

ASPECTOS NEUROLÓGICOS DA TUBERCULOSE

JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS *



Após ressaltar a importância do tema, a freqüência da neurotuberculose no País e as atuais possibilidades de tratamento, o autor sintetiza os principais tópicos referentes à etiopatogenia e à anatomia patológica.

A seguir, descreve as características clínicas da neurotuberculose, considerando três formas principais: meningencefalite subaguda difusa, forma hipertensiva e forma tumoral. O diagnóstico é discutido sob os aspectos clínico, laboratorial e diferencial, ressaltando o valor do exame do líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da meningencefalite; referência especial é feita à progressiva baixa dos cloretos, como elemento dos mais sugestivos para o diagnóstico.

Finalmente, o autor faz considerações sobre o tratamento, dividindo o assunto em duas partes: tratamento médico e tratamento cirúrgico. No primeiro, estuda as drogas standard, as de reserva e as adjuvantes; no segundo, aponta as técnicas mais usadas, destacando as derivações extracranianas.

A tuberculose do sistema nervoso constitui problema de real relevância, seja pela freqüência, seja pelas atuais possibilidades de tratamento. O diagnóstico precoce de qualquer lesão tuberculosa do sistema nervoso é da máxima importância, em face das notáveis aquisições da terapêutica química e biológica da tuberculose, nestes últimos anos. Estes fatos modificaram por completo o prognóstico da meningencefalite subaguda difusa e bem assim o de outras formas de neurotuberculose, inclusive as tumorais.

Depois da meningite meningocócica é a meningencefalite tuberculosa a mais freqüente infecção do sistema nervoso, principalmente em crianças dos três meses até os três anos de idade. A doença torna-se mais rara nos grupos etários mais velhos. Entretanto, pode aparecer em qualquer idade. Os tuberculomas são menos freqüentes.

ETIOPATOGENIA

O agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* e, em casos raros, a var. *bovis*. Esta pode ser encontrada menos raramente na infecção da criança e se dá geralmente em consequência da

* Docente-livre da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Adherbal Tolosa).

ingestão de leite contaminado; apresenta-se sob a forma de tuberculose dos gânglios cervicais ou mesentéricos e de tuberculose abdominal primária, que constituem, nesses casos, os pontos de partida de disseminações com meningencefalite secundária⁵.

A meningencefalite difusa subaguda constitui a mais freqüente forma de neurotuberculose e o modo de terminação habitual de quase tôdas as outras formas clínicas de tuberculose.

A meningencefalite tuberculosa não é doença primária; ela se origina da disseminação dos bacilos de Koch de foco em qualquer parte do organismo. Habitualmente, o foco está nos campos pleuropulmonares ou nos gânglios linfáticos peritraqueobrônquicos; menos usualmente o foco se encontra nos tratos gastrintestinal ou urinário ou no sistema esquelético. Em crianças, na maioria das vêzes, o foco é constituído pelo complexo primário pulmonar. Não poucas vêzes o foco tuberculoso não é encontrado ao exame clínico.

O mecanismo de produção da meningencefalite tem suscitado dúvidas e discussões. A disseminação hematogênica inicial dos bacilos pode causar, não a tuberculose miliar com meningencefalite difusa, como é a regra, e sim um tuberculoma no encéfalo ou nos seus invólucros, e que pode permanecer mudo durante muitos anos¹⁷. Em qualquer época da vida este foco tuberculoso mais velho do sistema nervoso pode abrir-se no espaço subaracnóideo ou na cavidade de um ventrículo cerebral, e ocasionar a meningencefalite difusa clássica.

O período de incubação não é conhecido, pois geralmente não se pode determinar quando se dá a disseminação no organismo, ou quanto tempo permaneceu mudo um tuberculoma do sistema nervoso¹¹.

ANATOMIA PATOLÓGICA

As lesões tuberculosas do sistema nervoso podem ser distinguidas, do ponto de vista histopatológico, em três tipos principais: inflamatórias, anóxicas e tóxicas². As primeiras podem ser primárias ou secundárias. As lesões primárias se processam por via hematogênica e são originadas de foco extranervoso; em geral se caracterizam por serem circunscritas e eminentemente produtivas — tuberculomas (fig. 1). Estes se constituem de uma área central necrosada circundada por tecido de granulação tuberculoso onde se encontram histiócitos, linfócitos, gigantócitos e fibroblastos com deposição colágena, que vai formar a cápsula. O tuberculoma pode sofrer calcificação ou se transformar em abscesso. As lesões secundárias dependem da disseminação hematogênica e afetam as leptomeninges de maneira difusa, acometendo secundariamente o encéfalo. O ponto de partida em geral

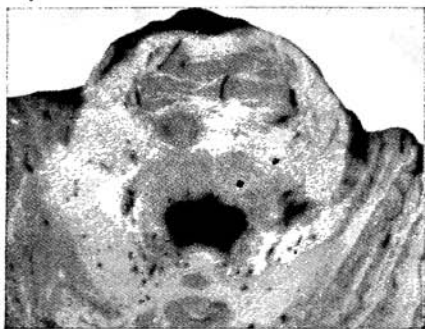


Fig. 1 — Tuberculoma na porção ventral da hemitubercúlia esquerda.

tuem de uma área central necrosada circundada por tecido de granulação tuberculoso onde se encontram histiócitos, linfócitos, gigantócitos e fibroblastos com deposição colágena, que vai formar a cápsula. O tuberculoma pode sofrer calcificação ou se transformar em abscesso. As lesões secundárias dependem da disseminação hematogênica e afetam as leptomeninges de maneira difusa, acometendo secundariamente o encéfalo. O ponto de partida em geral

é de foco extranervoso, podendo ser de lesões inflamatórias primárias do sistema nervoso (tuberculoma do encéfalo ou das meninges). As lesões predominam nas leptomeninges da base do encéfalo (fig. 2), poupam a convexidade e são quase sempre do tipo exsudativo-productivo, embora possa haver predominância das reações exsudativas ou produtivas, conforme o tempo de evolução da doença. O exsudato contém fibroblastos, linfócitos, polimorfonucleares neutrófilos, células epitelióides e células gigantes, em meio à rede de fibrina. Este exsudato sofre necrose de caseificação em áreas de extensão e número variáveis (fig. 3). Nas reações

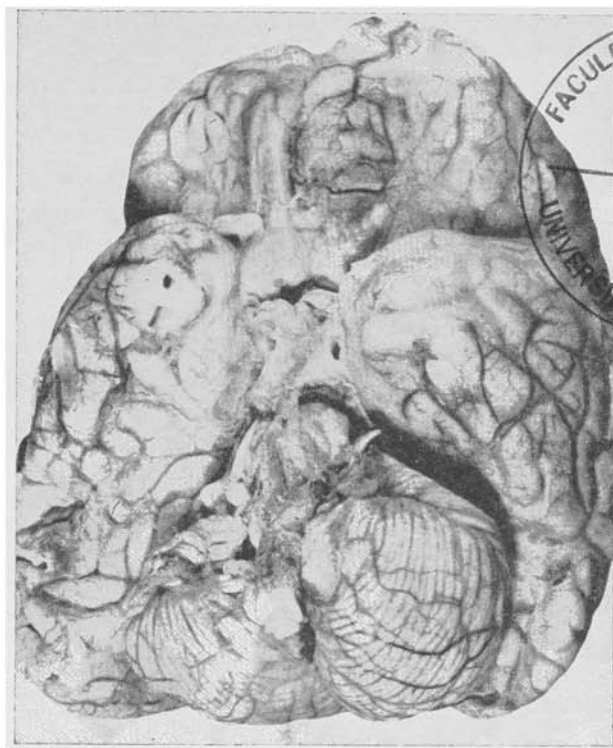


Fig. 2 — Leptomeningite basal: notar o exsudato acumulado na base do encéfalo, especialmente ao nível das regiões interpeduncular e quiasmática.

produtivas vêm-se infiltrados celulares com predominância dos linfócitos e dos tubérculos epitelióides: conglomerados de linfócitos e células epitelióides que podem ter a parte central necrosada (fig. 4).

Muito importantes entre as lesões inflamatórias são os processos de arterites, endimites e aracnoidites. As primeiras compreendem as endarterites, periarterites e arterites subendoteliais (fig. 5), que podem ocasionar diminuição ou supressão do fluxo sanguíneo para os respectivos territórios do encéfalo, com os conseqüentes focos de amolecimento.

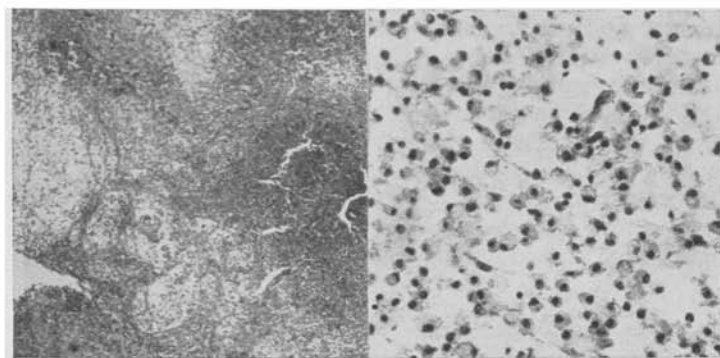


Fig. 3 — Leptomeningite aguda. À esquerda, traves de fibrina, infiltrado celular e área de necrose no espaço subaracnóideo (hemat. eos., oc. 10, obj. 1, Leitz). À direita, grandes células redondas histiocitárias (hemat. eos., oc. 8, obj. 7, Leitz).

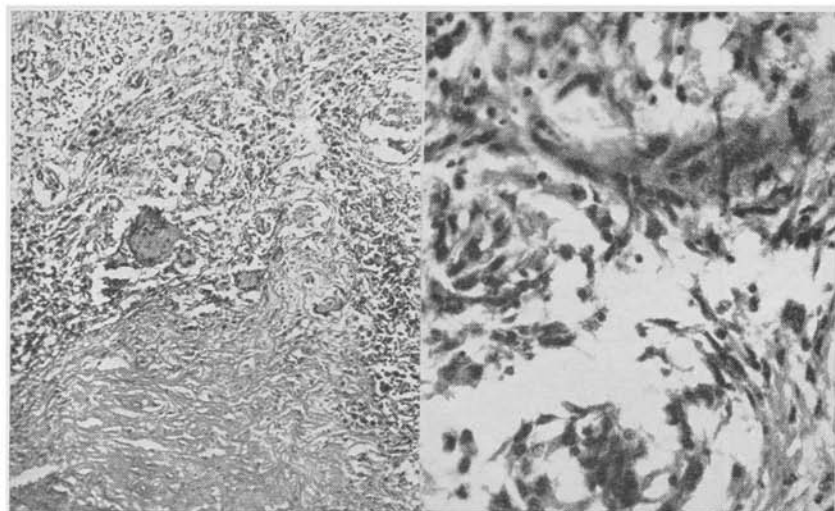


Fig. 4 — Leptomeningite crônica. À esquerda, área de necrose caseosa circundada por reação celular com numerosos gigantócitos, proliferação de fibroblastos e tubérculos epitelióides (hemat. eos., oc. 8, obj. 8, Leitz). À direita, conglomerado de tubérculos epitelióides (oc. 5, obj. 20, Leitz, hemat. eos.).

As endomeningites são do tipo granuloso e resultam da proliferação da glia supra-endimária, que vai fazer saliência na luz do aqueduto ou do ventrículo formando placa (fig. 6); esta pode ser encimada por tubérculo epitelióide.

As aracnoidites com aderências ao nível dos orifícios de Luschka e Magendie, ou das cisternas basais, e menos vêzes certas endomeningites do aqueduto, respondem pela hidrocefalia observada nos casos crônicos (fig. 6) em virtude do bloqueio da circulação líquórica naquelas regiões do encéfalo.

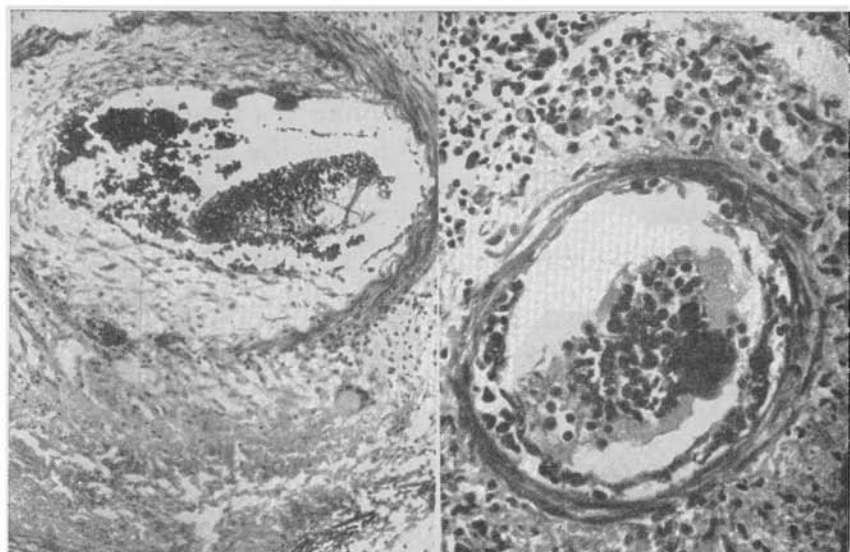


Fig. 5 — Vaso com endarterite. À esquerda, traves de fibrina em organização na periferia do vaso (oc. 5, obj. 8, hemat. eos.). À direita, periarterite e arterite subendotelial (oc. 5, obj. 20, hemat. eos.).

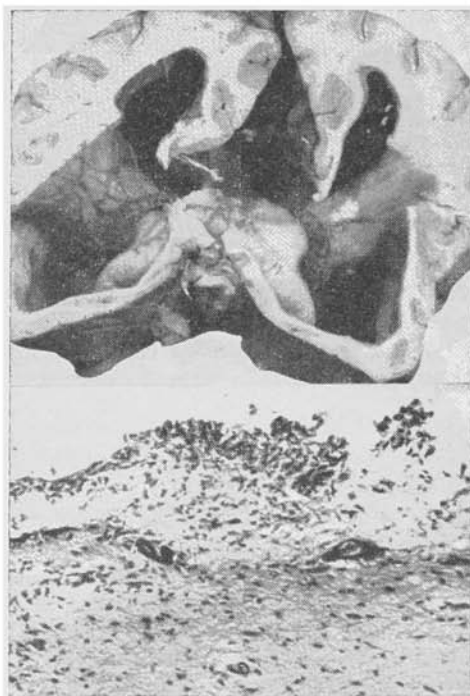


Fig. 6 — Em cima: corte frontal do cérebro. Notar a extraordinária dilatação do sistema ventricular e a endimite granulosa. Em baixo: corte histológico da parede ventricular corado pela hematoxilina-eosina, mostrando placa glial supra-ependimária fazendo saliência na luz ventricular (oc. 5, obj. 8).

As lesões do tipo anóxico resultam, na grande maioria das vezes, de oclusão da luz vascular pelos processos de arterite específica.

As lesões do tipo tóxico são constituídas pela degeneração celular, proliferação da glia e pelas áreas de necrose aguda.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A neurotuberculose pode apresentar-se, clinicamente, sob três formas: meningencefalite subaguda difusa, forma hipertensiva e forma tumoral.

A forma de *meningencefalite subaguda difusa* é a mais comum. Os sintomas mais precoces em crianças de pouca idade são a mudança de caráter e de humor (irritabilidade, inquietude, choro freqüente e desinteresse), a prostração e as alternâncias de sonolência com excitação. Febre constante e pouco elevada. Inapetência. As crianças de mais idade e os adultos queixam-se de cefaléia, por vezes acompanhada de vômitos. Remissões transitórias e espontâneas nesta primeira fase podem induzir a erros diagnósticos. Surgem, depois, os sinais e sintomas de meningite: agravamento da cefaléia e dos vômitos, rigidez de nuca, constipação e os sinais de Kernig, Lasègue e Brudzinski. Depois, torpor que se acentua aos poucos até o coma. Os nervos cranianos, especialmente o óptico e os oculomotores, são precoce ou tardiamente acometidos. Em fases mais adiantadas surgem sinais focais cerebrais, convulsões parciais ou generalizadas, descorticação ou descerebração e sinais de hipertensão intracraniana com hidrocefalia.

A forma *hipertensiva* (meningencefalite crônica com bloqueio intracraniano da circulação líquórica) tornou-se mais comum após o advento da estreptomicina, quando era mais freqüente a estreptomicino-resistência com cronificação das lesões. Os sinais e sintomas são os da síndrome de hipertensão intracraniana com hidrocefalia².

A forma *tumoral* é representada pelos tuberculomas do encéfalo. Evoluem como tumor intracraniano de crescimento expansivo. Seu quadro clínico não difere do dos demais tumores cerebrais, embora possam ser assintomáticos durante parte ou toda vida do portador.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico — A meningencefalite difusa afeta mais as crianças. Nestas, os sintomas prodrômicos se caracterizam pelo início insidioso e evolução progressiva, e se manifestam pelas mudanças da conduta e do humor, desinteresse por tudo e inapetência. A hipertermia é moderada e constante. Podem aparecer vômitos e convulsões. No período de estado se estabelecem os sinais de meningite, com paresias ou paralisias de nervos cranianos. Os sinais focais cerebrais são mais tardios e só aparecem nos casos graves e/ou com tratamento atrasado. Nas crianças em que as fontanelas estão abertas e as suturas não completadas, poderá verificar-se aumento de volume do crânio, com disjunção das suturas e aumento de tensão das fontanelas, que se tornam abauladas.

A forma tumoral se confunde clinicamente com os tumores intracranianos de crescimento expansivo. Nestes casos, o passado tuberculoso, ou a presença de foco tuberculoso extranervoso ou de seqüela de tuberculose pleuropulmonar, poderão orientar o diagnóstico.

Diagnóstico laboratorial — O exame do líquido cefalorraquidiano é o mais importante. O diagnóstico precoce ou das formas inicialmente assintomáticas ou oligossintomáticas só será possível mediante este exame. Encontram-se¹³: hipertensão moderada, aspecto límpido e incolor, por vezes com formação do retículo de fibrina; o líquor pode ser levemente turvo, raramente muito turvo ou xantocrômico; hipercitose moderada (entre 30 e 100 elementos/mm³) que se faz de regra à custa dos linfócitos e médios mononucleares; aumento de proteínas, variável de 40 a 200 mg/100 ml; as globulinas aumentam de modo quase constante; queda progressiva das taxas de cloretos e glicose; em número significativo de casos uma ou outra destas substâncias pode permanecer normal durante toda a fase de diagnóstico precoce¹⁰; a baixa dos cloretos teria valor mais significativa para o diagnóstico que a hipoglicorraquia¹⁰; reação do benjoim coloidal com precipitação nos tubos da zona média, invadindo ulteriormente os da direita e, depois, da esquerda; reação de Takata-Ara de tipo meningítico ou misto.

Exame bacteriológico é indispensável para a confirmação diagnóstica.

Nas formas hipertensivas há acentuada elevação da pressão inicial e diferenças significantes entre os líquidos ventricular e suboccipital ou lombar. Nestes casos as punções raquidianas devem ser cercadas de todo o cuidado, em vista da possibilidade de engasgamento das amígdalas cerebelares. O pneumocéfalo fracionado poderá ser útil em alguns pacientes.

O tuberculoma é compatível com líquor normal; pode haver hipertensão e aumento da taxa de proteínas ou mesmo alterações do tipo da meningite asséptica. O electroencefalograma e os exames neurorradiológicos serão necessários para a localização do tumor.

Os testes tuberculínicos são preciosos auxiliares para o diagnóstico em crianças e de menor valor para os adultos.

Diagnóstico diferencial — Devem ser distinguidas da meningecefalite difusa a coriomeningite linfocitária benigna, a meningite a criptococos, a neurocisticercose, as neurovirose e a sarcomatose das meninges. Em todos estes casos a evolução e o exame de líquor são decisivos¹². A presença do *Cryptococcus neformans*¹⁹ (criptococose), a reação de Weinberg e eosinofilia¹⁸ (cisticercose), as reações imunológicas e isolamento do vírus¹¹ (neurovirose) e o achado de células neoplásicas⁴ (sarcomatose), permitirão o diagnóstico. As formas hipertensivas e os tuberculomas devem ser distinguidos dos tumores cerebrais^{4, 11}. A sarcomatose das meninges é a que mais confusão pode acarretar em vista de poder manifestar quadro líquórico semelhante ao da meningecefalite difusa⁴. A distinção entre formas tumorais (tuberculomas) e as neoplasias cerebrais por vezes é impossível. A presença do tumor primitivo ou da tuberculose em órgão extranervoso facilitará o diagnóstico¹¹.

TRATAMENTO

Tratamento médico — Atualmente, são usados dois grupos de medicamentos³: antibióticos (estreptomina = ESTR) e drogas químicas (ácido paraminossalicílico = PAS e hidrazida do ácido isonicotínico = HIN) associadas, de um lado, com ação direta sobre os bacilos, e medicamentos adjuvantes, de outro, com ação antibacilar indireta (hormônios glicocorticóides, fermentos fibrinolíticos, BCG e tuberculina). A associação medicamentosa mais usada é a ESTR-HIN: ESTR 20 a 40 mg/kg de peso para crianças e 1 a 2 g, excepcionalmente 3 g para adultos, em injeções intramusculares diárias. A ESTR será reduzida e espaçada tão logo seja possível, sendo suspensa quando se verificar a remissão clínica. A diidrostreptomina está abandonada. A via intratecal está sendo abandonada. A HIN é empregada diariamente na dose de 5 a 10 mg/kg de peso corporal, para os adultos, e 20 mg/kg de peso para crianças, associada à vitamina B₆ na dose de 10 a 50 mg por bôca. A HIN deverá ser usada sempre pela via oral e mantida por prazo não inferior a 6 meses.

Só se pode admitir cura após repetidos exames de líquido normais, em um prazo de 6 meses.

Em casos de resistência ou de reações tóxicas e/ou de intolerância, os esquemas e vias de administração serão alterados. Nestes casos usar o PAS, diariamente, nas doses de 10 a 14 g em comprimidos ou 0,2 a 0,4 g/kg de peso, em xarope, para crianças. A ciclosserina em comprimidos de 250 mg poderá substituir a ESTR, e será usada na dose diária de 750 mg em três doses de 250 mg. Em caso de resistência às outras drogas standard (ESTR, HIN e/ou PAS) associar a etionamida (1314 Th) 750 a 1000 mg por dia à ciclosserina. A etionamida é a menos tóxica e a mais ativa do grupo das drogas de reserva. É usada em comprimidos de 250 mg por dia, dados em duas ou três vezes. Outros medicamentos de reserva são mais tóxicos e menos eficientes: canamicina (1 g por dia em três vezes por semana em injeções intramusculares), pirazinamida (40 mg/kg ao dia, via oral), que é a mais tóxica, e a viomicina (1 g intramuscular duas vezes por dia, duas vezes por semana).

Dos medicamentos adjuvantes usam-se hoje, de modo quase rotineiro, os corticosteróides pela via oral, especialmente os derivados da cortisona (prednisona ou prednisolona nas doses de 0,5 a 1,0 mg/kg de peso por dia); triancinolona 1 a 20 mg por dia; hexadecadron ou dexametasona 2 a 4 mg por dia pela via oral.

Em casos mais graves ou em que se quer efeito mais intenso e imediato, usa-se o ACTH ou Cortrofina pelas vias intravenosa ou intramuscular nas doses respectivas de 8 a 25 mg, gôta a gôta em veículo de soluto glicosado a 5% (500 a 1000 ml), ou 1 a 2 mg/kg de peso de 6/6 horas nos 14 primeiros dias. Com o ACTH de ação prolongada (gel) as doses devem reduzir-se à metade e ser espaçadas cada 2 ou 5 dias conforme a resposta do paciente.

Em todos estes casos as doses serão baixadas de modo progressivo, até se chegar à dose de manutenção, além dos cuidados inerentes ao uso

dêsses hormônios. Em casos especiais (acometimento progressivo dos nervos ópticos), suspeita de bloqueio ou tendência à cronificação (formas hipertensivas) pode-se usar a via intratecal (lombar ou ventricular), para introdução de hormônios. Os resultados observados em nosso meio³ e por autores estrangeiros⁹ com o emprêgo de fermentos fibrinolíticos contra-indicam o seu uso. Em relação à tuberculina, preconizada por alguns autores⁷, não temos experiência.

Tratamento cirúrgico — Está reservado para as formas hipertensivas e tumorais da neurotuberculose. Para as primeiras várias técnicas foram propostas⁶, salientando-se a ventriculomastoidostomia^{8, 16}. Dentre outros procedimentos mais recentes de derivações extracranianas destaca-se a operação de Spitz-Holter^{1, 15} que é derivação de líquido cefalorraquidiano entre o ventrículo lateral direito e a veia cava superior através da veia jugular direita. As derivações intracranianas^{14, 20} não se prestam para os bloqueios das cisternas basais, que são os que se verificam com mais freqüência na neurotuberculose.

SUMMARY

ASSIS, J. L. — *Neurological features of tuberculosis*. Rev. Med. (S. Paulo) 47: 53-62, 1963.

The frequency, the present possibilities of treatment and the early diagnosis of any tuberculous lesion of the nervous system are emphasized. The etiopathogenesis and the pathological anatomy are studied, and some of the more interesting points are emphasized.

Clinical characteristics are described under three forms: diffuse subacute meningoencephalitis, hypertensive forms and tumoral forms. Clinical diagnosis, laboratory findings and differential diagnosis are considered; the most important of all is the analysis of the cerebrospinal fluid, and the decrease of chlorides would have a more significant value. Finally, the treatment is considered under the medical and surgical viewpoints.

BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA, G. M. — Derivação ventriculojugular segundo a técnica de Spitz-Holter: resultados obtidos em 11 casos. II Congresso Anual da Sociedade Brasileira de Neurocirurgia, realizado em Campos do Jordão, São Paulo, 9-17 setembro 1959.
2. ASSIS, J. L. — Contribuição para o estudo anatômico-clínico da neuro-tuberculose. Tese, Faculdade de Medicina, São Paulo, 1951.
3. ASSIS, J. L. — A terapêutica química e biológica atual da meningocéfale tuberculosa difusa: contribuição da experiência dos Serviços Especializados de São Paulo. Rev. paul. Med. 84:80, 1956.
4. BAILEY, P. — Intracranial Tumors, 2.^a ed. Thomas, Springfield, 1948.
5. BIER, O. — Bacteriologia e Imunologia, 7.^a ed. Melhoramentos, São Paulo, 1955.
6. CAIRNS, H. — Neurosurgical methods in the treatment of tuberculous meningitis. Arch. Dis. Childh. 26:373, 1951.
7. CAIRNS, H.; SMITH, H.; VOLLUN, R. L. — Tuberculous meningitis. J. Amer. med. Ass., 144:92, 1950.
8. CARREA, R.; AUDI, E.; GIRADO, M. — Tratamiento quirúrgico de la hipertensión endocraneana en la meningitis tuberculosa. Acta neurol. lat-amer. 3:216, 1957.
9. CRADDOCK, W. L.; HADDOCK-SUAREZ, J. — Terminal hyperthermia following intrathecal streptokinase administration in a case of tuberculous meningitis. Ann. intern. Med., 36:168, 1952.
10. GIERSON, H. W.; MARX, J. I. — Tuberculous meningitis: the diagnostic and prognostic significances of spinal sugar and chloride. Ann. intern. Med. 42:902,

1955. 11. GRINKER, R. R.; BUCY, P. C.; SAHS, A. L. — Neurology, 5.^a ed. Thomas, Springfield, 1960. 12. LANGE, O. — Meningites pseudotuberculosas. Rev. Ass. paul. Med. 3:191, 1932. 13. LANGE, O. — O Líquido Cefalorraquidiano em Clínica. Melhoramentos, São Paulo, 1937. 14. LAZORTHES, G. — La ventriculocisternostomie transcalleuse (technique nouvelle pour hydrocéphalie obstructive). Presse méd., 61:1210, 1953. 15. MATERA, R. F. — Tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia en el niño (operación de Spitz-Holter). Rev. bras. Neurocirurg. 1:7, 1959. 16. NOSIK, W. A. — Ventriculomastoidostomy: technique and observations. J. Neurosurg., 7:236, 1950. 17. RICH, A. R.; Mc CORDOCK, H. A. — The pathogenesis of tuberculous meningitis. Bull. Johns Hopk. Hosp., 52: 5, 1953. 18. SPINA-FRANÇA, A. — Cisticercose do sistema nervoso central. Rev. paul. Med., 48:59, 1956. 19. TOLOSA, A.; SPINA-FRANÇA, A.; LACAZ, C. S. — Criptococose do sistema nervoso central: registro de um caso. Arq. Neuro-Psiquiat. (S. Paulo), 14:171, 1956. 20. TORKILDSEN, A. — Ventriculocisternostomy: a Palliative Operation in Different Types of Non-Communicating Hydrocephalus. Tanum, Oslo, 1947.