

Caso Clínico

Case Report

João Cláudio Barroso Pereira¹

Serosite tuberculosa em portadora de lúpus eritematoso sistêmico – Relato de caso e revisão de literatura

Tuberculous serositis in patient with systemic lupus erythematosus – Case report and literature review

Recebido para publicação/received for publication: 08.06.12

Aceite para publicação/accepted for publication: 09.02.18

Resumo

Trata-se de um relato de caso de uma doente jovem que preencheu critérios para diagnóstico de LES, segundo a Associação Americana de Reumatologia. A doente apresentava febre, anemia, artrite, cilindrúria, positividade para células LE e presença de anticorpos antinuclear. Ela evoluiu com derrame pleural bilateral e derrame pericárdico que ambos, inicialmente, foram atribuídos ao lúpus. Visto que manteve febre baixa, sudorese, emagrecimento e persistência da serosite, foi submetida a toracocentese que revelou pleurite crônica granulomatosa, diagnosticando tuberculose. Uma pericardiocentese foi realizada. Após início da terapia com fármacos antituberculosos, houve regressão do quadro de serosite. São discutidos alguns con-

Abstract

It is a case report of young female that had diagnostic criteria of Systemic Lupus Erythematosus in activity, according American Rheumatology Association. The patient had fever, anemia, arthritis, cellular casts, positive LE cells, positive antinuclear antibody. She has evolved to bilateral pleural effusion and pericardic effusion that both have been initially attributed to lupus. Due to she has also maintained low fever, sudoresis, loss of weight and a persistent serositis, a thoracocentesis with pleural biopsy has been done and the result of it has revealed granulomatous chronic pleuritis, diagnosing pleural tuberculosis. A pericardiocentesis has also been done. After six months of anti-tuberculosis therapy, there was a regression of

¹ Médico Tisiologista do Serviço de Atendimento Especializado da SMS-Belford Roxo, Médico do CRA-DIP do Hospital Municipal Nelson de Sá Earp e do Programa de Controle da Tuberculose da SMS-Petrópolis – Rio de Janeiro Brasil

Tema apresentado sob forma de caso clínico, através de *posters*, durante o XXII Congresso de Pneumologia e IV Congresso Luso-Brasileiro de Pneumologia, em Dezembro de 2006

Administradora do Serviço de Atendimento Especializado, Belford Roxo – Rio de Janeiro: Sr.^a Althair de Araújo Silva
Director do Hospital Municipal Nelson de Sá Earp, Petrópolis – Rio de Janeiro: Dr. Roberto Silveira

ceitos relacionados com ambas as doenças, como os sintomas, os diagnósticos e as situações pertinentes tanto ao lúpus como à tuberculose. É ressaltada a necessidade de um diagnóstico e tratamento da tuberculose doença nos portadores de lúpus, o mais precoce possível, principalmente em áreas endêmicas para a tuberculose.

Rev Port Pneumol 2009; XV (4): 721-727

Palavras-chaves: Serosite, lúpus eritematoso sistémico, tuberculose extrapulmonar.

radiologic imaging. Some concepts referring to tuberculosis and systemic lupus erythematosus are discussed, including symptoms, diagnosis and specific situations. It is emphasized the necessity of early diagnosis and appropriate management of tuberculosis disease in lupic patients, in areas where tuberculosis is endemic.

Rev Port Pneumol 2009; XV (4): 721-727

Key-words: Serositis, systemic lupus erythematosus, extra-pulmonary tuberculosis.

Introdução

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória autoimune crónica de etiologia desconhecida, que acomete o tecido conectivo, simultânea ou sucessivamente.

Uma série de factores genéticos, infecciosos, hormonais, ambientais e até psicológicos podem desencadear a doença¹.

A palavra latina *lupus* significa lobo e sugere uma comparação entre as lesões faciais da doença e as marcas observadas na face de alguns lobos¹.

O aspecto autoimune do lúpus refere-se à produção de autoanticorpos dirigidos contra as próprias estruturas do organismo, ou à reacção desordenada de linfócitos contra autoantígenos, levando a destruição de células do hospedeiro^{2,3,4}. O surgimento de complexos de anticorpos-antígenos e complemento, somados a uma deficiência na supressão da sua formação, contribuem em parte para o estado clínico do doente³.

O curso clínico pleomórfico caracteriza-se por episódios de remissão e actividade da doença, cuja gravidade varia de leve até à forma fulminante, com risco de vida³. Os doentes portadores de LES possuem uma maior susceptibilidade de infecção tuberculosa, e principalmente um risco maior de tuberculose extrapulmonar, do que a população em geral^{1,2,3}.

O motivo pelo qual este relato interessante de caso foi seleccionado dirige-se a alertar da possível coexistência destas doenças, ressaltando as explicações mais plausíveis para isso ocorrer, além da imunossupressão pelo corticóide.

Relato do caso

Doente de 17 anos, branca, estudante, natural do Rio de Janeiro.

A doente apresentava diagnóstico clínico e laboratorial do LES que evoluiu com serosite (derrame pleural bilateral mais volumoso à

direita e derrame pericárdico) (Fig. 1), sendo internada no centro de tratamento intensivo (CTI) para fins de compensação de quadro cardiorrespiratório e durante essa internação, foi submetida a pulsoterapia com corticóide.

Após alta do CTI, já na enfermaria, manteve altas doses de corticóide por via oral, além de inibidor de enzima conversora de angiotensina e bloqueadora dos canais de cálcio.

Uma vez que os sintomas de febre, sudorese vespertina, emagrecimento e serosite persistiam, a doente foi submetida a toracocentese e a biópsia pleural no hemitórax direito, além de pericardiocentese de alívio.

A histopatologia do material pleural revelou presença de pleurite crónica granulomatosa, sem necrose caseosa compatível com tuberculose pleural. Após alta do hospital, foi encaminhada ao serviço de atendimento especializado, para iniciar tuberculostáticos, e manteve medicação prescrita pelo CTI.

Em relação aos antecedentes pessoais patológicos, negou alergias medicamentosas, passado de hipertensão, de doenças pulmonares ou cardíacas prévias e de cirurgias. Referiu o lúpus há cerca de quatro meses. Relatou transfusão sanguínea, durante internação no CTI, negou doenças da infância.

Dos antecedentes sociais, negou tabagismo, etilismo, uso de drogas inalatórias ou endovenosas e também negou uso de anticoncepcionais.

Nos antecedentes familiares, foi contactante de familiar portador de tuberculose pulmonar, quando tinha quatro anos, negou doenças cardiológicas, pulmonares e reumatológicas na família.

Na história fisiológica pregressa, a menarca ocorreu aos 12 anos e relatou ciclos menstruais sem alterações.

No momento do exame físico, no ambulatório de fisiologia, encontrava-se lúcida, orientada no tempo e no espaço, hipocorada (pelo menos+/++++), acianótica, dispneica, com turgência jugular a 30 graus, referindo ainda cansaço.

Apresentava a frequência respiratória de 25 incursões por minuto, a temperatura axilar de 36,7 graus centígrados, a pressão arterial de 110 por 60 mmHg e a frequência cardíaca de 105 batimentos por minuto.

Na ausculta cardiorrespiratória, o murmúrio vesicular estava abolido nas bases, ritmo cardíaco era regular, em dois tempos, com as bulhas hipofonéticas sem sopros ou extrasístoles. O abdome estava pouco dolorido no quadrante superior direito, sem sinais de irritação peritoneal, o espaço de Traube era livre. Membros inferiores apresentavam pulsos palpáveis e simétricos. A panturrilha direita estava um pouco empastada (trombose venosa?), porém o sinal de Hommans estava ausente no momento do exame.

Os exames complementares realizados durante internação no CTI revelaram inicialmente: hemograma completo com 6400 leucócitos/ 8 bastões/ 72 segmentados/ 13 linfócitos/ hematócrito de 25,4 %/ VGM=81,7 %/ CHCM=32,3 %/ hemoglobina de 8,2. A bioquímica mostrava: glicemia de 74 mg/dl; ureia de 24 mg/dl; creatinina de 0,5 mg/dl; sódio de 143 mEq/l; potássio de 2,9 mEq/l. A dosagem de hormónios da tiróide mostrou tiroxina livre igual a 1,6 ug/dl (valores de referência 0,8 a 1,9 ug/dl); TSH correspondendo a 2,81 mcUI/dl (valores normais entre 0,27 e 4,20 mcUI/dl); valores de T3 e T4 totais respectivamente de 162 ng/dl (valores normais de T3 entre 70 a 90 ng/dl) e 11,6 ug/dl (limites normais de T4 entre 4,5 e 12 ug/dl). As provas de função



Fig. 1 – Fotografia digital de telerradiografia de tórax em PA mostrando serosite, composta por derrame pleural e derrame pericárdico em caso de LES em actividade

reumática mostraram presença de células LE, anticorpos anti-ADN e anticorpos anti-nucleares (valores normais mostram ausência desses marcadores). O valor do FAN foi de 1:480 (limites normais para o FAN inferior à titulação 1:80). Havia presença de cilindrúria na urina.

A doente foi submetida a toracocentese à direita, sendo retirados cerca de 400ml de líquido e realizada biópsia da pleura. A análise do líquido pleural revelou líquido de aspecto amarelo-citrino, exsudativo com valores aumentados da proteína pleural (5,0 g/dl) e glicose baixa (cerca de 25 mg/dl), havendo predomínio linfocitário e ausência de células mesoteliais. A pesquisa de adenosinadeaminase (ADA) não foi realizada. O líquido pericárdico era de aspecto similar, porém um pouco mais sanguinolento. Não foi feita a análise do líquido pericárdico.

Os estudos de imagem mostraram derrame pleural bilateral, mais bem visualizado à di-

reita e aumento da área cardíaca (Fig. 1). O ecocardiograma realizado na UTI confirmou a presença de grande volume líquido pericárdico anterior e posterior ao coração e derrame pleural também à esquerda. Os exames de US abdominal, dos rins e vias urinárias, estavam sem alterações.

Foi iniciado tratamento com tuberculostáticos (dois meses de rifampicina+isoniazida+pirazinamida e quatro meses de rifampicina e isoniazida), em virtude do resultado da histopatologia do material pleural. Após uso de tuberculostáticos, houve regressão da serosite, recebendo alta por cura pela tisiologia. (Figs. 2A e 2B) O hemograma completo e EAS normalizaram, porém manteve positividade para células LE e FAN de 1:320. Manteve terapia com corticóide (prednisona 20mg/dia) e bloqueador dos canais de cálcio 10mg/dia.

Discussão

Os sinais e sintomas do LES são febre, fadiga, emagrecimento, artrite, artralgia, erupção tipo borboleta, fotossensibilidade, alopecia, linfadenopatia, pleurite, pericardite, diarreia, anemia vasculite, síndrome nefrótica, doenças do sistema nervoso central e alterações da personalidade¹. Para fins científicos de definição da doença, foram estabelecidos onze critérios de classificação para LES. O seu diagnóstico fundamenta-se apenas na presença de quatro desses critérios^{4,5,6,7,8}. Na maioria das vezes, mais de metade dos casos de LES não encontram os quatro critérios no momento do diagnóstico^{4,5,6,7,8}.

No caso clínico em questão, a doente apresentou cinco critérios dos onze do Colégio Americano de Reumatologia.

Os sinais e sintomas da tuberculose são febre de origem indeterminada, emagreci-

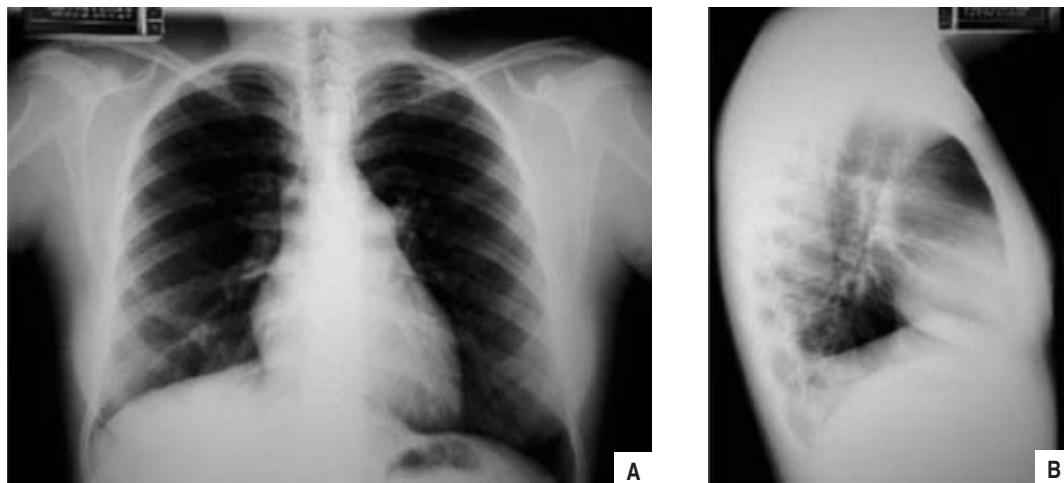


Fig. 2 (A e B) – Fotografia das digitais de telerradiografia de tórax em PA e per I, após tratamento para serosite tuberculosa com total regressão das lesões radiológicas

mento, perda de peso, anorexia, linfonodomegalia e sudorese vespertina. Em relação à sintomatologia respiratória, foram citados tosse, dispneia e mais raramente hemoptóicos^{8,9,10,11,12}. Para o diagnóstico da tuberculose é necessário o achado do *Mycobacterium tuberculosis*, através das baciloscopias ou culturas positivas ou histopatológico de material biopsiado que mostre granuloma e necrose caseosa comprovando tuberculose doença¹³.

O diagnóstico de serosite tuberculosa no caso clínico estudado foi conseguido, a partir do achado de granuloma na biópsia de pleura. A associação tuberculose e lúpus eritematoso sistêmico já foi descrita em várias séries, em locais endêmicos para tuberculose, como na Ásia, e uma série ocorreu na América Central^{2,3,8,9,10,11,12}. Houve predomínio das formas extrapulmonares de tuberculose, quando associada ao LES, sendo que a tuberculose pleural foi a segunda forma mais prevalente de doença tuberculosa extrapulmonar. Nestas séries

não houve menção do acometimento pericárdico^{2,3,8,9,10,11,12}.

Algumas condições clínicas e práticas são inerentes aos doentes portadores de LES e tuberculose (TB) e, para facilitar a compreensão, essas serão discutidas separadamente.

Inerentes ao lúpus:

- 1) Uso de corticóides seja em altas ou uso por tempo prolongado, e a produção de autoanticorpos do lúpus causam défices de imunidade humoral e celular, favorecendo a predisposição de infecções, inclusive pelo bacilo de Koch^{8,9,14};
- 2) Doentes portadores de LES com quadro de artrite e nefrite são mais predispostos a tuberculose¹⁵.

Referentes a tuberculose:

- 1) Maior prevalência das formas extrapulmonares, associadas a colagenoses em geral, principalmente no LES, ressaltando o quadro miliar e de derrame pleural⁹;

Quadro I

Os critérios para diagnóstico do LES, segundo EM Tan, atualizado por MC Hochberg^{4,5}, são:

- 1) Eritema malar: lesão eritematosa xá em região malar, plana ou em relevo.
- 2) Lesão discóide: lesão eritematosa, intrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
- 3) Fotossensibilidade: exantema cutâneo, como reacção não usual à exposição à luz solar, de acordo com a história do doente ou conforme observado pelo médico.
- 4) Úlceras orais/nasais: úlceras orais ou nasofaríngeas, usualmente indolores, observadas pelo médico.
- 5) Artrite: artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizadas por dor e edema ou derrame articular.
- 6) Serosite: pleuris (caracterizada por história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural) ou pericardite (documentado por eletrocardiograma, atrito ou evidência de derrame pericárdico).
- 7) Comprometimento renal: proteinúria persistente (> 0,5g/dia ou 3+) ou cilindrúria anormal.
- 8) Alterações neurológicas: convulsão (na ausência de outra causa) ou psicose (na ausência de outra causa).
- 9) Alterações hematológicas: anemia hemolítica ou leucopenia (inferior a 4000 leucócitos/ml em duas ou mais ocasiões), linfopenia (inferior a 1500 linfócitos/ml em duas ou mais ocasiões) ou plaquetopenia (inferior a 100 000 plaquetas/ml na ausência de outra causa).
- 10) Alterações imunológicas: anticorpo anti-ADN nativo ou anti-Sm, ou presença de anticorpo antifosfolípido baseado em:
 - a) níveis anormais de IgG ou IgM anticardiolipina;
 - b) teste positivo para anticoagulante lúpico ou teste falso positivo para sílis, por no mínimo seis meses.
- 11) Anticorpos antinucleares: título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência indirecta ou método equivalente, em qualquer época, e na ausência de fármacos conhecidos por estarem associados à síndrome do lúpus induzido por fármacos.

- 2) No caso das formas pulmonares, estas são mais extensas bilateralmente, sendo raras as cavitações¹⁶;
- 3) São descritas maiores recidivas de TB nos casos de LES, quando comparados as populações em geral e doentes com artrite reumatóide¹⁵.

Ao analisar o caso clínico e compará-lo às condições supracitadas, observa-se que a doente apresentou artrite, cilindrúria e serosite tuberculosa (forma extrapulmonar) e fez também uso de altas doses de corticosteróides.

Condições comuns tanto ao lúpus, quanto à tuberculose:

As teorias das proteínas de choque térmico, do mimetismo molecular e de receptores Toll estão relacionadas com a associação LES-TB e de certa maneira tentam esclarecer e corroborar o papel das micobactérias como um factor desencadeante de doenças autoimunes, e no caso do lúpus. As proteínas de choque térmico envolvidas na associação LES-TB são: as famílias HSP70kDa e HSP65kDa (referentes ao bacilo de Koch) e a família HSP90kDa (referentes ao lúpus)¹⁷. Os receptores Toll que se destacam no LES são TLR7, TLR8 e, principalmente, o TLR9. Uma produção excessiva deste últi-

mo induz a uma resposta adaptativa autoimune, incapaz de diferenciar os auto-componentes do hospedeiro. Quanto à tuberculose, os receptores Toll relacionados no reconhecimento dos componentes da micobactéria são o TLR2 e o TLR4¹⁸.

O tratamento do doente com lúpus apresentando tuberculose concomitante deve ser direccionado tanto para a doença de base, usando corticosteróides e fármacos imunossuppressores, como para a infecção tuberculosa, empregando tuberculostáticos, na dose adequada, segundo o peso do doente, durante seis meses^{6,13,14}.

É mister concluir que as infecções secundárias em condições autoimunes são frequentemente consideradas, diante de um quadro clínico persistente, mesmo com a terapia imunossupressora apropriada, e representam factor de risco desfavorável para a evolução da doença. Chama-se a atenção para o diagnóstico de infecção pelo bacilo de Koch associada a lúpus, em áreas endémicas para a tuberculose, conforme ocorreu no estudo do caso, sendo mister que o diagnóstico da infecção tuberculosa seja precoce e o seu tratamento iniciado o mais rápido possível.

Bibliografia

1. Castro FS. Pesquisa de hemoglobinopatias e talassemias em doentes portadores de lúpus eritematoso sistémico. Dissertação de Mestrado, 2005.
2. Feng P H, Tan T H. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1982; 41:11-14.
3. Balakrishnan C, Mangat G, Mittal G, Joshi V R. Tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of the Association of Physicians of India* 1988; 46(8) 682-683.
4. Tan Cohen A, Fries J, Masi A, Mcshane D, Rothfield N. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1982; 25:1271-1277.
5. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for classification of lupus erythematosus. *Letter. Arthritis and Rheumatism* 1997;40: 1725.
6. Sato EI, Bonfá ED, Costalad LTL *et cols*. Consenso brasileiro para o diagnóstico do lúpus eritematoso sistémico (LES). *Rev Bras Reumatol* 2002; 42(6): 362-370.
7. Meyer O. Critères de classification: mode d'emploi pour le diagnostic de lupus systémique. *Revue du Rheumatism* 2005 ;72 :142-149.
8. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 296-300.
9. Hernández-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León Rosales S, Ponce-de-León Garduño A, Diaz-Jouanen E. *Mycobacterium tuberculosis* infection with systemic rheumatic diseases. A case series. *Clin Exper Rheumatol* 1999; 17: 289-296.
10. Yun J E, Lee S W, Kim T H, Jun J B, Jung S, Bae S C, Kim T Y, Yoo D H. The incidence and clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exper Rheumatol* 2002; 20(2):127-132.
11. Victorio-Navarra ST, Dy EE, Arroyo CG, Torralba TP. Tuberculosis among filipino patients with systemic lupus erithematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996; 26(3): 628-634.
12. Pereira JCB. Associação entre lúpus eritematoso sistémico e tuberculose – Revisão crítica. *Rev Port Pneumol* 2008; 14(6):843-855.
13. Kritisk AL, Conde MB, Souza GRM. Tuberculose: Do ambulatório à enfermaria. Terceira edição 2005: 107-143.
14. Haddad E. Lupus érythémateux disséminé: nouvelle approches physiopathologiques, nouveaux traitements? *Archives de Pédiatrie* 2004; 11: 512-514.
15. Yin MM, Yi L, Mao CT, Sing WW, Sing LC. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 2005; 32 (4): 609-615.
16. Kim HY, Im JG, Goo JM, Lee JK, Song JW, Kim SK. Pulmonary tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *American Journal of Roentgenology* 1999; 173(6):1639-1642.
17. Granel B, Swiader L, Serratrice J, Disdier P, Weiller PJ. Les heat shock proteins ou les "protéines de stress" *Rev Méd Interne* 2000; 21:421-427.
18. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology* 2005; 17(1):1-14.