

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Tuberculomas cerebrais e tuberculose disseminada

Cerebral tuberculomas and disseminated tuberculosis

/ M. Costa¹ / B. Porteiro¹ / M. Vitorino¹
/ F. Nunes¹ / B. Alexys¹ / M. Major¹
/ J. Machado¹

¹ Serviço de Medicina I; Hospital Professor
Dr. Fernando da Fonseca

Correspondência:

Mariana Oliveira Costa
IC19, 2720-276 Amadora, Portugal
Tel.: (+351) 914 407 506
Email: mariana.oliv.costa@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por
qualquer entidade.

Artigo recebido em

27/09/2019

Artigo aceite para publicação em

06/02/2020

/ Resumo

Os tuberculomas são conglomerados de focos caseosos intracerebrais, separados do parênquima cerebral por uma cápsula fibrosa espessa, que se desenvolvem a partir de tubérculos localizados mais profundamente. Estes últimos resultam da disseminação hematogénica de *M. tuberculosis* que se segue à infeção primária ou à reativação tardia.

O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) com meningite ou tuberculomas está bem reconhecido clinicamente. Os tuberculomas são manifestamente incomuns no mundo ocidental, mas em países endémicos contribuem para 20-30% de todos os tumores intracranianos.

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, de 33 anos de idade, natural da Guiné-Bissau, internado por crise convulsiva generalizada, com múltiplas lesões cerebrais captando contraste e com efeito de massa. Os estudos adicionais revelaram a concomitância de espessamento no íleon terminal e lesões hipodensas na próstata. A serologia para VIH foi negativa. O diagnóstico de tuberculomas no contexto de tuberculose disseminada foi evocado pelo atingimento multifocal e pela história epidemiológica e foi confirmado por PCR positiva para *M. tuberculosis* na urina, granulomas epitelioides e BAAR em gânglio mesentérico e cultura positiva para *M. tuberculosis complex* na urina.

Sob terapêutica antibacilar durante 10 meses, o doente teve completa resolução das lesões intracranianas.

Palavras-chave: Tuberculomas cerebrais; Tuberculose disseminada

/ Abstract

Tuberculomas are conglomerates of intracerebral caseating foci, separated from the cerebral parenchyma by a thick fibrous capsule, which develop from more deeply located tubercles. The latter result from the hematogenous spread of M. tuberculosis following primary infection or late reactivation.

Central nervous system (CNS) involvement with meningitis or tuberculomas is well recognized clinically. Tuberculomas are manifestly uncommon in the western world, but in endemic countries they contribute to 20-30% of all intracranial tumors.

The authors report the case of a 33-year-old male patient from Guinea Bissau, hospitalized due to generalized seizures, with multiple contrast-enhancement brain lesions with mass effect. Additional studies revealed concomitance of terminal ileon thickening and hypodense prostate lesions. HIV serology was negative. The diagnosis of tuberculomas in the context of disseminated tuberculosis was evoked by the multifocal involvement and the epidemiological history and was confirmed by the positivity of the PCR for M. tuberculosis in urine, epithelioid granulomas and BAAR in a mesenteric ganglion and a positive culture for M. tuberculosis complex in urine.

Under anti-bacillary therapy for 10 months, the patient had complete resolution of the intracranial lesions.

Keywords: Cerebral tuberculoma; Disseminated tuberculosis

/ Introdução

A tuberculose do SNC ocorre em cerca de 1% a 2% dos doentes com tuberculose ativa e contribui para cerca de 8% de todos os casos de tuberculose extrapulmonar nos doentes imunocompetentes. Compreende três categorias de doença: meningite subaguda ou crônica, tuberculomas intracranianos e aracnoidite tuberculosa espinal, as quais são observadas com igual frequência em regiões do mundo com elevada prevalência, onde a infecção extrapulmonar pós-primária ocorre de forma comum entre crianças e adultos jovens⁽¹⁾.

Os tuberculomas podem ocorrer simultaneamente com meningite e evidência de infecção sistêmica, ou mais frequentemente de forma isolada. Apresentam-se como lesão única na maioria, mas podem ser múltiplos em 15-33% dos casos, disseminados por ambos os hemisférios, gânglios basais, tronco cerebral e cerebelo, bem como na espinal medula (raramente)^(2,3,4).

Podendo ser clinicamente silenciosos, as suas apresentações, sem meningite concomitante, estão dependentes da sua localização anatômica, sendo as convulsões, tanto focais como generalizadas, os sintomas mais comuns em adultos e crianças.

Os tuberculomas permanecem um desafio diagnóstico, uma vez que a imagiologia é incapaz de os distinguir de forma segura de outras lesões hipodensas com reforço em anel, sendo imperativo o diagnóstico diferencial com outras infecções e neoplasias.

O seu diagnóstico presuntivo deve ser evocado na base de correlação clínica e epidemiológica, sendo a biópsia cerebral o método por excelência para a confirmação diagnóstica; no entanto, como se trata de um método invasivo não isento de riscos, antes da sua realização deve privilegiar-se, sempre que os houver, locais extra SNC da doença, recorrendo, a par da cultura, às técnicas de biologia molecular nos vários produtos biológicos.

/ Caso clínico

Doente de 33 anos, sexo masculino, natural e residente na Guiné-Bissau, casado, empresário.

Foi admitido pelo Serviço de Urgência (SU) em julho de 2018 por crise convulsiva tónico-clónica generalizada inaugural. Negou cefaleias ou febre a preceder ou a acompanhar o quadro. Negou ainda queixas respiratórias, gastrointestinais ou geniturinárias, e também anorexia ou perda ponderal.

Na admissão no SU o doente apresentava razoável estado geral, pressão arterial de 109/74 mmHg, frequência cardíaca 87 bpm, temperatura timpânica 37,2 °C. Apresentava auscultação cardiopulmonar sem alterações e abdómen indolor sem organomegalias palpáveis.

No exame neurológico sumário, apresentava-se vígil e orientado, sem alterações da linguagem ou dos pares cranianos, prova dos

braços estendidos e Mingazzini sem queda e sem alterações nas provas de coordenação e na sensibilidade superficial.

Foi realizado de imediato TAC crânio sem contraste, o qual revelou a presença de múltiplas hipodensidades focais com predomínio subcortical frontal anterior bilateral e na região rolândica esquerda com discreto carácter expansivo.

Da avaliação laboratorial no SU destacava-se: hemoglobina 12,3 g/dL, leucócitos 5.300/mm³, plaquetas 202.000/mm³, natremia 139,3 mmol/L, creatinina 0,99 mg/dL, ureia 21 mg/dL, PCR 2,18 mg/dL, velocidade de sedimentação 36 mm/1ª hora, AST 27 U/L e ALT 28U/L.

A radiografia do tórax não apresentava alterações.

Foi iniciada terapêutica oral com levetiracetam 500mg de 12/12h e dexametasona 4mg de 12/12h, e foi transferido para o Serviço de Medicina.

Tratava-se de um doente natural da Guiné-Bissau em viagem de negócios em Portugal, de confissão religiosa muçulmana. Negava hábitos alcoólicos, tabágicos ou utilização de drogas endovenosas. O doente habitava uma casa com razoáveis condições sanitárias, era heterossexual monogâmico e desconhecia contacto com doentes com tuberculose.

A serologia para VIH foi negativa. O doente realizou ressonância magnética (RM) cerebral, que confirmou a existência de múltiplas lesões ocupando espaço em topografia cerebelosa direita, occipital parassagital direita, parietal profunda parassagital esquerda, talâmica homolateral, fronto-polar anterior em número de 2 e região frontal ascendente esquerda. Estas lesões revelaram-se no estudo contrastado como imagens nodulares de contorno regular, com conteúdo necrótico/quístico e marcado edema vasogénico envolvente (Fig. I).

Foi realizada punção lombar, a qual revelou líquido cefalorraquidiano (LCR) límpido, com 2 células nucleadas, proteínas 28,74mg/dL, glicose 56 mg/dL, e adenosina deaminase (ADA) < 0,5 U/L. A PCR para *M. tuberculosis* no LCR não foi efetuada. Os exames culturais microbiológicos do LCR foram negativos, incluindo Lowenstein e Bactec. A citologia do LCR foi negativa para células neoplásicas. As serologias para *Taenia solium* no LCR e sangue foram negativas.

A serologia para Brucella e doença de Lyme foram negativas. A VDRL sérica e no LCR foram negativas.

O doente realizou tomografia axial computadorizada (TAC) cervico-toraco-abdomino-pélvica, da qual se destacavam: múltiplas áreas de calcificação da parede do intestino delgado, mais marcada no ileon terminal com espessamento parietal calcificado, associado a massa mesentérica adjacente 35 mm e outra massa retrátil da pélvis, adjacente ao cólon sigmoide, lateralizada à esquerda com 60x36mm; na próstata central, áreas hipodensas lateralizadas à esquerda com 22 mm de eixo médio transversal, as quais num segundo TAC esboçavam captação periférica. Não se identificavam derrame pleural ou pericárdico, nem adenopatias.

A observação por Urologia confirmou próstata aumentada de volume, PSA 1,73 ng/mL; repetiu ecografia prostática e escrotal, que mostrou próstata globosa, heterogénea, não parecendo identificar-se abscessos, e ecoestrutura escrotal heterogénea devido à presença de uma lesão hipoeecogénica relativamente ao parênquima adjacente, de contornos bem definidos, mas algo irregulares, a maior no testículo direito com 7 mm de maior eixo.

Pelo compromisso intestinal descrito, procedeu-se a colonoscopia, a qual foi negativa, e posteriormente realizou-se também endoscopia digestiva alta, a qual não revelou alterações.

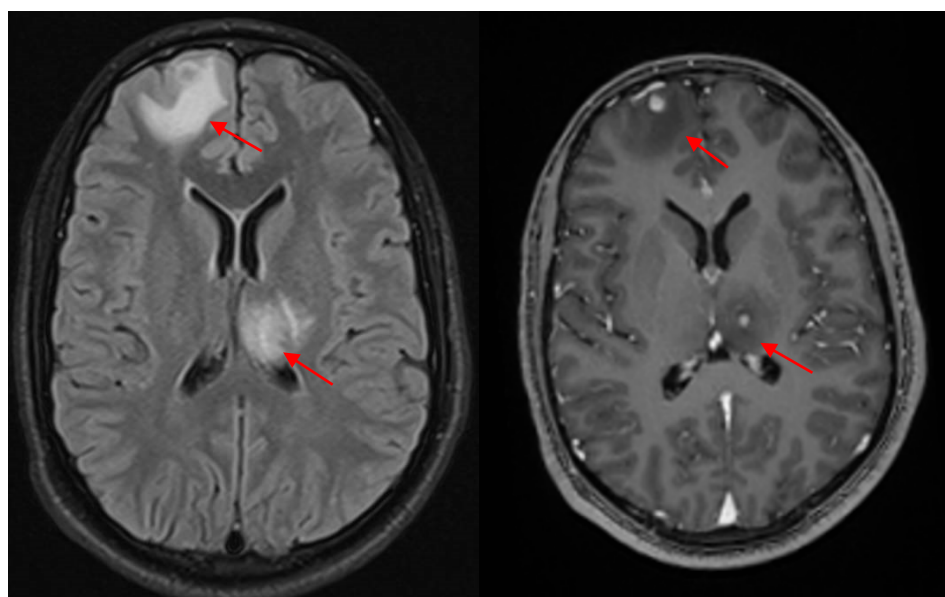


Fig. I. RM cerebral. Imagem esquerda: T1 com gadolínio. Imagem direita: sequência em Flair

Antes da avaliação por Neurocirurgia, com vista à eventual necessidade de biópsia cerebral, foi decidido realizar minilaparotomia abdominal pelos achados da TAC abdominal, na qual não foi encontrada a massa mesentérica descrita previamente. Foi efetuada exérese de um gânglio mesentérico. A TAC abdominal subsequente também não identificou a referida massa, admitindo-se retrospectivamente que correspondia a uma falsa imagem condicionada pelo produto de contraste.

Foi nesta altura pedida PCR para *Mycobacterium tuberculosis* na urina, a qual se revelou positiva.

Com base neste resultado a Neurologia diferiu a biópsia cerebral e foi iniciada terapêutica antibacilar com isoniazida 300 mg/dia, rifampicina 600 mg/dia, pirazinamida 1500 mg/dia e etambutol 1200 mg/dia, associada a piridoxina 40 mg.

Ao sexto dia de terapêutica, o doente desenvolveu um quadro de náuseas e vômitos acompanhado de alteração das provas de função hepática (AST 314 U/L, ALT 742 U/L, FA 73.78 U/L, GGT 130 U/L, LDH 264 U/L, bilirrubina total 0,62 mg/dL).

Confrontados com a inevitabilidade da suspensão dos antibacilares de 1.ª linha em face do quadro de hepatotoxicidade, em vez da estratégia de aguardar a normalização das provas de função hepática e proceder à reintrodução sequencial dos antibacilares, foi decidido, pelo compromisso potencialmente grave do SNC com lesões focais múltiplas e epilepsia, optar por regime antibacilar não hepatotóxico com moxifloxacina 400 mg/dia, estreptomicina 1000 mg/dia e etambutol 1200 mg/dia.

Com a normalização das provas de função hepática, o doente, já após a alta clínica, retomou no Centro de Diagnóstico Pneumológico (CDP) a terapêutica com rifampicina e isoniazida, associados a etambutol e a quinolona.

A RM cerebral de controlo aos quatro meses de terapêutica antibacilar mostrou três lesões estacionárias (talâmica esquerda, para-hipocámpica esquerda e pos-rolândica esquerda) e cinco lesões em regressão (cerebelosa direita, fronto-polar cortical direita, fronto-polar sucortical direita, fronto-opercular direita e frontal esquerda subcortical).

Na RM aos nove meses observou-se resolução completa de todas as lesões intracerebrais (Fig. II).

O doente completou 10 meses de terapêutica antibacilar.

Posteriormente, a anatomia patológica do gânglio mesentérico demonstrou linfadenite granulomatosa necrotizante, com células gigantes multinucleadas e um bacilo ácido-álcool resistente (coloração de Ziehl-Neelsen), morfológicamente compatível com *Mycobacterium spp.* O exame cultural da urina em Lowenstein identificou *Mycobacterium tuberculosis* complex. O respetivo TSA foi estendido aos antibacilares de 2.ª linha pela intercorrência de hepatotoxicidade já referida, o qual veio a mostrar sensibilidade aos tuberculostáticos de 1.ª e 2.ª linhas, com exceção da isoniazida.

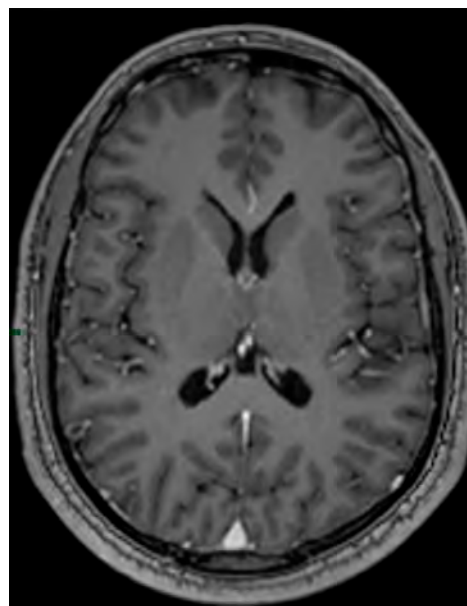


Fig. II. RM aos 9 meses no plano correspondente da Fig. I.

/ Discussão

O quadro convulsivo inaugural associado a múltiplas lesões focais captantes de contraste e com edema perilesional na RM, em doente proveniente na Guiné-Bissau, impôs prioritariamente a exclusão de infeção por VIH e a consideração da biópsia cerebral estereotáxica, depois de excluída a concomitância de meningite pelos aspetos negativos do LCR.

Dado o país de origem do doente, o quadro convulsivo inaugural fez evocar a possibilidade de neurocisticercose, a qual é a infeção parasitária mais comum que afeta o SNC e a principal causa de convulsões e epilepsia nos países em desenvolvimento. A cisticercose é a doença associada ao desenvolvimento da forma larvar (cisticerco) da *Taenia solium*, num hospedeiro intermediário, que é usualmente o suíno, mas os humanos (o hospedeiro definitivo usual) podem servir como hospedeiros intermediários acidentais após a ingestão de ovos infecciosos. De notar que a cisticercose é adquirida apenas a partir da via fecal-oral (ingestão de ovos), não através da ingestão de cisticercos da carne de porco malcozinhada, que está associada à teníase intestinal⁽⁵⁾. A imagiologia, no entanto, não sugeria a neurocisticercose, uma vez que não demonstrava qualquer imagem de escólex ou calcificações nas lesões focais⁽⁶⁾. A serologia para *Taenia solium* no soro e no LCR, entretanto efetuada, foi negativa.

Perante a natureza incerta das lesões intracerebrais e ainda antes da avaliação por Neurocirurgia com vista a biópsia cerebral, o doente realizou TAC de corpo, apesar da ausência de sintomas extra SNC, nomeadamente do foro respiratório, gastrointestinal ou geniturinário. Igualmente o doente não apresentava sinais ou sintomas indiciadores de neoplasia primária.

Foram os aspetos multifocais (lesões hipodensas intra-abdominais e prostáticas a par das lesões do SNC) que evocaram o diagnóstico de tuberculose disseminada num doente proveniente da Guiné-Bissau, onde, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a tuberculose tem uma taxa de incidência de 131,3/100 000 habitantes⁽⁷⁾. Aliás, nos países endémicos como a Guiné-Bissau, e como já foi referido, os tuberculomas constituem cerca de 20% a 30% dos tumores intracranianos.

Assim, antes da opção por biópsia cerebral, foram otimizados os procedimentos diagnósticos nos órgãos extra SNC atingidos, nomeadamente através de minilaparotomia abdominal e exames microbiológicos da urina, incluindo PCR para *M. tuberculosis*.

A PCR positiva para *M. tuberculosis* na urina foi interpretada como fortemente preditiva para o diagnóstico de tuberculose disseminada, autorizando o início imediato da terapêutica antibacilar e diferindo pelos seus riscos a biópsia cerebral.

Aliás, de acordo com a literatura, a PCR para *M. tuberculosis* na urina tem elevada especificidade com sensibilidade variável, sendo considerado um método potencialmente ideal para o diagnóstico de tuberculose urogenital^[8,9,10,11].

No caso apresentado o diagnóstico de tuberculose foi confirmado no exame cultural da urina e na histologia do gânglio mesentérico (granulomas epitelioides e BAAR), ficando o diagnóstico de

tuberculomas cerebrais inequivocamente demonstrado pela sua completa resolução na imagiologia após 10 meses de terapêutica antibacilar.

/ Conclusões

O caso clínico descrito demonstra o desafio diagnóstico que continuam a constituir os tuberculomas cerebrais, uma vez que a imagiologia não consegue estabelecer em definitivo a respetiva etiologia. O status VIH e a história epidemiológica constituem os elementos principais que nos devem guiar no raciocínio diagnóstico. No caso apresentado, o doente manifestou-se exclusivamente com convulsões, a que correspondiam lesões focais do SNC; mas, apesar da ausência de queixas extra SNC, o doente tinha importante compromisso abdominal e prostático.

O diagnóstico presuntivo de tuberculomas no nosso caso em contexto de tuberculose disseminada foi evocado fortemente pela proveniência do doente de um país endémico, onde estas formas de tuberculose continuam a ser reportadas com frequência.

O caso ilustra uma forma de tuberculose extrapulmonar com tuberculomas cerebrais na qual o diagnóstico foi estabelecido a partir de focalizações extra SNC sem realização de biópsia cerebral.

/ Bibliografia

1. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. In: Schlossberg D, editor. Tuberculosis and Nontuberculosis Mycobacterial Infections. Philadelphia: American Society of Microbiology; 2011. p. 283-293.
2. Monteiro R, Carneiro JC, Costa C, Duarte R. Cerebral tuberculomas – A clinical challenge. *Respir Med Case Rep*. 2013; Jun 3; 9: 34-7.
3. Caetano P, Teófilo T, Gomes J, Campos I, Pereira A, Lains J. Tuberculoma Cerebral: uma abordagem multidisciplinar. *Revista online de casos clínicos em medicina interna*. 2019. Mar 2019.
4. Barroso EC, Oliveira TRB, Amaral AMD, Pinheiro VGF Sousa, Oliveira AL. Tuberculoma Cerebral. *Jornal Pneumologia*. 2002, vol.28, pp.55-58.
5. <https://www.cdc.gov/parasites/cysticercosis/biology.html>.
6. Shetty G, Avabratha KS, Rai BS. Ring-Enhancing Lesions in the brain: A diagnostic dilemma. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2014 Feb, vol. 8, p.61-64.
7. Manjuba C, Nogueira PA, Abrahão RMCM. A situação epidemiológica da tuberculose na República da Guiné-Bissau, 2000-2005. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2008 Mar, 11(1), 97-105.
8. Heemskerk D, Farrar J, Caws M. Tuberculosis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, editors. *Infections of the Central Nervous System*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.474-500.
9. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(2):243-261.
10. Amin I, Idrees M, Awan Z, Shahid M, Afzal S, Hussain A. PCR could be a method of choice for identification of both pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *BMC Res Notes*. 2011 Sep 8;4:332.
11. Mehta PK, Raj A, Singh N, Khuller GK. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2012 Oct 66: 20-36.