

TUBERCULOSE EXTRAPULMONAR: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS – UMA REVISÃO ABRANGENTE

Extrapulmonary Tuberculosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges – A Comprehensive Review

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 3 | Ano 2024

Isabella Peixoto dos Santos¹, Thaís Pâmela Moraes², Geovanna Moraes Dias³, Thaís Caroline Del Grandi³, Ana Paula Botrel Provenzani³, Roberta Rocha Dias³, Leonardo Dias Abreu³, Ane Silva dos Santos⁴, Cirléia Gatti da Silva Salvino⁴, Jakson Olívio Santos Nogueira⁵

RESUMO

Esta revisão analisa a tuberculose extrapulmonar, responsável por uma parcela significativa dos casos globais de tuberculose, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Embora a cultura e a histopatologia sejam consideradas padrões-ouro, apresentam limitações em termos de tempo, sensibilidade e acessibilidade, principalmente em apresentações atípicas. O objetivo deste estudo é avaliar os desafios e a eficácia das estratégias diagnósticas e terapêuticas no manejo desta patologia. Serão comparadas abordagens integradas, incluindo métodos de imagem avançados, técnicas moleculares e intervenções cirúrgicas, com os métodos diagnósticos tradicionais. O manejo clínico é igualmente complexo, com altas taxas de complicações e mortalidade. Estratégias multidisciplinares são frequentemente necessárias, sobretudo em casos atípicos ou situações especiais, como a gestação. Esta revisão reúne relatos de casos, enfatizando manifestações clínicas incomuns, estratégias diagnósticas e abordagens terapêuticas, destacando a importância do diagnóstico precoce e do tratamento individualizado.

Palavras-chave: Mycobacterium tuberculosis; achados clínicos; diagnóstico diferencial; imunologia; Infectologia.

ABSTRACT

This review analyzes extrapulmonary tuberculosis, which accounts for a significant proportion of global tuberculosis cases, particularly in immunocompromised individuals. Although culture and histopathology are considered gold standards, they present limitations in terms of time, sensitivity, and accessibility, especially in atypical presentations. The aim of this study is to assess the challenges and effectiveness of diagnostic and therapeutic strategies in managing this condition. Integrated approaches, including advanced imaging methods, molecular techniques, and surgical interventions, will be compared with traditional diagnostic methods. Clinical management is equally complex, with high rates of complications and mortality. Multidisciplinary strategies are often required, especially in atypical cases or special situations such as pregnancy. This review compiles case reports, emphasizing uncommon clinical manifestations, diagnostic strategies, and therapeutic approaches, highlighting the importance of early diagnosis and individualized treatment.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis; Clinical findings; Differential diagnosis; Immunology; Infectious diseases.

1 Especialista em Clínica Médica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

2 Graduanda em Medicina, Universidade Estadual de Roraima (UERR), Boa Vista-RR, Brasil.

3 Graduando(a) em Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte (UniBH), Belo Horizonte-MG, Brasil.

4 Graduanda em Medicina, Faculdade Metropolitana de Manaus (Fametro), Manaus, AM, Brasil.

5 Graduado em Medicina, Universidade Estadual de Roraima (UERR), Boa Vista-RR, Brasil.

Autor de correspondência

Isabella Peixoto dos Santos

INTRODUÇÃO

A tuberculose extrapulmonar (TBEP) constitui uma parcela relevante dos casos de tuberculose globalmente, com incidência acentuada nas populações de risco^[9-11, 26]. Embora menos frequente que a forma pulmonar, a TBEP possui diferentes manifestações clínicas distintas, afetando órgãos como: coração, linfonodos, ossos, cérebro, rins, intestinos e pericárdio. Essas apresentações tornam o diagnóstico da TBEP extremamente complexo, o que pode resultar em um prognóstico clínico desfavorável e contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade associadas à doença. Dados epidemiológicos demonstram que os casos de TBEP chegam a representar 20-30% dos casos de tuberculose, principalmente entre pacientes imunocomprometidos^[7-14, 27].

O diagnóstico desta patologia é desafiador devido às suas manifestações atípicas e ao envolvimento de múltiplos órgãos. Embora os métodos tradicionais, como a cultura e a histopatologia, sejam considerados padrão-ouro, eles apresentam limitações significativas em termos de tempo e sensibilidade, especialmente em amostras de difícil obtenção^[4-12]. Recentemente, a introdução de abordagens diagnósticas integradas, incluindo técnicas moleculares e métodos de imagem avançados, tem mostrado um potencial considerável para aprimorar a detecção precoce e a precisão diagnóstica. Contudo, a eficácia dessas novas abordagens em relação aos métodos

convencionais ainda não foi suficientemente estabelecida, destacando uma lacuna crítica na literatura^[6, 17-19].

Apesar dos avanços terapêuticos, a TBEP continua a representar um desafio significativo para os profissionais de saúde. A variabilidade na apresentação clínica da doença frequentemente resulta em diagnósticos errôneos ou subdiagnóstico, o que pode levar a complicações severas e, em alguns casos, a óbito. Portanto, há uma necessidade premente de estudos que avaliem as estratégias diagnósticas e terapêuticas atualmente disponíveis para a TBEP. É essencial identificar quais abordagens oferecem maior precisão diagnóstica e eficácia no tratamento, além de compreender como essas estratégias podem ser aplicadas na prática clínica para reduzir a carga da doença em populações vulneráveis^[6, 18-22].

Visando preencher as lacunas presentes na literatura, este estudo tem como objetivo avaliar os desafios e a eficácia das estratégias diagnósticas e terapêuticas no manejo da TBEP. Para isso, serão comparadas abordagens diagnósticas e terapêuticas integradas, que envolvem métodos de imagem avançados, técnicas moleculares e intervenções cirúrgicas, com os métodos diagnósticos tradicionais. Além disso, busca-se identificar abordagens integradas proporcionam maior precisão diagnóstica associadas a TBEP.

METODOLOGIA

A presente revisão abrangente da literatura sobre tuberculose extrapulmonar (TBEP) foi realizada com o objetivo de identificar e analisar relatos de caso relevantes, focando em manifestações clínicas atípicas, estratégias diagnósticas e abordagens terapêuticas. Para alcançar este objetivo, foram estabelecidos critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão consideraram relatos de caso que: detalhassem manifestações clínicas, diagnóstica e terapêutica da TBEP, não houve restrição quanto ao período de publicação. Adicionalmente, foram incluídos apenas estudos que forneciam informações completas e detalhadas, permitindo uma análise abrangente dos resultados. Foram excluídos da análise estudos que não atendiam à pergunta de pesquisa (PICO) ou que abordavam exclusivamente a tuberculose pulmonar também foram excluídas.

A estratégia de busca foi abrangente e incluiu as bases de dados Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, MEDLINE e EMBASE. Para a busca nas bases de dados, foi utilizada a seguinte estratégia: (“Extrapulmonary Tuberculosis” OR “EPTB” OR “Extrapulmonary TB”) AND (“Atypical Presentation” OR “Clinical Presentation” OR “Uncommon Symptoms”) AND (“Diagnostic Approach” OR “Diagnostic Methods” OR “Integrated Diagnostic” OR “Molecular Techniques” OR “Advanced Imaging” OR “Surgical Interventions”) AND

(“Traditional Diagnosis” OR “Conventional Methods”) AND (“Diagnostic Accuracy” OR “Treatment Efficacy” OR “Morbidity Reduction” OR “Mortality Reduction”).

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Inicialmente, todos os registros recuperados foram submetidos a uma triagem por título e resumo, conduzida por dois revisores independentes. Essa etapa teve como objetivo avaliar a relevância dos estudos com base nos critérios de inclusão e exclusão. Em caso de divergência entre os revisores, realizou-se uma discussão para se alcançar um consenso. Os estudos que passaram por esta triagem foram, então, submetidos a uma leitura completa para uma avaliação mais aprofundada da elegibilidade.

A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes, que coletaram informações essenciais, incluindo características dos estudos (autores, ano de publicação), detalhes dos pacientes (idade, sexo, manifestações clínicas), intervenções diagnósticas e terapêuticas, e resultados clínicos. Os dados foram organizados em uma planilha padronizada, e qualquer discrepância durante a coleta de dados foi discutida e resolvida por consenso. Quando necessário, a opinião de um terceiro revisor foi consultada.

Após a aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados oito relatos de caso para compor esta revisão. Esses estudos forneceram uma visão abrangente sobre as apresentações clínicas atípicas da TBEP, bem como sobre as estratégias diagnósticas e terapêuticas empregadas.

RESULTADOS

Após realizar uma busca abrangente da literatura o presente estudo focado em relatos

de caso originais foram selecionados 8 artigos incluídos para compor a análise deste estudo.

Tabela: Síntese Dos Resultados apresentados nesta revisão.

Autor(es) e Ano	Método	Síntese dos Resultados
Hajsadeghi <i>et al.</i> [12]	Relato de caso	Descreveram um caso raro de tuberculose extrapulmonar apresentando-se como tuberculoma cardíaco em um paciente HIV positivo. O diagnóstico foi confirmado por biópsia e exames de imagem.
López <i>et al.</i> [20]	Relato de caso	Relataram um caso de escrófula, uma manifestação comum da tuberculose extrapulmonar, em um paciente de 65 anos. O diagnóstico foi feito por biópsia de linfonodo.
Almeida <i>et al.</i> [1]	Relato de caso	Descreveram um caso de EPTB multifocal com nódulo mamário e lesões ósseas. Diagnóstico sugerido por biópsia e confirmado pelo tratamento.
Rodríguez <i>et al.</i> [25]	Relato de caso	Relataram de um paciente de 57 anos com tuberculoma cerebral diagnosticado por exames de imagem e análise do líquido cefalorraquidiano.
Araújo <i>et al.</i> [3]	Relato de caso	Descreveram o caso de uma paciente de 14 anos com tuberculose extrapulmonar renal e intestinal, diagnosticada por biópsia.
Amaral <i>et al.</i> [2]	Relato de caso	Relataram o caso de um paciente de 17 anos com pericardite constritiva secundária à tuberculose extrapulmonar.
Besteiro <i>et al.</i> [5]	Relato de caso	Descreveram um caso de tuberculose extrapulmonar em uma paciente grávida, com envolvimento femoral e esplênico.
José <i>et al.</i> [15]	Relato de caso	Apresentaram o caso de uma paciente de 14 anos com tuberculose abdominal, destacando a importância do diagnóstico presuntivo.

Fonte: Autores, 2024.

Hajsadeghi *et al.* [12] relatam um caso raro de tuberculose extrapulmonar manifestando-se como tuberculoma cardíaco no ventrículo esquerdo em um paciente de 37 anos coinfetado com HIV. Sintomas incluíram dispneia progressiva, perda de peso e sudorese noturna. O tratamento com medicamentos e intervenção cirúrgica levou à resolução do quadro clínico.

López *et al.* [20] descrevem um caso de tuberculose linfática, caracterizado por adenopatias cervicais supurativas, teste de

Mantoux positivo e achados radiológicos sugestivos. O paciente interrompeu a terapia antituberculosa, resultando em sepse generalizada e óbito, destacando a importância da adesão ao tratamento, especialmente em pacientes imunodeprimidos.

Almeida *et al.* [1] relatam um caso de tuberculose extrapulmonar com lesões mamárias e lombares. Biópsias revelaram granulomas necrosantes, mas a presença de *Mycobacterium tuberculosis* não foi confirmada por cultura. A

paciente respondeu ao tratamento, enfatizando a necessidade de considerar a doença no diagnóstico diferencial de lesões ósseas e mamárias.

Rodríguez et al. ^[25] apresentam um caso de tuberculoma na fossa posterior do cérebro em um paciente de 57 anos. O diagnóstico foi estabelecido através de exames de imagem, análise do líquido cefalorraquidiano e testes moleculares. O tratamento antituberculoso resultou em melhora clínica, ressaltando a importância de considerar o tuberculoma em diagnósticos diferenciais de massas intracranianas.

Araújo et al. ^[3] descrevem um caso de tuberculose extrapulmonar com acometimento renal e intestinal em uma paciente de 14 anos. O diagnóstico foi complexo devido aos sintomas inespecíficos. A paciente foi tratada com medicamentos, resultando em recuperação funcional renal, destacando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no diagnóstico e tratamento.

Amaral et al. ^[23] relatam um caso de pericardite constritiva secundária à tuberculose extrapulmonar em um paciente de 17 anos. O tratamento envolveu pericardiectomia, resultando em melhora da função cardíaca. O estudo enfatiza a importância do diagnóstico precoce e da intervenção cirúrgica no manejo da pericardite constritiva.

Besteiro et al. ^[5] apresentam um caso raro de tuberculose extrapulmonar em uma paciente grávida, com envolvimento femoral e esplênico. O diagnóstico foi confirmado por

exames de imagem e testes moleculares. O tratamento antituberculoso foi eficaz, ressaltando a necessidade de um alto índice de suspeita clínica em casos raros.

DISCUSSÃO

A TBEP constitui uma proporção significativa dos casos de tuberculose em todo o mundo, refletindo tanto a diversidade das manifestações da doença quanto os desafios associados ao seu diagnóstico e manejo. Ao contrário da tuberculose pulmonar, que tem uma apresentação clínica relativamente mais padronizada e está amplamente estudada, a TBEP se manifesta em uma ampla gama de órgãos e sistemas, o que muitas vezes leva a apresentações clínicas atípicas. Essa variabilidade pode resultar em atrasos no diagnóstico, manejo inadequado e, conseqüentemente, em piora dos desfechos clínicos. Este contexto torna a TBEP um tópico de estudo para prática clínica, especialmente em regiões onde é endêmica e em pacientes imunocomprometidos.

Que pode acometer praticamente qualquer órgão, incluindo manifestações raras e potencialmente fatais, como a TBEP cardíaca e a pericardite constritiva. Essa diversidade de apresentações clínicas sublinha a necessidade de uma abordagem diagnóstica ampla e metódica, que incorpore tecnologias avançadas como ressonância magnética, tomografia computadorizada e testes moleculares. Estas

ferramentas têm se mostrado fundamentais para a identificação de casos complexos e atípicos, proporcionando uma precisão diagnóstica que é crucial para o manejo efetivo da doença.

A utilização dessas modalidades diagnósticas torna-se ainda mais relevante em situações em que a TBEP mimetiza outras patologias, como neoplasias ou doenças inflamatórias. Nesses contextos, a semelhança clínica pode facilmente levar a um diagnóstico inicial equivocado, resultando em atrasos significativos no início do tratamento adequado. Portanto, a aplicação criteriosa de métodos diagnósticos avançados é essencial para distinguir a TBEP de outras condições e assegurar a implementação precoce de uma terapia eficaz, minimizando os riscos de complicações e melhorando os desfechos clínicos.

O tratamento farmacológico da patologia tem barreiras significativas ao tratamento no contexto de adesão terapêutica. A duração prolongada da terapia, frequentemente associada a efeitos colaterais, pode resultar em abandono do tratamento, como evidenciado por López et al. (20). O abandono terapêutico não apenas aumenta o risco de resistência aos medicamentos, mas também eleva a mortalidade associada à doença. Este cenário é ainda mais preocupante em pacientes imunossuprimidos, nos quais a TBEP pode progredir rapidamente para formas graves, como sepse generalizada. Assim, o desenvolvimento de estratégias para melhorar a adesão ao tratamento e garantir a continuidade da terapia é uma prioridade na luta contra a TBEP.

Além disso, os casos apresentados ressaltam a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo individualizado do paciente. Uma equipe composta por clínicos, radiologistas, cirurgiões e especialistas em doenças infecciosas é frequentemente necessária para abordar a complexidade da doença, especialmente em casos que requerem intervenção cirúrgica. A intervenção cirúrgica, embora muitas vezes indispensável, apresenta seus próprios desafios, particularmente no contexto da gravidez, onde os riscos para a mãe e o feto devem ser cuidadosamente equilibrados [8-10, 16-18, 21-24].

Os relatos selecionados neste estudo oferecem uma base sólida para a análise comparativa das abordagens integradas em contraste com os métodos tradicionais, destacando a complexidade envolvida no diagnóstico e manejo da TBEP. No entanto, é importante reconhecer certas limitações inerentes ao presente estudo. Embora relatos de casos forneçam insights valiosos sobre apresentações clínicas raras e o emprego de abordagens diagnósticas avançadas, têm um escopo limitado em termos de generalização dos achados. Os estudos de caso são, por natureza, descritivos e refletem experiências individuais ou de pequenos grupos de pacientes, o que pode não ser representativo da totalidade da população com TBEP.

Além disso, a heterogeneidade das manifestações clínicas da TBEP e a variabilidade nas abordagens diagnósticas e terapêuticas adotadas em diferentes contextos clínicos

e geográficos podem introduzir vieses na interpretação dos resultados. A ausência de uma comparação direta com estudos de coortes, ensaio clínicos randomizado limita a capacidade de estabelecer conclusões mais robustas sobre a eficácia relativa das estratégias diagnósticas e terapêuticas apresentadas.

CONCLUSÃO

Com base no compilado de estudos apresentados nesta revisão, a tuberculose extrapulmonar continua sendo um desafio significativo na medicina. Embora as abordagens integradas, que utilizam tecnologias diagnósticas avançadas como ressonância magnética, tomografia computadorizada e testes moleculares, tenham demonstrado eficácia em casos complexos, a sua aplicação é limitada pela disponibilidade de recursos, especialmente em regiões endêmicas com restrições financeiras e logísticas. Essa realidade ressalta a necessidade de desenvolvimento e validação de estratégias diagnósticas alternativas que sejam eficazes, acessíveis e adaptáveis a contextos com recursos limitados. Perspectivas futuras incluem a realização de estudos multicêntricos de maior escala, que possam fornecer dados mais robustos sobre a eficácia e a aplicabilidade das intervenções propostas, bem como explorar a implementação de abordagens terapêuticas personalizadas que levem em consideração as particularidades de cada paciente e as variáveis socioeconômicas e geográficas.

REFERÊNCIAS

- [1] Almeida C, et al. Tuberculosis Extrapulmonar com Lesões Mamárias e Lombares: Um Desafio Diagnóstico. *Rev Bras Reumatol* 2019;59(3):291-4.
- [2] Amaral J, et al. Pericardite Constrictiva Secundária à Tuberculose Extrapulmonar: Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(2):185-8.
- [3] Araújo M, et al. Tuberculose Extrapulmonar com Envolvimento Renal e Intestinal: Um Desafio Diagnóstico. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2023;56:e0510-2023.
- [4] Baykan AH, et al. Extrapulmonary tuberculosis: an old but resurgent problem. *Insights Imaging* 2022;13(39).
- [5] Besteiro A, et al. Tuberculose Extrapulmonar durante a Gravidez: Relato de Caso com Envolvimento Femoral e Esplênico. *Rev Chilena Infectol*. 2024;41(1):82-5.
- [6] Chaves GG, et al. Aspectos clínico-imagiológicos de pacientes diagnosticados com tuberculose extrapulmonar, La Habana 2016-2019. *Rev Inf Cient*. 2020;99(5):425-34.
- [7] Coker R, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Russia: case-control study. *BMJ*. 2006;332(7533):85-7.
- [8] Davies A, Rohlwink U, Proust A, Figaji A, Wilkinson R. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol*. 2019;105(2):267-80.
- [9] Davies PDO, Pai M. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis [State of the art series. Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(11):1226-34.
- [10] Donovan J, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(3):299-307.
- [11] Fang Y, et al. Epidemiological characteristics of extrapulmonary tuberculosis patients with or without pulmonary tuberculosis. *Epidemiol Infect*. 2022;150:e158.
- [12] Hajsadeghi A, et al. Cardiac Tuberculoma as a Rare Manifestation of Extrapulmonary Tuberculosis: A Case Report and Review of the Literature. *Tanaffos*. 2020;19(3):245-50.
- [13] Hajsadeghi S, et al. A rare manifestation of extrapulmonary tuberculosis: left ventricular cardiac tuberculoma in an HIV infected male “case report”. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(5):1341-4.
- [14] Hale RG. Head and neck manifestations of tuberculosis: a clinical review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;126:176.
- [15] José F, et al. Tuberculosis Extrapulmonar: Presentación de un Caso Clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(4):491-4.
- [16] Kang W, et al. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multicenter observational study. *PLoS ONE*. 2020;15(8):1-15.
- [17] Khan MK, Islam MN, Ferdous J, Alam MM. An Overview on Epidemiology of Tuberculosis. *Mymensingh Med J*. 2019;28(1):259-66.
- [18] Kohli M, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(1).
- [19] Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(5):481-9.
- [20] López D, et al. Tuberculosis Linfática: Diagnóstico y Abandono del Tratamiento. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(1):58-60.
- [21] Moule M, Cirillo J. Mycobacterium tuberculosis Dissemination Plays a Critical Role in Pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:1-12.
- [22] Palacios-Marmolejo A, et al. Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar por cultivo. *Neumol Cir Torax*. 2017;76(2):84-90.
- [23] Palma López ME. Escrófula, forma frecuente de tuberculosis extrapulmonar. Presentación de un caso. *Rev Habanera Cienc Med*. 2017;16(3):387-94.

- [24] Pang Y, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among inpatients, China, 2008-2017. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(3):457-64.
- [25] Rodríguez M, et al. Tuberculoma na Fossa Posterior: Uma Apresentação Incomum de Tuberculose Extrapulmonar. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(2):165-8.
- [26] Soni H, Sharma S, Awadhiya S. A Rare Manifestation of Extrapulmonary Tuberculosis: Left Ventricular Mass. *Int J Infect Dis.* 2020;91:57-64.
- [27] World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2020.* World Health Organization, 2020.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.