

LOCALIZAÇÃO DA LESÃO E ACHADOS DO LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO NA MENINGITE TUBERCULOSA

Diferenças nos compartimentos lombar, cisternal e ventricular

Rafael R. Heringer¹, Luís Eduardo B.C. Fernandes²,
Reizer Reis Gonçalves³, Marzia Puccioni-Sohler⁴

RESUMO - A tuberculose permanece como uma das doenças infecciosas mais freqüentes no mundo. No presente estudo, relatamos um caso de meningite tuberculosa, que evoluiu com bloqueio do fluxo do líquido cefalorraqueano (LCR), causando dificuldade diagnóstica. Discute-se a importância da localização da lesão e sua influência no exame do LCR como apoio ao diagnóstico da meningite tuberculosa. No caso relatado, a pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente foi positiva no LCR cisternal e negativa no LCR lombar e ventricular, demonstrando que a maior acurácia do teste esteve relacionada a maior proximidade da lesão inflamatória.

PALAVRAS-CHAVE: meningite tuberculosa, líquido cefalorraqueano, LCR, fluxo do LCR, punção cisternal.

Location of the lesion and the cerebrospinal fluid findings in tuberculous meningitis: differences in the lumbar, cisternal and ventricular compartments

ABSTRACT - Tuberculosis remains one of the most prevalent infectious diseases worldwide. In the present study, we describe a case of tuberculous meningitis that caused cerebrospinal fluid (CSF) flow block, leading to difficulties in the diagnosis. The importance of the lesion site and its influence on CSF analysis as a support for the diagnosis of tuberculous meningitis is discussed. In this case, the search for acid-fast bacilli was positive in the cisternal CSF, but not in the ventricular and lumbar CSF, demonstrating the relationship between the accuracy of the test and the location of the inflammatory lesion disease.

KEY WORDS: tuberculous meningitis, cerebrospinal fluid, CSF, CSF flow blocked, cisternal CSF.

A meningite tuberculosa, doença infecciosa do sistema nervoso central (SNC) causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, apresenta-se como uma complicação precoce da tuberculose primária (primoinfecção), ocorrendo mais freqüentemente nos primeiros seis meses após a infecção¹. A tuberculose permanece como uma das doenças infecciosas mais freqüentes no mundo. Oito milhões de pessoas desenvolvem a doença e 3 milhões morrem, anualmente¹. Um terço da população mundial está infectada com o *Mycobacterium tuberculosis*¹. Vinte e dois países concentram 80% dos casos da doença no mundo e o Brasil ocupa a 15ª posição em número de casos. No Estado do Rio de Janeiro a incidência é de 99

por 100 mil habitantes, chegando a 112/100.000 habitantes na cidade do Rio de Janeiro¹. A pandemia de AIDS teve impacto dramático na epidemiologia da tuberculose, conseqüência da maior probabilidade de reativação da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* e da rápida progressão das infecções recentemente adquiridas^{2,3}. Retardos no diagnóstico e tratamento da meningite tuberculosa são fatores que contribuem diretamente para a alta mortalidade⁴. A decisão de tratar um paciente para meningite tuberculosa é freqüentemente empírica, independentemente das facilidades diagnósticas disponíveis aos médicos assistentes⁴. Durante o curso da doença, ocorre formação de exsudato inflama-

¹Mestrando em Neurologia da Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro RJ, Brasil (UNIRIO); ²Residente do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro RJ, Brasil (HUCFF-UFRJ); ³Estudante de Farmácia da Universidade Federal Fluminense Niterói RJ, Brasil (UFF); ⁴Professora-Adjunta de Neurologia da UNIRIO, Responsável pelo Laboratório de LCR do Serviço de Patologia Clínica do HUCFF-UFRJ, Consultora do Laboratório Neurolife, Rio de Janeiro, RJ Brasil. Apoio, Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio de Janeiro.

Recebido 27 Julho 2004, recebido na forma final 17 Novembro 2004. Aceito 14 Janeiro 2005.

Dra. Marzia Puccioni-Sohler - Rua Dezenove de Fevereiro 185/705 - 22280 030 Rio de Janeiro RJ - Brasil. E-mail: mpuccioni@hucff.ufrj.br

tório que envolve as estruturas situadas no espaço subaracnóideo da base do crânio, podendo promover bloqueio da circulação do líquido cefalorraqueano (LCR), determinando aumento da pressão intracraniana e alterações no exame do LCR⁵.

No presente estudo, os relatamos um caso meningite tuberculosa que evoluiu com bloqueio do fluxo do LCR. Discute-se a importância da localização da lesão e sua influência no exame do LCR como apoio ao diagnóstico, assim como as distintas alterações laboratoriais em diferentes níveis dos compartimentos do LCR, resultantes do bloqueio da sua circulação. Põe-se em discussão a vantagem da punção por via cisternal sobre a lombar, nos casos de suspeita de meningite tuberculosa. Ressalta-se a importância do diagnóstico e instalação precoce do tratamento nos casos suspeitos de meningite tuberculosa. O diagnóstico diferencial desta enfermidade é também abordado.

CASO

Homem de 24 anos, admitido no HUCFF/UFRJ com queixa de cefaléia holocraniana, inicialmente frontal, acompanhada de náuseas, vômitos, febre diária e calafrios há 15 dias. Relatava que sua primeira sorologia positiva para HIV ocorreu há três anos, quando foi diagnosticada tuberculose pleural tratada com rifampicina/isoniazida/pirazinamida. Há um ano apresentou tuberculose pulmonar tratada inicialmente com rifampicina/isoniazida/pirazinamida/etambutol e, após toxicidade

hepática, continuou tratamento com estreptomicina/etambutol/ofloxacina. Por ocasião da internação fazia uso irregular de medicação anti-retroviral (estavudina, lamivudina, litonavir e saquinavir) e profilaxia para pneumonia por *P. carinii* com sulfametoxazol/trimetoprim. Ao exame apresentava-se lúcido, orientado, paresia facial periférica à direita, reflexos profundos preservados nos quatro membros, pupilas isocóricas e fotorreagentes, fundoscopia sem alterações, rigidez de nuca +++/4 com sinal de Brudzinski. Apresentava também candidíase oral e dermatite seborreica. Na internação (21/11/2000), realizou hemograma (Hb=9,4, Htc=28,8%, leucócitos=7400 (55% segmentados), plaquetas=230.000), tomografia computadorizada (TC) de crânio com contraste evidenciando apenas atrofia cortical e raquicentese para exame do LCR. Em 22/11/2000, realizou nova raquicentese (Tabela). Suspeitou-se de meningite bacteriana e iniciou tratamento com ceftriaxone. Como não houvesse melhora clínica após três dias de tratamento e o exame de LCR mostrasse VDRL reagente em baixos títulos (Tabela), suspeitou-se de neurosífilis e foi iniciado tratamento com penicilina cristalina durante 14 dias, também sem melhora do quadro clínico. O paciente evoluiu com deterioração progressiva do nível de consciência, e em 07/12/2000 realizou nova raquicentese (Tabela) e nova TC de crânio com contraste evidenciando aumento da atrofia cortical, sem lesões focais. O paciente evoluiu para o coma até 15/12/2000, quando realizou nova punção lombar (Tabela). Também iniciou tratamento empírico para toxoplasmose cerebral com sulfadiazina/pirimetamina/ácido folínico. Nesta ocasião, foi consultado um especialista em LCR (M. P.S.), que em razão dos níveis crescentes de proteína do LCR,

Tabela. Evolução do exame do LCR.

	LCR Lombar*	LCR Lombar	LCR Lombar	LCR Lombar	LCR Lombar	LCR Ventricular
Achados do LCR	21/11/00	22/11/00	07/12/00	15/12/00	18/12/00	19/12/00
Aspecto	turvo	turvo	turvo	xantacrômico	xantacrômico	Límpido
Citologia Global / mm ³	158	715	270	09	10	03
Citologia específica	88% S; 12%L.	90%S, 5%L, 4%M, 1%MC.	79%S, 16%L, 4%M, 1%E.	55%S, 14%L, 31%M.	68%S, 17%L, 3%M, 2% MC.	
Proteína mg /dl	284	198	366	2660	3800	35
Glicose mg /dl	15	23	27	34	40	94
Lactato mmol /l	NR	NR	NR	4,9	6,4	NR
Exame direto para germens comuns / fungos/ BAAR	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Cultura para germes comuns	NR	Ausência de crescimento em 7 dias	Ausência de crescimento em 7 dias	Ausência de crescimento em 7 dias	Ausência de crescimento em 7 dias	NR
Cultura BK	NR	Positivo após 45 dias	Positivo após 45 dias	Positivo após 45 dias	Positivo após 45 dias	NR
VDRL	NR	1/ 2	1/4	1/32	1/64	NR

Valor de Referência (V. R) citologia global ≤ 4 células/mm³; V.R concentração de proteínas no LCR ≤ 40 mg/dl; V.R lactato $\leq 3,3$ mmol /l; M, monócito; L, linfócito; S, segmentado; E, eosinófilo; MC, macrófago; NR, Não realizado; *Exame do LCR realizado no Laboratório de Emergência.

sugeriu a presença de bloqueio da circulação do LCR associado à meningite de base, de provável etiologia tuberculosa. Este sugeriu o exame associado do LCR cisternal, considerando a maior proximidade da lesão e maior chance de positividade da amostra proveniente da punção alta. Em 18/12/2000, realizou-se além da punção lombar, a sub-occipital. Os resultados do LCR lombar encontram-se na Tabela. Em relação ao LCR cisternal, foi trazido ao Laboratório menos do que 1 ml de um material purulento e espesso. Devido ao pouco volume e característica desta amostra, o especialista solicitou que fosse diretamente encaminhada ao Laboratório de Micobactéria, aonde a pesquisa de BAAR foi positiva (3+/4+) enquanto que o exame do LCR lombar permanecia negativo (Tabela). Em seguida, o paciente fez nova TC de crânio com contraste mostrando hidrocefalia e captação meníngea de contraste. Iniciou tratamento para meningite tuberculosa com rifampicina/isoniazida/pirazinamida/etambutol e corticóide e, em seguida, realizou derivação ventrículo-externa. Foi coletado LCR (19/12/2000) da derivação ventricular, o qual encontrava-se dentro dos parâmetros de normalidade, com pesquisa de BAAR negativa. O paciente evoluiu com piora clínica e neurológica, falecendo em 27/12/2000.

DISCUSSÃO

Trata-se de um paciente infectado pelo HIV-1 com manifestações neurológicas sugestivas de acometimento meníngeo. O quadro clínico descrito em paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) inclui o diagnóstico diferencial de diversos agentes etiológicos que comprometem o SNC, dentre as quais: meningoencefalites virais, por germes comuns, meningite tuberculosa, fúngica (*Cryptococcus neoformans*) e meningite sifilítica^{1,5}. A decisão inicial de tratar o paciente para meningite bacteriana baseou-se na presença dos sinais meníngeos associados ao aumento acentuado da celularidade do LCR, observada entre o primeiro e segundo exame (de 158 para 715 células/mm³) em curto período de tempo, de apenas um dia, com manutenção do predomínio da neutrofilorraquia (88 e 90%). Baseado na literatura, os leucócitos do LCR na meningite bacteriana aguda variam de centenas a 60000/mm³, porém nos estágios iniciais, são encontradas menos do que 100 células/mm³. Os níveis de proteína variam de 100 a 500 mg/dl, ocasionalmente mais do que 1 grama e a glicorraquia, de 5 a 40 mg/dl, na ausência de hiperglicemia^{4,6}. Entretanto, a possibilidade de meningite bacteriana aguda tornou-se pouco provável pela ausência de resposta clínica ao ceftriaxone, além de exame direto, cultura e látex para germes comuns negativos no LCR. O tempo de evolução do quadro excluiu a hipótese de meningite viral, que se manifesta de forma aguda e

auto-limitada. Sendo assim, as hipóteses diagnósticas mais relevantes foram meningite criptocócica, meningoencefalite tuberculosa, e meningite sifilítica. O primeiro exame do LCR diminuiu a probabilidade de criptococose, que se caracteriza, no paciente com imunodeficiência avançada, por um exame do LCR normal ou pouco alterado (discreta pleocitose) e por fácil identificação do fungo pelo exame direto, pela cultura e pelo látex⁵.

A neurosífilis pode se apresentar clinicamente de forma variável, e na ausência de punção traumática, o VDRL no LCR é bastante específico para esta doença, ao contrário do VDRL sérico que, particularmente quando encontrado em títulos baixos (< 1:8), pode ter outras causas, como doenças do colágeno ou cicatriz sorológica (sífilis tratada)⁵. O VDRL sérico tem sensibilidade entre 22 e 61% no diagnóstico de neurosífilis⁵. Com o aumento da titularidade do VDRL no LCR, iniciou-se o tratamento para neurosífilis, porém sem resposta clínica. Os títulos ascendentes do VDRL no LCR observados no presente caso poderiam estar relacionados à situação crescente de estase e concentração do LCR conseqüente à progressiva obstrução do fluxo e disfunção da barreira hemato-LCR, indicada pelo aumento da concentração proteica.

Na meningite tuberculosa, a análise do LCR é de grande auxílio para a tomada de decisão quanto ao tratamento, nos casos de demonstração do agente etiológico. Embora a história clínica (tuberculose prévia) e o primeiro exame do LCR pudessem sugerir fortemente o hipótese inicial de meningite tuberculosa, o aumento acentuado e súbito dos leucócitos e a positividade crescente das reações para outros agentes etiológicos (VDRL) contribuíram para mascarar este diagnóstico. O LCR da meningite tuberculosa apresenta-se límpido ou xantocrômico e hipertenso; a celularidade em geral de 10 a 200 células/mm³, raramente superior a 500 células/mm³, na fase inicial podendo ocorrer predomínio de polimorfonucleares^{4,6}. A concentração de glicose poderá estar normal nas primeiras dosagens, porém se observa redução nas punções subseqüentes, atingindo valores quase sempre abaixo de 40 mg%; a concentração de proteínas aumenta gradativamente, à medida que a doença progride, em geral varia de 100 a 500 mg%. O exame direto para o bacilo da tuberculose apresenta sensibilidade entre 10 e 87%⁷. No estudo de Fallon e Kenedy, a análise de amostras seriadas do LCR aumentou a sensibilidade deste teste: de 37% na primeira amostra, para 62% na segunda amostra e na terceira, 81%⁷. O estudo

de Thwaites et al, demonstrou a importância da coleta de pelo menos 6 mL de LCR e 30 minutos de exame microscópico para o aumento da sensibilidade do exame direto⁸. Entretanto, o padrão-ouro ainda é representado pela positividade da cultura de LCR no meio de Lowenstein-Jansen (sensibilidade, 30-60% e especificidade, 100%)^{6,9}. Enquanto que a reação de polimerização em cadeia (PCR), com sensibilidade de 90,5% e especificidade de 89,5%, tem a vantagem de resultado em 24 a 48 horas^{1,9,10-12}.

No presente caso, houve crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* no LCR de todas as punções, o que confirma o diagnóstico; porém demorou 60 dias para ser concluída, posterior ao óbito do paciente. Apesar das punções repetidas, todos os exames de LCR lombar apresentaram pesquisa de BAAR negativa. O paciente evoluiu progressivamente com piora do quadro neurológico, rebaixamento do nível de consciência e coma. Questionou-se toxoplasmose cerebral, embora a apresentação radiológica não fosse típica da doença. As TC de crânio mostravam apenas atrofia cortical e ao longo da evolução, hidrocefalia. Pela elevada prevalência de toxoplasmose cerebral em pacientes com SIDA, foi iniciado tratamento específico, sem melhora clínica. Entretanto, o crescente aumento da concentração protéica no LCR sugeriu a presença de bloqueio do fluxo do LCR. Realizou-se, então, punção sub-occipital, com drenagem de LCR purulento com BAAR 3+/4+ e em seguida nova TC de crânio, solicitada para confirmar a hipótese de hidrocefalia secundária a meningite de base, que justificaria a piora do nível de consciência do paciente. Diante da confirmação foi realizada a derivação ventrículo-peritoneal. A coleta do LCR ventricular mostrou celularidade e bioquímica normais, confirmando a hipótese de bloqueio do LCR com represamento em três níveis diferentes: lombar (xantocrômico devido a hiperproteïnorráquia crescente de 198 a 2660 mg/dL, BAAR negativo), cisternal (purulento, BAAR positivo) e ventricular (límpido e incolor, BAAR negativo).

O substrato anátomo-patológico da meningite tuberculosa é representado por exsudato grosso e gelatinoso, composto por fibrina, linfócitos, plasmócitos e outras células mononucleares, alguns leucócitos polimorfonucleares e áreas de necrose de caseificação. Este exsudato envolve as meninges da base e oblitera as cisternas pontinas e interpedunculares, além de se alastrar em torno do bulbo, do assoalho do terceiro ventrículo e da região subtalâmica, envolvendo também o quiasma óptico e a

base dos lobos temporais. As artérias são comprometidas pela inflamação que ocorre na adventícia, média e na íntima, produzindo áreas de infarto; os nervos cranianos são atingidos ao atravessarem o espaço subaracnóideo intensamente inflamado¹³.

Fisiologicamente, a concentração de proteínas do LCR é definida pela interação entre o fluxo molecular e o fluxo do LCR e o nível normal de proteína no LCR aumenta do espaço ventricular para o lombar. O transporte difusão-dependente de proteínas do cérebro para o LCR e do sangue para o LCR segue as leis da difusão de acordo com o tamanho da molécula, o que é a causa da seletividade da função das barreiras hemato-encefálica (BHE) e hemato-LCR (BHL), as quais representam interface entre o sistema vascular e o compartimento extracelular do SNC, o sistema vascular e o espaço do LCR, respectivamente¹⁴. Nas infecções agudas, os leucócitos migram para o LCR e o tecido nervoso, as BHE e BHL se tornam permeáveis para albumina e outras grandes moléculas, como consequência pode aumentar a resistência de saída do fluxo do LCR no espaço subaracnóideo, tendendo a diminuir o fluxo do LCR e aumentar a concentração protéica do LCR¹⁰. A migração dos leucócitos e a entrada de proteínas no LCR pode ser diferente em várias regiões do compartimento do LCR, o que leva a uma variação na razão de leucócitos e proteínas entre o LCR ventricular e lombar. Quanto mais próximo do foco infeccioso bacteriano, maior a concentração de leucócitos nas proximidades. Estes podem até estar ausentes em outros compartimentos¹⁴⁻¹⁶.

No paciente estudado, a citologia global do LCR lombar diminuiu progressivamente de 715 a 9 células/mm³, permanecendo um predomínio de segmentados. Apesar da baixa celularidade do LCR lombar, existia intensa coleção purulenta na cisterna magna, contendo vários bacilos da tuberculose, sugerindo o represamento do material em nível cisternal e consequente bloqueio da circulação. O LCR coletado da derivação ventricular mostrou-se normal. Uma contagem normal de leucócitos e proteínas no LCR ventricular e lombar não significou necessariamente uma resolução ou ausência de inflamação em todos os compartimentos do LCR.

Assim, o exame do LCR é essencial para a investigação diagnóstica de meningite tuberculosa. Entretanto, a decisão terapêutica não deve aguardar a demonstração do agente etiológico uma vez que o resultado da cultura, a qual representa o padrão-ouro, demora 60 dias para ser concluída, e em muitas situações, posterior ao óbito do paciente¹⁷.

O PCR tem contribuído para aumentar a sensibilidade do exame do LCR nos casos de meningite tuberculosa. Entretanto, este exame nem sempre é disponível. O exame do LCR reflete um processo dinâmico no SNC, não bastando muitas vezes apenas uma única avaliação. O tratamento deve ser imediatamente iniciado sempre que houver fortes suspeitas clínicas^{8,16,17}. Com base nas diferenças encontradas na análise laboratorial dos exames de LCR lombar, cisternal e ventricular, salientamos a importância da relação entre a acurácia do exame de LCR e a proximidade da lesão, ou seja, como o exsudato inflamatório da meningite tuberculosa geralmente se localiza na base do crânio, o LCR cisternal pode apresentar maior positividade para a detecção das alterações específicas. O departamento científico de LCR da Academia Brasileira de Neurologia publicou documento sugerindo o uso da punção lombar como a via preferencial para a coleta do LCR¹⁸. Entretanto, a via cisternal pode ser utilizada como procedimento alternativo, de acordo com a indicação médica. Quando realizada por profissionais treinados, raramente ocorrem complicações e apresenta menor risco de herniação cerebral em casos de hipertensão intracraniana não-comunicante¹⁸.

Agradecimentos - Os autores agradecem ao Professor Dr Luiz Antonio Lima, chefe do Serviço de DIP do HUCFF/UFRJ, pela revisão e sugestões neste trabalho. (FAPERJ).

REFERÊNCIAS

1. Fundação Nacional de Saúde. Guia de vigilância epidemiológica, 5ª edição. Brasília: FUNASA 2002;316.
2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-550.
3. Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with HIV: an analysis using restriction-fragment-length polymorphisms. *N Engl J Med* 1992;326:231-235.
4. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features *Lancet* 2002;360:1287-1292.
5. Portegies P, Solod L, Cinque P, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004;11:297-304.
6. Fishmann RA. Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. 2 Ed. Philadelphia: Saunders, 1992.
7. Fallon RJ, Kennedy DH. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Infect* 1992;24:334-335.
8. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004;42:378-379.
9. Nobrega JPS. In: Meningite tuberculosa. In: Melo-Souza SE (ED) Tratamento das doenças neurológicas. Rio de Janeiro: Editora Koogan, 2000:11-12.
10. Sperhake RD, Mello FC, Zaha A, Kritski A, Rossetti ML. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* by a polymerase chain reaction colorimetric dot-blot assay. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:312-317.
11. Scarpellini P, Racca S, Cinque P, et al. Nested polymerase chain reaction for diagnosis and monitoring treatment response in AIDS patients with tuberculous meningitis. *AIDS* 1995;9:895-900.
12. Kox LFF, Kuijper S, Kolk AHJ. Early diagnoses of tuberculous meningitis by PCR. *Neurology* 1995;45:2228-2232.
13. Van Der Flier M, Hoppenreijs S, Van Rensburg AJ, et al. Vascular endothelial growth factor and blood-brain barrier disruption in tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:608-613.
14. Gerber J, Tumani H, Kolenda H, Nau R. Lumbar and ventricular CSF protein, leukocytes, and lactate in suspected bacterial CNS infections. *Neurology* 1998;51:1710-1714.
15. Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 2001;310:173-186.
16. Hooker JA, Muhindi DW, Amayo EO, Mc'ligeyo SO, Bhatt KM, Odhiambo JA. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid studies in patients with clinically suspected tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7:787-796.
17. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241:264-268.
18. Puccioni-Sohler M, Machado LR, Canuto R, Takayanagui OT, Almeida SM, Livramento JA. Coleta do líquido cefalorraquidiano, termo de consentimento livre e esclarecido e aspectos éticos em pesquisa. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:681-684.