

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Tuberculose miliar

Revisão de casos internados numa Unidade de Tuberculose

Miliary tuberculosis

A clinical review in a Tuberculosis Unit

GONÇALO SALVADO¹, CRISTINA SANTOS², MOTA ANDRÉ³, CARLOS GOMES³, NELSON DIOGO³, MANUELA MARQUES³, JAIME PINA⁴.

Serviço de Infecção Respiratória – Unidade de Tuberculose (Director: Dr. Jaime Pina);
Departamento de Pneumologia (Directora: Prof.^a Maria João Marques Gomes);
Hospital de Pulido Valente, Lisboa.

RESUMO

Actualmente, *Tuberculose Miliar (TM)* designa todas as situações de doença progressiva resultantes da disseminação hematogénea maciça do *Mycobacterium tuberculosis*.

O autor apresenta um estudo retrospectivo que analisa as características clínico-epidemiológicas de

ABSTRACT

Now a days, *Miliary Tuberculosis (TM)* refers to all forms of progressive disease resulting from massive dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*.

This is a retrospective analysis of all TM cases in a Tuberculosis Unit of a Central Hospital between April 1999 and November 2001.

1. Interno do Internato Complementar de Pneumologia
2. Assistente Hospitalar de Pneumologia
3. Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia
4. Chefe de Serviço de Pneumologia

Recebido para publicação: 02.06.21

Aceite para publicação: 02.07.29

23 doentes internados com TM numa Unidade de Tuberculose dum hospital central, no período compreendido entre Abril de 1999 e Novembro de 2001. Cerca de 78% da população em estudo estava infectada com o Vírus da Imunodeficiência Humana, situando-se a média etária nos 37,7±13,1 anos.

Os dados apresentados alertam para a dificuldade diagnóstica da TM, nomeadamente em doentes de risco, e para a necessidade de desencadeamento de mecanismos de diagnóstico eficazes.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (4): 315-327

Palavras-chave: Tuberculose Miliar, epidemiologia, VIH, toxicodependência

The mean age was 37,7±13,1 years and 78% were Human Immunodeficiency Virus co-infected patients.

The results show the difficulty in the diagnosis of TM and alert for correct diagnostic methods.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (4): 315-327

Key-words: Miliary Tuberculosis, epidemiology, HIV, drug addicts

INTRODUÇÃO

O termo “*miliar*” foi usado pela primeira vez por John Jacob Manget em 1700, para descrever lesões pulmonares com aspecto semelhante ao de grãos de milho, embora habitualmente de tamanho inferior, observadas em autópsias de doentes falecidos com Tuberculose Pulmonar¹.

Actualmente, a expressão *Tuberculose Miliar* (TM), originalmente usada pelos anatomopatologistas e mais tarde também na descrição de telerradiografias de tórax, designa todas as situações de doença progressiva com disseminação hematogénea do *Mycobacterium tuberculosis* (*Mt*) para os pulmões e outros órgãos, mesmo que os achados anatomopatológicos ou radiológicos estejam ausentes².

A disseminação hematogénea maciça do *Mt* pode ocorrer quer na altura da infecção primária quer num momento posterior por reactivação de um foco latente. Em áreas de elevada prevalência a maioria dos casos surge em crianças nos primeiros 6 meses após a infecção primária, enquanto que em áreas onde a prevalência é baixa a disseminação ocorre em adultos, normalmente imunocomprometidos, por reactivação da doença^{3, 4, 5}.

Estão ainda descritos casos raros, mas cada vez mais frequentes, de disseminação iatrogénica após

alguns procedimentos, tais como: litotricia extracorporal^{6,7}, cateterização uretral⁸, colocação de próteses valvulares biológicas⁹ ou transplante de órgãos sólidos^{10,11}.

A vacinação generalizada de crianças com BCG e a introdução de novos antibacilares influenciou a epidemiologia e a apresentação clínica da TM, diminuindo até à década de 80 do século xx a mortalidade global e o número de novos casos, mesmo em países com alta incidência¹². Nessa altura, o incremento do movimento migratório das populações e o aumento da proporção de adultos com condições associadas de diminuição da imunidade celular, provocada de forma natural ou iatrogénica, passaram a ter papel preponderante na progressão da doença, em particular o aparecimento da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Esta infecção veio alterar o quadro clínico da doença, provocando o seu ressurgimento, essencialmente em adultos jovens, muitas vezes com formas de apresentação sem as características clínico-radiológicas típicas^{12,13}.

Além dos já referidos, outros factores parecem também implicados na progressão desta patologia, nomeadamente a emergência de resistências aos antibacilares, com aumento do número de casos de multirresistência, ou a falta de programas de Saúde Pública adequados na área da *Tuberculose* (TB)¹⁴.

Portugal é o país da União Europeia com a mais elevada taxa de incidência de TB. No ano 2000, o número de novos casos de TB foi de 40,5/100 000 habitantes, sendo esse valor superior na sub-região de Lisboa (52,8/100 000)¹⁵.

A permanente evolução ao longo dos tempos das características da infecção pelo *Mt*, particularmente da sua forma disseminada, associada a uma elevada incidência de TB no nosso país, inspirou o estudo retrospectivo apresentado neste trabalho. Para o efectuar os autores basearam-se na experiência duma moderna Unidade de Tuberculose dum hospital central numa tentativa de caracterização clínica da TM em populações urbanas.

OBJECTIVOS

Apresentação e análise casuística dos casos de Tuberculose Miliar observados e tratados no Serviço de Infecçologia Respiratória - Unidade de Tuberculose (SIRUT) do Hospital de Pulido Valente (HPV).

MATERIAL E MÉTODOS

São analisados retrospectivamente os dados dos processos clínicos e radiológicos dos doentes com o

diagnóstico de TM internados no SIRUT desde a sua entrada em funcionamento em Abril de 1999 até Novembro de 2001.

Neste estudo foram avaliadas as seguintes características clínico-epidemiológicas: idade, sexo, raça, antecedentes pessoais pneumológicos, factores predisponentes, expressão e evolução clínica, exames complementares de diagnóstico, terapêutica, resistências e reacções adversas aos antibacilares, características do internamento, mortalidade e destino após alta.

RESULTADOS

No período em estudo, identificámos 23 doentes com o diagnóstico de Tuberculose Miliar de um total de 450 internamentos no SIRUT, que correspondem a 5,1% do total. Este valor equivale a 0,32% do total de doentes internados no Departamento de Pneumologia do HPV no mesmo período.

As características da população em estudo quanto ao sexo, distribuição etária, raça e infecção VIH são apresentadas no Quadro I. Verifica-se uma ampla distribuição etária entre os 21 e os 75 anos, realçando-se que 78,3% dos doentes apresentavam menos de 41 anos. A média etária situou-se nos 37,7(±13,1) anos.

QUADRO I

Características da população em estudo.

IDADE (Anos)	SEXO		Subtotais
	Masc	Fem	
21 - 30	5	-	5
31 - 40	9	4	13
41 - 50	2	-	2
51 - 60	1	-	1
61 - 70	-	1	1
71 - 75	-	1	1
Total	17 (73,9%)	6 (26,1%)	23
Raça Negra	2	1	3 (13,0%)
VIH+	13	5	18 (78,3%)

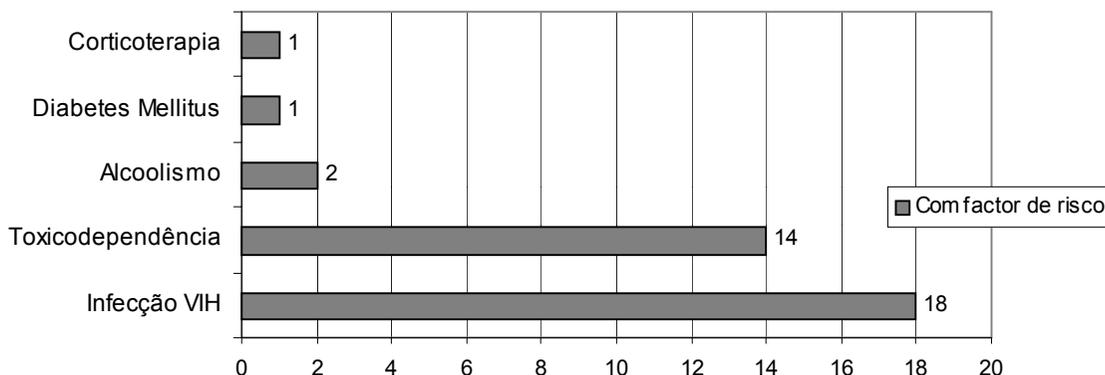


Fig. 1 — Factores de risco de Tuberculose

Na maioria dos doentes (78,3%), tal como mostra o Quadro I, verificou-se infecção concomitante pelo VIH. A percentagem de casos de TM nos doentes internados com infecção VIH foi de 9,3% enquanto que nos não infectados foi de 1,9%.

A toxicodependência constituiu o factor predisponente/de risco mais importante para TB ou infecção VIH, estando presente em 14 (60,9%) doentes e sempre associada à infecção VIH (Figs. 1

Verificaram-se hábitos tabágicos em 16 (69,6%) dos casos, sendo que 15 destes referiram mais de 10 UMA.

Em cerca de 1/3 dos doentes identificaram-se antecedentes pessoais de doença respiratória. Apenas 3 doentes referiram antecedentes de TB, não havendo qualquer referência a contactos com doentes com TB no ano anterior ao do início da doença (Fig. 4).

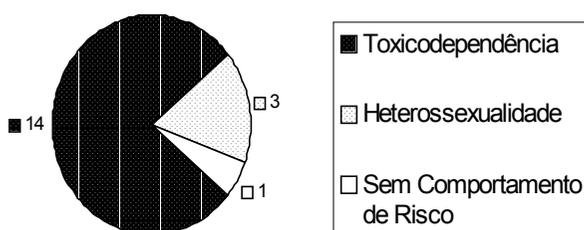


Fig. 2 — Factores de risco de infecção VIH

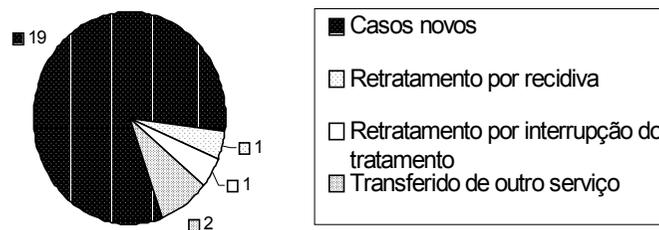


Fig. 3 — Distribuição segundo a Classificação OMS

e 2). Nessa população de doentes, ou seja, nos infectados pelo VIH, observou-se que a maioria apresentava baixos recursos económicos, estando 14 (77,8%) desempregados, situação que nunca ocorreu nos não infectados.

Tendo por base a Classificação da OMS/UICTDP, 82,6% dos doentes internados no SIRUT classificaram-se como “casos novos”, distribuindo-se os restantes como mostra a Fig. 3.

Todos os doentes referiram um início insidioso da doença, variando o intervalo de tempo até ao diagnóstico entre 2 semanas e 6 meses e situando-se a média nas 8 semanas e meia.

A distribuição dos sintomas apresenta-se na Fig. 5. Apenas em 2 casos não houve referência a sintomas respiratórios. A tosse ocorreu em 73,9%(17) dos casos, sendo de carácter produtivo em 15 doentes e em 4 acompanhada de hemoptises de pequeno volume. O

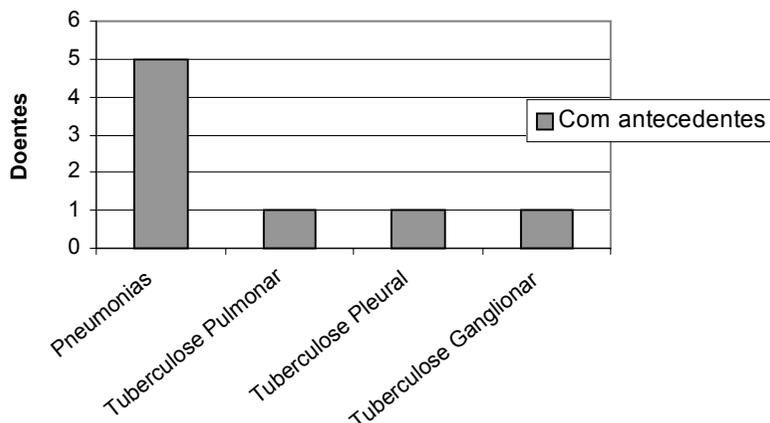


Fig. 4 — Antecedentes pessoais respiratórios/Tuberculose

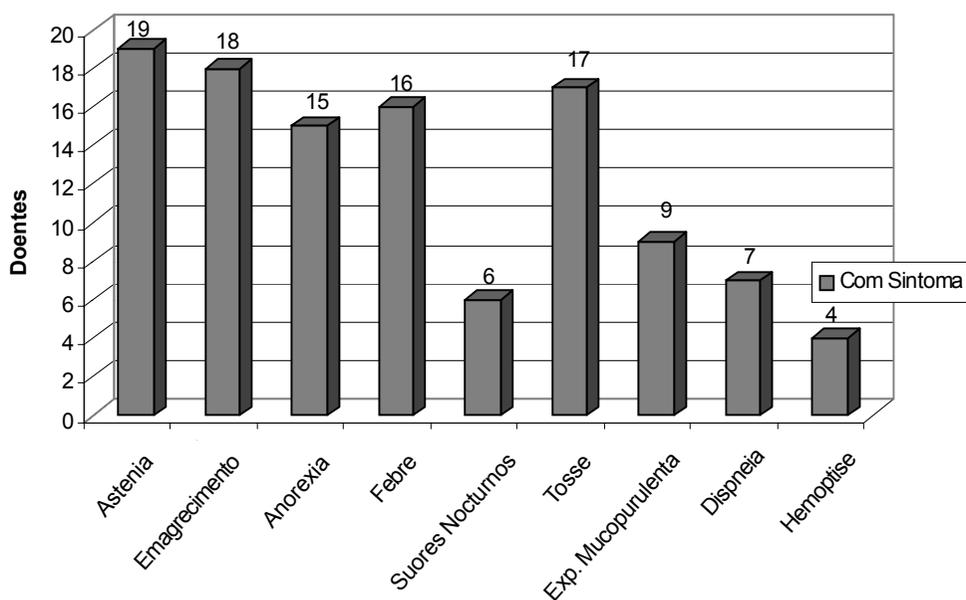


Fig. 5 — Sintomatologia inicial

predomínio de sintomatologia geral foi evidente, destacando-se que todos os doentes apresentaram pelo menos um desses sintomas. O emagrecimento foi quantificado apenas por 6 doentes e oscilou entre 5 e 10kg.

A sintomatologia gastrointestinal e neurológica apenas ocorreu, respectivamente, em 6 (26%) e 3 (13%) casos (Fig. 6).

No exame objectivo efectuado à entrada, verificou-se igualmente o predomínio de sinais gerais, tais como

febre, prostração e palidez e/ou desidratação da pele e mucosas, em 21 (91,3%) casos e sinais respiratórios em 16 (69,6%) (Fig. 7). Salienta-se que 8 (34,8%) doentes apresentaram alterações abdominais, incluindo 6 casos de hepatomegália, 2 de hepatosplenomegália e um de ascite. Destaca-se, ainda, que 6 (26,0%) apresentavam sinais de candidíase da orofaringe e 5 (21,7%) adenopatias generalizadas. Apenas num doente se observaram na pele lesões máculo-papulares generalizadas sugestivas de TB cutânea.

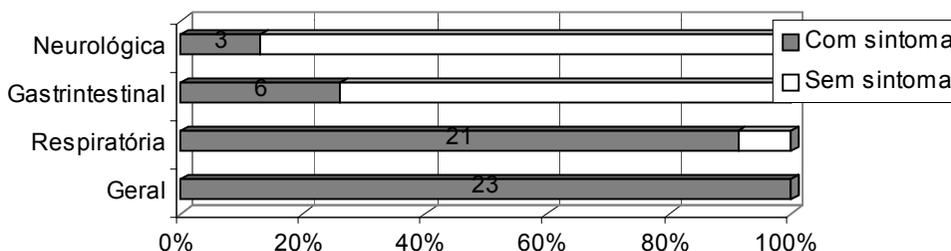


Fig. 6 — Sintomatologia

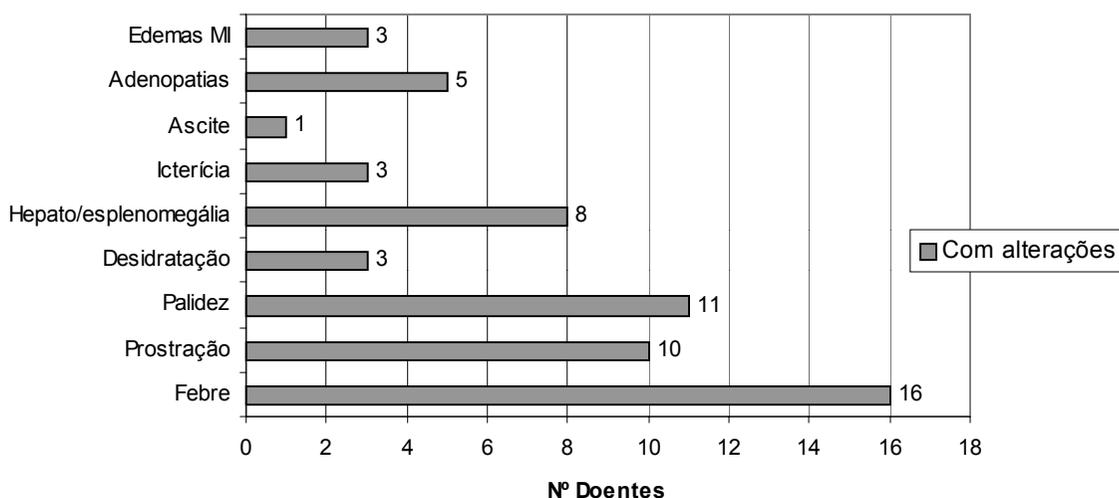


Fig. 7 — Alterações semiológicas extrapulmonares

Analiticamente, 20 (87,0%) doentes apresentaram anemia, que foi hipocrômica e microcítica em metade, sendo a média do doseamento de hemoglobina da população em estudo de 10,4 ($\pm 2,0$)g/dl. Verificou-se macrocitose em 8 casos. O hematócrito foi inferior ao normal em 20 (87,0%) doentes com uma média de 30,6 ($\pm 6,2$) %.

A contagem de glóbulos brancos variou entre 1430 e 15 900/mm³ com uma média de 5896 (± 3658)/mm³.

Ocorreu leucocitose em 4 (17,4%) doentes e neutrofilia em 6 (26,1%), não se registando qualquer caso de linfocitose. Por outro lado, verificou-se leucopénia em 11 (47,8%) e neutropénia e linfopénia em, respectivamente, 5 (21,7%) e 17 (73,9%) doentes.

Registou-se trombocitopénia em 9 (39,1%) doentes e trombocitose em 5 (21,7%).

Verificou-se elevação da Velocidade de Sedimentação (VS) em 20 (95,2%) de 21 doentes.

A Proteína C Reactiva (PCR) estava elevada nos 9 doentes em que foi avaliada.

Em 22 doentes que realizaram ionograma, 15 (68,2%) apresentaram hiponatrémia, não ocorrendo alterações significativas no doseamento do potássio sérico.

Cerca de 1/3 revelaram alterações na função renal com elevações discretas da ureia e creatinina.

As transaminases, aspartatoaminotransferase (AST) e alaninoaminotransferase (ALT) apresentaram-se elevadas, respectivamente em 17 (73,9%) e 10 (43,5%) dos casos. Também a fosfatase alcalina e a γ -glutamiltanspeptidase (γ -GT) revelaram elevação em relação ao normal em 14 (70,0%) e 17 (81,0%) doentes respectivamente. Apesar de pouco

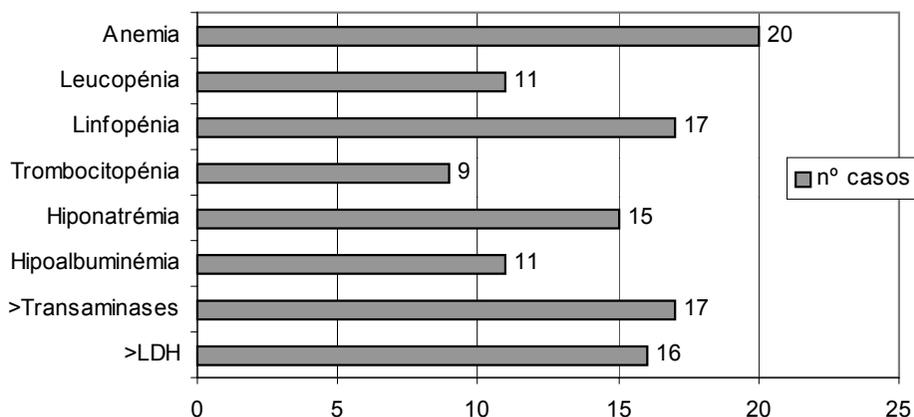


Fig. 8 — Alterações analíticas mais relevantes

significativa a hiperbilirrubinémia ocorreu em 8 (36,4%) doentes e elevação da desidrogenase láctica (LDH) verificou-se em 16 (69,6%) casos.

Dezassete doentes efectuaram doseamento de proteínas e albumina no sangue verificando-se hipoproteinémia em 6 (35,3%) e hipoalbuminémia em 11 (64,7%) doentes.

A urina tipo II revelou alterações do sedimento urinário (proteinúria, hematúria ou leucocitúria) em 11 (73,3%) de 15 doentes com pesquisa efectuada, sendo a leucocitúria e a proteinúria as alterações mais frequentes.

Na Fig. 8 apresentam-se as alterações analíticas mais relevantes.

Relativamente aos doentes com infecção VIH, de 13 com análise de carga viral disponível, 12 tiveram valores detectáveis, sendo que em 9 era superior a 100 000 cópias/mm³. Em 16 casos efectuou-se a contagem de linfócitos T CD4, variando os valores encontrados entre 5 e 316 células/mm³, com uma média de 108,1 (±104)/mm³. Em 14 (87,5%) esse valor foi inferior a 200 e em 6 (37,5%) inferior a 50 células/mm³.

Radiologicamente a expressão mais frequentemente encontrada na *telerradiografia de tórax* foi o padrão micronodular bilateral, que se verificou em 17 (73,9%) casos, sendo que em 4 deles se associou

a outras alterações. Em 5 (21,7%) encontrou-se um padrão essencialmente infiltrativo. Num dos casos apenas se visualizaram sinais sugestivos de adenopatia hilar (Quadro II).

Nos 6 doentes em que não se comprovou a existência de um padrão micronodular na telerradiografia de tórax o diagnóstico de TM foi feito por *tomografia axial computadorizada de alta resolução* (TAC-AR). Realizaram este exame 16 (69,6%) doentes, verificando-se em todos eles infiltração micronodular do parênquima pulmonar, sendo que em 13 este padrão se associou a outras alterações tal como mostra o Quadro III.

O esclarecimento de eventuais alterações intra-abdominais realizou-se através de TAC e ecografia. De um total de 16 doentes, 7 realizaram *TAC abdominal* que revelou hepatomegália em 6 deles, sendo que em 2 se associavam esplenomegália e adenopatias e noutro apenas adenopatias. A *ecografia abdominal* foi realizada nos restantes 9 casos, verificando-se 3 casos de hepatosplenomegália, 2 de hepatomegália e um de conglomerado adenopático. Apenas um exame foi considerado normal.

Nos 5 casos em que foi realizada *TAC crânio-encefálica* apenas num se verificou alterações compatíveis com Tuberculose Cerebral com presença de nódulos corticais.

QUADRO II

Expressão radiológica na telerradiografia de tórax.

EXPRESSÃO RADIOLÓGICA	MICRONODULAR BILATERAL	INFILTRATIVO HOMOGÉNEO	ADENOPÁTICO	Nº de Doentes
Padrão único	13	3	1	17
Adenopático	2	1	-	3
Cavitação	1	-	-	1
Derrame Pleural	1	1	-	2
TOTAIS	17	5	1	23

A *broncofibroscopia* apenas mostrou alterações inflamatórias generalizadas em 2 dos 4 casos em que se realizou. Em 3 destas broncofibroscopias realizaram-se *biópsias pulmonares transbrônquicas* (BPTB), sendo que em duas o anatomopatologista encontrou granulomas sugestivos de TB, enquanto que no terceiro caso, após cultura da biópsia, identificou-se a presença de *Mt*.

Num doente com queixas de disfonia, a *laringoscopia* permitiu identificar uma lesão exofítica numa corda vocal cuja biópsia revelou presença de granulomas com caseificação.

Num dos doentes com queixas gastrointestinais foi realizada *colonoscopia*, verificando-se proctite inespecífica; noutra a *sigmoidoscopia* não revelou alterações.

O *exame do fundo ocular* não mostrou alterações no único caso em que se realizou.

Nenhum doente realizou durante o internamento *provas de função respiratória* (PFR).

Apenas se realizou *prova tuberculínica* com inoculação de 0,1ml de derivado proteico purificado RT23 (PPD) em 2 doentes, ambos com infecção VIH, sendo o resultado negativo.

Realizou-se *toracocentese diagnóstica/evacuadora* em 3 doentes com infecção VIH que apresentavam derrames pleurais de pequeno volume, sendo que em 2 o valor de *Adenosina-Desaminase* (ADA) doseado no líquido foi inferior a 40U/L e apenas num superior a 70U/L. Não foi realizada *biópsia pleural* em qualquer dos casos.

Na Fig. 9 apresentam-se os resultados dos *exames*

QUADRO III

Alterações na TAC-AR de tórax para além do INFILTRADO MICRONODULAR.

INFILTRADO MICRONODULAR +	Nº de casos
Adenopatia	5
Adenopatia + Condensação	2
Adenopatia + Cavitação	2
Condensação	1
Cavitação	1
Cavitação + Derrame	1
Derrame	1
TOTAL	13

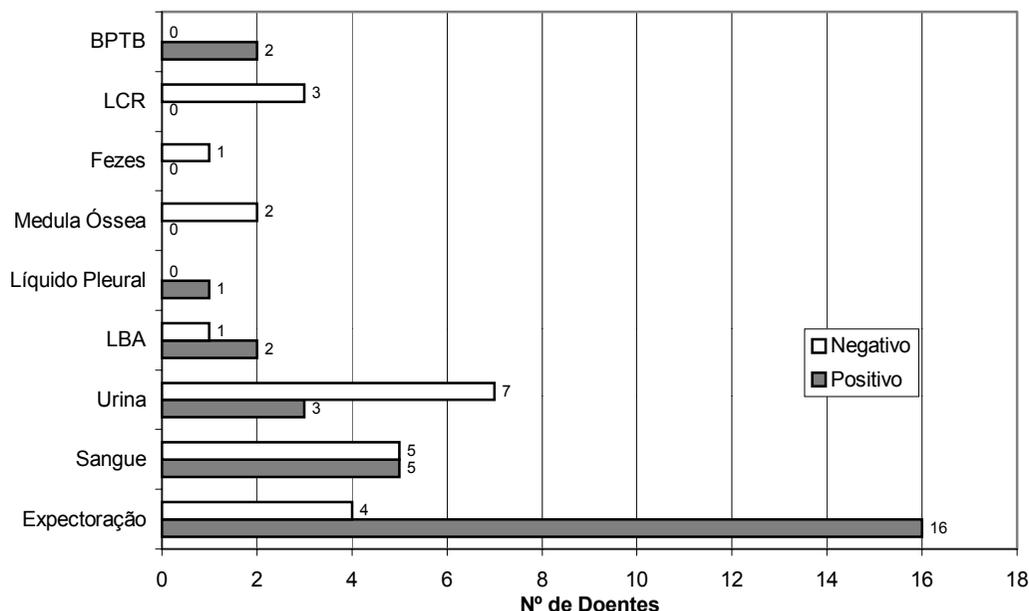


Fig. 9 — Resultados de culturas

culturais dos vários produtos biológicos. Registe-se que não se efectuou qualquer pesquisa no suco gástrico.

No exame directo da expectoração foi possível identificar bacilos ácido-álcool-resistentes (BAAR) em 17 (73,9%) doentes, sendo que em 4 casos todas as culturas efectuadas foram negativas. O diagnóstico de infecção pelo *Mt* fez-se em 15 (65,2%) doentes pela cultura da expectoração. Nos restantes 4 doentes a identificação decorreu da cultura de BPTB em 2 casos, líquido pleural num e sangue noutra, independentemente de se ter obtido mais tarde confirmação do resultado noutras produtos.

Todos os doentes, excepto um transferido de outro serviço já com diagnóstico de TB multirresistente, foram submetidos à entrada a terapêutica específica com Isoniazida (H), Pirazinamida (Z), Etambutol (E) e uma rifamicina, na maioria a Rifampicina (R) (16 doentes) e em 6 casos a Rifabutina por efectuarem ou se pretender efectuar concomitantemente terapêutica anti-retroviral com inibidor das proteases.

Num dos doentes, por toxicidade hepática surgida após 5 dias de tratamento, foram substituídas a Rifabutina e a Pirazinamida pela Estreptomina (S).

Efectuaram corticoterapia 16 (69,6%) doentes. Dos 18 indivíduos com infecção VIH apenas 6 foram submetidos a terapêutica anti-retroviral no internamento.

Registaram-se 8 (34,8%) casos de reacções adversas atribuídas aos antibacilares, 7 delas em infectados pelo VIH, verificando-se a elevação dos níveis das transaminases e o aparecimento de exantema pruriginoso cutâneo generalizado, respectivamente em 4 e 3 doentes. Essas reacções ocorreram em 6 situações entre o 2.º e o 10.º dia de terapêutica, verificando-se remissão das alterações após suspensão temporária da terapêutica antibacilar. No oitavo doente verificou-se alteração das provas de função renal, com elevação da ureia e da creatinina, ao 35.º dia de terapêutica com Capreomicina surgindo melhoria após interrupção do fármaco (Fig. 10).

Nos 16 casos com resultados dos testes de sensibilidade aos antibacilares (TSA) disponíveis verificaram-se resistências em 4 (25%) doentes, sendo 3 (18,8%) deles multirresistentes, tal como se revela no Quadro IV, salientando-se que estes últimos estavam infectados pelo VIH.

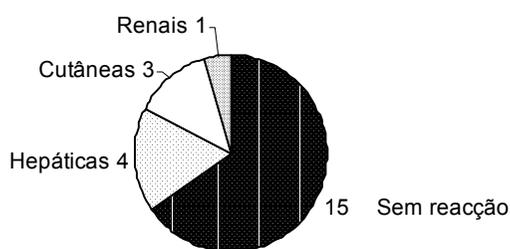


Fig. 10 — Reacções adversas aos antibacilares

Contabilizando os valores obtidos no Quadro IV verificou-se resistência individual à Isoniazida em 4 (25,0%), à Rifampicina em 3 (18,8%) e aos restantes antibacilares de 1ª linha em 2 (12,5%) casos.

O tempo médio de internamento foi de 45,8(±41,5) dias, com um mínimo de 1 dia e o máximo de 184 dias.

Registaram-se 4 (17,4%) óbitos, todos em doentes imunocomprometidos — 3 por infecção VIH e um por corticoterapia prolongada. Dos restantes, 12 (52,2%) tiveram alta orientados para o Centro de Diagnóstico Pneumológico da área de residência (CDP) e Consulta Externa de Imunodeficiência (CI) e 4 (17,4%) apenas para o CDP. Foram transferidos para outros Serviços/Hospitais 3 (13,0%) doentes.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Apesar da elevada incidência de TB em Portugal, nomeadamente na região de Lisboa, e considerando

também que o número de casos de infecção por VIH tem aumentado nos últimos anos, a percentagem global de casos de TM, bem como a verificada em doentes com infecção VIH, foi semelhante à registada em estudos realizados em países desenvolvidos⁴.

Verificou-se uma incidência 5 vezes superior de casos de TM nos doentes infectados com VIH, sendo comparável aos resultados obtidos em estudos de centros hospitalares dos EUA^{16,17}. Nestes casos, verificou-se ainda que a TM surgiu normalmente em doentes com carga viral elevada (superiores a 100 000 cópias/mm³) e que uma baixa contagem de células CD4 aumentou o risco de desenvolvimento de doença, confirmando-se que todos apresentavam valores inferiores a 350 células/mm³, valor abaixo do qual está indicado o início de terapêutica anti-retroviral mesmo em doentes assintomáticos^{18,19}.

A maioria dos doentes com TM eram adultos jovens, com menos de 41 anos, do sexo masculino (3/4) e infectados com o VIH (4/5). A este facto associou-se um baixo nível socioeconómico e uma alta prevalência de comportamentos de risco para TB e/ou infecção VIH nessa faixa etária, nomeadamente a toxicod dependência, sobrepondo-se aos dados descritos na literatura^{2,12}.

O número de doentes que referiram antecedentes de TB foi muito baixo (mais de 80% de “casos novos” na classificação da OMS) pormenor que, se não for tomado em conta, diminui a suspeita, aumentando a dificuldade no diagnóstico de TM.

Clinicamente o início da doença foi variável mas sempre insidioso, tal como referido na literatura

QUADRO IV

Resultados dos testes de sensibilidade aos antibacilares

Doente	VIH	Terapêutica antibacilar prévia	Resistência Antibacilar de 1ª Linha	Resistência Antibacilar de 2ª Linha
masc 40A	⊖	⊖	H	-
masc 34A	⊕	⊖	HRES	Etionamida + Canamicina + Capreomicina + Ciprofloxacina
masc 33A	⊕	⊖	HRZE	-
masc 33A	⊕	⊕	HRZS	-

consultada, sendo os sintomas/sinais gerais e respiratórios predominantes. Por outro lado, registou-se um importante decréscimo da sintomatologia neurológica em relação a estudos efectuados nos anos 70 e 80^{20,21}, tendência também confirmada nos estudos de Maartens e de Gelb publicados em 1990^{22,23}. A ausência de clínica sugestiva de tal envolvimento, tal como acontece noutros órgãos ou sistemas, não exclui a disseminação do Mt no sistema nervoso central, que, segundo vários autores, ultrapassa os 50% dos casos de TM fatal, confirmado na autópsia²⁴.

O envolvimento abdominal, em cerca de 1/4 dos doentes, aproximou-se do verificado na maioria das séries consultadas, confirmando-se no exame físico e imagiológico o predomínio de casos de hepatomegália em relação à esplenomegália²⁵.

Na TM o envolvimento cutâneo é raro mas pode ocorrer essencialmente em doentes com infecção VIH. No caso descrito, as características máculo-papulares das lesões parecem enquadrar-se nos casos de *Tuberculosis cutis miliaris disseminate* descritos por Rietbroek em 1991²⁶.

O envolvimento cardíaco é igualmente pouco usual (< 10% na maioria das séries)^{24,27}.

Analicamente destacam-se as alterações no hemograma, com valores de hemoglobina e hematócrito abaixo do normal em mais de 4/5 dos doentes, superando os valores encontrados na literatura²⁵. Por outro lado, a leucopénia que surgiu em cerca de metade dos casos foi menos comum mas mais frequente que a leucocitose, verificando-se um predomínio dos casos de linfopénia explicada pela elevada percentagem de doentes imunodeprimidos. O doseamento sérico de plaquetas encontrou-se alterado num número significativo de doentes, com claro destaque para a trombocitopénia. Os marcadores inflamatórios de fase aguda (VS e PCR) apresentaram-se elevados em quase todos os doentes.

Tal como descrito por vários autores, a hiponatrémia foi a alteração electrolítica mais frequente, atribuída à secreção inadequada de hormona antidiurética, também observada noutras patologias pulmonares ou, mais raramente, atribuída a insuficiência supra-renal^{5,22,28}.

A alteração das provas de função hepática foi

um achado frequente, com predomínio das alterações na AST e γ -GT em quase 3/4 dos doentes, ultrapassando valores obtidos noutros estudos²². Apesar da hiperbilirrubinémia ter ocorrido em cerca de metade dos doentes, semiologicamente apenas se objectivou icterícia em 3 doentes, provavelmente devido ao facto de se tratarem de elevações discretas dos valores de bilirrubina sérica. A hipoproteinémia em 1/3 e em especial a hipoalbuminémia em cerca do dobro dos casos foram achados que confirmaram o mau estado nutricional dos doentes com TM, em especial nos doentes com infecção VIH.

Alterações do sedimento urinário encontraram-se numa elevada percentagem de doentes, destacando-se que a leucocitúria ocorreu na maioria das vezes sem ser acompanhada de uroculturas positivas.

Tal como referido por vários autores em estudos recentes^{22,28}, a existência de um padrão micronodular bilateral na telerradiografia do tórax não é necessário para a inclusão nestes estudos, mas verificou-se que em mais de 2/3 dos casos ainda foi preponderante, quer como padrão único quer associado a outras alterações.

A TAC-AR torácica assume um papel cada vez mais importante pois confirmou-se ter maior sensibilidade para diagnosticar alterações sugestivas de TM do que a radiologia convencional²⁹, dado que nos doentes em que se efectuou foi sempre encontrado um padrão micronodular, inclusive nos doentes sem esta alteração na telerradiografia do tórax. No entanto, deve ter-se em conta que a sua especificidade não é tão alta, dado ser frequente encontrar-se disseminação nodular noutras situações, infecciosas ou não, tal como descrito nos estudos de Voloudaki e de Lee^{30,31}.

Dos exames imagiológicos realizados destaca-se a elevada rentabilidade da TAC e da ecografia abdominal quando realizados em doentes com suspeita clínica/laboratorial de alterações do sistema gastrointestinal.

A broncofibroscopia, exame invasivo e dispendioso, revelou-se essencial no diagnóstico, dada a elevada rentabilidade das BPTB efectuadas, devendo privilegiar-se a sua realização apenas em doentes sem resultados esclarecedores no exame directo ou cultural da expectoração ou de qualquer outro produto biológico de mais fácil acesso²⁵.

Nos doentes com TM o exame do fundo ocular parece ter caído em desuso, tal como a realização no internamento de PFR ou de PPD¹².

Apesar dos valores da ADA no líquido pleural terem sido inferiores a 40 U/L em 2 casos, não se pode excluir o diagnóstico de tuberculose pleural, dado tratar-se de doentes com infecção VIH certamente com deficiência da imunidade celular. A não realização de qualquer biópsia pleural justificou-se pelo facto dos derrames serem de pequeno volume.

A clínica e a radiologia foram determinantes na suspeita diagnóstica, no entanto a confirmação cultural da disseminação do *Mt* pelo exame bacteriológico não foi possível realizar-se em 4 doentes, apesar da presença de BAAR na expectoração. Ainda assim, a cultura de expectoração continua a ser o principal meio de identificação^{5,12,25}.

O esquema terapêutico com 4 antibacilares (HRZE) continua a ser o mais utilizado, salientando-se que a opção por uma ou outra rifamicina varia em função da necessidade ou não de início de terapêutica anti-retroviral com inibidores das proteases^{5,12,19,25}.

As reacções adversas precoces à terapêutica antibacilar continuam a ser um pormenor que, pela sua frequência, obrigam a uma vigilância clínica e laboratorial adequada. Tal como Small³² no seu estudo efectuado em pacientes com infecção VIH em estadio avançado, também neste trabalho estes doentes apresentaram o dobro da incidência de reacções adversas.

A corticoterapia, no passado usada quase indiscriminadamente em todos os doentes com TM^{20,21}, foi instituída apenas em 2/3 dos doentes neste estudo, não sendo possível concluir sobre o benefício do seu uso.

Apesar da totalidade dos doentes com infecção VIH apresentarem indicação para início de terapêutica anti-retroviral¹⁹, apenas 1/3 a iniciou ou continuou no internamento por se duvidar da aderência à terapêutica após a alta hospitalar.

A percentagem de óbitos ocorridos neste estudo aproxima-se da referida na literatura em estudos recentes^{22,28}.

Os dados apresentados neste estudo alertam para alguns pormenores relacionados com a dificuldade

diagnóstica de TM salientados igualmente noutras séries, tais como:

- não existência de um quadro clínico específico na maioria dos doentes,
- necessidade de colocação desta hipótese diagnóstica em doentes de risco (toxicodependentes/VIH), mesmo na ausência de sintomas/sinais ou de alterações radiológicas sugestivas, desencadeando mecanismos de diagnóstico adequados e não atrasando a colheita para exame directo e/ou cultural de todos os produtos biológicos disponíveis,
- percentagem elevada das formas de TB miliar primárias,
- 73,9% tinham baciloscopias positivas (reflexo do predomínio de doentes com infecção VIH), revelando-se um meio simples e rentável de diagnóstico,
- mortalidade significativa (17,4%).

BIBLIOGRAFIA

1. SAHN SA, NEFF TA. Miliary tuberculosis. *Am J Med* 1974; 56-495.
2. NESLI BASGOZ MD. Pathogenesis and epidemiology of miliary tuberculosis. 2001 UpToDate®; 1-6
3. WAAGNER D. The clinical presentation of tuberculous disease in children. *Pediatr Ann* 1993; 22-622.
4. HILL AR, PREMKUMAR S, BRUSTEIN S, *et al.* Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144-1164.
5. PINA J. A tuberculose na viragem do milénio. 1.ª ed., Lisboa, Lidel, 2000; 4-575.
6. MORANO AMADO LE, AMADOR BARCIELA L, RODRIGUEZ FERNANDEZ A, *et al.* Extracorporeal shock wave lithotripsy complicated with miliary tuberculosis. *J Urol* 1993; 149-1532.
7. FEDERMANN M, KLEY HK. Miliary tuberculosis after extracorporeal shock-wave lithotripsy [letter]. *N Engl J Med* 1990; 323-1212.
8. YEKANATH H, GROSS PA, VITENSON JH. Miliary tuberculosis following ureteral catheterization. *Urology* 1980; 16-197.
9. ANYANWU CH, NASSAU E, YACOB M. Miliary tuberculosis following homograft valve replacement. *Thorax* 1976; 31-101.

10. QUNIBI WY, AL-SIBAI MB, TAHER S, *et al.* Mycobacterial infection after renal transplantation-report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 1990; 77-1039.
11. MILLER RA, LANZA LA, KLINE JN, *et al.* Mycobacterium tuberculosis in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152-374.
12. SCHLOSSBERG D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 4.^a ed., W.B Sanders Company, 1999; 271-284.
13. BRAUN MM, COTE TR, RABKIN CS. Trends in death with tuberculosis during the AIDS era. *JAMA* 1993; 269-2865.
14. BRUDNEY K, DOBKIN J. Resurgment tuberculosis in New York City: Human immunodeficiency virus, homelessness and the decline of tuberculosis control programs. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144-745.
15. ANTUNES ML, DIAS JA, ANTUNES AF, PEREIRA MF, RAYMUNDO E, RODRIGUES MF. Anti-tuberculosis drug resistance in Portugal. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000, 4 (3) 223-231
16. SHAFER RW, KIM DS, WEISS JP, QUALE JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70-384.
17. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 5-1999. A 37-year-old man with fever and diffuse lymphadenopathy [clinical conference]. *N Engl J med* 1999; 340-545.
18. LADO LADO FL, GOMEZ EB, ARCEO EC, ORTIZ C, BARRON A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1999; 31-387.
19. BARTLETT JG. The Johns Hopkins Hospital 2000-2001 - Guide to medical care of patients with HIV infection. 9^a ed, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2000; 1-232.
20. ARTHUR FG, *et al.* Miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 1327-1333
21. RIBEIRO C, DIOGO N, CARREIRO L, REDOL I, DIAS F, PINA J. Tuberculose miliar – Revisão clínica e bibliográfica. *Arq. Soc. Port. Pat. Resp* 1986; 15-28
22. MAARTENS G, WILLCOX PA, BENATAR SR. Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990; 89-291.
23. GELB AF, LEFFLER C, BREWIN A, *et al.* Miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:1327.
24. SLAVIN RE, WALSH TJ, POLLACK AD. Late generalised tuberculosis: a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59-352.
25. NESLI BASGOZ MD. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of miliary tuberculosis. 2001 UpToDate®; 1-10
26. RIETBROEK RC, DAHLMANS RP, SMEDTS F, *et al.* Tuberculosis cutis miliaris disseminata as a manifestation of miliary tuberculosis: literature review and report of a case of recurrent skin lesions. *Rev Infect Dis* 1991;39-699.
27. CHAPMAN CB, WHORTON CM. Acute generalized miliary tuberculosis in adults. A clinicalpathological study based on sixty-three cases diagnosed at autopsy. *N Engl J Med* 1946; 235-239.
28. KIM JH, LANGSTON AA, GALLIS HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and outcome. *Rev Infect Dis* 1990; 12-583.
29. OPTICAN RJ, OST A, RAVIN CE. High-resolution computed tomography in the diagnosis of miliary tuberculosis. *Chest* 1992; 102-941.
30. VOLOUDAKI AE, *et al.* HRCT in miliary lung disease. *Acta Radiol* 1999; 40-451.
31. LEE KS, *et al.* Diffuse micronodular lung disease: HRTC and patologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23-99.
32. SMALL PM, SCHECTER GF, GOODMAN PC, *et al.* Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 224-289