

# Meningite tuberculosa: relato de 29 casos em população pediátrica no Brasil

## *Tuberculous Meningitis: report of 29 cases in Brazilian pediatric population*

### SINOPSE

A prevalência de meningite tuberculosa (MTB) nos países em desenvolvimento mantém-se alta, e a doença continua a ter uma elevada taxa de morbimortalidade entre crianças. Neste trabalho, relatamos nossa experiência com casos de MTB, mostrando os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos, assim como o tratamento e a seqüência após alta hospitalar. Foram revisados os registros de 29 pacientes com MTB ocorridos no período de 1º de janeiro de 1984 a dezembro de 2001. Houve predomínio do sexo masculino e da cor branca. A média de idade do início dos sintomas foi de 43 meses, variando de 2 meses a 12 anos. O esquema terapêutico mais freqüente foi rifampicina, isoniazida e pirazinamida. Seis pacientes evoluíram para óbito. Todos os pacientes realizaram exames culturais de líquido cefalorraquidiano para *M tuberculosis*, sendo positivos em 5 (17%). TB pulmonar foi detectada em 8 casos. O tempo médio de internação foi de 41 dias. Quinze de 21 pacientes pesquisados fizeram vacina BCG. Dezenove pacientes (66%) tinham história de contato íntimo com familiar com TB. Lesão cerebral motora foi a seqüela mais freqüente. Glicorraquia menor de 40 mg/dl foi relacionado como fator de risco para lesão cerebral motora, assim como idade menor de 4 anos de idade. Nossos achados mostram que a ocorrência de sinais meníngeos pode funcionar como um fator de proteção para a ocorrência de lesão cerebral motora assim como de proteinorraquia maior que 300 mg/dl.

UNITERMOS: Criança, Meningite Tuberculosa, Líquido Cefalorraqueano, Prognóstico, Sistema Nervoso Central.

### ABSTRACT

*The prevalence of tuberculous meningitis (TBM) in the developing countries remains high, and this disease still has a elevated rate of morbimortality among children. In this study, we report our cases of TBM, describing clinical, laboratorial and radiological findings, as well the treatment and outpatient follow up. Medical charts from 29 patients interned with TBM from January 1984 to December 2001 were reviewed. There were predominance of male sex and white race. The mean age at the start of clinical manifestations was 43 months old, ranging from 2 months old to 12 years old. The more frequent tuberculostatic association was rifampin, isoniazid and pyrazinamide. Six patients died. Cerebrospinal fluid was collected from all patients, and the cultures for M tuberculosis were positive in five cases (17%). Pulmonary disease was detected in 8 cases. The mean time of hospitalization was 41 days. Fifteen from 21 patients has done BCG vaccine. Nineteen patients (66%) had contact with contaminated household. Motor cerebral lesion was the more frequent sequelae. Glucorrachia less than 40 mg/dl was related as a risk factor to motor cerebral lesion, as well as age less than 4 years old. Our findings also point to the occurrence of meningeal signs and protein from cerebrospinal fluid above 300 mg/dl as protective factors for arising of motor cerebral lesion.*

KEY WORDS: Children, Tuberculous Meningitis, Cerebrospinal Fluid, Prognosis Study, Central Nervous System.

**NEWRA TELLECHEA ROTTA** – Chefe da Unidade de Neurologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.

**ALEXANDRE RODRIGUES DA SILVA** – Médico residente.

**CRISTIANO FIRPO FREIRE** – Médico residente.

**LYGIA OHLWEILER** – Neurologista pediátrica do HCPA.

Unidade de Neurologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

✉ Endereço para correspondência:

**Alexandre Rodrigues da Silva**

Rua Sofia Veloso, 46/402

90050-140 – Porto Alegre, RS – Brasil

Fone: (51) 9684-8430

☐ alex164@ig.com.br

mero de casos dessa doença anualmente, inclusive nas suas formas mais graves. Complicações neurológicas são freqüentes, sendo a meningoencefalite tuberculosa (MTB) a apresentação mais temerosa de TB na infância, pois é a causa mais comum de morte por esse motivo nessa faixa etária (1,2). O diagnóstico precoce e o tratamento específico são essenciais para a prevenção das seqüelas e do óbito, mas mesmo assim, apesar do tratamento adequado, a taxa de mortalidade é alta, variando entre 15 e 32% (1-5).

Neste trabalho, relatamos nossa experiência com casos de MTB, mostrando os achados clínicos, laboratoriais e radiológicos com potencial utilidade diagnóstica, assim como o tratamento e a seqüência após alta hospitalar.

### **C**ASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado um estudo de coorte histórica de 1º de janeiro de 1984 a dezembro de 2001. Foram revisados os registros médicos de pacientes de 0 a 12 anos com diagnóstico de MTB internados no HCPA. Os critérios diagnósticos mínimos incluíram meningite linfocítica com um ou mais dos se-

### **I**NTRODUÇÃO

A prevalência de tuberculose (TB) nos países em desenvolvimento tais como o Brasil mantém-se alta, e a

doença continua a ter uma elevada taxa de morbimortalidade entre crianças (1-5). A concomitância entre TB e imunodeficiências, tal como SIDA, propicia a identificação de um grande nú-

guintes: 1 – cultura positiva do líquido cefalorraqueano (LCR) ou outros fluidos corporais para *M. tuberculosis*, 2 – BAAR positivo no LCR, escarro ou lavado gástrico, 3 – contato familiar íntimo com TB ativa e 4 – resposta a terapia antituberculosa (3). Os pacientes foram divididos nos estágios I-III de acordo com a apresentação clínica inicial (3, 6). Os fatores em estudo foram sexo, cor, idade de início dos sintomas, achados laboratoriais, radiológicos e eletrencefalográficos, além de intercorrências durante a internação ou óbito.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA. Os pais assinaram um termo de consentimento para a realização do trabalho. A análise estatística foi realizada usando-se o *software* Epi-Info versão 6.04 com um nível de significância de  $P < 0,05$ . O teste t de Student foi usado para as variáveis contínuas e o teste do Chi-quadrado para as variáveis dicotômicas. Dados não-paramétricos foram submetidos ao teste de Kruskal Wallis.

## RESULTADOS

Foram revisados os registros de 29 pacientes com MTB ocorridos no período de 1º de janeiro de 1984 a dezembro de 2001. Vinte e um pacientes (72,4%) eram do sexo masculino e 27 (93%) eram de cor branca. A média de idade do início dos sintomas foi de 43 meses, variando de 2 meses a 12 anos. A idade mais freqüente foi de 8 meses. A Tabela 1 lista os sinais e sintomas iniciais. A Tabela 2 mostra os achados líquóricos. Vinte e quatro pacientes (83%) tiveram algum tipo de intercorrência durante a internação (Tabela 3). A Tabela 4 mostra a distribuição dos pacientes nos estágios de Lincoln, sejam eles: estágio I: sintomas sistêmicos, tais como febre e prostração; estágio 2: sinais focais, como paralisia de nervos cranianos ou sinais de liberação piramidal e 3: coma. Dezenove pacientes tiveram seguimento ambulatorial regular. Os principais achados do seguimento ambulatorial estão listados

**Tabela 1** – Sinais e sintomas de internação

|                      | N  | %  |
|----------------------|----|----|
| Febre                | 23 | 76 |
| Vômitos              | 19 | 63 |
| Sonolência           | 13 | 43 |
| Convulsões           | 10 | 32 |
| Cefaléia             | 9  | 30 |
| Alterações de nervos |    |    |
| cranianos            | 8  | 26 |
| Meningismo           | 8  | 26 |
| Perda de apetite     | 6  | 20 |
| Coma                 | 5  | 16 |
| Hipertonia           | 4  | 13 |
| Dor abdominal        | 4  | 13 |
| Hemiparesia          | 3  | 10 |
| Perda de peso        | 3  | 10 |
| Piramidalismo        | 2  | 6  |

**Tabela 2** – Achados no LCR

|                 | N  | Média | Erro padrão | Mediana (variação) | Moda |
|-----------------|----|-------|-------------|--------------------|------|
| Células         | 29 | 201   | 42          | 120 (1 –1141)      | 20   |
| Proteinorraquia | 28 | 184   | 24,1        | 139 (21-499)       | 80   |
| Glicorraquia    | 29 | 27,8  | 3,8         | 23 (6-99)          | 20   |
| ADA             | 7  | 19,5  | 4,7         | 18 (3,4 – 40,2)    | 3,4  |

ADA = adenina deaminase.

**Tabela 3** – Intercorrências durante a internação

| Características             | N  | %   |
|-----------------------------|----|-----|
| Total                       | 29 | 100 |
| Coma                        | 10 | 32  |
| Paresia de nervos cranianos | 10 | 32  |
| Hipertensão intracraniana   | 7  | 24  |
| Convulsões                  | 7  | 24  |
| Hemiparesia à esquerda      | 5  | 17  |
| Piramidalismo               | 5  | 17  |
| Nenhuma                     | 4  | 13  |
| Sangramento digestivo       | 4  | 13  |
| Insuficiência hepática      | 4  | 13  |
| Sepse                       | 3  | 10  |
| Anisocoria                  | 3  | 10  |
| ITU                         | 2  | 7   |
| Nistagmo                    | 2  | 7   |
| Midríase                    | 2  | 7   |
| Extrapiramidalismo          | 2  | 7   |
| Vômitos                     | 2  | 7   |
| Sonolência                  | 2  | 7   |
| SIAD                        | 2  | 7   |

SIAD: síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

ITU: infecção do trato urinário.

**Tabela 4** – Distribuição dos pacientes nos estágios de Lincoln

| Estágio | N  | %   |
|---------|----|-----|
| 1       | 2  | 7   |
| 2       | 21 | 75  |
| 3       | 5  | 18  |
| Total   | 28 | 100 |

na Tabela 5. A Tabela 6 mostra as principais alterações na tomografia computadorizada (TC) de crânio realizada em 22 pacientes. Dezesesseis pacientes usaram esquema rifampicina (R) isoniazida (H) e pirazinamida (Z), 8 usaram R e etambutol (E), um usou RHZE e um RHZE e estreptomicina (S). Dois pacientes tiveram resistência a isoniazida, sendo que em um desses ocorreu também resistência à estreptomicina. Seis pacientes evoluíram para óbito. Dezesete pacientes realizaram EEG, estando alterado em 16. Em 7 (43%) casos apareceu foco epileptógeno e em 12 casos (75%) houve alteração de

**Tabela 5** – Seguimento ambulatorial

|                              | N  | %   |
|------------------------------|----|-----|
| Total                        | 19 | 100 |
| Paralisia cerebral           | 10 | 52  |
| Convulsões                   | 4  | 21  |
| Assintomático                | 4  | 21  |
| Recaída                      | 2  | 10  |
| Síndrome de West             | 2  | 10  |
| Febre persistente            | 2  | 10  |
| Hemiparesia                  | 1  | 5   |
| Paresia do 3º nervo craniano | 1  | 5   |
| Déficit de atenção           | 1  | 5   |
| Hidrocefalia                 | 1  | 5   |

**Tabela 6** – Achados na TC de crânio

|                       | N  | %   |
|-----------------------|----|-----|
| Total                 | 22 | 100 |
| Hidrocefalia          | 18 | 82  |
| Lesões hipodensas     | 10 | 45  |
| Lesões granulomatosas | 4  | 18  |
| Leptomeningite        | 4  | 18  |
| Edema cerebral        | 3  | 13  |
| Atrofia cerebral      | 1  | 4   |
| Normal                | 1  | 4   |

ritmo de base. Treze pacientes realizaram Mantoux, sendo positivo ( $> 10$  mm) em 2 (15%). Lavado gástrico foi realizado em 11 pacientes (37%), con-

forme a técnica descrita por Idriss *et al.* (1), com coleta de no mínimo de três amostras em cada lavado. Em nenhum caso foi isolado o patógeno. Todos os pacientes realizaram culturais de LCR, sendo positivos em 5 (17%). TB pulmonar foi detectada em 8 casos (25%). O tempo médio de internação foi de 41 dias, variando 5 a 166 dias. Quinze de 21 pacientes pesquisados fizeram vacina BCG. Dezenove pacientes (66%) tinham história de contato íntimo com familiar com TB. Quanto aos estágios de Lincoln, 75% dos pacientes que internaram no estágio 3 e 57% dos que internaram no estágio 2 tiveram lesão cerebral motora como seqüela no seguimento ambulatorial, enquanto nenhum dos pacientes no estágio 1 tiveram lesão cerebral motora. Entre os pacientes no estágio 2 e 3 ocorreu óbito em 25% dos casos e nenhum no estágio 1 morreu. O tempo de internação nos pacientes que evoluíram para óbito foi significativamente mais curto ( $p = 0,02$ ). As tabelas 7, 8 e 9 mostram a ocorrência de óbito, lesão cerebral motora e as suas relações quanto a achados clínicos e laboratoriais.

## DISCUSSÃO

A infecção do sistema nervoso central pelo *M. tuberculosis* tem sido apontada como uma das maiores complicações extrapulmonares da tuberculose (4). Vários estudos mostram um predomínio masculino da doença e com idade tão precoce quanto os primeiros meses de vida, sendo que a faixa etária predominante é menor de 5 anos (1, 2, 5, 7). Nossos resultados estão de acordo com a literatura. Sinais e sintomas no momento da internação, tais como febre, vômitos, convulsões, letargia e meningismo, tiveram frequências elevadas em vários trabalhos (1, 2, 5, 7), o que concorda com os nossos resultados. O padrão líquido de linfomonocitose, aumento de proteínas e hipoglicorraquia predominou em praticamente todos os casos, o que foi superior ao estudo de Yaramis (8). Sete

**Tabela 7** – Relação entre óbito e aspectos clínicos e laboratoriais na internação

|                             | Odds ratio | Intervalo de confiança | P    |
|-----------------------------|------------|------------------------|------|
| Sexo masculino              | 0,75       | 0,08 – 8,06            | 0,56 |
| Idade < 4 anos              | 2          | 0,23 – 20,53           | 0,65 |
| Meningismo                  | 0,85       | 0 – 12,87              | 1    |
| Convulsões                  | 0,44       | 0,02 – 5,89            | 0,63 |
| Coma                        | 1,13       | 0 – 18,45              | 1    |
| Proteinorraquia > 300       | 0          | 0 – 3,61               | 0,28 |
| Glicorraquia < 40           | 0,59       | 0,06 – 6,52            | 0,62 |
| Leucócitos no líquido > 300 | 0          | 0 – 3,61               | 0,28 |
| Paresia de nervos cranianos | 0          | 0-13,79                | 0,42 |
| Hipertensão intracraniana   | 4,5        | 0,46-49,8              | 0,14 |

\*  $p < 0,05$ .

**Tabela 8** – Relação entre lesão cerebral motora e aspectos clínico-laboratoriais na internação

|                             | Odds ratio | Intervalo de confiança | P      |
|-----------------------------|------------|------------------------|--------|
| Sexo masculino              | 0,77       | 0,42 – 1,43            | 0,36   |
| Idade < 4 anos              | 3,21       | 1,18 – 8,72            | 0,01 * |
| Meningismo                  | 0          | -                      | 0,03 * |
| Convulsões                  | 1,71       | 0,76 – 3,88            | 0,34   |
| Coma                        | 1,61       | 0,73 – 3,52            | 0,58   |
| Proteinorraquia > 300       | 0          | -                      | 0,03 * |
| Glicorraquia < 40           | 1,43       | 0,45 – 4,58            | 0,44   |
| Leucócitos no líquido > 300 | 0,70       | 0,22 – 2,25            | 0,44   |
| Paresia de nervos cranianos | 0,54       | 0,16-1,82              | 0,34   |
| Hipertensão intracraniana   | 1,33       | 0,52-3,41              | 1      |

\*  $p < 0,05$ .

**Tabela 9** – Relação entre lesão cerebral motora e ou óbito *versus* aspectos clínico-laboratoriais

|  | Odds ratio | Intervalo de confiança | P       |
|--|------------|------------------------|---------|
| Sexo masculino   | 0,33       | 0,03 – 2,68            | 0,40    |
| Idade < 4 anos   | 4,40       | 0,69 – 31,40           | 0,13    |
| <i>No momento da internação</i>                              |            |                        |         |
| Meningismo   | 0,10       | 0 – 1,27               | 0,06    |
| Convulsões   | 2,00       | 0,29 – 14,91           | 0,34    |
| Coma   | 4,00       | 0,31 – 12,69           | 0,34    |
| Proteinorraquia > 300  | 0,29       | 0,03 – 2,56            | 0,35    |
| Glicorraquia < 40  | 1,00       | 0,13 – 7,65            | 0,66    |
| Leucócitos no líquido > 300                                  | 0,00       | 0 – 0,50               | 0,004 * |
| <i>Durante a internação</i>                                  |            |                        |         |
| Paresia de nervos cranianos                                  | 0,64       | 0,10 – 3,99            | 0,69    |
| Hipertensão intracraniana                                    | 2,27       | 0,27 – 22,37           | 0,33    |
| <i>Seguimento ambulatorial</i>                               |            |                        |         |
| Alterações neurológicas que não causam lesão cerebral motora | 1,2        | 0,13 – 11,18           | 1       |

\*  $p < 0,05$ .

pacientes fizeram dosagem de adeni-na deaminase (ADA), estando 6 deles com valores acima de 8 mg/dl, tido como de sensibilidade e especificidade máximas (9).

Todos os trabalhos que revisamos não relatavam as intercorrências duran-

te a internação, fatores esses que consideramos importantes na avaliação do prognóstico após a alta. Assim como os demais estudos, o nosso demonstrou o predomínio de pacientes internando nos estágios 2 e 3 de Lincoln, aspecto este relacionado com maior morbi-

mortalidade e de achados clínicos mais evidentes. São poucos os estudos com seguimento ambulatorial de pacientes com TBM. Em nossos casos, assim como no trabalho de Woensel (10), o retardo mental foi a seqüela mais freqüente. Ocorrência de hemiparesia tem sido relatada, bem como de nenhuma seqüela, dependendo do momento do início do tratamento (10-12).

Os exames de neuroimagem de SNC na TBM mostram hidrocefalia como achado mais freqüente, variando de 70-100% dos casos (3, 8, 13). Lesão do parênquima, impregnação meníngea e tuberculoma são achados com freqüência variável (1, 2, 5, 7). O tratamento no nosso meio difere do estudo de Waecker-Jr (3) e Yaramis (8), onde houve uma freqüência maior de uso de esquema RHS e REH do que RHZ demonstrado em nosso trabalho. Não são descritos efeitos adversos das medicações nesses trabalhos, sendo que ocorreu dano hepático em 4 dos nossos casos. Óbito por TBM no estudo de Nunes (11), Yaramis (3) e Waecker-Jr (8), variou de 0 – 63%, dependendo da série, ocorrendo um número maior em pacientes nos estágios 2 e 3 de Lincoln.

Alteração na prova de Mantoux (> 10 mm) varia de 50 – 64% (1-5, 8). Em nosso estudo, ocorreu em apenas 2 casos (15%). Uma das possíveis razões talvez fosse pelo reduzido número de casos (13) em que se realizou o exame. *M. tuberculosis* foi isolado no lavado gástrico em 19% dos casos no estudo de Yaramis, e em nenhum caso do nosso estudo foi isolado o patógeno. Razões técnicas poderiam justificar esse insucesso. Os resultados de culturas no líquor são extremamente variáveis. Isolamos *M. tuberculosis* em 17% dos casos. Resistência a tuberculostáticos é demonstrada principalmente à isoniazida e, em segundo plano, a estreptomicina e rifampicina (8), tendo ocorrido em 1 caso para estreptomicina e 2 casos para isoniazida.

A ocorrência concomitante de TB pulmonar foi semelhante à de outros

estudos (1-5, 7). A duração da internação foi superponível à literatura, tendo as maiores internações ocorrido nos casos em que havia tuberculoma (8). Vários estudos sugerem que a vacina BCG funcione como fator de proteção para MTB (8, 14, 15). Em nosso meio, a obrigatoriedade da vacinação provavelmente foi a razão principal do alto índice de pacientes vacinados no nosso estudo, 75%, o que remete a reflexão a respeito de seu papel protetor em nosso meio, diferente do trabalho de Yaramis, que encontrou 12% de pacientes com MTB que foram vacinados com BCG. A prevalência de contato íntimo com tuberculoso (66%) foi praticamente igual a outros estudos (3, 8).

Poucos estudos mostram acompanhamento ambulatorial de pacientes (10). Aborda-se principalmente seqüelas na época da alta hospitalar. Fatores prognósticos têm sido relacionados principalmente à mortalidade. Entendemos que a ocorrência de lesão cerebral motora é também um fator de mau prognóstico. Mesmo com o limitante de uma pequena amostra, foi possível demonstrar que glicorraquia menor de 40 mg/dl foi relacionado como fator de pior prognóstico, juntamente com idade menor de 4 anos de idade, o que foi demonstrado em outro estudo (11). Chamamos atenção para o fato de que a ocorrência de sinais meníngeos e proteinorraquia maior que 300 mg/dl possam funcionar como fator de proteção para a ocorrência de lesão cerebral. Contudo, estudos com um maior poder estatístico seriam necessários para comprovar esse achado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IDRIS ZH, SINNO AA, KRONFOL NM. Tuberculous meningitis in childhood: 43 cases. *Am J Dis Child*. 1976; 130:364-7.
2. DANIEL TM. New approaches to the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155:599-602.
3. WAECKER JRNJ, CONNOR JD. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:539-43.
4. KENNEDY DH, FALLON RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA*. 1979; 241:264-8.
5. DOERR CA, STARKE JR, ONG LT. Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1995; 127:27-33.
6. LINCOLN EM, SORDILLO SVR, DAVIES PA. Tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1960; 57: 807-23.
7. WATSON JD, SHNIER RC, SEALE JP. Central nervous system tuberculosis in Australia: a report of 22 cases. *Med J Aust* 1993;158:408-13.
8. YARAMIS A, GURKAN F, ELEVLI M, SÖKER M, HASPOLAT K, KIRBAS G, TAS MA. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* 1998; 102 e49.
9. RIBERA E, VAZQUEZ JMM, OCANÁ I, SEGURARM, PASCUAL C. Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 1987; 155:603-607.
10. van WOENSEL JBM, HOOGEVEEN CG, BEGEER JH, VISSER G, KIMPEN JLL. Intracranial tuberculosis in the Netherlands: four paediatric cases. *Eur J Pediatr* 1995; 154:546-50.
11. NUNES C, CUNHA S, GOMES I, LUCENA R, MORAES D, MELLO A. Fatores prognósticos de letalidade na meningoencefalite tuberculosa. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56:773-7.
12. HUMPHRIES MJ, TEOH R, LAU J, GABRIEL M. Factors of prognostic significance in chinese children with tuberculous meningitis. *Tubercle*. 1990; 71:161-8.
13. SCHOEMAN JF, VAN ZYL LE, LAUBSCHER JÁ, DONALD PR. Serial CT scanning in childhood tuberculous meningitis: prognostic features in 198 cases. *J Child Neurol*. 1995; 10:320-9.
14. GULER N, ONES U, SOMER A, SALMAN N, YALCIN I. The effect of prior BCG vaccination on the clinical and radiographic presentation of tuberculosis meningitis in children in Istanbul, Turkey. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:885-90.
15. ZHANG L, TU D, HE G, MA Z, NAGELKERKE N, BORGDORFF MW *et al*. Risk of tuberculosis infection and tuberculous meningitis after discontinuation of bacillus Calmette-Guerin in Beijing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1314-7.