

Uso do teste rápido molecular no diagnóstico da tuberculose pericárdica: relato de caso

Use of the rapid molecular test in the diagnosis of pericardial tuberculosis: a case report

Uso de la prueba rápida molecular en el diagnóstico de tuberculosis pericárdica: presentación de un caso

Recebido: 09/11/2016

Aprovado: 10/03/2016

Publicado: 01/05/2017

Andréia Moreira dos Santos Carmo¹

Maria Cecilia Cergole Novella²

Paolo Jose Cesare Biselli³

Wagner Issao Hoshino⁴

Akemi Oshiro Guirelli⁵

Valéria dos Santos Candido⁶

Este estudo tem como objetivo relatar o caso de um paciente com sintomas de sonolência e confusão mental recebido no pronto atendimento de um hospital universitário de São Paulo, apresentando febre, perda de peso e diagnóstico de pneumonia. Na tomografia computadorizada e no ecodopplercardiograma foram revelados atenuação de mediastino, derrame pleural e discreta opacidade centrolobular em ambos os campos pulmonares e linfonodos mediastinais, hipocinesia difusa de ventrículo esquerdo com discreta disfunção sistólica, dilatação de átrio esquerdo e derrame pericárdico moderado. Apresentou sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A baciloscopia do líquido pleural, pericárdico e escarro foi negativa; no entanto, o teste rápido molecular (TRM-TB) do líquido pericárdico foi positivo para *Mycobacterium tuberculosis* sem resistência à rifampicina. A cultura evidenciou crescimento do *M. tuberculosis*. Iniciou-se tratamento antirretroviral e para a TB. O acesso ao TRM-TB em casos de tuberculose extrapulmonar é fundamental para o diagnóstico precoce, com impacto direto no prognóstico de casos graves de pacientes co-infectados pelo HIV/TB.

Descritores: Pericardite tuberculosa; Reação em cadeia da polimerase em tempo real; *Mycobacterium tuberculosis*.

This study aims at reporting the case of a patient who presented with drowsiness and mental confusion, received in the emergency room of a university hospital in São Paulo. Symptoms included fever, weight-loss and pneumonia. Computerized tomography and ecocardiography found: attenuation of the mediastinum, pleural effusions, discrete centrilobular opaqueness in both lung lobes and mediastinum lymph nodes, left ventricle diffuse hypokinesia with a discrete systolic dysfunction, left atrium dilation and moderate pericardial effusion. The patient presented positive serology for the human immunodeficiency virus (HIV). Baciloscopies of pleural liquid, pericardial liquid and sputum were negative; the rapid molecular test (RMT-TB) of the pericardial liquid, however, was positive for *Mycobacterium tuberculosis*, with no rifampicin resistance. The culture evidenced the growth of *M. tuberculosis*. An anti-retroviral treatment for TB was started. The access to the RMT-TB in cases of extrapulmonary tuberculosis is paramount for an early diagnosis, with direct impact in the prognosis of serious cases of patients who are co-infected by HIV/TB.

Descriptors: Tuberculous pericarditis; Real-time polymerase chain reaction; *Mycobacterium tuberculosis*.

Este estudio tiene como objetivo relatar el caso de un paciente con síntomas de somnolencia y confusión mental recibido en la guardia de un hospital universitario de São Paulo, presentando fiebre, pérdida de peso y diagnóstico de neumonía. En la tomografía computadorizada y en el eco doppler cardiograma fueron revelados atenuación de mediastino, derrame pleural y discreta opacidad centro lobular en ambos campos pulmonares y linfonodos mediastinos, hipocinesia difusa de ventrículo izquierdo con discreta disfunción sistólica, dilatación de atrio izquierdo y derrame pericárdico moderado. Presentó serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La baciloscopia del líquido pleural, pericárdico y esputo fue negativa; sin embargo, el test rápido molecular (TRM-TB) del líquido pericárdico fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis* sin resistencia a la rifampicina. El cultivo mostró crecimiento del *M. tuberculosis*. Se inició tratamiento antirretroviral y para la TB. El acceso al TRM-TB en casos de tuberculosis extra pulmonar es fundamental para el diagnóstico precoz, con impacto directo en el pronóstico de casos graves de pacientes co-infectados por el VIH/TB.

Descriptores: Pericarditis tuberculosa; Reacción en cadena de la polimerización en tiempo real; *Mycobacterium tuberculosis*.

¹ Bióloga. Bacharel em Letras. Mestre em Ciências. Doutoranda em Ciências pela Universidade Federal do ABC (UFABC). Pesquisadora Científica no Núcleo de Ciências Biomédicas do Centro de Laboratório Regional VIII - Instituto Adolfo Lutz (LR VIII-IAL/SES/SP)-Santo André/SP/Brasil. ORCID 0000-0002-0602-4623 E-mail: amscarmo@yahoo.com.br

² Biomédica. Especialista em Diagnóstico por Imagem. Mestre em Microbiologia. Doutora em Infectologia. Biomédica do LR/VIII-IAL/SES/SP - Santo André/SP/Brasil. ORCID 0000-0001-9671-825X E-mail: mcecilia@ial.sp.gov.br

³ Médico. Especialista em Clínica Geral. Doutor em Medicina. Pós Doutor em Fisiologia Respiratória. Médico do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), São Paulo/SP/Brasil. ORCID 0000-0002-5418-8382 E-mail: p_biselli@hotmail.com

⁴ Médico. Especialista em Patologia Clínica. Especialista em Medicina Intensiva. Médico do HU-USP e do Hospital Nipo Brasileiro, São Paulo/SP/Brasil. ORCID: 0000-0001-5928-3912 E-mail: whoshino@uol.com.br

⁵ Biomédica. Especialista em Terapêuticas Tradicionais Chinesas. Especialista em Administração Hospitalar. Especialista em Gestão das Ações de Controle em Tuberculose. Biomédica do LR VIII-IAL/SES/SP - Santo André/SP/Brasil. ORCID: 0000-0003-4518-6518 E-mail: akemi@ial.sp.gov.br

⁶ Biomédica. Especialista em Parasitologia. Biomédica do LR VIII-IAL/SES/SP - Santo André/SP/Brasil. ORCID 0000-0002-1232-9407 E-mail: vallcandido@ial.sp.gov.br

INTRODUÇÃO

A tuberculose pericárdica está associada ao derrame pericárdico de evolução crônica, mas pode apresentar-se com manifestações clínicas variáveis, o que pode dificultar o diagnóstico, retardando o início da terapia específica¹. Os sintomas mais frequentes, embora inespecíficos, são a tosse, dispnéia, dor precordial, ortopnéia, e edema de membros inferiores, podendo também ocorrer febre e perda de peso. Os sinais mais frequentes são cardiomegalia, atrito pericárdico e taquicardia. Ainda podem ser incluídos pulso paradoxal, hepatomegalia, êstase jugular e derrame pleural. No entanto, em alguns casos, a pericardite e/ou o comprometimento pleural podem ser a única manifestação da tuberculose².

Tradicionalmente, a confirmação diagnóstica é feita pela identificação do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) em cultura de líquido pericárdico ou pelo achado de granuloma caseoso na biópsia do pericárdio³. O tratamento da pericardite consiste da utilização do esquema quádruplo antituberculose⁴.

Recentemente, o Ministério da Saúde, em parceria com diversas instituições, está realizando estudos no Brasil para avaliar o impacto da incorporação do Teste Rápido TRM-TB no Sistema Único de Saúde (SUS), sobretudo para as populações mais vulneráveis, como é o caso dos portadores do vírus HIV⁵. Trata-se de um método diagnóstico rápido da tuberculose, baseado na técnica da *nested* PCR em tempo real em sistema fechado, automatizado e com processamento mínimo da amostra⁶.

No Brasil, poucos dados estão disponíveis para informar recomendações para o uso deste teste em amostras extra-pulmonares, em especial de líquido pericárdico, quando se investiga a suspeita de tuberculose^{7;8}. O objetivo deste estudo foi apresentar um caso de pericardite causada pelo MTB em paciente portador do vírus HIV que foi confirmado pelo TRM-TB.

MÉTODO

Este é um estudo de caso que aponta o percurso assistencial de um paciente com tuberculose e HIV, desenvolvido em contexto hospitalar em meados de 2016, num hospital público universitário. Também foi descrito o uso de um teste específico.

Além da descrição do uso do TRM-TB, apresenta-se outros aspectos do caso, como: exames de imagem, exames laboratoriais, exames clínicos, terapêutica, e evolução do paciente.

Para se resguardar o aspecto ético, o estudo não apresenta nome ou sigla, bem como a referida descrição foi autorizada pela instituição que atendeu o paciente em questão, no sentido de se fazer uma contribuição científica.

RESULTADOS

Um paciente masculino com 32 anos de idade foi admitido no serviço de Pronto Atendimento (PA) do Hospital Universitário (HU) da Universidade de São Paulo (USP) em 01/06/2016 com quadro de confusão mental e agitação.

Os familiares relataram história de febre e perda de peso há cerca de um mês. Quinze dias antes da internação havia recebido diagnóstico de pneumonia, sem identificação do tratamento recebido.

Ao chegar no PA o paciente apresentava-se confuso, sonolento, Glasgow 11 (AO 4, MRV 1, MRM 6), Pressão Arterial 100x60 mmHg, FC 109 bpm, FR 12 ipm, temp 38,5°C. Sem rigidez de nuca, sem déficits focais aparentes. Na ausculta cardíaca e pulmonar não foram identificadas alterações. Ao exame abdominal, relatava desconforto à palpação.

Na avaliação laboratorial identificou-se hemoglobinemia (8,6g/dL), leucopenia (2.580/mm³) e sorologia positiva para o HIV. A tomografia computadorizada (TC) de crânio não evidenciou alterações encefálicas; a TC de tórax demonstrava cardiomegalia discreta, atenuação de mediastino, derrame pleural, discreta opacidade centrolobular com alteração em vidro fosco em ambos os campos pulmonares (Figura 1) e linfonodos mediastinais.

Figura 1. Tomografia computadorizada de tórax sem uso de contraste. A: Primeira imagem (*scout*) revelando cardiomegalia discreta. B: Atenuação de mediastino e derrame pericárdico. C: Discreta opacidade em vidro fosco em ambos os campos pulmonares. São Paulo, 2016.



Em outros exames verificou-se: quimiocitológico de líquido, hemocultura, baciloscopia de secreção traqueal e urocultura sem alterações. O ecodopplercardiograma (ECO) mostrou hipocinesia difusa de ventrículo esquerdo com discreta disfunção sistólica (fração de ejeção de 51%), dilatação de átrio esquerdo e derrame pericárdico moderado com aspecto grumoso (imagens não obtidas).

O tratamento de prova para pneumonia e pericardite foi iniciado com ceftriaxone e oxacilina, seguido de transferência do paciente para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em 04/06/2016. O paciente foi entubado por insuficiência respiratória, possivelmente secundária a choque por tamponamento cardíaco.

O paciente evoluiu com melhora hemodinâmica progressiva apesar do líquido pericárdico não ter sido drenado. Foi feita uma broncoscopia e realizado um lavado bronco-alveolar. Coletou-se várias amostras de escarro para a pesquisa de bacilo álcool resistente (BAAR), com resultados negativos. Em 09/06/2016 realizou-se drenagem do líquido pericárdico (LP), que foi submetido à baciloscopia, que também foi negativa.

A suspeita de tuberculose pericárdica foi finalmente confirmada no dia seguinte, por TRM-TB, que detectou *M. tuberculosis* sensível a rifampicina (Figura 02), e foi realizado no Centro de Laboratório Regional do Instituto Adolfo Lutz de Santo André - VIII

(CLR IAL Santo André - VIII). Paralelamente, foi realizada a cultura no equipamento BACTEC/MGIT 960™ (Beckton Dickinson Indústrias Cirúrgicas LTDA), apresentando resultado positivo para micobactérias em 23/06/2016 (14 dias de cultivo). O sedimento da cultura foi corado pelo método de *Ziehl-Neelsen* no qual foi observado fator-corda positivo.

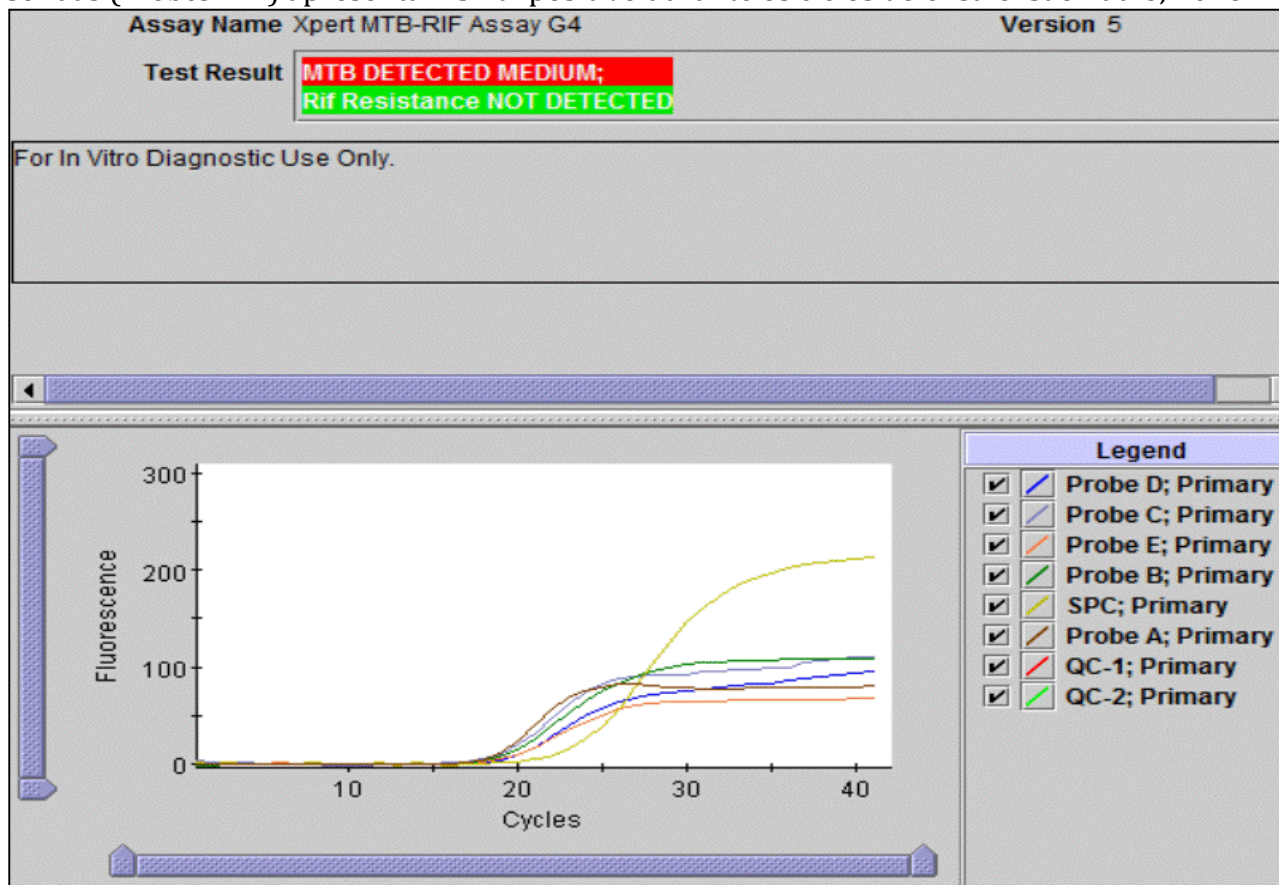
Adicionalmente, foi realizado o teste imunocromatográfico de identificação rápida para o complexo *M. tuberculosis* (Alere™TBAG MPT-64) que apresentou resultado positivo para o antígeno MPT-64. Este antígeno faz parte de um grupo de proteínas secretadas em cultura para micobactérias e somente é encontrado em cultivos do complexo *M. tuberculosis*. No teste de sensibilidade fenotípica às drogas antituberculose, realizado no BACTEC/MGIT 960™ não foi identificada resistência, corroborando com o resultado do TRM-TB.

O tratamento para tuberculose foi iniciado com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol e prescrição de corticoide para minimizar o risco de pericardite constritiva. O paciente evoluiu com melhora progressiva, sendo extubado em 09/06/2016, recebendo alta para enfermaria em 10/6/2016. Em 11/6/2016 apresentou elevação transitória das transaminases, com redução gradativa no decorrer do tratamento (AST 53 U/L e ALT 55 U/L). Esta é uma ocorrência comum em virtude da liberação de antígenos em

resposta ao tratamento de TB disseminada. Recebeu alta hospitalar em 17/06/2016 e segue em tratamento supervisionado para tuberculose. Foi encaminhado ao Serviço de

Assistência Especializada em HIV/Aids - Unidade Butantã (SAE Butantã), onde iniciou também tratamento antirretroviral para HIV.

Figura 2. Ensaio de *nested* PCR em tempo real utilizando o Sistema Xpert®MTB/RIF mostrando teste positivo para *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sem resistência à rifampicina em amostra de líquido pericárdico. O MTB é identificado quando duas das cinco sondas (*Probes A-E*) apresentam sinal positivo durante os ciclos do ensaio. São Paulo, 2016.



DISCUSSÃO

A pericardite tuberculosa é uma rara manifestação da tuberculose descrita entre 1% e 4% dos casos, com maior prevalência em indivíduos portadores de HIV. Na maioria dos casos, a lesão ocorre por contiguidade, por disseminação de linfonodos mediastinais, pulmão, coluna vertebral, esterno ou durante infecção miliar^{1,9,10}.

O ECO auxilia no diagnóstico presuntivo de pericardite sendo os achados típicos pouco específicos, como os observados na descrição do caso aqui descrito. A TC, quase que na totalidade dos casos, evidencia o espessamento pericárdico e linfonodos mediastinais^{1,9,10} que estavam presentes neste caso. A grande dificuldade para o

manejo clínico é diferenciar as possíveis causas do derrame pericárdico (bacteriana, micobacteriana, fúngica, inflamatória e não infecciosa), o que pode resultar em retardo no início precoce da terapêutica específica.

O critério diagnóstico definitivo depende da identificação do MTB em cultura ou esfregaços de líquido pericárdico corados por *Ziehl-Neelsen*². No entanto, o MTB tem crescimento lento tanto em meios de cultura tradicionais (Ogawa-Kudoh) quanto em sistemas automatizados (BACTEC/MGIT 960™). A sensibilidade e especificidade dos resultados obtidos pelo TRM-TB em relação à cultura variam de 98% a 100% e de 90,9% a 100%, respectivamente, para amostras de escarro. O sistema permite que, em duas

horas se obtenha o diagnóstico da tuberculose e a identificação simultânea de mutações no gene *rpoB* que codifica a resistência à rifampicina. O sistema foi endossado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para utilização em países de baixa e média renda, sobretudo em locais com alta prevalência de tuberculose associada ao HIV e multidrogarresistência^{5,6,11}.

CONCLUSÃO

Este foi o primeiro caso de identificação de MTB em líquido pericárdico por meio do TRM-TB no CLR IAL Santo André VIII. A pesquisa do HIV em casos confirmados de TB é obrigatória e em situações de doença extrapulmonar costuma ser positiva.

A realização do ecocardiograma foi imprescindível para a elucidação deste caso, uma vez que os resultados obtidos reforçaram a suspeita clínica de pericardite tuberculosa, levando à indicação da punção do líquido pericárdico e aos exames complementares que confirmaram o diagnóstico.

Por sua vez, o TRM-TB, em casos suspeitos de tuberculose pericárdica, pode acelerar o diagnóstico desta grave patologia, que pode evoluir satisfatoriamente se manejada precocemente e de maneira adequada.

REFERÊNCIAS

1. Echeverri D, Matta L. Tuberculous pericarditis. *Biomedica* 2014; 34, (4): 528-34. Acesso em: 09/08/2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504241>>.
2. Rieder HL. Challenges in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2016; 63(2):67-8. Acesso em: 09/08/2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27451811>>.
3. Imazio M. Pericarditis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13(4):308-16. Acesso em: 09/08/2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534015>>.
4. Boerrigter BG, Van Sandwijk MS, Van Den Berk GE. A breathtaking response to tuberculosis therapy. *Neth J Med*. 2013; 71(5):258-62. Acesso em: 14/08/2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799314>>.
5. Ministério da Saúde (Br). Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. 46: 19p. 2015.
6. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, Mazzola E, Dal Monte P, Pascarella M, et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012; 40(2):442-7. Acesso em: 14/08/2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241741>>.
7. Rufai SB, Singh A, Kumar P, Sing J, Sing S. Performance of Xpert MTB/RIF assay in diagnosis of pleural tuberculosis by use of pleural fluid samples. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(11):3636-8. Acesso em: 14/08/2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311855>>.
8. Hillemann D, Ruch-Gerdes S, Boehme S, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(4):1202-5. Acesso em: 09/08/2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270230>>.
9. Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, Sinak LJ, Hayes SN, Melduni RM et al. Pericardial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(6):572-93. Acesso em: 10/08/2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511488>>.
10. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*. 2005; 72(9):1761-8. Acesso em: 14/08/2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16300038>>.
11. Dhana AV, Pauline Howell, Ian Sanne, David Spencer. Identification of

Mycobacterium tuberculosis from pericardial fluid using the new Xpert MTB/RIF assay. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013. Acesso em: 15/08/2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986128>>

CONTRIBUIÇÕES

Andréia Moreira dos Santos Carmo contribuiu com a concepção, delineamento do estudo, análise e interpretação de dados laboratoriais, redação e revisão crítica do artigo. **Maria Cecília Cergole Novella** participou da realização do teste de sensibilidade fenotípica às drogas antituberculose, análise e interpretação de dados laboratoriais e revisão crítica do

artigo. **Paolo Jose Cesare Biselli** atuou no atendimento e diagnóstico clínico e tratamento, análise e interpretação de dados clínicos e de imagem e revisão crítica do artigo. **Wagner Issao Hoshino** realizou atendimento e diagnóstico clínico e acompanhamento do paciente durante internação na UTI, e revisão crítica do artigo. **Akemi Oshiro Guirelli** teve atuação no exame de cultura do líquido pericárdico, identificação do *Mycobacterium tuberculosis* pelo método imunocromatográfico, análise e interpretação de dados laboratoriais e revisão crítica do artigo. **Valéria dos Santos Candido** desenvolveu o teste rápido molecular para o diagnóstico da tuberculose e revisão crítica do artigo.

Como citar este artigo (Vancouver)

Carmo AMS, Novella MCC, Biselli PJC, Hoshino WI, Guirelli AO, Candido VS. Uso do teste rápido molecular no diagnóstico da tuberculose pericárdica: relato de caso. *REFACS* [Internet]. 2017 [citado em dia, mês e ano de acesso]; 5(2):263-268. Disponível em: *link de acesso*. DOI:

Como citar este artigo (ABNT)

CARMO A. M. S. et al. Uso do teste rápido molecular no diagnóstico da tuberculose pericárdica: relato de caso. *REFACS*, Uberaba, MG, v. 5, n. 2, p. 263-268, 2017. Disponível em: <*link de acesso*>. Acesso em: *inserir dia, mês e ano de acesso*. DOI:

Como citar este artigo (APA)

Carmo, A. M. S., Novella, M. C. C., Biselli, P. J. C., Hoshino, W. I., Guirelli, A. O. & Candido, V. S. (2017). Uso do teste rápido molecular no diagnóstico da tuberculose pericárdica: relato de caso. *REFACS*, 5(2), 263-268. Recuperado em *inserir dia, mês e ano de acesso*. *Inserir link de acesso*. DOI: