

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Meningite tuberculosa – a importância da suspeição clínica

Tuberculous meningitis – the importance of clinical suspicion

/ F. Lima¹ / P. Costa¹ / F. Carreiro²
/ M. Rocha³ / A. Prisca⁴ / L. Dias⁵

¹ Interna de Formação Específica de Medicina Interna, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

² Assistente Hospitalar de Medicina Interna, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

³ Assistente Graduada de Medicina Interna, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

⁴ Assistente Hospitalar de Doenças Infecciosas, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

⁵ Assistente Graduado Sênior de Medicina Interna, no Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

Correspondência:

Filipa Bacalhau Lima

Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada

Av. D. Manuel I, 9500-370, Ponta Delgada

Email: filipafbsl@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
25/02/2021

Artigo aceite para publicação em
24/04/2021

/ Resumo

Introdução: A meningite tuberculosa é rara, mas potencialmente grave e o seu diagnóstico representa um enorme desafio.

Caso clínico: Indivíduo do sexo masculino, 86 anos, com antecedentes de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 e polimialgia reumática, sob terapêutica com corticoide sistémico e metotrexato. Recorreu ao Serviço de Urgência por quadro de alucinações visuais. Não apresentava alterações ao exame objetivo ou alterações analíticas de relevo e a tomografia computadorizada cranioencefálica revelou apenas atrofia cortical, tendo tido alta e sido encaminhado para consulta de Neurologia, por suspeita de síndrome demencial. Por manutenção da sintomatologia dois dias depois, associada a febre e subida dos parâmetros inflamatórios, ficou internado, tendo sido detetado *Mycobacterium tuberculosis*, por biologia molecular, no líquido cefalorraquídeo. Iniciou terapêutica antibacilar quádrupla, associada a dexametasona e suspendeu a toma de metotrexato, apresentando evolução clínica favorável.

Discussão: No caso evidenciado, a presença de vários fatores de risco para imunossupressão levou à suspeição clínica, permitindo o diagnóstico e início precoce do tratamento, o que contribuiu para o bom prognóstico. A pesquisa e tratamento de tuberculose latente previamente ao início de terapêutica imunossupressora permite evitar complicações potencialmente fatais decorrentes da reativação do *Mycobacterium tuberculosis*.

Palavras-chave: Tuberculose meníngea; *Mycobacterium tuberculosis*; Tuberculose latente; Fatores de risco; Imunossupressão

/ Abstract

Introduction: Tuberculous meningitis is a rare but serious illness, and its diagnosis is very challenging.

Clinical case: Male, 86 years old, with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus and polymyalgia rheumatica, treated with corticosteroid and methotrexate. He was admitted to the emergency service with visual hallucinations. The examination and blood tests performed had no significant changes, and the cranial computed tomography revealed cortical atrophy, so the patient was discharged and sent to Neurology query for dementia screening. Due to the persistence of symptoms associated with fever and increase of inflammatory parameters, 2 days later, he was hospitalized and Mycobacterium tuberculosis was detected in the cerebrospinal fluid. He started on a 4-drug regimen associated with dexamethasone and stopped methotrexate, with positive clinical evolution.

Discussion: In this case, the presence of multiple risk factors were crucial to the clinical suspicion and the diagnosis, allowing early initiation of the treatment, which is essential for a good prognosis. The diagnosis of latent tuberculosis previous to the initiation of immunosuppressive treatment is essential to avoid potentially fatal complications of the reactivation of the Mycobacterium tuberculosis.

Keywords: Meningeal tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; Latent tuberculosis; Risk factors; Immunosuppression

/ Introdução

A meningite tuberculosa (MT) é a manifestação extra-pulmonar de tuberculose menos frequente(1), resultando da disseminação do *Mycobacterium tuberculosis* para o sistema nervoso central(2). A sua mortalidade é elevada, e os doentes que sobrevivem podem sofrer importantes sequelas neurológicas, maioritariamente devido ao atraso no diagnóstico(3–5). A existência de manifestações clínicas pouco específicas e a pequena quantidade de bacilos no líquido cefalorraquideo (LCR) fazem com que o diagnóstico seja moroso e desafiante(3,6). A presença de pleocitose linfocítica, a elevação dos níveis de proteínas e a diminuição dos níveis de glicose no LCR levantam a suspeita clínica, mas o diagnóstico definitivo é feito através da identificação do *Mycobacterium tuberculosis* em exame cultural ou por biologia molecular, no LCR(7,8).

Esta infeção pode surgir em crianças e adultos de todas as idades. No entanto, estão descritos fatores de risco específicos, como o alcoolismo crónico, a idade avançada, a diabetes *mellitus*, a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana ou outras condições que comprometam o sistema imunitário, como tratamentos imunossupressores(9). O início atempado da terapêutica antibacilar é o único fator que contribuiu para a redução da morbimortalidade, sendo habitualmente utilizada terapêutica antibacilar quádrupla, durante 2 meses, seguida de 7 a 10 meses de terapêutica dupla(10).

/ Caso clínico

Os autores apresentam o caso de um doente do sexo masculino, com 86 anos, autónomo, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, doença coronária, doença cerebrovascular, doença renal crónica estágio 3, diabetes *mellitus* tipo 2 e polimialgia reumática, medicado com metotrexato 10 mg/semana e prednisolona 15 mg/dia. Desconhecia história de tuberculose no passado. Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por quadro de alucinações visuais complexas, com cerca de duas semanas de evolução e de agravamento progressivo. Negava outros sintomas acompanhantes. Ao exame objetivo apresentava-se apirético, com escala de coma de Glasgow de 15 e sem outras alterações, nomeadamente presença de sinais meníngeos. Analiticamente, a salientar, anemia normocítica normocrômica (hemoglobina de 10,3 g/dl) e proteína C reativa (PCR) de 6,4 mg/dl. O sedimento urinário e a radiografia do tórax não apresentavam alterações. Realizou tomografia computadorizada cranioencefálica, que revelou apenas atrofia cortical, teve alta e foi encaminhado para consulta de Neurologia, por suspeita de síndrome demencial. Regressou ao SU, dois dias depois, por manutenção da sintomatologia, associada a agitação psicomotora. Apresentava febre (temperatura de 37,8 °C) e, analiticamente, subida da PCR (11,7 mg/dl) e ligeiro agravamento da função renal (creatinina de 2,21 mg/dl). Ficou internado para esclarecimento do quadro, tendo sido realizada punção lombar, que revelou a presença de 75 células/uL, com predomínio de polimorfonucleares, 78% de neutrófilos,

12% de linfócitos e 10% de monócitos, proteinorráquia acentuada (1,46 g/dL) e glicose normal (136 mg/dL). Foi detetado *Mycobacterium tuberculosis* no LCR, por biologia molecular, pelo que iniciou terapêutica antibacilar quádrupla, com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, associada a dexametasona, e suspendeu a toma de metotrexato. Do restante estudo, a salientar: IGRA positivo, hemoculturas e urocultura negativas; exame direto com coloração gram, cultural e pesquisa por virologia molecular de enterovírus, herpesvírus e parvovírus no LCR negativos; serologia do VIH, hepatites B e C negativas; exame direto com pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes e cultural em meio sólido e líquido da urina, expetoração e suco gástrico (colhido em três dias consecutivos) negativos, após 42 dias de incubação. O doente foi também observado pela Oftalmologia, que excluiu a presença de tubérculos coróides.

A evolução clínica foi favorável, apresentando melhoria progressiva da síndrome confusional e apirexia sustentada, após início da terapêutica. Teve alta ao vigésimo dia de internamento, com desmame progressivo da corticoterapia instituída. Manteve seguimento em consulta de Doenças Infeciosas, tendo cumprido dois meses de terapêutica anti-bacilar quádrupla e, após, isoniazida associada a rifampicina.

/ Discussão

A meningite tuberculosa é potencialmente grave e o seu diagnóstico representa um enorme desafio. O caso apresentado reforça a importância de uma história clínica cuidada e da pesquisa ativa detalhada de fatores de risco para tuberculose meníngea. Contudo, há outros diagnósticos diferenciais que é importante ter em conta, como a listeriose.

A listeria é um bacilo gram-positivo intracelular facultativo, com tropismo para o sistema nervoso central, sendo responsável por quadros de meningite, sobretudo em grupos de risco como idosos, grávidas, diabéticos, transplantados ou doentes sob terapêutica imunossupressora, originando muitas vezes um quadro clínico inespecífico, como o descrito neste caso. A listeria raramente é visível com a coloração gram, pelo que o diagnóstico é realizado pelo exame cultural do LCR ou sangue, o que nos permitiu a exclusão deste diagnóstico(11,12).

Neste caso clínico os achados citoquímicos do LCR não foram os mais típicos de meningite tuberculosa, sendo a presença maioritária de neutrófilos mais comum noutras meningites

bacterianas; contudo, essas foram excluídas pelo exame cultural. Atendendo à elevada suspeição, foi considerado o diagnóstico de meningite tuberculosa, que acabou por se confirmar.

Este caso demonstra ainda que a pesquisa de tuberculose latente é fulcral em populações de risco, uma vez que a sua reativação é a principal causa de novos casos de tuberculose ativa(13). A tuberculose latente consiste na presença de uma resposta imune persistente ao *Mycobacterium tuberculosis* sem que haja evidência clínica de doença ativa, sendo o seu diagnóstico realizado pela positividade da prova tuberculínica ou do IGRA(14).

Estima-se que um terço da população mundial tenha tuberculose latente(15), e os doentes com doença autoimune, sob terapêutica imunossupressora, estão sujeitos a um maior risco da sua reativação(16). O risco de reativação do *Mycobacterium tuberculosis* varia de acordo com o fármaco utilizado e parece ser maior com o uso de DMARD biológicos, pelo que o rastreio de tuberculose latente é atualmente preconizado para todos os doentes antes do início desta terapêutica. A toma de DMARD clássicos e de corticoides, sobretudo se numa dose superior a 15 mg/dia de prednisolona (ou equivalente) por mais de 2 a 4 semanas, está também associada a um maior risco, pelo que a pesquisa de tuberculose latente está também recomendada nestes doentes(16-18). Quando diagnosticada, o tratamento deve ser realizado preferencialmente antes do início da imunossupressão, havendo vários regimes terapêuticos disponíveis, como isoniazida ou rifampicina, em monoterapia ou isoniazida associada a rifampicina(13,19).

/ Conclusão

No caso apresentado, a presença de fatores de risco, como a idade, a diabetes e a medicação imunossupressora, levou à suspeição clínica de tuberculose meníngea, permitindo o diagnóstico e início precoce do tratamento, fatores-chave para um bom prognóstico.

Apesar de não estar formalmente recomendado o rastreio de tuberculose latente em doentes sob terapêutica com DMARD clássicos e corticoides, é importante avaliar a sua necessidade caso a caso, sendo cada vez mais consensual o seu rastreio e tratamento prévios ao início da terapêutica imunossupressora, evitando assim complicações potencialmente fatais decorrentes da reativação do *Mycobacterium tuberculosis*,

/ Referencias

1. Luo M, Wang W, Zeng Q, Luo Y, Yang H, Yang X. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment in adults : A series of 189 suspected cases. *Exp Ther Med*. 2018;(8):2770-6.
2. Davis AG, Rohlwink UK, Prost A, et al.. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol*. 2019;1-28.
3. Philip N, William T. Diagnosis of tuberculous meningitis : challenges and promises. *Malaysian J Pathol*. 2015;37(1):1-9.
4. Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(7-8):451-7.
5. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PLoS One*. 2011;6(5):e20077.
6. Tan JL, Sudzilla N, Alwi MB. Rare clinical presentation of tuberculous meningitis: A case report. *Malaysian J Med Sci*. 2017;24(5):119-23.
7. Murthy JMK, Murthy JMK, Road E. Tuberculous meningitis : The challenges. *Neurol India*. 2018;(5):1-9.
8. Bento J, Silva A, Rodrigues F, Duarte R. Métodos diagnósticos em tuberculose. *Acta Med Port*. 2011;24:145-54.
9. Qu J, Zhou T, Zhong C, Deng R, Lü X. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: A retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1-8.
10. Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(3):1-15.
11. Schlech WF. Epidemiology and clinical manifestations of listeria monocytogenes infection. *Gram-Positive Pathog*. 2019;7(3):793-802.
12. Pagliano P, Ascione T, Boccia G, De Caro F, Esposito S. Listeria monocytogenes meningitis in the elderly: Epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Infez Med*. 2016;24(2):105-11.
13. Huaman MA, Sterling TR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection – An Update. *Clin Chest Med*. 2019;40(4):839-48.
14. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022445.
15. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1269-78.
16. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1-21.
17. Anton C, Machado FD, Mario J, Ramirez A, Bernardi RM, Palominos PE, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol*. 2019;45(2):1-7.
18. Vozoris NT, Seemangal J, Batt J. Prevalence, screening and treatment of latent tuberculosis among oral corticosteroid recipients. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1373-5.
19. Haley CA. Treatment of latent tuberculosis infection. *Microbiol Spectr*. 2017;162(5):1-32.