

# Meningotuberculose em lactente: um relato de caso

## *Meningotuberculosis in infant: a case report*

Patrícia Silva Montes<sup>1</sup>, Mayara Aparecida Mastrange Viana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Marília

### Palavras-chave:

Meningotuberculose; Lactente; Investigação; Tratamento.

### Resumo

**Introdução:** A tuberculose causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* é uma das 10 principais causas de morte entre crianças em todo o mundo. **Objetivo:** Relatar caso de lactente com meningotuberculose com boa recuperação, indagar sobre o tratamento de infecção latente em lactentes pós-contato com tuberculose e observar dados que levem ao diagnóstico precoce de meningotuberculose, evitando sequelas da doença. **Descrição do caso:** Relatamos caso de lactente de 9 meses de idade, com mãe em tratamento concomitante adequado para tuberculose pulmonar há 5 meses, com doses supervisionadas. Paciente havia sido investigado para infecção latente, sendo excluída hipótese; apresentava vacinação em dia. Realizou-se inicialmente tratamento para meningite bacteriana, mas, por piora do estado geral, mudança no líquido cefalorraquidiano e hidrocefalia hipertensiva na tomografia de crânio, associada à história familiar, iniciou-se tratamento para meningite tuberculosa, com boa resposta.

**Comentários:** A meningoencefalite tuberculosa, apesar de ser uma das maiores causas de mortalidade infantil no mundo, ainda é doença negligenciada. Os métodos diagnósticos para a doença ainda são pouco efetivos, devendo-se levar em consideração, portanto, uma série de critérios clínicos, laboratoriais e de anamnese, para que o tratamento seja iniciado o mais precocemente possível. O Ministério da Saúde recomenda uso de rifampicina, pirazinamida e isoniazida como tratamento para crianças com menos de 10 anos, em associação com corticoidoterapia. Devido à gravidade da doença e sua capacidade subótima de diagnóstico, a prioridade ainda deve ser a prevenção, seja através de vacinação ou de triagem de infecção latente.

### Keywords:

Meningotuberculosis; Infant; Investigation; Treatment.

### Abstract

**Introduction:** Tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* is one of the top 10 causes of death among children worldwide.

**Objective:** To report the case of a nursing with meningotuberculosis with good recovery, to inquire about the treatment of latent infection in infants after contact with tuberculosis and to observe data that lead to the early diagnosis of meningotuberculosis, avoiding sequelae of the disease. **Case report:** We therefore report a case of a 9-month-old infant with a concomitant mother's treatment for pulmonary tuberculosis for 5 months, with supervised doses. Patient had been investigated for latent infection, excluding hypothesis; he had his vaccination up to date. Initially, treatment for bacterial meningitis was performed but due to worsening of general condition, change in cerebrospinal fluid, hypertensive hydrocephalus on skull tomography, associated with family history, we began treatment for tuberculous meningitis, with a good response. **Comments:** Tuberculous meningoencephalitis, despite being one of the main causes of infant mortality, is still a neglected disease. Diagnostic methods are not yet very effective and therefore a number of clinical, laboratory and anamnesis parameters should be taken into account for treatment to be started as soon as possible. The Ministry of Health recommends the use of rifampicin, pyrazinamide and isoniazid as a treatment for children younger than 10 years old in association with corticosteroids. Due to the disease severity and its suboptimal diagnostic capacity, the priority should still be prevention, either through vaccination or screening for latent infection.

## INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é uma das 10 principais causas de morte entre crianças em todo o mundo.<sup>1</sup> A TB infantil representa 10% dos casos da doença, com os casos novos, em 2016, correspondendo a 6,9% do total.<sup>2</sup> O *Mycobacterium bovis*, também conhecido como bacilo Calmette-Guerin (BCG), é a única vacina contra TB recomendada pela OMS, protegendo contra formas graves da doença.<sup>1</sup> Sua eficácia é variável, o que pode ser explicado pela exposição a micobactérias ambientais.<sup>1</sup>

A TB do sistema nervoso central assume três formas clínicas: meningite tuberculosa (MTB), tuberculoma e aracnoidite espinhal.<sup>3</sup> A MTB é considerada a principal causa de complicação extrapulmonar da doença.<sup>4</sup> É predominante no Ocidente e geralmente se inicia com sintomas de mal-estar, febre e cefaleia, evoluindo com alterações mentais e sinais neurológicos focais, seguidos por estupor, coma e morte.<sup>3</sup> É mais prevalente no sexo masculino e em faixas etárias menores que 5 anos.<sup>4</sup> A mortalidade em crianças não tratadas é de 21,9%, sendo reduzida para 0,9% quando o tratamento é adequado.<sup>2</sup>

A MTB é diagnosticada clinicamente, com confirmação por microscopia e cultura de líquido cefalorraquidiano (LCR) ou teste de reação em cadeia da polimerase (PCR).<sup>5</sup> O diagnóstico precoce e o tratamento imediato são os principais determinantes de um bom resultado.<sup>6</sup> As sequelas deixadas são de níveis variáveis, desde imperceptíveis danos ao desenvolvimento neuropsicomotor, até encefalopatia crônica não progressiva, hemiparesia ou óbito.<sup>4</sup>

## DESCRIÇÃO DO CASO

M.H.M.D, masculino, 9 meses, acompanhado de sua mãe, vem encaminhado ao nosso serviço com história de 15 dias de febre (entre 38 e 39°C), vômitos frequentes – mais de 10 episódios diários – associados a recusa alimentar, com queda do estado geral. Procurou Unidade de Pronto Atendimento em sua cidade no começo do quadro, sendo realizada hipótese diagnóstica de “virose e refluxo”, recebendo alta com uso de Bromoprida. Procurou diversas vezes o serviço, recebendo alta com sintomáticos. Como não houve melhora do quadro, procurou atendimento na Santa Casa de Tupã, onde realizaram punção lombar, com LCR claro, apresentando pleiocitose, com predomínio de neutrófilos, e diminuição da glicorraquia, realizando diagnóstico de meningite e iniciado Ceftriaxone 100mg/kg/dia. Devido a evolução com crises convulsivas, foi realizada fenitoína e encaminhamento ao Hospital Materno-Infantil de Marília.

A mãe estava em tratamento para TB pulmonar, o qual era realizado adequadamente, com doses supervisionadas, informação conferida após contato com unidade de saúde local. Seus filhos haviam sido investigados, sendo descartada infecção latente, não realizando uso de medicações, com carteira vacinal atualizada.

Na chegada em Marília, paciente apresentava-se sonolento, responsivo a estímulo tátil e a chamado, com fontanela tensa e rigidez de nuca, apresentando movimentação em bloco. Inicialmente, foi mantida antibioticoterapia e suspensa a fenitoína, para avaliar nível de consciência. Foram colhidos novamente exames laboratoriais, com hemograma demonstrando anemia (Hb: 8.7 e Ht: 29,1, com VCM: 50,79), leucocitose de 15.400, com 2% bastões e 80% segmentados, 10% linfócitos típicos, 1% linfócitos atípicos, com granulações tóxicas finas, sem outras alterações. Foi solicitada tomografia computadorizada de crânio, com dilatação global do sistema ventricular, hipoatenuação periventricular, com impressão diagnóstica de hidrocefalia global de componente hipertensivo. Optou-se, portanto, por manter tratamento para meningite com Ceftriaxone.

Durante os cinco primeiros dias de tratamento, paciente apresentou melhora do estado geral, mantendo, no entanto, febre, vômitos e sinais de irritação meníngea, apesar de melhora da movimentação em bloco. Discutido resultado de tomografia de crânio com equipe de radiologia, concluiu-se não haver contraindicação para punção líquórica, realizada para verificar resposta ao tratamento, o qual resultou em LCR novamente claro, com 853 células/mm<sup>3</sup>, das quais 80% linfócitos, 12% neutrófilos, 1% eosinófilo, 7% monócitos, com 1.792 hemácias, 21 mg/dl de glicorraquia (glicemia 84mg/dl) e 209mg/dl proteínas. Foram solicitados cultura e teste para bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), ambos com resultado negativo.

No dia seguinte à punção, paciente evoluiu com piora importante do estado geral, com pupilas pouco reagentes, hipoatividade, bradicardia e bradipneia. Foi realizada sequência rápida de entubação e encaminhado à UTI Pediátrica, onde foi solicitada nova tomografia de crânio, com dilatação do sistema ventricular supratentorial, com arredondamento dos cornos frontais e temporais, destacando-se área linear hipodensa periventricular, compatíveis com hidrocefalia comunicante, que determinava sinais de transudação líquórica e apagamento difuso das convexidades cerebrais. Foi, então, iniciado tratamento empírico para MTB, com Rifampicina 20mg/kg/dia, Isoniazida 10mg/kg/dia e Pirazinamida 30mg/kg/dia, devido à mudança no líquido, agora apresentando predomínio linfomonocitário associado a tomografia e história

familiar. Foram, também, associados Prednisolona 2mg/kg/dia, Fenobarbital e solução salina hipertônica a 3%. Foram colhidos cultura de escarro e lavado gástrico, com teste de BAAR, resultando todos negativos. A radiografia de tórax igualmente não apresentava alterações.

Realizou-se coleta de LCR para controle após 2 dias, com melhora dos parâmetros, apresentando: 512 células, diferencial com 39% de linfócitos, 40% de neutrófilos, 8% de monócitos e 1% de macrófagos, com 2.474 hemácias, 32mg/dl de glicose e 342 proteínas. Devido a melhora clínica, paciente conseguiu extubação e, após 5 dias de internação em UTI Pediátrica, apresentou melhora importante do estado geral, retornando para continuação de tratamento em enfermaria. Foi observado que paciente apresentava movimentos clônicos em membros inferiores, sendo solicitado eletroencefalograma, com evidência de ondas lentas de potencial elevado em ambos hemisférios. Em discussão com neurologia, orientou-se realizar exame controle após finalização de tratamento, para verificar normalização. Após 18 dias de internação em nosso serviço, paciente estava assintomático, não apresentava mais sinais meníngeos, não aparentava alterações em desenvolvimento neuropsicomotor, sendo realizada alta hospitalar com acompanhamento de tratamento em ambulatório de infectologia em unidade de saúde local, com encaminhamento para neurologia.

## DISCUSSÃO

Apesar dos avanços em relação ao tratamento da MTB, as taxas de mortalidade ainda variam de 20% a 32%, e as taxas de déficits neurológicos permanentes, de 5% a 40% entre os sobreviventes.<sup>5</sup> A BCG aparece como proteção entre 60-90% para formas pulmonares e neurológicas.<sup>4</sup> Nosso paciente apresentava carteira de vacinação em dia, comprovada com presença de cicatriz de BCG, e havia realizado investigação para infecção latente, resultando negativa, o que demonstra, portanto, deficiência na sensibilidade dos testes diagnósticos.

Somado a isso, o diagnóstico em crianças é dificultado por não serem capazes de expectorar, associado ao fato de serem abacilíferas.<sup>8</sup> No país, há o *Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil*, no qual se recomenda realizar prova tuberculínica para diagnóstico de infecção latente em crianças, considerando-se reatora quanto maior que 5mm, independentemente do tempo da vacinação. Caso negativo, orientava-se repetir em 8 semanas para confirmar ausência de latência. O tratamento para infecção latente é orientado apenas em caso de prova reatora.<sup>9,10</sup>

São, ademais, observadas as questões econômicas

relativas ao tratamento de tantos contactantes de pessoas em tratamento para TB pulmonar, bactéria já endêmica em nosso país, associadas ao risco de desenvolvimento de cepas resistentes, sendo compreensível a atitude do Ministério da Saúde de seguimento para detecção precoce de infecção latente. Além disso, o tratamento da mãe do nosso paciente era realizado de forma adequada, de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde em seu *Guia de Vigilância Epidemiológica*, com adesão confirmada por tratamento diretamente observado.<sup>11</sup>

O diagnóstico definitivo baseia-se em amostras de LCR para esfregaço e cultura, combinadas com PCR.<sup>3</sup> No entanto, devido à natureza paucibacilar da MTB, a microscopia do LCR para BAAR e a cultura têm baixa sensibilidade (menor que 20% e 50%, respectivamente).<sup>12</sup> Alguns estudos identificaram diagnóstico mais fidedigno com a cultura de um grande volume – mais que 5ml – de LCR, e o exame da lâmina por 30 minutos.<sup>7</sup> No entanto, deve-se levar em consideração que repetidas punções lombares e coleta de grande quantidade de LCR nem sempre são possíveis na população pediátrica.<sup>13</sup>

O número e o tipo de leucócitos no LCR podem ajudar a diferenciar a MTB de outras meningites, mas pouco se sabe sobre seu papel na patogênese da doença.<sup>7</sup> Os neutrófilos podem predominar, principalmente no início da doença, e uma alta proporção dessas células tem sido associada a maior probabilidade de um diagnóstico bacteriológico e melhora da sobrevida.<sup>7</sup> No caso do nosso paciente, o LCR colhido na origem demonstrava predomínio neutrofílico. Na evolução natural da doença, a MTB é marcada por LCR com padrão linfomonocitário, com hiperproteínorraquia e hipoglicorraquia.<sup>4</sup> O paciente estudado apresentou duas punções, em nosso serviço, que confirmavam essa relação.

Durante a investigação, foi interrogado se o fato de ter iniciado antibioticoterapia com Ceftriaxone não poderia ter alterado a avaliação líquórica, uma vez que nosso paciente realizou 3 punções lombares e nenhuma das culturas ou BAAR resultou positiva. No entanto, estudos mostraram não haver diferenças significativas nas análises microbiológicas e bioquímicas do LCR, ao comparar pacientes que receberam ou não antibioticoterapia empírica para meningite bacteriana.<sup>14</sup> Como a cultura líquórica pode muitas vezes ser negativa, a interpretação de achados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e radiológicos em uma grande série de pacientes com MTB pode ser benéfica para o diagnóstico precoce da doença.<sup>13</sup>

Por esse motivo, realizou-se padronização para diagnóstico de MTB por Solomons *et al.*<sup>12</sup> Os pontos foram alocados nas seguintes categorias: achados clínicos,

resultados do LCR, achados de neuroimagem, evidência de TB em outro sistema e critérios laboratoriais.<sup>12</sup> Os pacientes foram classificados como “MTB definitiva” se a cultura do LCR fosse positiva para *M. tuberculosis*.<sup>12</sup> Um escore total de pelo menos 12 era compatível com provável MTB, reduzido para 10 quando não havia neuroimagem, enquanto um escore total de 6-11 equivalia a um possível diagnóstico de MTB, reduzido para 6-9 quando não apresentava neuroimagem.<sup>12</sup> No caso de nosso paciente, a pontuação foi de 12 (duração dos sintomas por mais de 5 dias, contato próximo com TB pulmonar, déficit neurológico focal, LCR com aparência clara, com alta celularidade, predomínio linfocitário, relação com glicose plasmática menor que 50% e hidrocefalia na tomografia de crânio), podendo, portanto, ser classificado como provável MTB.

Após a realização do diagnóstico, o estadiamento da doença pode ser realizado através da classificação em três graus, sugerida pelo British Medical Research Council, segundo a qual grau 1 é definido como uma Escala de Coma de Glasgow de 15 sem sinais focais; grau 2 como Glasgow de 15 com déficit neurológico focal, ou um Glasgow de 11–14; e grau 3 como um Glasgow menor que 10.<sup>7</sup> Com tal classificação, nosso paciente inicialmente encontrava-se no grau 2 da doença, evoluindo no decorrer do relato para grau 3.

O tratamento para MTB não foi regularmente estudado, sendo extrapolado do tratamento para TB pulmonar, com uma fase inicial de 2 meses com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol, seguido por uma fase de manutenção de 10 meses de rifampicina e isoniazida.<sup>7</sup> Em caso de crianças menores de 10 anos, o Ministério da Saúde recomenda o mesmo esquema, apenas excluindo o etambutol.<sup>11</sup> O tratamento de nosso

paciente foi realizado segundo essa recomendação, com sucesso.

Os corticosteroides podem diminuir a inflamação no espaço subaracnóideo, reduzindo o edema e a pressão intracraniana, e conseqüentemente, os danos, devido à diminuição do fluxo sanguíneo.<sup>5</sup> Shan e Meshram concluíram que o uso da prednisolona 4 mg/kg/dia por 1 semana, seguida de 2mg/kg/dia por 3 semanas está associado a menos complicações graves, mas com maior incidência de perda auditiva e de risco de atrofia óptica e hidrocefalia. Já o uso da prednisolona na dose de 2mg/kg/dia foi associado a menor risco de encefalopatia crônica e espasticidade.<sup>16</sup> Também o Ministério da Saúde recomenda a corticoidoterapia, orientando uso de prednisolona (1-2mg/kg/dia) ou dexametasona (0,3-0,4mg/kg/dia) nos casos graves, de 4 a 8 semanas, com redução programada após.<sup>11</sup> No caso estudado, foi realizada a prednisolona com dose de 2mg/kg/dia, com resposta adequada e melhora importante, e uso continuado após a alta.

O tratamento da hidrocefalia na MTB depende da quantidade de LCR obstruído.<sup>6</sup> Consultando a literatura, tem-se que a hidrocefalia comunicante pode ser tratada com furosemida (1 mg/kg/dia) e acetazolamida (100 mg/kg/dia).<sup>15</sup> Em nosso paciente, utilizamos solução salina hipertônica, com benefício comprovado em casos de hipertensão intracraniana e com resposta positiva neste caso.

Em países com poucos recursos, ratifica-se a viabilidade do tratamento domiciliar de MTB após a estabilização hospitalar.<sup>6</sup> Como nosso paciente demonstrava ter apoio adequado da equipe de saúde local, o fato de estar assintomático no momento da alta torna-se critério válido para tratamento domiciliar.

## REFERÊNCIAS

- Pang Y, Zhao A, Cohen C, Kang W, Lu J, Wang G, et al. Current status of new tuberculosis vaccine in children. *Hum, Vaccin. Immunother.* 2016; 2:960-970.
- Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, Migliori GB, Sant'anna CC. Aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e prevenção da TB pediátrica sob a perspectiva da Estratégia End TB. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2018; 44: 134-144.
- Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiology Spectrum* [serial on the internet]. 2017; 5: (4). [cited 2018 November 23]. Available from: <http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.TNM17-0044-2017>.
- Rotta NT, Silva AR, Freire CF, Owlweiler L. MTB: relato de 29 casos em população pediátrica no Brasil. *Revista AMRIGS,* 2004; 48: 252-255.
- Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst.* 2016; 4: 1-64.
- Toorn R, Solomons R. Update on the Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis in Children. *Seminars in Pediatric Neurology.* 2014; 21: 12-18.
- Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin.* 2015; 13: 117-131.
- Albuquerque RSP, Caminha JM, Carvalho NAR, Dantas e Silva FM, Ferreira MEL, Santos JRB, et al. TB na infância: uma revisão integrativa. *REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde* [serial on the internet]. 2018; Supl 10:1144-1151. [cited 2018 November 23]. Available from: <https://www.acervosaude.com.br/doc/REAS78.pdf>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Recomendações para o Controle da TB no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em

- Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume 2. 1. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- 11 Solomons RS, Wessels M, Visser DH, Donald PR, Marais BJ, Schoeman JF, et al. Uniform research case definition criteria differentiate tuberculous and bacterial meningitis in children. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1574-578.
  - 12 Günes A, Uluca Ü, Aktar F, Konca C, Sen V, Ece A, et al. Clinical, radiological and laboratory findings in 185 children with tuberculous meningitis at a single centre and relationship with the stage of the disease [serial on the internet]. *Ital J Pediatr*. 2015; 41:75 [cited 2018 November 23]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0186-7>.
  - 13 Paciorek M, Pihowicz A, Bursa D, Humiecka JS, Kowalska JD, Antosiewicz M, et al. Prior treatment with non anti-TB antibiotics, and the duration of symptoms have no effect on diagnostics of tuberculous meningitis. *Advances in Medical Sciences*. 2017; 62: 374-377.
  - 14 Donald PR, Toorn RV. Use of corticosteroids in tuberculous meningitis. *The Lancet*. 2016; 387: 2585-2587.
  - 15 Shan I, Meshram L. High dose versus low dose steroids in children with tuberculous meningitis. *J Clin Neurosci*. 2014; 21:761-764.