

Tuberculose Congênita: Análise Secundária de Dados

Congenital Tuberculosis: Secondary Analyses of Cases

Isabelle Menezes, Jan Lopes, João Gabriel R. Ramos, José Caetano Villasbôas Bisneto, Marcos Sá, Milton Henkes, Rafael Carneiro, Renata Leal, Edna Lúcia Souza
Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

A forma congênita é uma manifestação rara e grave da tuberculose, com alta morbimortalidade e apresentação clínica variada. Objetivamos descrever as características clínico-epidemiológicas de 35 casos de tuberculose congênita, publicados desde 1970. A idade média materna foi 27,8 anos, 88,6% das mães foram diagnosticadas no pós-parto e o trato gênito-urinário foi o sítio mais comum. Das 35 crianças estudadas, 86,4% foram prematuras e 97% foram diagnosticadas tardiamente. A apresentação clínica foi inespecífica. A letalidade geral foi 39,4% (100% nos pacientes sem tratamento). Cerca de 40% dos pacientes apresentaram complicações. Esse estudo reafirma a gravidade e grande variedade dessa apresentação clínica.

Palavras-chave: tuberculose, tuberculose congênita, tuberculose perinatal, revisão sistêmica, análise secundária de dados.

Congenital tuberculosis is a rare and severe form of this disease, associated with high morbimortality and protean manifestations. We aimed to describe clinical-epidemiological characteristics of 35 congenital tuberculosis cases published since 1970. Mean maternal age was 27.8 years, 88.6% of the mothers being diagnosed after childbirth and genitourinary form being the most common. Among 35 children studied, 86.4% were premature and 97% had delayed diagnosis. Clinical presentation was unespecific. Overall letality rate was 39.4% (100% among those without treatment). Approximately 40% of the patients developed complications. This study reassures the severity and great clinical variability of these form of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, congenital tuberculosis, perinatal tuberculosis, sistematic review, analyses secondary of cases.

A tuberculose constitui um grave problema de saúde pública, com altos níveis de morbimortalidade, principalmente em países em desenvolvimento⁽¹²⁾. A tuberculose congênita é uma forma rara e pouco diagnosticada da doença, tendo sido reportados apenas cerca de 300 casos na literatura médica⁽²⁴⁾.

O diagnóstico precoce é essencial, a fim de possibilitar o manejo adequado dos recém-nascidos acometidos. Nos pacientes sem diagnóstico ou com

diagnóstico tardio, a tendência é a evolução da doença para formas disseminadas e óbito, geralmente nas primeiras semanas de vida^(6,8,31). Pulmões e fígado são os órgãos mais frequentemente envolvidos, muitas vezes, apresentando padrão miliar. Entretanto, a doença pode acometer qualquer órgão ou sistema⁽³¹⁾.

As principais vias de infecção são: via hematogênica, através do cordão umbilical e via aspiração ou deglutição de líquido amniótico infectado⁽²⁴⁾.

Os critérios diagnósticos da doença foram inicialmente propostos por Beitzke⁽³⁾, em 1935, após estudos baseados principalmente em achados post-mortem. Em 1994, Cantwell et al.⁽⁶⁾ propuseram novos critérios com o objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica e adequar os critérios à prática clínica corrente. Para o diagnóstico seria necessária a

Recebido em 12/01/2007

Aceito em 08/07/2007

Endereço para correspondência: Dra. Isabelle Menezes. Departamento de Pediatria, FAMEB, UFBA. Campus do Canela. Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: med09@ufba.br.

Gazeta Médica da Bahia 2006;76(Suplemento 3):S45-S50.
 © 2006 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

comprovação de lesões por tuberculose na criança e ao menos um dos seguintes: presença de lesão tuberculosa na primeira semana de vida; presença de complexo primário hepático ou de granulomas caseosos; documentação de infecção tuberculosa no endométrio ou placenta; exclusão de infecção tuberculosa após o nascimento, através de contato com a mãe ou outras fontes. Dessa forma, foram incluídos critérios não obtidos por autópsia, enfatizando, também, a relação da tuberculose gênito-urinária materna com a transmissão congênita.

A literatura sobre tuberculose congênita é escassa e, devido à raridade, consiste principalmente em relatos de casos, séries de casos e revisões. A gravidade da forma congênita, devido ao alto índice de letalidade e complicações associadas a essa doença, além do aumento potencial do risco dessa entidade, graças ao crescimento do número de casos de tuberculose em mulheres em idade fértil, justificam uma maior atenção ao tema. Assim, buscamos nesse trabalho descrever as características clínico-epidemiológicas de 35 casos de tuberculose congênita relatados na literatura.

Material e Métodos

Foram utilizadas as informações dos bancos de dados MEDLINE (PubMed: Cumulative Index Medicus) e LILACS-BIREME (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências de Saúde), pesquisando-se os termos “congenital AND tuberculosis” ou “perinatal AND tuberculosis” ou “tuberculose AND congênita”. Foram selecionados os artigos publicados a partir de 1970, nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa, sob a forma de séries de casos ou relatos de casos, através da leitura dos abstracts, resultando em 84 artigos. Destes 84 artigos selecionados, tivemos acesso a 28 artigos^(1,2,4-7,9-11,13-23,25-30,32,33), que totalizaram 35 casos, que foram o objeto de nosso estudo.

Foram definidos como casos confirmados de tuberculose aqueles em que houve demonstração da presença dos bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) pelo exame direto, cultura, biópsia ou métodos moleculares. Foram considerados casos presumidos

de tuberculose aqueles em que os sintomas clínicos, radiológicos e/ou o teste tuberculínico (reação de Mantoux ou PPD) eram sugestivos de tuberculose. Os casos eram considerados reatores ao teste tuberculínico quando assim o era especificado no artigo, ou quando apresentavam uma enduração maior do que 10mm.

Os casos de tuberculose congênita foram definidos seguindo-se os critérios de Cantwell⁽⁶⁾. Após a leitura completa dos artigos, os dados demográficos, clínicos, diagnósticos, terapêuticos e de evolução de cada caso foram registrados em um questionário-padrão, que consistia em 74 perguntas com sub-itens, distribuídas em 10 perguntas referentes à publicação, 22 perguntas referentes aos dados maternos, 37 perguntas referentes aos dados da criança e 5 referentes aos critérios de tuberculose congênita. A informação contida na publicação era registrada através de variáveis numéricas, conforme sua distribuição possível, sendo que em todas as variáveis havia a possibilidade de se registrar o escore equivalente a “informação não presente na publicação”. As informações registradas foram transferidas para um banco de dados no software EpiInfo, versão 6.0 (CDC), onde também foram realizadas as análises dos dados. As análises descritivas e estatísticas foram realizadas no mesmo programa.

Quando necessário, foram aplicados testes estatísticos para a comparação das médias dos diferentes grupos (teste t de Student) e comparação das proporções entre os diferentes grupos (teste exato de Fisher) considerando como significância estatística um nível de $p < 0,05$.

Resultados

A média de idade materna foi de $27,8 \pm 6$ anos. Apenas 9 mães tinham informação sobre o estado de portador do vírus HIV e todos os casos foram negativos. Todas tiveram o diagnóstico de tuberculose, sendo que em 22 (69%) esse diagnóstico foi confirmado. Em 33(88,6%) dos 35 casos, o diagnóstico materno de tuberculose foi feito somente após o parto. Onze mães (55% dos casos com a informação) tiveram seu diagnóstico confirmado por visualização direta do bacilo, enquanto que em 18

(81,8% dos casos com a informação) e 14 (93,3% dos casos com a informação) o diagnóstico foi confirmado por cultura e biópsia, respectivamente.

Vinte e duas mães (78,5% dos casos com a informação) apresentaram-se com tuberculose extrapulmonar. Onze dessas apresentaram-se com a forma de tuberculose gênito-urinária, das quais a maioria atingia principalmente o endométrio. Seis (21,4%) apresentaram a forma miliar, enquanto que o restante apresentou formas atingindo o sistema nervoso central, pleura e outros.

Em relação aos recém nascidos, 18 crianças (60% de 30 com a informação) foram do sexo masculino. Dezenove crianças (86,4% dos casos com a informação) foram prematuras. A média de idade gestacional foi de 32,8 semanas, variando de 25 a 38 semanas. A maioria das crianças teve baixo peso ao nascer. A média geral do peso de nascimento foi de 2.180 ± 893 gramas, variando de 800 a 3.800 gramas. Apenas uma criança (3%), de 33 com a informação, teve o diagnóstico inicial de tuberculose. Dos 29 casos que não tiveram o diagnóstico inicial de tuberculose, a maioria teve diagnóstico inicial de infecção neonatal e 25 (86,2%) receberam antibioticoterapia empírica. No entanto, todas as 35 crianças tiveram o diagnóstico final de tuberculose e, dessas, 8 (22,9%) tiveram seu diagnóstico apenas após autópsia.

Vinte e nove crianças (82,8%) tiveram alterações radiológicas pulmonares. As alterações radiológicas foram bastante pleomórficas. Das 29 crianças com a informação, 10 (34,5%) apresentaram infiltrado inespecífico (alveolar ou intersticial), enquanto que 8 (27,6%) apresentaram consolidação. O padrão miliar foi encontrado em 8 (27,6%) crianças. Um padrão classicamente associado à tuberculose primária infantil, o de linfadenopatia mediastinal, foi descrito em apenas dois dos casos (6,9%).

A pesquisa direta dos BAAR e a cultura do bacilo foram realizadas em material de biópsia, lavado gástrico ou secreção traqueal. O exame direto foi positivo em 22 (78,6%) de 28 crianças e a cultura, em 24 (88,9%) de 27 crianças. A biópsia foi sugestiva de tuberculose em 15 (93,8%) de 16 crianças. Os sítios mais frequentemente biopsiados foram baço, fígado e

linfonodos, que, juntos, totalizaram 12 (80%) dos casos biopsiados.

Os achados clínicos e laboratoriais mais frequentemente encontrados estão sumarizados na Tabela 1. Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes com tuberculose congênita foram inespecíficos, sendo que os mais frequentemente encontrados foram: dificuldade respiratória (57,1%), febre (45,7%), hepatomegalia (54,3%), esplenomegalia (40%) e linfadenopatia (25,7%). Em relação aos achados laboratoriais, não houve um padrão entre os casos.

A taxa de letalidade geral foi de 39,4% (13 de 33 com a informação), sendo que a média da idade de óbito foi de $5,9 \pm 2,0$ dias. A letalidade no grupo que recebeu quimioterapia foi de 23,1%, enquanto que a letalidade no grupo que não recebeu tratamento foi de 100%. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A média de idade de óbito entre os pacientes que receberam ou não a quimioterapia específica foi, respectivamente, de $6,1 \pm 1,7$ semanas e $6,0 \pm 2,4$ semanas. Entre as crianças sobreviventes, das sete com a informação, 2 cursaram com seqüelas (28,6%), equivalente a 10% do total de 20 sobreviventes.

Ainda em relação à evolução desses casos, observou-se que houve uma elevada proporção desses desenvolveu complicações. Sete casos (20% do total de 35 casos) desenvolveram choque durante a evolução e sete (20% do total) desenvolveram coagulação intravascular disseminada. Além disso, houve grande necessidade do uso de medidas de intervenção mais invasivas. Três casos necessitaram ficar em incubadora e doze de 18 casos com a informação, caracterizando 34,3% do total de 35 casos, necessitaram de ventilação mecânica. Seis casos (17,1% do total de 35 casos) necessitaram de internamento em unidade de terapia intensiva, por uma média de $56,5 \pm 12$ dias.

Trinta e dois (91,4%) casos tiveram o diagnóstico final de tuberculose congênita segundo os critérios de Cantwell. Os 3 casos restantes foram diagnosticados presuntivamente como tuberculose congênita, não podendo ser confirmados como tal devido à escassez de dados nos respectivos artigos. Dos 3 casos que não preenchiem os critérios para tuberculose congênita,

2 tiveram diagnóstico confirmado de tuberculose e um, apenas o diagnóstico presuntivo.

O critério de Cantwell mais frequentemente encontrado foi o de exclusão da infecção por tuberculose após o nascimento, que foi evidenciado em 17 casos de 20 com a informação (85%), perfazendo 53,1% do total de 32 casos. O critério de achado de complexo primário no fígado ou granulomas caseosos hepáticos foi evidenciado em 11(47,8%) casos de 23 com informação relatada, ou 34.4% do total de casos. Em apenas 3(27,3%) casos foi encontrado o complexo primário no fígado, sendo o restante dos diagnósticos realizados devido à presença de granulomas caseosos hepáticos. Em 2 casos, o achado do complexo primário foi o único critério para diagnóstico de tuberculose congênita.

Discussão

Encontramos uma tendência de aumento no número de publicações de casos desta forma da doença a partir da década de 1950. Pode tratar-se de um aumento real na incidência dessa forma clínica. Contudo, não temos condições de descartar a hipótese do viés de publicação ou de apenas um reflexo do aumento da sensibilidade na definição de casos advindo da utilização dos critérios de Cantwell.

Cabe ressaltar que nossa análise foi prejudicada pela escassez de informações em grande parte das publicações. A ausência de associação entre a tuberculose materna e a infecção pelo vírus HIV chamou atenção, vez que essa coinfeção relaciona-se com as formas atípicas da tuberculose. Contudo, o poder da análise pode ter sido prejudicado pela pequena amostra avaliada (9 mães). O fato que 88,6% das mães só tiveram diagnóstico após o parto está de acordo com a literatura, e reforça as dificuldades de diagnóstico dessa doença. A inespecificidade e escassez dos sintomas devem contribuir para este fato, aliado a ausência e/ou inadequação de acompanhamento pré-natal. Vem ratificar a baixa suspeição clínica, encontrada nessa revisão, o fato de que apenas oito mães tiveram a placenta examinada; dessas, 50% apresentaram alterações sugestivas de tuberculose.

Espera-se que a forma extra-pulmonar ocorra em apenas 5-10% dos casos de tuberculose em gestantes⁽²⁴⁾. Nossos dados apontaram para uma ocorrência dessa forma superior a 75% entre as mães, sendo genito-urinária a mais relatada. Esta associação já foi relatada na literatura, tendo sido utilizada para justificar a revisão dos critérios diagnósticos⁽⁶⁾.

O achado de que apenas uma criança teve diagnóstico inicial de tuberculose e que 86.2% receberam terapia inicial inespecífica demonstram a baixa suspeição para essa forma da doença. Os sintomas classicamente associados à forma congênita (dificuldade em ganhar peso, icterícia, problemas neurológicos) não foram os mais encontrados na nossa revisão. Os principais achados foram febre, hepatomegalia e alterações radiológicas pulmonares, que carecem de especificidade e podem justificar o atraso no diagnóstico. Exames laboratoriais e de imagem mostraram-se tão inespecíficos quanto a apresentação clínica. A pesquisa do bacilo e as alterações histopatológicas foram de grande contribuição ao diagnóstico, o que já foi preconizado por Hageman et al⁽¹³⁾.

A taxa de letalidade encontrada concorda com os publicados por Cantwell et al (38% de letalidade geral e 22% de letalidade entre os que receberam tratamento específico)⁽⁶⁾. Em nosso trabalho, mais da metade dos casos foi diagnosticada com base em apenas um critério de Cantwell. O fato que nenhum dos critérios é exclusivo da forma congênita da tuberculose, associado à escassez de informação quanto à exclusão da infecção pós-parto, contribuem para o questionamento acerca da real confirmação dos casos estudados.

Contudo, em vista da baixa frequência de tuberculose genital e de granulomas hepáticos em mulheres em idade fértil e considerando que maior parte das mães não era bacilífera, acreditamos que descrevemos casos reais de tuberculose adquiridos de uma fonte intra-útero, sendo assim, congênita ou perinatal. O manejo prático dessas duas formas na atualidade não apresenta diferenças, seja em tratamento ou prognóstico.

Em conclusão, a tuberculose congênita é uma entidade rara, porém potencialmente fatal e com uma tendência aparente de aumento do número de casos.

Tabela 1. Sintomas, sinais e achados laboratoriais dos 35 casos de tuberculose congênita.

Sintomas, sinais e achados laboratoriais	Número de casos com a informação	Média ± DP ou n (%)	Porcentagem do total (n = 35)
Assintomático	28	0 (0%)	0%
Dificuldade respiratória	23	20 (87,0%)	57,1%
Febre	19	16 (84,2%)	45,7%
Tosse	8	5 (62,5%)	14,3%
Hepatomegalia	22	19 (86,4%)	54,3%
Esplenomegalia	16	14 (87,5%)	40%
Linfadenopatia	10	9 (90%)	25,7%
Lesões em pele	7	6 (85,7%)	17,1%
Otorréia	3	3 (100%)	8,5%
Letargia	4	2 (50%)	5,7%
Leucocitose	19	11 (57,9%)	31,4%
Leucopenia	19	2 (10,5%)	5,7%
Neutrofilia	12	8 (66,7%)	22,8%
Linfocitose	11	4 (36,4%)	11,4%
Linfopenia	11	3 (27,3%)	8,5%
Anemia	13	10 (76,9%)	28,6%
Alterações em líquido	14	4 (28,6%)	11,4%

A inespecificidade clínica requer um alto grau de suspeição para o diagnóstico. É importante que o clínico e/ou obstetra considerem a possibilidade de tuberculose na gestante sintomática, particularmente em países como o nosso. Cabe ao pediatra, também, considerar as formas congênita ou perinatal dessa doença no diagnóstico diferencial da criança enferma, sem causa óbvia, evitando-se o diagnóstico tardio ou o subdiagnóstico.

Referências Bibliográficas

- Agrawal RL, Rehman H. Congenital miliary tuberculosis with intestinal perforations. *Tuber Lung Dis* 76:458-469, 1995.
- Balaka B, N'dakena K, Bakonde B, Boko E, Adjenou K, Kessie K. Tuberculose du nouveau-né dans unité de néonatalogie tropicale. *Arch Pediatr* 9:1156-1159, 2002.
- Beitzke H. Ueber die angeborene tuberkuloese infektion. *Ergeb Gesamten Tuberkulose Forsch* 1, 1935.
- Berk DR, Sylvester KG. Congenital tuberculosis presenting as progressive liver dysfunction. *Pediatr Infect Dis J* 23:78-80, 2004.
- Brooke OG, Dow J, Hand TK. Escherichia coli meningitis and congenital tuberculosis in the same infant. *Lancet* 1:599, 1977.
- Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM. Brief report: Congenital Tuberculosis. *N Engl J Med* 330:1051-1054, 1994.
- Crockett M, King SM, Kitai I, Jamieson F, Richardson S, Malloy P, Yaffe B, Reynolds D, Hellmann J, Cutz E, Matlow A. Nosocomial transmission of congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 39:1719-1723, 2004.
- Cunha AJLA, Tura MTR, Maia PB. Tuberculose Congênita. In: Sant'Anna CC, ed. *Tuberculose na infância e adolescência*: Atheneu, p.51-53, 2002.
- Dische MR, Krishnam C, Andreychuk R, Fujiwara MW. Congenital tuberculosis in a twin of immigrant parentage. *CMA Journal* 119:1068-1070, 1978.
- Ferlin MLS, Bissani C, Jorge SM. Tuberculose congênita. *J Pediatr (Rio J)* 74:239-242, 1998.
- Foo AL, Tan KK, Chay OM. Congenital tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 74:59-61, 1993.
- Frieden TE, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 362:887-899, 2003.

13. Hageman J, Shulman S, Schreiber M, Luck S, Yogev R. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics* 66:980-984, 1980.
14. Kang GH, Chi JG. Congenital tuberculosis - report of an autopsy case. *J Korean Med Sci* 5:59-64, 1990.
15. Kini PG. Congenital tuberculosis associated with maternal asymptomatic endometrial tuberculosis. *Ann Trop Paediatr* 22:179-181, 2002.
16. Kobayashi K, Haruta T, Maeda H. Cerebral hemorrhage associated with vitamin K deficiency in congenital tuberculosis treated with isoniazid and rifampin. *Pediatr Infect Dis J* 21:1088-1090, 2002.
17. Laurance BM. Congenital tuberculosis successfully treated. *Br Med J* 2:55, 1973.
18. Lee LH, LeVeae CM, Graman PS. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *Clin Infect Dis* 27:474-477, 1998.
19. MacCray MK, Esterly NB. Cutaneous eruptions in congenital tuberculosis. *Arch Dermatol* 117:460-464, 1981.
20. Manji KP, Msemo G, Tamim B, Thomas E. Tuberculosis (presumed congenital) in a neonatal unit in Dar-es-Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr* 47:153-155, 2001.
21. Mazade MA, Evans EM, Starke JR, Correa AG. Congenital tuberculosis presenting as sepsis syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 20:439-442, 2001.
22. Myers JP, Peristein PH, Light IJ, Towbin RB, Dincsoy HP, Dincsoy MY. Tuberculosis in pregnancy with fatal congenital infection. *Pediatrics* 67:89-93, 1981.
23. Nemir RL, O'Hare D. Congenital tuberculosis. Review and diagnostic guidelines. *Am J Dis Child* 139:284-287, 1985.
24. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and puerperium. *Thorax* 56:494-499, 2001.
25. Pejham S, Altman R, Li KI, Munoz JL. Congenital tuberculosis with facial nerve palsy. *Pediatr Infect Dis J* 21:1085-1086, 2002.
26. Pillet P, Grill J, Rakotonirina G, Holvoet-Vermaut L, Auregan G, Guyon P. Tuberculose néonatale: difficulté du diagnostic précoce. *Arch Pediatr* 6:635-639, 1999.
27. Ramos AD, Hibbard LT, Craig FR, Craig JR. Congenital tuberculosis. *Obstet gynecol* 43:61-64, 1974.
28. Ray M, Dixit A, Vaipei K, Singhi PD. Congenital tuberculosis. *Indian Pediatr* 39:1167-1168, 2002.
29. Reisinger KS, Evans P, Yost G, Rogers KD. Congenital tuberculosis: report of a case. *Pediatrics* 54:74-76, 1974.
30. Senbil N, Sahin F, Çağlar MK, Oksal A, Yilmaz F, Tuna F. Congenital tuberculosis of the ear and parotid gland. *Pediatr Infect Dis J* 16:1090-1091, 1977.
31. Smith KC. Congenital tuberculosis: a rare manifestation of a common infection. *Curr Opin Infect Dis* 15:269-274, 2002.
32. Stahelin-Massik J, Carrel T, Duppenhaler A, Zeilinger G, Gnehm HE. Congenital tuberculosis in a premature infant. *Swiss Med Wkly* 132:598-602, 2002.
33. Vucicevic Z, Suskovic T, Ferencic Z. A female patient with tuberculous polyserositis, and congenital tuberculosis in her new-born child. *Tuber Lung Dis* 76:460-462, 1995.