



REVISTA ELETRÔNICA

Acervo MÉDICO

ISSN 2764-0485

Meningite tuberculosa no contexto pediátrico

Tuberculous meningitis in the pediatric context

Meningitis tuberculosa en el contexto pediátrico

Leonardo Portugal Lima¹, Beatriz Caroline Pazzini de Almeida¹, João Pedro Gonçalves Dias¹, Hécio Serpa de Figueiredo Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a meningite tuberculosa (MTB) no contexto pediátrico. **Revisão bibliográfica:** A MTB é uma doença infecciosa e transmissível, causada principalmente por bacilos do *Mycobacterium tuberculosis*. Tem uma prevalência mundial variável, no qual se apresenta como 10% de todos os casos de tuberculose que é, em média, 100,000 casos anuais. A fisiopatologia da MTB está ligada a disseminação corporal dos bacilos, a passagem por barreiras sanguíneas, a infiltração do sistema nervoso central e a ruptura de lesões em diversas áreas do encéfalo, que causam infecção e inflamação conjunta das meninges. O diagnóstico é feito pela associação de testes biomoleculares, específicos e inespecíficos, além de achados de imagem e na história clínica do paciente. O tratamento da MTB é feito com terapia antituberculose, similar a pulmonar, corticosteroides, acompanhamentos de imagem e terapias de reabilitação durante todo o acompanhamento do indivíduo. **Considerações finais:** A MTB é uma patologia com necessidade de associação rápida de meios diagnósticos e requer um tratamento o mais precoce permitido para evitar o surgimento de sequelas e complicações permanentes para o paciente.

Palavras-chave: Meningite tuberculosa, Neurologia, Pediatria.

ABSTRACT

Objective: To analyze tuberculous meningitis (TBM) in the pediatric context. **Literature review:** TBM is an infectious and transmissible disease, mainly caused by *Mycobacterium tuberculosis* bacilli. It has a variable global prevalence, representing approximately 10% of all tuberculosis cases, with an average of 100,000 cases annually. The pathophysiology of TBM is linked to the systemic dissemination of bacilli, their passage through blood barriers, infiltration of the central nervous system, and the rupture of lesions in various areas of the brain, leading to infection and inflammation of the meninges. Diagnosis is made through a combination of specific and non-specific biomolecular tests, imaging findings, and the patient's medical history. The treatment of TBM involves antituberculosis therapy, similar to that used for pulmonary tuberculosis, corticosteroids, imaging follow-up, and rehabilitation therapies throughout the patient's care. **Final considerations:** TBM is a condition that requires the rapid association of diagnostic tools and early treatment to prevent the development of permanent sequelae and complications for the patient.

Keywords: Tuberculous meningitis, Neurology, Pediatrics.

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la meningitis tuberculosa (MTB) en el contexto pediátrico. **Revisión bibliográfica:** La MTB es una enfermedad infecciosa y transmisible, causada principalmente por bacilos del *Mycobacterium tuberculosis*. Tiene una prevalencia mundial variable, representando aproximadamente el 10% de todos los casos de tuberculosis, con un promedio de 100,000 casos anuales. La fisiopatología de la MTB está relacionada con la diseminación de los bacilos en el cuerpo, el paso a través de barreras sanguíneas, la infiltración del sistema nervioso central y la ruptura de lesiones en varias áreas del encéfalo, lo que causa infección e inflamación de las meninges. El diagnóstico se realiza mediante la combinación de pruebas biomoleculares específicas e inespecíficas, así como hallazgos de imágenes y la historia clínica del paciente. El tratamiento de la MTB se realiza con terapia antituberculosa similar a la empleada en la tuberculosis pulmonar, corticosteroides, seguimiento mediante imágenes y terapias de rehabilitación durante todo el seguimiento del individuo. **Consideraciones finales:** La MTB es una patología que requiere una rápida asociación de métodos de diagnóstico y un tratamiento lo más temprano posible para evitar la aparición de secuelas y complicaciones permanentes para el paciente.

Palabras clave: Meningitis Tuberculosa, Neurología, Pediatría.

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa e transmissível que afeta prioritariamente os pulmões, embora possa acometer outros órgãos e sistemas e, é principalmente causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch. Em 2018, a tuberculose afetou 10 milhões de pessoas ao redor do mundo e matou 1.5 milhões, entre adultos e crianças. O desenvolvimento da doença em outras regiões do corpo, a tuberculose extrapulmonar, é nomeada de acordo com o órgão afetado e a meningite tuberculosa (MTB) é a mais fatal delas, sobretudo em crianças e bebês (DONOVAN J, et al., 2020; DAVIS AG, et al., 2019).

Globalmente, meio milhão de crianças adoecem com TB todo ano e 20-30 por cento são afetados por tuberculose extrapulmonar. A MTB tem o seu pico de incidência, apesar de ser rara, em crianças menores de cinco anos de idade, entre 2 e 4 anos, e boa parte delas com a presença de doenças em estágio avançado. Afeta mais meninos do que meninas e tem maior incidência em países subdesenvolvidos (DANIEL BD, et al., 2019; DONOVAN J, et al., 2020). A fisiopatologia da MTB envolve a disseminação do bacilo a partir do local primário de infecção após a quebra do granuloma e destruição tissular pulmonar, além da necessária superação de várias barreiras protetivas para entrar no sistema nervoso central, como a barreira hematoencefálica e a barreira sangue-líquido cefalorraquidiano. A imunidade inata local, que é limitada, produz uma reação inflamatória que envolve células inflamatórias locais e periféricas que permite a sobrevivência dos bacilos e o desenvolvimento de lesões tuberculosas silenciosas ou, em poucos casos, contêm a doença (DAVIS AG, et al., 2019; DANIEL BD, et al., 2019; HOU J, et al., 2022).

O tratamento da MTB se relaciona profundamente com o da TB e consiste em terapia antituberculosa (TAT), corticosteroides, tratamento e diminuição de sequelas e o regime é mutável em diferentes países. A TAT é feita com isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) e etambutol (E), e o esquema é de 2 meses dos quatro medicamentos, chamada de fase intensiva, seguido de 10 meses de H e R com doses semelhantes da TB (DANIEL BD, et al., 2019). Os corticosteroides são dexametasona e prednisona e devem ser utilizados por todos os pacientes com diagnóstico confirmado, para prevenir progressão e piora da doença. A diminuição e tratamento de sequelas é estimulada desde o princípio da internação, ao fazer buscas com exames laboratoriais e de imagem recorrentes e encontrar ou prever os bacilos e lesões causadas por eles em outros órgãos (DANIEL BD, et al., 2019; IMRAM D, et al., 2019; SEDON JA, et al., 2019).

Diante do exposto, esse artigo teve como objetivo discutir a fisiopatologia, as abordagens diagnósticas e as terapêuticas, com base em uma revisão do meio científico, que garantam a correta conduta diante dos quadros de MTB.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Epidemiologia

A MTB é uma patologia que se origina a partir da infecção primária pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Apesar de ser uma doença disseminada pelo mundo todo o entendimento da carga global da TB ainda é pobre e devido ao desempenho e disponibilidade inadequados dos testes de diagnóstico, muitos casos de MTB permanecem sem diagnóstico. Estudos dizem que a MTB em pacientes co-hospedeiros da TB varia com a prevalência da TB local, idade, prevalência do HIV e se são hospitalizados (tendem a ter uma maior proporção de casos da MTB).

A organização mundial de saúde (OMS) estima que 10.4 milhões de novos casos de TB aconteçam a cada ano, no qual 1 milhão são crianças, uma estimativa baseada em populações com baixa prevalência sugere que 1% dos casos da TB são relacionados com a meningite, já um hospital pediátrico em locais com alta prevalência mostra mais de 10% dos casos se apresentando como MTB. Logo, os casos de MTB se mostram muito variados, e uma estimativa exata de quantos casos ao ano ainda não é possível de ser realizada, apesar de serem sugeridos mais de 100,000 casos anuais, que ainda podem ser muito mais (SEDDON JA, et al., 2019).

Estudos mostram que se não tratada, a MTB é uniformemente fatal com duração média de 19 dias e meio para ocorrer. Ainda que tratada, até 20% das crianças morre e, dos sobreviventes, mais da metade sofrem de seqüela neurológica. A morbidade dos sobreviventes é amplamente dependente da idade do paciente e o contexto que está inserido, e dependem de suportes extensivos, fisioterapia, terapia ocupacional, dietas e medicamentos, serviços esses que são escassos em áreas de alta prevalência da TB (SEDDON JA, et al., 2019).

Fisiopatologia

A infecção da TB acontece com a inalação de gotículas aéreas do *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), que passa pelo epitélio e infecta os macrófagos, neutrófilos e células dendríticas dos alvéolos pulmonares. Com isso, ocorre a secreção de peptídeos antimicrobianos, citocinas (incluindo Interleucina-1 alfa e beta, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas 6 e 12) e lipotoxinas que podem estimular necrose e contribuir para a proteção imune, além de prostaglandinas que induzem a apoptose. As células migram para o linfonodo de drenagem local e influenciam na diferencial de células T-adjuvantes (Th1). Todos esses mecanismos tentam conter os bacilos da TB, e o processo inflamatório resulta na formação do granuloma, que encapsulam as células infectadas e retardam a replicação dos bacilos, levando a uma infecção latente. Porém, nos idosos, imunossuprimidos ou nos muito jovens, a infecção pode levar a uma atividade primária da doença associada a destruição tissular e disseminação geral (DAVIS AG, et al., 2019).

A disseminação para o sistema nervoso central (SNC) pode ser pelo sistema linfático ou pela corrente sanguínea e depende da virulência e da resposta pró-inflamatória do hospedeiro. O SNC é protegido por duas barreiras que o bacilo precisa atravessar, a barreira hematoencefálica (BHE), composta por células endoteliais, astrócitos e outras células e a barreira de sangue-líquido cefalorraquidiano (BSLC), com células do plexo coroide epitelial juntas. Após conseguir acesso ao cérebro, a imunidade inata local, que é limitada, permite sua sobrevivência e o desenvolvimento de lesões tuberculosas silenciosas (DAVIS AG, et al., 2019; SEDDON JA, et al., 2019; CRESSWELL FG, et al., 2019). O início da MTB se dá pela ruptura dessas lesões no SNC, chamadas de focos de Rich, que permitem a chegada do M.tb no espaço sub-aracnoide, a infecção granulomatosa das meninges e o processo inflamatório delas adjacente (MANYELO CM, et al., 2021).

Diversos outros fatores foram vistos como importantes para a patogênese do processo, assim como sua evolução e o prognóstico do paciente, assim como o aumento da permeabilidade das barreiras sanguíneas cerebrais com a penetração do bacilo, a virulência dele, fatores genéticos relacionados, e doenças conjuntas com a infecção. Ademais, complicações neurológicas podem ser impostas por essas lesões causadas silenciosamente, como vasculites (principalmente da artéria cerebral média), hidrocefalia, tuberculomas, abscessos, e TB espinal, que podem impedir boa parte das habilidades cognitivas e de aprendizagem da

criança, até mesmo levando ao óbito (DAVIS AG, et al., 2019). Fica claro, desse modo, o empenho necessário na identificação da TB e da MTB, para adotar medidas terapêuticas o mais precoce possível, a fim de se evitar sequelas e a morte dos pacientes (HUYNH J, et al., 2021; DAVIS AG, et al., 2019).

Diagnóstico

O diagnóstico da MTB é notavelmente difícil, por causa do seu início súbito e sintomas não específicos, como febre, dores musculares, vômitos e náuseas, dores abdominais e irritabilidade, que são os mais prevalentes nas crianças. Por causa dessa falta de sintomas típicos, tal como rigidez de nuca e outros sinais de irritação meníngea, só se encontram mais presentes em algumas crianças com o maior avanço da doença, e isso leva a necessidade de buscar e confiar em exames complementares para ajudar no diagnóstico precoceda MTB. Além do mais, a escala de coma de Glasgow ajuda a classificar os pacientes e ver a gravidade do caso (DANIEL BD, et al., 2019; DONOVAN J, et al., 2020; SEID G, et al., 2023).

O exame do líquido cefalorraquidiano (ELC) com a punção lombar é um dos principais pilares no diagnóstico da MTB no adulto, e mostra no exame: leucocitose com predomínio linfocitário mononuclear (50-100/ μ l), elevação da proteína (>1 g/l), diminuição leve na glicose (<2.2 mmol/l) e a presença ou não do ácido rápido do bacilo. Na criança, o ELC, se mostra uma ferramenta com menor potencial, devido a dificuldade de detectar o M.tb, já que a maior parte das crianças são Paucibacilares, e não expõem quantidades satisfatórias do bacilo para fecharem o diagnóstico, e transformam os achados do exame em inespecíficos. A sensibilidade do ELC em crianças varia de 20.5% até 65.0% e isso faz com que sejam necessário a combinação de outros exames para um diagnóstico satisfatório (DANIEL BD, et al., 2019; DONOVAN J, et al., 2020; KAY AW, et al., 2022; SHEN Y, et al., 2021).

Estudos mais recentes mostram o uso de testes biomoleculares, cultura, testes rápidos e de novos testes específicos para maior satisfação na elucidação do caso. A cultura, apesar de ter alta especificidade e sensibilidade e mostrar padrão ouro, se mostra falha, principalmente por causa do seu resultado demorado. A amplificação de ácido nucleico mostra uma promessa para o futuro diagnóstico da doença, e sua associação com os demais testes confirmam isso para o futuro breve (DANIEL BD, et al., 2019; DONOVAN J, et al., 2020; KAY AW, et al., 2022; SHEN Y, et al., 2021). Os testes com melhor espectro de sensibilidade e especificidade são os GeneXpert MTB e o Xpert Ultra, e mostram sensibilidade de 71.1% e especificidade de 91.6% até 100%. Embora apresentem essas melhorias, e serem úteis se positivos, seus valores preditivos negativos (VPN) são inadequados e não podem ser usados como teste único para essa intenção de excluir o diagnóstico caso negativo (SHEN Y, et al., 2021). Ainda, podem ser feitos exames de imagem para o controle e busca de sinais da disseminação da doença no resto do corpo e sequelas consequentes do bacilo. Na neuroimagem, busca-se a tríade da hidrocefalia, infartos e realce meníngeo basal, além de tuberculomas e locais de hiper densidade pré-contraste. O raio x de tórax se mostra alterado em 50% das crianças, e incluem variações desde infiltração parenquimatosa, linfadenopatia intratorácica, opacidades miliares, consolidação paratraqueal, compressão das vias aéreas, atelectasias até efusão pleural densa (DANIEL BD, et al., 2019; DONOVAN J, et al., 2020; KAY AW, et al., 2022; SHEN Y, et al., 2021).

Tratamento

A evidência para guiar o tratamento da MTB ainda é limitada e principalmente baseada na experiência com a TB pulmonar e, por isso, os tratamentos são similares e realizados com isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (P) e etambutol (E), nas doses plenas e iguais do tratamento pulmonar e o plano é feito com 2 meses da associação das 4 drogas, chamada de fase intensiva, seguida de 4 a 10 meses de isoniazida mais rifampicina, com a extensão de 6 a 12 meses, variando em cada país. A rifampicina ainda é um medicamento essencial para a MTB e uma recente meta-análise mostrou uma relação positiva entre concentrações de rifampicina e sobrevivência, com aumento da dose de 10mg/kg para 30mg/kg em crianças melhorou a função neurocognitiva comparada com a dose plena (SEDDON JA, et al., 2019; HUYNH J, et al., 2021; BASU ROY R, et al., 2021). Medicamentos de segunda linha podem ser necessários em MTB refratária aos de primeira linha, para substituir outros que tenham baixa penetração no líquido ou substituir os que possuam alta toxicidade. Classes medicamentosas de fluoroquinolonas, linezolid, delamanida, pretonamida e bedaquilina

podem ser usadas como esses substitutivos, apesar de ainda terem suas próprias contraindicações e toxicidades e os seus lugares ainda restam a serem estabelecidos (SEDDON JA, et al., 2019; HUYNH J, et al., 2021; BASU ROY R, et al., 2021).

Outra situação clínica desafiadora é a associação da MTB com a infecção pelo HIV e, enquanto nos adultos se usa a terapia antirretroviral após a fase de tratamento intensiva, o tempo certo para introduzir essa terapianas crianças, que tendem a ter uma evolução mais súbita do HIV, é incerto. Para os pacientes com a coinfeção, foram testados cursos de alta dose do regime dos 4 medicamentos por um período de 9 meses, que demonstrou uma mortalidade baixa (SEDDON JA, et al., 2019; HUYNH J, et al., 2021).

No Brasil, o esquema feito é o básico, com diferenças nas doses de acordo com o peso do paciente, com variações da rifampicina de 15 a 600 mg/dia, da isoniazida de 10 a 300 mg/dia, da pirazinamida de 35 até 2000 mg/dia e do etambutol com doses de 15 a 35 mg/kg/dia. O etambutol não é usado em crianças menores de 10 anos pelo risco de causar neurite retrobulbar e o esquema pode ter a duração de 6 meses (2 meses da fase intensa e 4 meses com rifampicina e isoniazida) nas formas pulmonares e extrapulmonares no geral, mas deve ser feito por 12 meses (2 meses da fase intensa mais 10 meses com rifampicina e isoniazida) se houver associação da forma MTB (DANIEL BD, et al., 2019; BASU ROY R, et al., 2021)

Corticoide

Para abordar o impacto patológico na resposta do hospedeiro, corticosteroides (CS) são padronizados no tratamento da MTB. A associação com os CS, sobretudo dexametasona e prednisona, reduz a gravidade do processo inflamatório, a formação de exsudato purulento, edema cerebral e a pressão intracraniana, além de melhor estabilizar a barreira hematoencefálica, e, com isso, demonstra boa redução da mortalidade ao curto prazo, o que os torna essencial para diminuir a morbimortalidade e melhorar a evolução do paciente, mas não mostra muitos efeitos benéficos na incapacidade neurológica causada pela doença a longo prazo e, também, se mostra incerto nos benefícios para pacientes que apresentam coinfeção com o HIV (SEDDON JA, et al., 2019).

Sequelas

Cerca de 65% das crianças que sobrevivem à MTB sofrem com alguma forma de incapacidade variando de motoras, sensoriais, cognitivas até déficits de desenvolvimento. Muitas dessas incapacidades passam sem identificação pela falta da supervisão e acompanhamento no decorrer da doença. Por isso, se devem fazer acompanhamentos recorrentes com exames de imagem, para procurar locais de disseminação da doença em outros órgãos (SEDDON JA, et al., 2019).

As lesões, quando já ocorreram, são difíceis de tratar e muitas das vezes ocorrem perto de estruturas vitais como o tronco cerebral e a medula óssea. Talidomida é um medicamento que funciona como um potente inibidor de TNF- α , e mostra um benefício clínico no tratamento de algumas dessas lesões de massa causadas pela MTB. Piridoxina (vitamina B6) foi visto como um bom remédio profilático para a neuropatia periférica causada pela isoniazida ao decorrer do tratamento, já a acetazolamida e furosemida foram benéficos no tratamento da hidrocefalia (SEDDON JA, et al., 2019; HUYNH J, et al., 2021). Além disso, são indicados tratamentos de neuro reabilitação para todos os pacientes ao fim do ciclo de tratamento, a fim de aumentar a reintegração desses indivíduos e diminuir riscos de sequelas permanentes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das informações relatadas acima, é de extrema importância buscar o diagnóstico precoce da MTB, para evitar, ao máximo, sequelas e complicações permanentes. Além disso, cabe ao médico saber os testes e como utilizá-los para diagnosticar de forma correta essa patologia, se atentando também aos exames complementares e história clínica. Por fim, deve-se ter o conhecimento da ampla gama de tratamentos, sendo farmacológicos, não farmacológicos e de reabilitação, com intuito de garantir uma conduta de alívio e que garanta uma boa qualidade de vida ao paciente.

REFERÊNCIAS

1. BASU ROY R, et al. Defeating pediatric tuberculous meningitis: applying the who “defeating meningitis by 2030: global roadmap”. *Microorganisms*, 2021; 9(4): 857.
2. BOYLES TH, et al. Tuberculous Meningitis International Research Consortium. Decision-making in the diagnosis of tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res*, 2020; 5: 11.
3. CRESSWELL FV, et al. Recent developments in tuberculous meningitis pathogenesis and diagnostics. *Wellcome Open Res*, 2019; 4: 164.
4. DANIEL BD, et al. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *Indian J Med Res*, 2019; 150(2): 117–30.
5. DAVIS AG, et al. Neurocognitive and functional impairment in adult and pediatric tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res*, 2019; 4: 178.
6. DAVIS AG, et al. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol*, 2019; 105(2): 267–80.
7. DONOVAN J, et al. Tuberculous meningitis: where to from here? *Curr Opin Infect Dis*, 2020; 33(3): 259–66.
8. HOU J, et al. Cerebrospinal fluid findings of infant tuberculous meningitis: a scoping review. *Ann Med*, 2022; 54(1): 2517–21.
9. HUYNH J, et al. Tuberculous meningitis in children: reducing the burden of death and disability. *Pathogens*, 2021; 11(1): 38.
10. IMRAN D, et al. Tuberculous Meningitis International Research Consortium. Establishing the cascade of care for patients with tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res*, 2019; 4: 177.
11. KAY AW, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020; 8(8): CD013359.
12. KAY AW, et al. Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022; 9(9): CD013359.
13. MANYELO CM, et al. Tuberculous meningitis: pathogenesis, immune responses, diagnostic challenges, and the potential of biomarker-based approaches. *J Clin Microbiol*, 2021; 59(3): e01771-20.
14. PORMOHAMMAD A, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*, 2019; 57(6): e01113-18.
15. SEDDON JA, et al. Tuberculous Meningitis International Research Consortium. The current global situation for tuberculous meningitis: epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes. *Wellcome Open Res*, 2019; 4: 167.
16. SEID G, et al. Microbiological diagnosis and mortality of tuberculosis meningitis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2023; 18(2): e0279203.
17. SHEN Y, et al. Efficacy of Xpert MTB/RIF Ultra in diagnosing tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2021; 100(29): e26778.
18. SHOLEYE AR, et al. Tuberculous granuloma: emerging insights from proteomics and metabolomics. *Front Neurol*, 2022; 13: 804838.
19. SSEBAMBULIDDE K, et al. Improving technology to diagnose tuberculous meningitis: are we there yet? *Front Neurol*, 2022; 13: 892224.
20. SULIS G, et al. Comparative effectiveness of regimens for drug-susceptible tuberculous meningitis in children and adolescents: a systematic review and aggregate-level data meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*, 2022; 9(6): ofac108.