



RELATO DE CASO

USO DE QUANTIFERON GAMA NO DIAGNÓSTICO DE MENINGITE TUBERCULOSA NA CRIANÇA: UM RELATO DE CASO

USE OF QUANTIFERON GAMA IN THE DIAGNOSIS OF MENINGEAL TUBERCULOSIS IN THE CHILD: A CASE REPORT

Lygia Maria Coimbra Manuel Petrini¹

Gabriele Belniowski Mendes²

Mariana de Oliveira Trintinalha³

RESUMO

Existem várias formas de infecção pelo bacilo *M. tuberculosis*, a meníngea é a mais grave delas. Por possuir efeitos colaterais graves e um longo tratamento o diagnóstico preciso é imprescindível para justificar o tratamento precoce da doença. Os métodos tradicionais de diagnóstico muitas vezes são insuficientes, sendo necessário o uso de exames mais modernos, que apesar de maior custo, apresentam menores índices de erros diagnósticos. Sendo assim, faz-se necessário o uso de exames com maior sensibilidade e especificidade, como o Quantiferon Gama. Relata-se o caso de um paciente masculino, 10 anos, admitido por cefaleia, sonolência, vômitos e rigidez de nuca. Exames tradicionais não ajudaram no diagnóstico, com necessidade de Quantiferon Gama (QTF-G) para diagnóstico definitivo de TB.

Descritores: Tuberculose meníngea. Tuberculose. Diagnóstico. SNC. Interferon gama.

ABSTRACT

There are several forms of infection by the *M. tuberculosis* bacillus, the meningeal is the most serious of them. Because it has serious side effects and a long treatment, the precise diagnosis is essential to justify the early treatment of the disease. Traditional diagnostic methods are often insufficient, requiring the use of more modern tests, which, despite higher costs, have lower rates of diagnostic errors. Therefore, it is necessary to use tests with greater sensitivity and specificity, such as the Quantiferon Gamma. We report the case of a male patient, 10 years old, admitted for headache, drowsiness, vomiting and neck stiffness. Traditional exams did not help in the diagnosis, requiring Quantiferon Range (QTF-G) for diagnosis of TB.

Keywords: Meningeal tuberculosis. Tuberculosis. Diagnosis. SNC. Interferon gamma.

¹Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente. E-mail: lygia.coimbra@hospitalvita.com.br.

²Acadêmica do nono período de Medicina na Universidade Positivo – Curitiba – Paraná. E-mail: gabrieleb_mendes@hotmail.com.

³Acadêmica do nono período de Medicina na Universidade Positivo – Curitiba – Paraná. E-mail: marianaatrintinalha@hotmail.com.



INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis* que mata no mundo 3 milhões de pessoas anualmente. A população pediátrica, pela imaturidade do sistema imunológico, é alvo da doença disseminada e grave, sendo o diagnóstico dificultado pela clínica atípica. A meningite tuberculosa é uma grave complicação e sua exclusão se dá através do líquido e tomografia axial computadorizada (TAC) de crânio, e pode-se fazer necessário a realização de testes modernos para diagnóstico final¹. Por ser uma doença com graves complicações, alto índice de mortalidade e um longo tratamento, o objetivo do relato é alertar sobre a necessidade do uso de métodos diagnósticos mais efetivos quando os métodos usualmente utilizados não forem suficientes para confirmação da patologia, apesar da sintomatologia sugestiva, como no caso descrito.

RELATO DE CASO

Masculino, 10 anos, início de prostração progressiva, cefaleia frontal e nuchalgia. Hemograma e Proteína C reativa não sugestivos de infecção recebeu alta com sintomáticos. Retorno com piora da cefaleia, TAC de crânio normal. Após dois dias, internado com cefaleia, sonolência, vômitos e inapetência. Na evolução líquido turvo, leucócitos 91, eritrócitos 39, neutrófilos 2, monócitos 98, glicose 34, proteínas 178 e bacteremia negativa. TAC de crânio normal, ressonância magnética normal e sorologias negativas. Ao exame físico rigidez de nuca. Iniciado Aciclovir para meningite viral. Radiografia e TAC de tórax sem sinais de tuberculose. TAC do tórax com derrame pleural e consolidação. Ao exame neurológico apresentou vômitos, queda do nível de consciência e midríase com reflexo fotomotor lentificado. Nova TAC de crânio com leve edema cerebral. Realizada derivação ventricular externa (DVE) cuja Pressão Intracraniana se mostrou elevada (40). LCR intraoperatória com leucócitos 853, hemácias 256, 69% monócitos, 37% polimorfonucleares, glicose 69, proteínas 54,5. Nova coleta: leucócitos 35, hemácias 50, monócitos 100%, glicose 81, proteínas 45, bacterioscopia negativa. Novo episódio de agitação com aumento da PIC, realizada sedação.

PCR para TB negativo. Nova TAC de crânio (figura 1 e 2) com redução das dimensões do sistema ventricular e áreas hipoatenuantes, representativas de infartos, sugerindo-se TB. PCR viral negativo. Evoluiu com hipertonia muscular. Eletroencefalograma (EEG) com atividade desorganizada difusamente. Manteve alterações nas tomografias. Realizado o exame Quantiferon Gama para TB com resultado positivo e possibilitando início do tratamento, através do esquema RIP, específico para tuberculose (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida). Com a evolução benéfica do paciente e melhora do quadro após início do tratamento, a hipótese diagnóstica indicada pela positividade do Quantiferon



Gama foi comprovada. Paciente mantém-se em seguimento clínico com boa evolução e com os resultados finais do tratamento satisfatórios.

DISCUSSÃO

A *Mycobacterium tuberculosis* invade o organismo pela via respiratória, mas pode atingir outros sítios. A disseminação ocorre quando o indivíduo diminui sua capacidade em manter o agente no local de implantação, podendo ocorrer na infecção primária ou tardiamente. A forma extrapulmonar mais comum é a pleural, mas pode ocorrer também em gânglios, sistema genitourinário, sistema nervoso central. O diagnóstico da TB extrapulmonar é dificultado pois a maioria das lesões tem acesso restrito. A bactéria se difunde através das meninges cerebrais ou por tuberculoma cerebral principalmente através da via hematogênica. A forma mais grave de TB extrapulmonar é a meningoencefálica, que ocorre principalmente na população pediátrica².

O quadro é principalmente insidioso, os sintomas da forma neurológica incluem manifestações sistêmicas e sintomas específicos do SNC, estes em fases avançadas². Os sintomas podem ser divididos em três estágios. Primeiramente, surgem os sintomas sistêmicos, como febre, mialgias, sonolência, apatia, sudorese noturna e anorexia. Ao segundo estágio, há lesão de nervos cranianos através do surgimento de paresias e plegias, irritação meníngea e aumento da PIC³. O último é caracterizado pelo surgimento de déficit neurológico focal, opistótono, rigidez de nuca, alterações do ritmo cardíaco/respiratório e alteração do nível de consciência, incluindo coma³.

O diagnóstico se faz através do exame clínico associado a exames complementares, como líquido, PCR, pesquisa de BAAR no líquido, teste de prova tuberculínica e como alternativa os testes imunológicos - Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)³.

O líquido num primeiro momento poderá apresentar alterações inespecíficas, no entanto, a evolução mostra-se característica de meningite tuberculosa: líquido claro, límpido, com leucócitos entre 300 a 500 células por ml, predomínio de células mononucleares, proteínas elevadas e glicose diminuída. A PCR, para diagnóstico rápido, realiza amplificação do material genético a partir de pequenas quantias de DNA, no entanto, a PCR no líquido, não pode ser utilizada como exame de triagem, já que sua sensibilidade é baixa. A busca de bacilo ácido álcool resistente é obtida através da baciloscopia pelo líquido, método de baixo custo e rápido, porém com baixa sensibilidade, uma vez que o resultado depende da quantidade de bacilos encontrados em campo claro. A prova tuberculínica (PT) ocorre com reação de hipersensibilidade da tuberculina intradérmica em até 72 horas e sofre interferência da vacina BCG. Já a tomografia axial computadorizada de crânio e a ressonância magnética são exames para diagnóstico de complicações da doença³.



Os testes IGRAs são baseados nas respostas do hospedeiro as proteínas indutoras de secreção do interferon gama e apresentam-se em dois tipos: ELISPOT e o Quantiferon Gama⁶. O ELISPOT mede a quantidade secretada de células mononucleares por células T específicas para *M. tuberculosis* no sangue periférico⁴. Já o Quantiferon Gama no ensaio em tubo (QTF-G), baseado na ampla resposta imune do tipo Th1 produzida pelo indivíduo, é o mais recente e apesar de mais caro apresenta maior sensibilidade (70%) e maior especificidade (100%) que o teste tuberculínico, já que a BCG não interfere neste. Através de comparação genômica descobriu-se regiões específicas presentes no bacilo provocador da TB, mas que encontram-se ausentes na BCG devido às transformações sofridas na produção da vacina².

O paciente apresentou quadro clínico sugestivo, no entanto o LCR 10 dias depois do início do quadro apresentou líquido turvo, leucócitos 91, eritrócitos 39, neutrófilos 2, monócitos 98, glicose 34, proteínas 178 e bacteremia negativa. Sendo diagnosticado meningite viral, que evoluiu com piora do quadro mesmo instalado tratamento. Assim como a maioria dos casos de TB extrapulmonar o diagnóstico é difícil pela baciloscopia no LCR, influenciada pela BCG. O paciente evoluiu com déficit neurológico e alterações na TAC de crânio sugestivas de TB. Portanto, devido a negatividade dos testes usuais houve necessidade de um teste mais específico e realizado então o teste de Quantiferon Gama, que possibilitou confirmação diagnóstica de TB meníngea através da detecção de Interferon Gama produzido em resposta à presença da *Mycobacterium tuberculosis*. Diante da resposta do exame o paciente foi submetido a terapia medicamentosa usual para tuberculose, através do esquema RIP (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida) e possibilitando assim um tratamento precoce e adequado⁵. A boa resposta ao tratamento e satisfatória evolução clínica do paciente evidenciou que o emprego de um método mais moderno e específico de diagnóstico, como o Quantiferon Gama, foi benéfica e necessária para uma intervenção médica rápida e efetiva.

Em Conclusão, a TB extrapulmonar pode atingir qualquer órgão do organismo, a forma meníngea é a de pior prognóstico. Os sintomas estão divididos em três fases. A primeira com sintomas sistêmicos, a segunda através do aparecimento de lesões de nervos cranianos e a terceira, na qual surgem os déficits focais. Para o diagnóstico de meningite tuberculosa pode haver necessidade de teste imunológico, além do líquido e exames de imagem. O relato do paciente comprova a importância dos testes imunológicos no diagnóstico.

REFERÊNCIAS

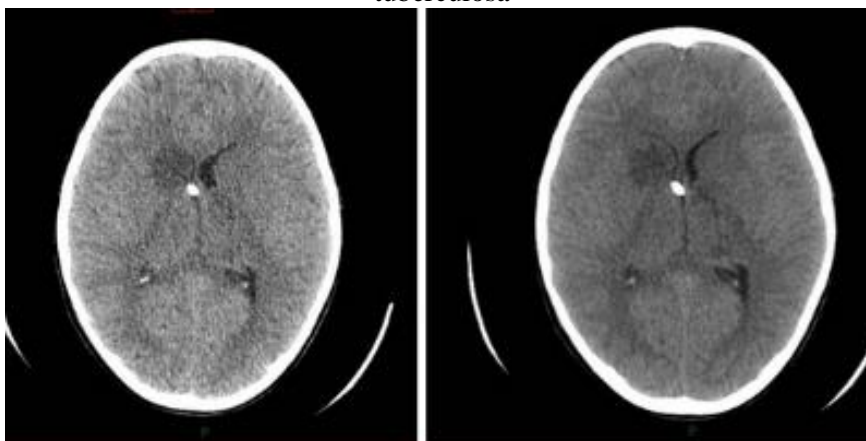
1. Pinho L, Oliveira S, Serino J, Febra T, Ramos S, Silva C, Dinis MJ. Tuberculose miliar no século XXI: a propósito de um caso clínico. *Nascer e Crescer*, 2014. 23(3), 151-154.



2. Ferri, AO, et al. "Diagnóstico da tuberculose: uma revisão." *Revista Liberato* 15.24 (2014).
3. Hatemi G et al. "Quantiferon-TB Gold in tube assay for the screening of tuberculosis before and during treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists." *Arthritis research & therapy* 14.3 (2012): R147.
4. Vallada MG, et al. "Acurácia do QuantiFERON-TB Gold in Tube no diagnóstico de tuberculose em uma população pediátrica jovem previamente vacinada com Bacille Calmette-Guérin." *Revista Paulista de Pediatria* 32.1 (2014): 4-10.
5. Diel R et al. "Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot. TB test in contact investigations for tuberculosis." *Chest* 135.4 (2009): 1010-1018.

FIGURA

Figura 1 – Tomografia de crânio axial sem contraste evidenciando áreas hipoatenuantes em região de cabeça de corpo caudado à direita e tálamo à esquerda, sugestivo de infarto sequelar de meningite tuberculosa



Fonte: Elaborado pelas autoras.