

# Tuberculose – Apresentação Incomum

Fernando Salvador<sup>1</sup>, Paulo Subtil<sup>1</sup>, Margarida Inácio<sup>2</sup>, Manuel Cunha<sup>2</sup>, Trigo Faria<sup>1</sup>

## RESUMO

A Tuberculose mantém-se como um problema de saúde pública. O envolvimento extra-pulmonar e sistémico constitui uma forma de apresentação rara. Descreve-se o caso de uma doente de 77 anos observada por distensão abdominal, febre e sudorese nocturna. Apresentava hepatoesplenomegalia e ascite de pequeno volume. Na avaliação complementar tinha leucocitose ( $142700/\text{mm}^3$ ) com predomínio de neutrófilos e precursores mielóides, proteína c-reactiva baixa e gradiente albumina soro-ascite  $\geq 1,1$ . Assumida provável Leucemia Mielóide Crónica, iniciou citorredução com hidroxycarbamida e efectuou estudo genético e molecular que não confirmou o diagnóstico. Posteriormente, foi isolado no líquido ascítico e nas hemoculturas *Mycobacterium Tuberculosis*. Admitiu-se reacção leucemóide a Tuberculose Disseminada, suspendeu o citostático e iniciou antibióticos com subsequente melhoria clínica e analítica. A dificuldade diagnóstica desta reacção leucemóide a infecção sistémica por *Mycobacterium Tuberculosis* particulariza este caso pela sua invulgaridade.

**PALAVRAS-CHAVE:** TUBERCULOSE; REACÇÃO LEUCEMÓIDE

## TUBERCULOSIS: AN UNCOMMON PRESENTATION

### ABSTRACT

Tuberculosis remains as a public health problem. The systemic extra-pulmonary involvement is rare and constitutes a clinical presentation subtype. Female patient, 77 years old, observed with abdominal distension, fever and night sweats. She had hepatosplenomegaly, small volume ascites, leukocytosis ( $142700/\text{mm}^3$ ), with neutrophils and myeloid precursors predominance, insignificant c-reactive protein and serum-ascites albumin gradient  $\geq 1.1$ . Assumed probable Chronic Myelogenous Leukemia, cytoreduction with hydroxyurea was started and was performed genetic and molecular study that did not confirm the diagnosis. It was later isolated in ascitic fluid and blood cultures *Mycobacterium Tuberculosis*. It was assumed leukemoid reaction secondary to Disseminated Tuberculosis, cytostatic was suspended and it was started anti-tuberculosis therapy with clinical and analytic improvement. The difficult and uncommon diagnosis of this leukemoid reaction to *Mycobacterium Tuberculosis* highlights this clinical case.

**KEY-WORDS:** TUBERCULOSIS, LEUKEMOID REACTION

1. Serviço de Medicina Interna, Unidade de Vila Real, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

2. Serviço de Hematologia, Unidade de Vila Real, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro

## INTRODUÇÃO

Passados 129 anos da descoberta do bacilo *Mycobacterium Tuberculosis* (MT) por Robert Koch, a Tuberculose tem-se mantido como um problema de Saúde Pública constituindo a principal causa de morte provocada por uma doença infecciosa curável.

O recrudescimento desta patologia em meados da década de 80 colocou a população mundial em alerta e despoletou a sua classificação em 1993 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como emergência global.

Em 2009 a OMS estimou a incidência da tuberculose em 9 milhões de casos (139/100.000 habitantes) condicionando a mortalidade de 1,3 milhões de pessoas.<sup>1</sup> Muito embora a redução mantida, a um ritmo médio de 3,8%/ano, a incidência na União Europeia cifra-se nos 15,8/100.000 habitantes. Em Portugal, o número ascende aos 22,3/100.000 habitantes, não atingindo a fasquia <20/100.000 habitantes, o que permitiria a sua inclusão nos países de baixa incidência.<sup>2</sup>

A incidência de Tuberculose com envolvimento exclusivo extra-pulmonar e sistémico constitui em Portugal aproximadamente 2% dos casos.<sup>2</sup> Esta apresentação pode ser denominada como Tuberculose Miliar. A utilização deste termo data de 1700 por John Jacobus Manget como descrição anatomo-patológica do envolvimento pulmonar difuso caracterizada por vários e pequenos nódulos esbranquiçados semelhantes a sementes de milho. Actualmente, é utilizada para a

caracterização de todas as formas progressivas e com disseminação hematogénica, mesma na ausência do padrão anatomo-patológico/radiológico típico. A sua apresentação clínica é extremamente variável, abrangente e pouco específica, constituindo formas agudas, subagudas e crónicas. Pode envolver, entre outros, o sistema respiratório, gastrointestinal, nervoso, cardiovascular, endócrino, hematológico<sup>3</sup>...

As alterações hematológicas são comuns. A anemia normocítica normocrómica está presente em cerca de metade dos doentes. A maioria apresenta valor absoluto de leucócitos normal mas podem ocorrer casos de leucopenia ou leucocitose. Trombocitopenia e trombocitose são também reportadas.<sup>4</sup>

## CASO CLÍNICO

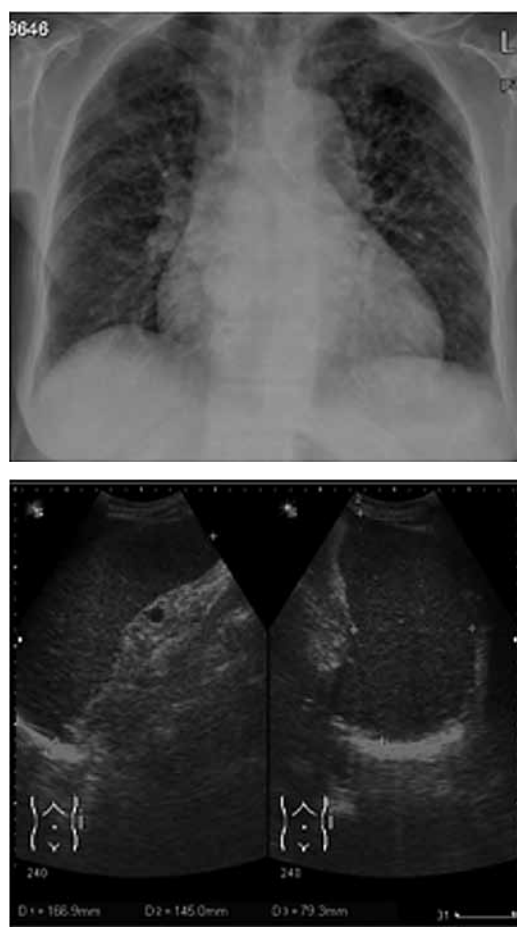
Doente de raça caucasiana, sexo feminino, 77 anos, ex-trabalhadora rural, com antecedentes pessoais de Hipertensão Arterial essencial, que recorreu ao Serviço de Urgência por distensão e dor abdominal frustrada e difusa com duas semanas de evolução, sem factores de alívio e/ou agravamento. Concomitantemente, e durante o mesmo período, referia febre sem padrão característico, associada a sudorese nocturna, anorexia, astenia e adinamia. Não destacava outros sintomas e não apresentava dados epidemiológicos de relevo.

Objectivamente, encontrava-se febril, hemodinamicamente estável, eufórica, sem exantema e sem

adenomegalias palpáveis, sem alterações na auscultação cardiopulmonar mas com abdómen globoso e distendido com hepatomegalia palpável 3cm abaixo do rebordo costal direito e esplenomegalia palpável 9cm abaixo do rebordo costal esquerdo.

Na avaliação analítica efectuada entretanto, verificava-se: anemia normocítica normocrômica (hemoglobina= 10,1mg/dL); leucocitose (142700/mm<sup>3</sup>) com 52% de neutrófilos, 46% de precursores mielóides, 1% de blastos, 1% de linfócitos e 0% de basófilos; 296000/mm<sup>3</sup> plaquetas; insuficiência renal (ureia= 61mg/dL, creatinina 1,4mg/dL), aumento da desidrogenase láctica (1870UI/L), albumina 3,2mg/dL e uma proteína c-reativa 0,9mg/dL. O esfregaço sanguíneo revelava uma ligeira anisocitose na série rubra e uma linha mielóide com precursores nas diversas fases mas sem alterações citoplasmáticas relevantes (bastões=14%).

A telerradiografia torácica e a ecografia abdominal revelaram respectivamente padrão intersticial difuso incipiente e hepatoesplenomegalia associada a ascite de muito pequeno volume (**Figura 1**).



**Figura 1:** Telerradiografia torácica: padrão intersticial difuso incipiente; Ecografia abdominal: Hepatomegalia e Esplenomegalia

Procedeu-se a paracentese diagnóstica de líquido amarelo-citrino destacando-se a presença de 3000 leucócitos (60% polimorfonucleares e 40% de

mononucleares), adenosina deaminase normal (38UI/L), glicose 122mg/dL, desidrogenase láctica 658UI/L, proteínas 2,5g/dL e albumina 0,9mg/dL (definindo um gradiente de albumina soro-ascite  $\geq 1,1$ ).

Foi internada com os diagnósticos de Leucemia Mielóide Crónica provável e Insuficiência Renal Aguda (pré-renal). Iniciou fluidoterapia e hidroxycarbamida como agente citorredutor.

Durante os primeiros dias de internamento não se registaram alterações subjectivas e objectivas de relevo (manteve febre) e assistiu-se a uma diminuição ligeira e não sustentada dos leucócitos (mínimo 48300/mm<sup>3</sup>) e normalização da função renal. Efectuou-se mielograma que revelou hiperplasia mielóide, aumento dos precursores neutrofilicos, 1,3% de blastos e ausência de displasia; mielocultura que foi negativa e biópsia óssea que foi descrita como compatível com síndrome mieloproliferativo. Na análise citogenética, técnica de hibridização in situ por fluorescência e posteriormente na reacção em cadeia pela polimerase reversa para detecção do gene de fusão *bcr/abl* não foram encontrados transcritos de fusão. A mutação p.V617F no gene JAK2 também não foi detectada.

Ao 14º dia de internamento, foi identificado no exame cultural do líquido ascítico e nas hemoculturas bacilo ácido-álcool resistente identificado posteriormente como *Mycobacterium Tuberculosis* (resistente apenas à estreptomina). Assumiu-se reacção leucemóide secundária a Tuberculose Sistémica. Suspendeu hidroxycarbamida e iniciou antibacilares (isoniazida 5mg/kg, rifampicina 10mg/kg, pirazinamida 25mg/kg e etambutol 20mg/kg). Apresentou melhoria clínica significativa com apirexia sustentada.

Analicamente assistiu-se à normalização dos valores hematológicos e bioquímicos (**Tabela 1**) e à negatização das hemoculturas.

**TABELA 1 - Evolução laboratorial no internamento**

	D0	D14	D30	D45
Hb (g/dL)	10,1	9,1	9,7	11,2
Leuc (/mm <sup>3</sup> )	142700	112500	32200	8400
Precursores mieloides (%)	47	34	18	-
PLQ (/mm <sup>3</sup> )	296000	406000	244000	178000
DHL (UI/L)	1870	1663	1030	404

Hb – Hemoglobina; Leuc – Leucócitos; PLQ – Plaquetas; DHL – Desidrogenase Láctica

A Tomografia Computorizada torácica evidenciou manutenção de padrão reticular difuso e a imagiologia abdominal seriada foi reveladora de remissão pau-

latina da hepatoesplenomeglia e da ascite.

A doente teve alta ao 45º dia de internamento, clínica e laboratorialmente melhorada.

Foi reavaliada posteriormente em Consulta Externa não apresentando alterações dignas de registo.

## DISCUSSÃO

A particularidade deste caso centra-se na atipicidade de apresentação da Tuberculose Disseminada. A alteração hematológica rara e pouco frequente é crucial tornando-o incomum e revestido de especial interesse.

A anamnese e o exame físico incaracterísticos associados às alterações analíticas descritas tornaram o diagnóstico de doença hematológica primária como mais provável. É considerado para a deteção de infecção/inflamação em situações de hiperleucocitose o valor da proteína c-reativa igual ou superior a 1mg/dL, a presença de corpos de Dohle, granações tóxicas e vacúolos citoplasmáticos nos neutrófilos e a contagem manual de bastões  $\geq 20\%$ .<sup>5</sup> Todos estes dados ausentes no presente caso.

Assim, na abordagem da doente, decidiu-se iniciar a citorredução em simultâneo com a confirmação citogénica e molecular do diagnóstico mais provável: Leucemia Mielóide Crónica. Apesar do aspecto

sugestivo de síndrome mieloproliferativo na biópsia óssea, o resultado negativo no despiste do gene de fusão *bcr/abl* e também da mutação no gene *JAK2* permitiu a suspensão da hidroxicarbamida. O diagnóstico alternativo de reacção leucemóide ganhou consistência apesar da negatividade persistente dos vários exames microbiológicos directos e culturais e dos testes de amplificação de ácidos nucleicos. Ao 14º dia foi isolado e identificado *Mycobacterium Tuberculosis* tendo sido iniciado terapêutica antibacilar quadrupla durante dois meses e mantida posteriormente isoniazida e rifampicina por quatro.<sup>6</sup>

## CONCLUSÃO

A dificuldade diagnóstica da reacção leucemóide e a infecção sistémica por *Mycobacterium tuberculosis*, particulariza esta descrição pelo número reduzido de casos descritos na literatura.

Pese embora os avanços científicos recentes e de forma a evitar o atraso diagnóstico da Tuberculose Miliar, o grau de suspeição na presença de manifestações pouco frequentes e a correcta abordagem microbiológica (nomeadamente de líquidos biológicos) são fundamentais dada a panóplia de apresentações e a incidência desta infecção em Portugal.

## REFERÊNCIAS

1. WHO Report 2010 – Global Tuberculosis Control. World Health Organization 2010. Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf).
2. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose – Ponto da Situação Epidemiológico e de Desempenho. Direcção Geral de Saúde Março 2011. Disponível em <http://www.dgs.pt/>.
3. American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Resp Crit Care Med 2000; 161: 1376-95.
4. Mandell G, Bennet J, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone. 2009:3129-63.
5. Seebach JD, Morant R, Rügger R, Seifert B, Fehr J. The diagnostic value of the neutrophil left shift in predicting inflammatory and infectious disease. Am J Clin Pathol 1997; 107(5):582-91.
6. Centers for Disease Control and Prevention Treatment of Tuberculosis, American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. MMWR 2003; 52(Nº RR-11): 56-60.

### Correspondência:

Fernando Bandeira Salvador  
Serviço de Medicina Interna  
Unidade de Vila Real  
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro  
Av. Noruega/Lordelo  
5000-508 Vila Real

### Email:

nandosalvador@yahoo.com