osteomielite versus neoplasia óssea. Foi medicado inicialmente com flucloxacilina e gentamicina sem melhoria. Na telerradiografia de tórax visualizava-se uma condensação paracardíaca esquerda e a TC torácica mostrou ainda um espessamento pleural direito. A prova tuberculínica foi positiva (20mm). A biópsia mandibular revelou histologia compatível com osteomielite aguda/subaguda, sendo as culturas positivas para *Streptococcus pyogenes* e *Candida albicans*. A PCR no material de biópsia foi negativa para micobactérias. Neste caso, e por continuar a apresentar evolução desfavorável realizou biópsia pleural com PCR para *Mycobacterium tuberculosis* positiva. Iniciou antibióticos, tendo a situação evoluído favoravelmente.

#### Paciente 4

Criança de 9 anos de idade, sexo feminino, natural de Portugal, com massa cervical com três meses de evolução. A avaliação laboratorial demonstrou leucócitos de  $11200 \times 10^6/L$ , neutrófilos de 59%, VS de 72mm/h e elevação das transaminases (AST de 121U/L e ALT de 159U/L). A ecografia cervical e a TC (Figura 2) mostraram parótida de dimensões aumentadas com múltiplas áreas nodulares, hiperecóticas e bem delimitadas, com algumas zonas de liquefação e múltiplas adenomegalias intraparotídeas superiores a 2cm, sugerindo processo infeccioso/inflamatório local versus doença linfoproliferativa. Iniciou flucloxacilina e gentamicina sem melhoria. Identificou-se, então, um contacto com um familiar com tuberculose pulmonar quatro anos antes. Estava vacinada com BCG e a prova de tuberculina foi positiva, com vesículas e ulceração. A citologia aspirativa da lesão revelou histologia com resultado inconsistente – nódulo linfático reativo versus linfadenite necrotizante. O procedimento complicou-se com formação de fístula que só encerrou ao fim de três meses. O exame direto foi negativo, mas a PCR e o exame cultural foram positivos para *Mycobacterium tuberculosis*. Foi medicado com antibióticos, tendo-se assistido a resolução progressiva e total da lesão.

#### Paciente 5

Criança do sexo feminino, com 2 anos de idade, natural de Portugal, vacinada com BCG, sem história de contacto conhecida com tuberculose, com massa mandibular direita de consistência pétreia e febre vespertina com duas semanas de evolução. A avaliação laboratorial revelou leucócitos de  $13430 \times 10^6/L$  com 62% de neutrófilos e VS de 28mm/h. A ecografia mostrava glândula parótida com dimensões aumentadas e múltiplas linfadenopatias intraparenquimatosas das cadeias jugulares e acessórias espinhais. Colocou-se hipótese de parotidite bacteriana versus tumor parotídeo e iniciou flucloxacilina e gentamicina, sem melhoria. Na terceira semana de doença por não haver melhoria clínica, realizou biópsia parotídea, que revelou lesão abcedada granulomatosa. Realizou, então, prova de tuberculina que foi positiva (induração de 15mm) e, posteriormente, no exame cultural identificou-se *Mycobacterium tuberculosis*. A evolução sob antibióticos foi para a cura sem sequelas.

#### Paciente 6

Criança de seis anos de idade, do sexo masculino, natural da Guiné-Bissau com úlcera facial na região pré-auricular direita com dois anos de evolução. Já tinha efetuado múltiplos ciclos antibióticos tópicos e sistémicos. O hemograma era normal e a VS de 80mm/h. A TC da face revelou apenas uma densificação do tecido celular subcutâneo subjacente à lesão e múltiplas adenopatias das cadeias latero-cervicais profundas. Pelo tempo de evolução da lesão, realizou biópsia cutânea sendo a colheita da amostra realizada no centro da lesão, que mostrou inflamação linfoplasmocítica inespecífica e exame cultural negativo para micobactérias. Iniciou flucloxacilina e fluconazol, mas a evolução



**Figura 1** - Osteomielite tuberculosa - fusão parcial dos corpos vertebrais C2-C4 e C4-C5.



**Figura 2** - Linfadenite tuberculosa - aumento de dimensões parotídeas com múltiplas áreas nodulares, hipercóicas e bem delimitadas, com algumas zonas de liquefação e múltiplas adenomegalias intraparotídeas.

desfavorável levou à realização de uma segunda biópsia cutânea, desta feita realizada nos bordos da lesão. Nesta amostra o exame cultural foi positivo para *Mycobacterium africanum*. A criança tinha estado vacinal desconhecido, mas a prova tuberculina foi positiva (induração de 15mm). Sob antibacilares ocorreu resolução total do quadro clínico.

#### Paciente 7

Adolescente de dez anos, sexo feminino, caucasiana, com febre, cefaleias, vômitos e alteração do estado de consciência. A avaliação laboratorial inicial mostrou de relevante apenas VS de 37mm/h. A RM crânio-encefálica não tinha alterações. O líquido cefalorraquidiano (LCR) era hipertenso, com pleocitose (200 células/mm<sup>3</sup> com 50% de células polimorfonucleadas), proteinorráquia elevada (72mg/L) e glicorráquia diminuída (37mg/dl). O eletroencefalograma mostrou atividade cerebral lentificada. Colocou-se hipótese de meningoencefalite ou meningite decapitada pelo que iniciou ceftriaxone, ciprofloxacina e aciclovir. O exame cultural do LCR e PCR para vírus herpes e enterovírus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Borrelia* foram negativos e a imunoelectroforese do líquor não revelou bandas oligoclonais. A avaliação imunológica (ANA, ds-DNA, SS-a, SS-b, Sm, RNP e ANCA) foi negativa. Verificou-se deterioração do estado neurológico e evolução para coma. Repetiu punção lombar

com resultados semelhantes aos iniciais. A prova tuberculínica foi negativa e o exame direto e PCR para micobactérias no LCR continuaram negativos. Na segunda semana de doença iniciou antibacilares, mas o desfecho foi desfavorável e a criança veio a falecer. A autópsia revelou meninges brancas, opacificadas e espessadas com congestão vascular generalizada e encefalomalacia difusa com marcado edema e friabilidade de parênquima. No exame cultural de tecido cerebral isolou-se *Mycobacterium tuberculosis*. Após o conhecimento deste diagnóstico, a família revelou a existência de uma tia com tuberculose pulmonar dois anos antes.

#### / Discussão

Todos os doentes foram admitidos com um diagnóstico que não se veio a confirmar. Foi a ausência de resposta à terapêutica inicial ou a evolução clínica desfavorável que levou à necessidade de rever o diagnóstico. A proveniência de países com elevada prevalência de tuberculose e, em alguns doentes, o reconhecimento de um contacto com tuberculose foram fundamentais para a suspeita deste diagnóstico.

Em muitos casos, a tuberculose extrapulmonar mimetiza outras doenças. Esta situação é bem ilustrada nos nossos doentes, nos

quais a apresentação clínica foi sugestiva de outras etiologias e os exames iniciais negativos para *Mycobacterium tuberculosis*, contribuindo estes fatores para o atraso no diagnóstico.

Quatro doentes estavam vacinados com BCG. A vacina está indicada para a prevenção de meningite tuberculosa e tuberculose miliar; contudo, não previne outras formas de tuberculose, particularmente a tuberculose pulmonar, a principal forma de disseminação da infeção na comunidade<sup>7</sup>. Por outro lado, a duração da proteção conferida pela BCG não se encontra claramente definida. Num estudo do *Medical Research Council* a proteção é de 59% após 15 anos e de 0% após 20 anos<sup>8</sup>. Assim, não surpreende que os nossos doentes tenham desenvolvido tuberculose apesar da vacinação. No caso da meningite tuberculosa, o efeito da BCG poderia já não existir ou existir uma imunodeficiência primária não reconhecida dado o desfecho fatal.

Em países desenvolvidos, a tuberculose está muitas vezes relacionada com infeção por VIH, com risco de tuberculose estimado 20-37 vezes superior ao de uma pessoa saudável<sup>9</sup>. Nenhum dos nossos doentes apresentava infeção por VIH, como acontece com a maioria dos doentes pediátricos com tuberculose. Também em países africanos com prevalência elevada não é raro encontrar tuberculose em crianças sem outros fatores de risco.

A maioria dos nossos doentes (5/7) eram residentes em Portugal e nunca tinham viajado para zonas endémicas. Em 2014, a taxa de incidência da doença foi de 20:100.000 habitantes em Portugal. Contudo, no nosso país, existem bolsas de maior incidência, sendo a área de Lisboa e Vale do Tejo uma das mais significativas<sup>3</sup>. Por outro lado, a infeção pode ser encontrada em populações de risco, onde se incluem indivíduos residentes em áreas de grande concentração de pessoas regressadas de países de incidência elevada (África Subsariana, Índia, etc.), habitantes ou

trabalhadores em instituições com grande densidade populacional (colégios internos, aquartelamentos militares, prisões) e populações com baixo nível socioeconómico e deficiente acesso a cuidados médicos.

É sempre o adulto com tuberculose pulmonar bacilífera que tem maior risco de contagiar a criança. Crianças com exposição a adultos com tuberculose devem ser sempre rastreadas, de acordo com as recomendações atuais da Sociedade Portuguesa de Pediatria<sup>10</sup>. Uma história de contacto pode ser difícil de obter porque muitas vezes as famílias ocultam este facto, ainda encarando a doença com algum estigma social.

Também o tempo que decorre entre a infeção e as manifestações clínicas varia de acordo com o caso índice. A meningite tuberculosa e a tuberculose miliar podem ocorrer três meses após o contacto, enquanto que a tuberculose óssea pode surgir só 10 a 36 meses depois<sup>11</sup>.

A infeção por *Mycobacterium africanum* causa doença semelhante à infeção por *Mycobacterium tuberculosis*<sup>12</sup>. Contudo, raramente é isolada em lesões cutâneas. A técnica correta de realização de biópsia cutânea é fundamental na identificação de microrganismos causadores da lesão: para lesões de grandes dimensões a biópsia deverá ser realizada no bordo da lesão onde será mais provável encontrar-se lesões características e/ou microrganismos viáveis<sup>13</sup>.

Em conclusão, em todos os doentes em que o diagnóstico inicial foi inconclusivo e a evolução clínica foi desfavorável, a investigação levou a um diagnóstico de infeção por micobactérias. Mesmo em países desenvolvidos, esta infeção deve ser sempre suspeitada e pesquisada em doentes com fatores de risco conhecidos ou naqueles em que os exames de rastreio (prova tuberculínica e IGRA) forem positivos.

## / Bibliografia

1 D World Health Organization. 2015 Global tuberculosis report. 2015

2. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of routine surveillance data in a high burden setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:259-63

3. Programa Nacional para a Infeção VIH, SIDA e Tuberculose. Portugal em Números 2015 – Infeção VIH, SIDA e Tuberculose. 2015

4. Feigin, Cherry, Demmler-Harrison, Kaplan. Feigin&Chery's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th edition. Saunders-Elsevier. 2009

5. Nadjane Batista Lacerda S, Cristina de Abreu Temoteo R, Maria Ribeiro Monteiro de Figueiredo T, Darliane Tavares de Luna F, Alves Nunes de Sousa M, Carlos de Abreu L, Luiz Affonso Fonseca

F. Individual and social vulnerabilities upon acquiring tuberculosis: a literature systematic review. *International Archives of Med.* Jul 2014; 7-35.

6. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Enarson DA, Beyers N. The spectrum of childhood tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:732-38

7. Lange C, Migliori GB, Diel R, Nienhaus A. Tuberculosis. European Respiratory Society publications. 2012

8. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningites and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22(6):1154-8

9. Pant Pai N. Point-of-Care Diagnostics for HIV and Tuberculosis: Landscape, Pipeline, and Unmet Needs. *Discovery Medicine.* Jan 2012; 13(68):35-45

10. Carvalho A, Carvalho I, Marques L, Pereira L, Brito MJ, Duarte R. Consenso sobre a abordagem da criança exposta a doente com tuberculose. *Acta Pediatr Port* 2014;45:242-51

11. Hoskins W. Paediatric tuberculosis. *Postgrad Med J.* 2003; 79:272-8

12. De Jong BC, Antonio M, Gagneux S. *Mycobacterium africanum*—Review of an Important Cause of Human Tuberculosis in West Africa. *PLOS neglected tropical diseases.* Set 2010; 28;4(9):e744

13. Iborra C, Cambau E, Lecomte C, Grosset J, Bricaire F, Caumes E. Cutaneous tuberculosis. A study of 4 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1997;124(2):139-43.