

REVISÃO DE 45 CASOS DE TUBERCULOSE MILIAR EM ADULTOS — ESTUDO CLÍNICO - PATOLÓGICO

Adrelino José Rios Gonçalves*, Lucia Emi Suzuki**, Adilson Sarmet Moreira**, Sonia Regina Carvalho Faray**, Sonia Maria Tavares**, Francisco Duarte G. Neto***, Robson José da Silva Souza****, Albanita Prado Viana**** e Tercia Teles de Castro****

Os autores apresentam uma revisão de 45 casos de tuberculose miliar em adultos, sendo que 42 foram selecionados de um total de 4.000 necropsias.

Uma correlação clínico-patológica é feita sendo nitidamente evidenciado o baixo grau de suspeita clínica da doença e a relativa freqüência desta infecção em Hospitais Gerais conseqüente à mimetização com outras patologias.

Uma classificação histopatológica da condição é feita, assim como os principais órgãos atingidos são assinalados.

Discussão a respeito dos mecanismos patogênicos é tentada.

Finalizam com uma revisão a respeito dos problemas gerais envolvidos na tuberculose miliar.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença infecciosa endêmica em todo o mundo e sua importância advem não somente de sua elevada cifra de mortalidade, como também por ser muitas vezes uma doença invalidante crônica, de longa duração, ocasionando despesas com seu tratamento e perda de produtividade dependente da duração da doença.

Apesar do enorme avanço em sua terapêutica, continua sendo a mais importante doença dos países em desenvolvimento.

No Estado da Guanabara, em estudo realizado pelo Serviço Nacional de Tuberculose, constatou-se que, em 1967, de 35.244 óbitos ocorridos em todo o Estado, 1992 foram devidos à tuberculose de todas as formas, ou seja, 5,6% (22).

Os motivos principais da apresentação do trabalho são para evidenciar os seguintes fatos:

— A tuberculose miliar é doença freqüente em adultos e pouco diagnosticada:

— Apresenta mortalidade elevada:

— Doentes com tuberculose miliar freqüentemente procuram Hospitais Gerais devido à confusão com outras patologias:

— Perspectivas terapêuticas boas se for realizado diagnóstico precoce:

— Enfatizar os principais métodos propedêuticos para seu diagnóstico.

MATERIAL E MÉTODOS CLÍNICOS

Foi realizada uma revisão de 45 prontuários correspondentes a casos de tuberculose miliar em adultos selecionados de 4.030 necrópsias e 3 biópsias efetuadas no período de 1947 a 1970 no Hospital dos Servidores do Estado.

O método de estudo foi obtido partindo essencialmente através dos dados de autópsia. Em 42 casos foi feita uma correlação entre os elementos da patologia e do

* Médico do Serviço de Clínica Médica do H.S.E. Do Hospital Isolamento Francisco de Castro.

** Residente do Serviço de Clínica Médica.

*** Chefe de Clínica do Serviço de Anatomia Patológica.

**** Residentes do Serviço de Anatomia Patológica.

Recebido para publicação em 28-9-1971.

QUADRO I

Casuística

Caso	Registro	Idade	Sexo	Cor	Profissão	Diagnóstico de internação
1	133106	42	M	B	Telegrafista	Cirroze hepática. Pneumonia.
2	171383	46	M	Pd	Burocrata	Coma hepático. Avitaminose.
3	103837	39	F	B	Doméstica	A esclarecer.
4	94777	70	M	B	Aposentado	Enfisema pulmonar. S. carencial.
5	54141	43	M	B	Guarda sanitário	Neoplasia digestiva.
6	228832	19	F	B	Doméstica	Meningite tuberculosa.
7	141316	34	M	B	Guarda civil	Tuberculose pulmonar e urinária.
8	294054	30	M	Pt	Mecânico	A esclarecer.
9	309943	38	F	B	Doméstica	A esclarecer.
10	78728	71	M	B	Marinheiro	Caquexia.
11	124999	35	M	Pd	Aux. tesoureiro	Quadro infeccioso.
12	4231	58	M	Pd	Operário	Carcinomatose. Pneumonia.
13	234229	51	F	B	Doméstica	A esclarecer.
14	271930	40	M	Pt	Guarda sanitário	S. pluricarenal.
15	89015	40	F	B	Doméstica	Meningoencefalite.
16	168465	18	M	Pd	Estudante	Cirroze hepática.
17	96921	43	F	B	Doméstica	Epilepsia. Anemia.
18	32642	68	M	Pt	Aposentado	Neoplasia abdominal.
19	19402	16	M	B	Servente	Pleuris recidivante.
20	131183	36	F	Pd	Doméstica	Infecção puerperal.
21	36816	63	F	B	Doméstica	Neoplasia de fígado.
22	111985	60	M	B	Postalista	Neoplasia de pulmão.
23	297291	29	M	Pt	Guarda florestal	Coma hepático.
24	139472	24	M	B	Radiotelegrafista	Estado infeccioso.
25	54542	53	F		Doméstica	Colecistite.
26	266230	82	M	B	Arquivista	Diabetes. Fratura de fêmur.
27	201119	52	M		Porteiro	A esclarecer.
28	348133	18	M	B	Estudante	Meningite.
29	154444	48	M		Barbeiro	Coma diabético. Pneumonia.
30	314437	75	M	Pt	Guarda	Pneumopatia.
31	411070	57	M	B	Policial	Blastomicose.
32	134130	65	M	B	Aposentado	Septicemia pós manipulação urológica.
33	296835	72	M	B	Aposentado	Blastomicose de laringe.
34	243944	40	M	Pd	Porteiro	Abscesso prostático. Septicemia.
35	128369	35	F	B	Doméstica	Hipertensão endocraniana.
36	138726	75	M	B	Oficial administ.	A esclarecer.
37	389402	36	M	Pd	Carpinteiro	Cirroze hepática.
38	422121	35	M	Pd	Trabalhador	Tuberculose miliar.
39	56470	48	M	B	Marceneiro	Pleuris.
40	278135	42	M	Pd	Aposentado	Asma brônquica. Tub. pulmonar.
41	219889	80	M	B	Aposentado	Neoplasia de estômago.
42	210237	67	F	Pt	Doméstica	Neoplasia digestiva.
43	201662	60	F	Pd	Doméstica	Insuficiência cardíaca.
44	212330	45	M	Pd	Mecânico	Cirroze hepática.
45	118153	62	M	B	Func. público	Miopatia paraneoplásica.

material obtido através da exploração clínica a que o paciente foi submetido. Em 3. o estudo patológico fornecido por material de biópsia confirmou o diagnóstico clínico e bacteriológico da entidade.

ANÁLISE DO MATERIAL

No levantamento clínico do material (Quadro I) verificamos inicialmente que a doença predominou em homens a partir da 4.^a década.

Houve nitida predominância de pacientes brancos. Em consequência do estudo ter sido realizado em Hospital cujo atendimento é selecionado ao funcionalismo público, a profissão dominante foi de burocratas.

Os diagnósticos à internação foram variados, em especial as neoplasias digestivas, hepatopatias crônicas, estados pluricarentiais, blastomicose e septicemia por Gram-negativos. A tuberculose foi suspeitada em somente 4 casos ao 1.^o exame do paciente.

As principais manifestações clínicas (Quadro II) nos 45 casos foram febre, que ocorreu em 32, de um modo geral elevada (38 a 40°C) e intermitente; emagrecimento também ocorreu com frequência e em alguns caquexia foi assinalada. Outros sintomas gerais foram adinamia, anorexia e caiefrios.

Dentre os sinais e sintomas pulmonares predominaram dispnéia, estertores, tosse geralmente seca ou com expectoração mucosa, dor torácica e ainda escarros hemoptóicos e cianose.

O quadro digestivo ocorreu com frequência e muitas vezes foram as manifestações gastrointestinais as predominantes, levantando-se a suposição diagnóstica de neoplasia abdominal. Dentre elas se destacaram dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Hepatomegalia foi verificada em 19 pacientes e icterícia em 6, com predomínio da bilirrubina direta. Em 2 a icterícia provavelmente foi consequência à cirrose hepática descompensada.

Taquicardia e hipotensão arterial foram as manifestações cardiovasculares mais comuns. Não houve correlação nítida entre o quadro circulatório e acometimento suprarrenal.

QUADRO II

Principais manifestações clínicas em 45 casos de tuberculose miliar em adulto

Sinais e sintomas	Nº de casos
<i>Gerais</i>	
Febre	32
Emagrecimento	25
Adinamia	25
Anorexia	20
Calefrios	7
<i>Pulmonares</i>	
Dispnéia	23
Tosse	17
Estertores	23
Dor torácica	10
Escarros hemoptóicos	4
Cianose	3
<i>Digestivos</i>	
Dor abdominal	14
Náuseas / vômitos	11
Diarreia	8
Obstipação intestinal	6
Hepatomegalia	19
Icterícia	6
<i>Cardiovasculares</i>	
Taquicardia	12
Hipotensão arterial	14
<i>Neurológicos</i>	
Torpor	11
Coma	11
Sinais meníngeos	9
Cefaléia	8
Convulsões	2
Alterações psíquicas	2

Adenopatias e esplenomegalia foram pouco frequentes em nosso material.

As manifestações neurológicas predominantes foram torpor, coma, sinais meníngeos e cefaléia.

O estudo radiológico do tórax (Quadro III) foi realizado em 32 pacientes sendo encontrado disseminado miliar em 9, isolado ou associado à derrame pleural e/ou cavitação de ápice. O derrame pleural ocorreu isoladamente em 10 casos e em 6 havia lesões pulmonares sugestivas de

QUADRO III

Alterações radiológicas de tórax	
Disseminado miliar	7
Disseminado miliar e derrame pleural	1
Disseminado miliar e cavitação de ápice	1
Derrame pleural	10
Lesões residuais de ápice	4
Cavitação de ápice	2
Condensação de base	3
Outras alterações	
Enfisema pulmonar	1
Condensação triangular (infarto)	1
Condensação de lobo superior (carcinoma broncogênico)	1
Lesões sugestivas de bronquectasias ..	1
Não fizeram RX	13
Total de casos	45

processo específico, tais como lesão residual ou cavitação de ápice. Em 3 assinallou-se condensação de base. Nos restantes ocorreram alterações radiológicas decorrentes de outras patologias pulmonares associadas, não se encontrando o aspecto de infiltrado miliar.

Deve ser frisado que não há correlação estreita entre as alterações radiológicas e os achados histopatológicos, pois em nossa série houve casos em que a radiografia de tórax não evidenciava disseminado miliar 2 semanas antes ou mesmo no dia do óbito e à necrópsia estas lesões estavam presentes nos pulmões, fatos que já são bastante conhecidos.

O estudo bacteriológico (Quadro IV) realizado foi pobre, devido ao baixo grau de suspeição da doença. 21 exames de escarro foram realizados sendo somente 5 casos positivos ao exame direto para BAAR. Culturas de vários materiais, como lavado brônquico, líquidos pleural, ascítico, pericárdico e cefalorraquidiano foram realizadas, sendo positivas em somente 1 caso de líquido pericárdico e 1 de líquido.

A reação de Mantoux, também pelo mesmo motivo, foi realizada em somente 7 casos, sendo negativa em 5 e fracamente positiva em 2.

Dos achados hematológicos de 34 hemogramas, havia anemia em 14, e na série branca foi observada leucocitose e linfopenia relativa e absoluta. A velocidade de

hemossedimentação mostrou-se elevada em 8 de 13 casos.

O estudo histopatológico realizado consistiu de 3 biópsias ganglionares (axilar, supraclavicular e submandibular, expressivas do ponto de vista clínico), sendo todas compatíveis com tuberculose; 4 biópsias hepáticas, que revelaram tuberculose em 2, cirrose em 1 e esteatose em 1; 1 biópsia pleural revelou processo inflamatório crônico; 1 biópsia pericárdica, 1 de palato e 1 de medula esternal foram compatíveis com tuberculose e 1 biópsia jejunal que nada revelou.

Havia história prévia sugestiva de tuberculose em 11 pacientes e a história epidemiológica foi negativa, com exceção de 1 caso.

QUADRO IV

Estudo bacteriológico para B.A.A.R.

1. Escarro — exame direto	
Positivo	5
Negativo	16
2. Lavado brônquico — cultura	
Negativo	1
3. Líquido pleural — cultura	
Negativo	5
4. Líquido pericárdico — cultura	
Positivo	1
5. Líquido céfalo-raquidiano — cultura	
Positivo	1
Negativo	3
6. Líquido ascítico — cultura	
Negativo	1

Na nossa série (Quadro V) as condições predisponentes associadas foram etilismo crônico, uso de corticosteróides, diabetes mellitus, cirrose hepática, além de lupus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide, doença de Hodgkin e neoplasia de pulmão.

Apesar da suspeita de tuberculose durante a evolução clínica em 17 casos e realização do tratamento específico nestes, o diagnóstico foi tardio na grande maioria e ocorreu o óbito em 15. Nos 2 pacientes que sobreviveram, esta suspeição foi mais precoce, ocorrendo a melhora clínica após a instituição da terapêutica.

QUADRO V

Condições predisponentes associadas

Etilismo crônico	8
Uso de corticosteróides	5
Diabetes mellitus	3
Cirroze hepática	2
Lupus eritematoso sistêmico	1
Artrite reumatóide	1
Doença de Hodgkin	1
Neoplasia de pulmão	1

MATERIAL E MÉTODOS DA PATOLOGIA

Foram selecionados 178 casos de tuberculose em material correspondente a 4.000 necrópsias e mais 3 casos obtidos por punção-biópsia, sendo 2 hepáticas e 1 de medula óssea, do arquivo do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital dos Servidores do Estado — IPASE. Dos 178 casos revistos, 108 mostraram-se como formas localizadas de tuberculose, em sua maioria pulmonar. Foram escolhidos e selecionados somente os 45 casos de tuberculose miliar em adultos, os quais correspondem ao material da presente análise anatomo-patológica (Quadro VI).

QUADRO VI

Incidência global de tuberculose miliar em adultos e crianças — revisão de 4.000 necropsias realizadas no H.S.E. no período de 1947 a 1970

	Nº total de autópsias	Tuberculose miliar
Adultos	2.454	42 (1.71%)
Crianças	1.546	25 (1.62%)
Total	4.000	70 (1.75%)

Os achados macroscópicos foram verificados e analisados visando a determinação de suas características morfológicas, bem como foram revistas as lâminas correspondentes e estudadas pelos métodos usuais de coloração: Hematoxilina-Eosina, Tricrômica de Gomori, Reticulina de Go-

mori e P.A.S. pelo método de MacManus-Hotckis, e em casos especiais de Ziehl-Nielsen, para bacilo álcool-ácido-resistente em tecido. As diversas lesões foram analisadas e tabeladas quanto às suas localizações e aspectos estruturais. Foi considerado de importância o estudo das patologias associativas e terminais, como também o diagnóstico diferencial histológico com outras patologias granulomatosas.

RESULTADOS

Do ponto de vista macroscópico, os órgãos mais atingidos e que melhor revelaram-se à vista desarmada foram pulmão, fígado, baço, gânglio linfático, rim, intestino e sistema nervoso central.

Os *pulmões* apresentavam-se frequentemente com comprometimento pleural caracterizado por superfície fosca e espessamento com pontilhado difuso branco-acinzentado. A superfície de corte do parênquima pulmonar exibia áreas mais compactas, úmidas, de colorações variáveis, podendo-se perceber pequenos pontos, medindo em média 1 cm de diâmetro e de coloração branco-amarelada; frequentemente existiam lesões residuais calcificadas ou comprometimento de gânglios mediastínicos com processo tuberculoso. Menos freqüente foi o achado de lesões apicais de natureza tuberculosa. Dos 45 casos de tuberculose miliar, em 35 (45%) houve comprometimento do parênquima pulmonar. Do ponto de vista microscópico as lesões pulmonares eram predominantemente do tipo produtivo e se caracterizavam como numerosas lesões granulomatosas disseminadas, ou por vezes confluentes, como necrose central de caseificação de permeio a restos celulares e reação inflamatória predominantemente polimorfonuclear ao lado de esboço de células gigantes, tipo Langhans, células epitelióides, de permeio a elementos linfocitários. As formas que se caracterizavam como granulomas predominantemente proliferativas exibiam menos necrose de caseificação e eram formadas em sua maior parte, por células epitelióides e gigantóicas tipo Langhans. Em outros casos os granulomas não podiam ser bem definidos quanto à sua predominância estrutural, ou seja do tipo produtivo ou proliferativo, e nesses se apresentavam como

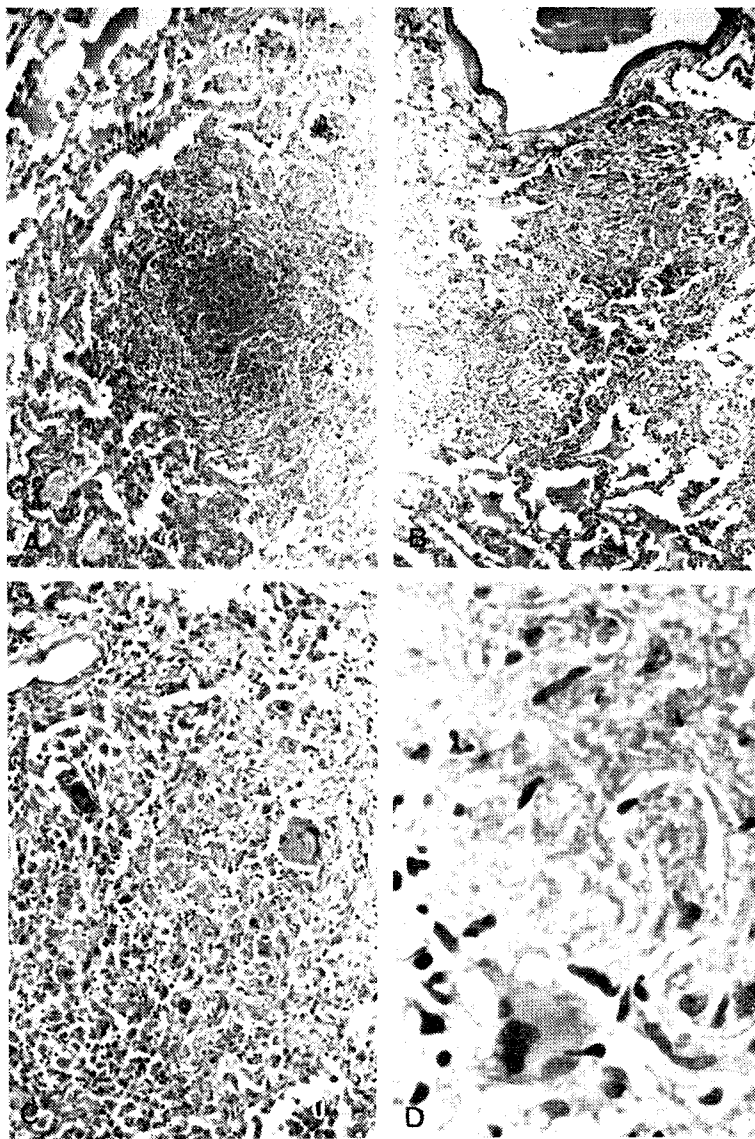


Fig. 1 — Parênquima pulmonar exibindo focos tuberculosos miliares. (A) — foco miliar predominantemente exsudativo. (B) — focos miliares confluentes. (C) — detalhe da lesão com necrose tipo caseificação e algumas células gigantes tipo Langhans. (D) — detalhe evidenciando a predominância exsudativa da lesão. (H-E pequeno, médio e grande aumentos).

a forma mista (Quadro VII e Figuras 1 a 3).

Como patologias associadas as mais frequentes foram enfisema em 7 casos, atelectasia pulmonar e derrame pleural em 5 casos, encontrando-se também fibrose pulmonar localizada em 3 e bronquiectasia em 2 (Quadro VIII).

O *figado* foi atingido em 24 casos (53,3%), sendo que as lesões podiam ser visualizadas macroscopicamente à superfície de cortes como pontos amarelo-esbranquiçados, não excedendo nunca 1 cm no maior diâmetro. Microscopicamente o parênquima hepático exibia lesões predominantemente do tipo proliferativo disseminadas, com algumas áreas confluentes. Os espaços-porta apresentavam dis-

creto infiltrado mononuclear. Em 2 casos as lesões hepáticas estavam associadas à cirrose, um do tipo pós-necrótica e outra do tipo de Laenec.

O *baço* macroscopicamente estava comprometido em 20 casos dos 45 (44,4%) e exibia lesões, visualizadas à superfície de corte, que se apresentavam como focos amarelo-esbranquiçados, medindo em média 1 cm, disseminados em grande quantidade pela polpa esplênica. Microscopicamente as lesões eram mais predominantemente do tipo produtivo ou proliferativo, sendo as formas mistas menos encontradas.

Os *gânglios linfáticos* comprometidos pelo processo em 21 casos (46,6%) mostravam aos cortes fino pontilhado esbranquiçado que ao estudo microscópico exibia

QUADRO VII

Tuberculose miliar em adultos

Local	Forma			Total
	Produtiva	Proliferativa	Mista	
Pulmão	18	8	7	35
Figado	6	15	3	24
Suprarrenais	5	2	—	7
Baço	9	8	3	20
Gânglio	12	6	3	21
Rim	6	7	1	14
Cérebro	5	1	—	6
Intestino	1	6	—	7
Meninge	8	1	1	10
Mesentério	2	3	—	5
Pericárdio	1	1	—	2
Próstata	1	3	—	4
Miocárdio	1	—	1	2
Pleura	—	2	—	2
Ovário	—	1	—	1
Diafragma	—	1	—	1
Endométrio	1	—	—	1
Vesícula	1	—	—	1
V. seminal	1	—	—	1
Laringe	—	1	—	1
Esófago	—	1	—	1
Tireóide	1	—	—	1
Orofaringe	1	—	—	1
Bexiga	—	1	—	1

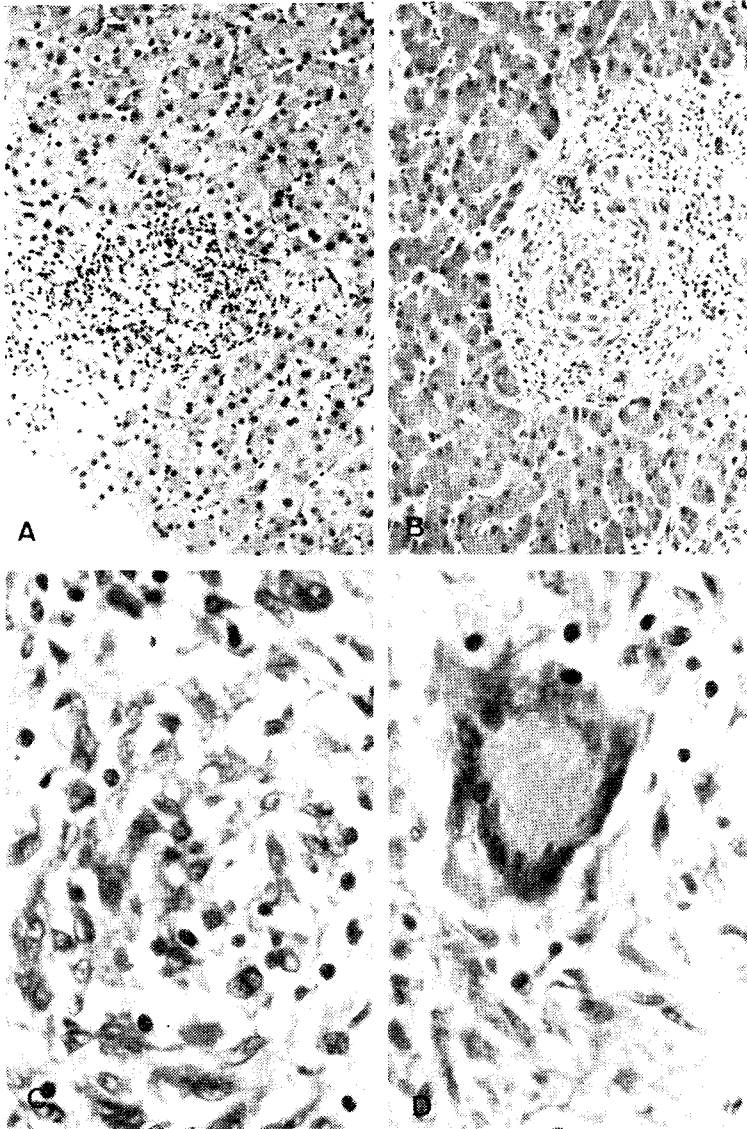


Fig. 2 — Parenquima hepático exibindo lesões predominantemente proliferativas. (A) — foco miliar isolado em material obtido por punção biópsia hepática. (B) — lesão miliar predominantemente proliferativa. (C) — detalhe mostrando células epitelioides da figura anterior. (D) — célula gigante tipo Langhans. (H-E médio e grande aumentos).

lesões granulomatosas produtivas mais freqüentemente e em menor monta as formas proliferativas.

O *tubo digestivo* quando comprometido — 7 casos (15,5%) — mostrava a superfície serosa com nítido pontilhado difuso esbranquiçado, sendo que a esse nível as lesões histologicamente observadas são predominantemente do tipo proliferativo.

O *sistema nervoso central* esteve atingido em 12 casos (26,6%), sendo que as formas mais encontradas eram ou como meningite basal com as características clássicas ou como formas tanto de comprometimento meningeo quanto como focos miliares parenquimatosos predominantemente córtico ou subcorticais. Achado mais raro foi da forma de comprometimento puramente parenquimatoso cerebral sem disseminação meníngea (1 caso). Microscopicamente as lesões meníngeas eram em sua quase totalidade do tipo produtivo com vasculites de contato e pobreza de células gigantes e de células epitelióides. O encéfalo apresentava lesões miliares predominantemente produtivas de localização basal em consequência do comprometimento vascular meningeo. Em poucos casos existiam granulomas isolados na substância branca ou de localização subependimária.

Devemos destacar o achado, em 2 casos, de tuberculose prostática e vesical em que, após manipulação urológica, houve disseminação em forma miliar de tuberculose, chegando ao êxito letal. Caso semelhante foi o do paciente com forma localizada de tuberculose intestinal, que, após abordagem cirúrgica para a região ileo-cecal, veio a falecer de tuberculose generalizada.

O material obtido por punção biópsia permitiu se visualizar nitidamente as lesões miliares e caracterizar bem a sua natureza tuberculosa. Em um caso obtido por punção biópsia de medula óssea fomos possível verificar a presença de um granuloma com as características histológicas de lesão tuberculosa do tipo produtivo.

Como vimos, do acima exposto, o tipo de lesão miliar mais freqüente é o produtivo, seguindo de perto o proliferativo e, mais raramente, lesões do tipo misto e que

alguns órgãos apresentam predominância de um tipo na dependência de suas diversas estruturas e das peculiaridades inerentes à sua morfologia tissular.

Em 8 casos constatamos a existência de doenças debilitantes que seriam responsáveis pela disseminação miliar do processo tuberculoso, como doenças neoplásicas e imunopatias relacionadas ao uso de corticosteroides (Quadro IX).

PATOGENIA

Desde as descrições originais de tuberculose miliar aguda generalizada por Bayle e Laenec (2, 13), tem havido considerável controvérsia no que concerne à patogenia desta manifestação.

Tem sido aceito o conceito de que a disseminação miliar resultaria de propagação por via hematogênica, atribuindo-se sua gênese a partir de um foco crônico, direta ou indiretamente, e na dependência de grande número de bacilos tuberculosos.

As discussões giram geralmente na atribuição do foco inicial da lesão tuberculosa. Laenec (13) reconheceu a conexão entre um foco tuberculoso crônico e a disseminação miliar da doença. Buhl (4) estabeleceu conceitos detalhados para a justificativa desse processo. Baseando-se em achados de necrópsia, Weigert (25) concluiu que o início do processo estaria na dependência de erosão e penetração venosa por um foco tuberculoso extravascular. Benda (3) estabeleceu a conceituação de tubérculos da íntima venosa na decorrência de alojamento de bacilos provenientes do sangue circulante, que seriam responsáveis por liberação maciça de organismos e resultando em tuberculose generalizada aguda miliar. Hartwich (10) vincula o ducto torácico como o iniciante da disseminação miliar em 26% dos seus casos. Mais recentemente, Auerbach (1), revendo o problema, enfatiza o valor do ducto torácico na disseminação do processo, sendo esta visão do problema atrativa do ponto de vista anatômico, desde que é freqüente o envolvimento dos canais e gânglios linfáticos que drenam focos crônicos tuberculosos. Chapman e Whorton (5), encontrando lesões pulmonares crônicas em 75%

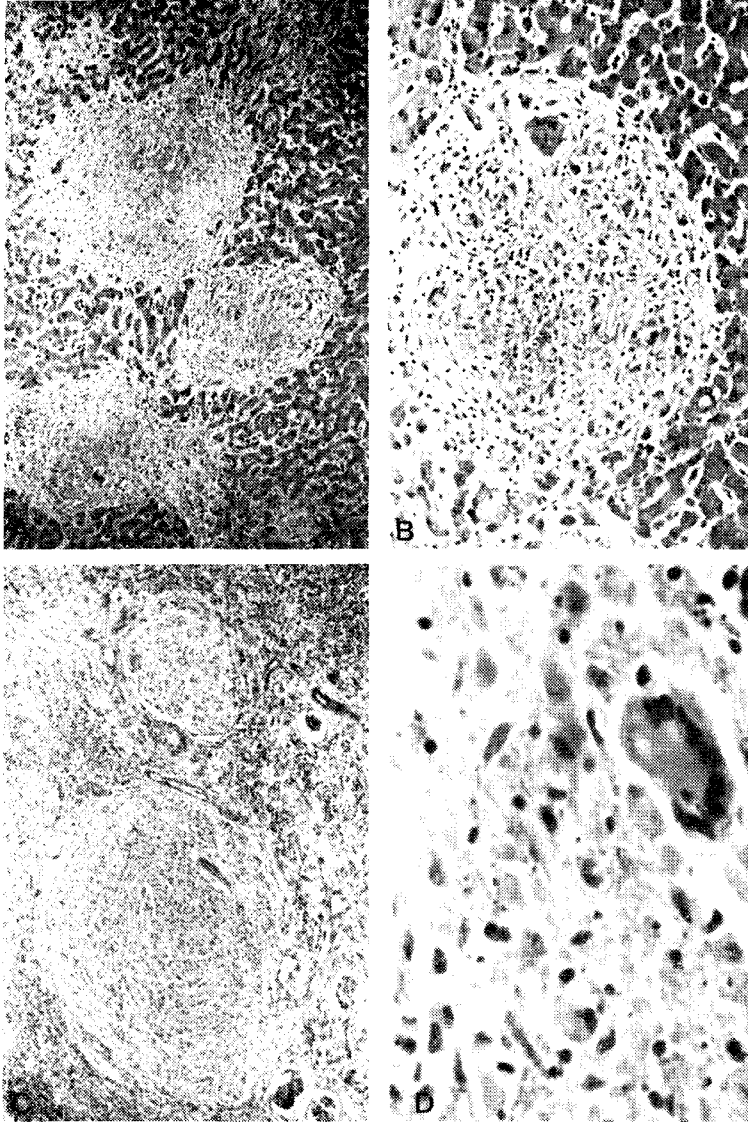


Fig. 3 — Lesões miliares do tipo misto. (A) — focos confluentes miliares. (B) — lesão com componente proliferativo e exsudativo. (C) — focos miliares confluentes em parênquima renal. (D) — detalhe das lesões com necrose de caseificação e célula gigante tipo Langhans (H-E pequeno, médio e grande aumentos).

QUADRO VIII

Patologias pulmonares associadas

Enfisema	7
Atelectasia	5
Derrame pleural	5
Fibrose pulmonar	3
Bronquiectasia	2
Aderências pleurais	1
Carcinoma broncogênico	1
Pleurite	1

QUADRO IX

Doenças debilitantes associadas

Carcinomas	2
Estrongiloidose	2
D. Hodgkin	1
Artrite reumatóide	1
Cirroze pós-necrótica	1
Cirroze de Laenec	1
Diabete melitus	1
Lupus eritematoso	1

QUADRO X

Focos tuberculosos crônicos

Pulmão E	9
Pulmão D	9
Gânglios	
Traqueobrônquicos	7
Mesentéricos	3
Abdominais	2
Intestino	
Ileo-cecal	2
Jejuno-ileo	1
Colon	1
Gênito-Urinário	
Próstata	2
Rim	1

dos casos de tuberculose miliar, reafirmam a relação da tuberculose pulmonar crônica e sua disseminação miliar. Reisner (20) realça a importância dos focos extrapulmonares crônicos nos ossos e aparelho gênito-urinário na disseminação da tuberculose miliar, apesar de que os focos pulmonares crônicos são sempre mais freqüentes que os extrapulmonares e que também os primeiros podem dar origem aos segundos. É fato sabido que a disseminação miliar através da corrente sanguínea nem sempre resulta em doença imediatamente fatal. Se, entretanto, o número de bacilos é grande e os pacientes são imunologicamente susceptíveis, podemos encontrar a eventualidade rara de "sepsis acutíssima tuberculosa" na qual a disseminação miliar seria extremamente aguda e generalizada, resultando na morte do paciente antes que os tubérculos pudessem assumir seu desenvolvimento pleno. Como dado infreqüente, Chapman e Whorton (5), em 63 casos de tuberculose miliar generalizada, assinalam 2 em que os focos apresentavam-se com aspecto cicatricial, denunciando o aspecto evolutivo dos tubérculos para fibrose residual.

Nos nossos 45 casos de tuberculose miliar generalizada em adultos, encontramos 18 casos de focos tuberculosos crônicos ao nível dos pulmões, 4 ao nível do intestino e 3 no aparelho gênito-urinário (Quadro X) e como corolário para a compreensão da patogenia, observamos comprometimento ganglionar linfático em 12 casos nas proximidades dos focos tuberculosos crônicos, quer pulmonares ou extrapulmonares. Não foi observado nenhum caso de "sepsis acutíssima tuberculosa" nem focos cicatriciais miliares residuais.

DISCUSSÃO

Tuberculose miliar ainda permanece a infecção a ser considerada acima de todas em qualquer doença febril crônica sem explicação (5). Isto torna-se mais importante principalmente em nosso país, em consequência da alta incidência da doença, desde que condições propícias existem por falhas no controle epidemiológico e pelas próprias condições sócio-econômicas existentes.

Como o problema da febre de origem obscura é comum na prática clínica diária, informações a respeito da conduta diagnóstica e terapêutica da tuberculose miliar serão revistas, desde que o curso clínico é tão variado que o diagnóstico em vida freqüentemente não é alcançado (5, 24).

Em muitas ocasiões o exame radiológico do tórax nada revela desde que o diâmetro da lesão seja inferior a 2 mm.

O envolvimento hepático e da medula óssea são comuns nesta entidade. A biópsia em tais locais pode fornecer dados positivos para o diagnóstico. Kern e cols. (12) encontram um alto índice de positividade em tuberculose extrapulmonar e demonstram, em 80%, lesões histopatológicas ao nível do fígado através de punção biópsia. A biópsia de medula óssea, segundo Roberts (21), também fornece elevados índices diagnósticos (80% ou mais).

Como a biópsia hepática fornece elementos informativos em pouco tempo, principalmente numa entidade tão séria, é uma conduta altamente recomendada e deve ser realizada mesmo que a terapêutica tuberculostática tenha sido estabelecida, pois as lesões podem perdurar por algumas semanas. Nesses casos, exames de escarro e lavado gástrico nunca devem ser negligenciados e deve sempre ser guardado em mente que a tuberculose miliar é uma das causas de negatificação da reação de Mantoux.

Em algumas ocasiões, manifestações cutâneas e de fundo de olho (tubérculos corcides) podem aparecer e tornarem-se guias acessíveis e práticos para o diagnóstico (5, 17). Leiber, em estudo de 32 casos de tuberculose miliar em crianças, encontrou tubérculos corcoides em 60% (14).

Importante também a ser assinalado é que derrames pleurais em jovens podem ser um prenúncio de uma tuberculose miliar (21) e todos os esforços nestes casos deverão ser envidados no sentido de esclarecer a etiologia tuberculosa. Assim é que cultura do líquido pleural e biópsia de pleura deverão ser feitas através de agulha ou se necessário a céu aberto. Deve-se fazer sistematicamente também a cultura do material obtido da biópsia pleural (7).

Tem sido demonstrado que uma percentagem grande de derrame pleural em jovens se refaz ou desenvolve lesões tuberculosas no parênquima ao fim de 3 anos se deixados sem tratamento (23). Existem ainda outros relatos demonstrando ou dando um grande valor ao PPD como elemento para um diagnóstico etiológico nos derrames pleurais e a positividade deste teste deve ser esperada ao fim de 4 a 8 semanas (7).

Também a prova terapêutica antituberculosa deverá ser realizada como meio diagnóstico. Proudfoot e cols. (19), em 40 casos de tuberculose miliar, encontram 16 com a forma oculta da doença, isto é, pacientes que não apresentavam características clínicas e radiológicas usuais, e nestes casos realizam prova terapêutica com resposta favorável em geral dentro de 1 semana.

Quadros hematológicos bizarros associados com tuberculose miliar têm sido descritos: monocitose, basofilia, leucocitose, leucopenia, anemia, reações leucemóides, pancitopenia, trombocitopenia, mielofibrose, hiperesplenismo e mesmo policitemia (9, 15, 16). No entanto, alterações tais como pancitopenia e aparecimento de blastos na periferia e na medula óssea têm sido contestados como expressão hematológica de tuberculose pois são alterações que não melhoram a terapêutica específica e estes pacientes invariavelmente falecem após um breve período de doença (9).

Reações leucemóides têm sido descritas em tuberculose disseminada (11, 18, 26) assim como quadros de leucemia blástica aguda (15, 16). Ainda vários relatos têm documentado a correção da pancitopenia, seguindo-se à remoção de baço tuberculoso (6).

Em 37 casos de cortes de medula óssea que foram realizados em autópsias no estudo de Chapman e Whorton, 33 continham tubérculos miliares (5).

Muitos destes aspectos, no entanto, continuam controversos e tais alterações não foram evidenciadas em nosso material.

O envolvimento hepático em casos de tuberculose extrapulmonar tem sido demonstrado (12) e anormalidades de uma

ou mais das funções hepáticas e/ou das proteínas séricas foram encontradas em todos os pacientes. As alterações mais freqüentes foram na excreção da bromossulfaleína e hiperglobulinemia. Os principais padrões de disfunção hepática foram elevação da fosfatase alcalina e retenção da bromossulfaleína associadas geralmente com lesões que ocupam espaço; testes de floculação anormais e hiperglobulinemia e a combinação destes padrões. Biópsias hepáticas foram obtidas em 30 destes pacientes e granulomas foram demonstrados em 24, com índice de positividade em torno de 80%.

As lesões neurológicas no decurso da tuberculose miliar são uma complicação bastante freqüente e a anatomopatologia revela as clássicas lesões da meningoencefalite tuberculosa com expressões clínicas exuberantes numa grande percentagem dos casos. Por outro lado alterações líquóricas em crianças portadoras de tuberculose miliar podem ocorrer na ausência de manifestações clínicas.

Os problemas da tuberculose entre nós são da maior importância, não somente por sua alta incidência como pelas alterações de resistência criadas pelo bacilo de Koch às drogas standard.

Fontes Magarão e cols. (8), na Guanabara, tomando como ponto de referência 2.494 casos de tuberculose pulmonar de

acordo com a sensibilidade do *Mycobacterium tuberculosis* às drogas standard feita em 1958/59, verificaram a existência de 66,2% de casos com populações microbianas resistentes a pelo menos duas drogas. Esse percentual caiu em 1960 para 63,7%; em 1961 para 58,6%; em 1962 para 52,5%; em 1963 para 47% e em 1964 para 34%. Esta queda progressiva no índice de resistência tem sido atribuída a um tratamento adequado, parecendo assim através de um maior número de curas haver uma alteração no quadro epidemiológico da tuberculose (8).

A resistência primária às drogas standard no Estado da Guanabara, segundo o mesmo autor, na dependência das fontes de contágio com germes resistentes, assumiu em 2.373 pacientes estudados um percentual médio de 11,3% de resistência a pelo menos uma droga no período de 1960 a 1963, o que confirma a gravidade do problema que vive a Saúde Pública no momento atual.

Com a aquisição de antimicrobianos potentes em relação ao tratamento das infecções causadas pelo bacilo de Koch, um prognóstico melhor pode ser obtido, desde que o diagnóstico das formas miliares seja feito em um tempo adequado. Assim é que as associações de hidrazida com rifampicina e etambutol poderão ser utilizadas com perspectivas melhores.

SUMMARY

The aa. studied 45 cases of military tuberculosis in adults; 42 were selected from a total of 4,000 necropsies.

A clinical-pathological correlation was made showing its relative frequency in a General Hospital as well as a low incidence of clinical suspicion of this disease due to its mimetization with other pathological conditions.

A histopathological classification was proposed by the aa. and the frequency of the organs involved was mentioned.

A tentative explanation about the pathogenic mechanism of this disease was considered. A review of the general problems involved with military tuberculosis is also considered.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AUERBACH, O. — Acute generalized miliary tuberculosis. *Am. J. Path.* 20: 121, 1944.
2. BAYLE, G. — Recherches sur la phthisie pulmonaire. 439 pp. Liverpool Longman & Company, 1815, p. 132.
3. BENDA, C. — Uber akute miliartuberkulose. *Berl. klin. Wehnschr.* 1899.
4. BUHL, L. — Inflammation of the lungs. Tuberculosis and consumption 161 pp. New York: G. P. Putnam's Sons, 1874 p. 107.
5. CHAPMAN, C. B. and WHORTON, C. M. — Acute generalized miliary tuberculosis in adults. *New Eng. J. Med.* 235: 239, 1946.
6. COOPER, W. — Pancytopenia associated with disseminated tuberculosis. *Ann. Intern. Med.* 50: 1497, 1959.
7. FALK, A. — Tuberculous pleurisy with effusion — diagnosis and results of chemotherapy. *Postgraduate Medicine* 38: 631, 1965.
8. FONTES MAGARÃO, M.; DAUSTER, J. e SANTIAGO, A. C. — Resistência do bacilo de Koch às drogas standard e de reserva (experiência da Guanabara). *Arquivos Brasileiros de Tuberculose e Doenças do Tórax.* 25: 3, 1966.
9. GLASSER, R. M.; WALKER, R. J. and HERION, J. C. — The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. *Arch Int. Med.* 125: 691, 1970.
10. HARTWICH, A. — Statistische Mitteilungen über Miliartuberkulose. *Virchows Arch. f. Path. Anat.* 237: 196, 1922.
11. HUGHES, T. J.; JOHNSTONE, R. M.; SCOTT, A. C. et al: — Leukemoid reactions in disseminated tuberculosis. *J. Clin. Path.* 12: 307, 1959.
12. KORN, R. J.; KELLOW, W. F.; HELLER, P.; CHOMET, B. and ZIMMERMANN, H. J. — Hepatic involvement in extrapulmonary tuberculosis. *Am. J. Med.* 27: 60, 1959.
13. LAENNEC, R. — A treatise on the diseases of the chest and on medical auscultation. Fourth edition 676 pp. London: Green and Longman, 1834 p. 253.
14. LORBER, J. — The long-term prognosis of generalized miliary tuberculosis in children. *Lancet* 2: 1447, 1966.
15. MILDER, E.; OXENHORN, S.; SCHLECKER, A. et al: — A case of miliary tuberculosis simulating acute blastic leukemia. *J.A.M.A.* 177: 116, 1961.
16. O'BRIEN, J. R. — Non-reactive tuberculosis. *J. Clin. Path.* 7: 216, 1954.
17. OLAZABAL, F. Jr — Choroidal tubercles — a neglected sign. *J. A. M. A.* 200: 374, 1967.
18. PAAR, J. A.; SCHEINMAN, M. A. and WEAVER, R. A. — Disseminated non-reactive tuberculosis with basophilia, leukemoid reaction and terminal pancytopenia. *New Eng. J. Med.* 274: 335, 1966.
19. PROUDFOOT, A. T.; AKHTAR, A. J.; DOUGLAS, A. C. and HORNE, A. W. Miliary tuberculosis in adults. *Brit. Med. J.* 2: 273, 1969.
20. REISNER, D. — Relations between extrapulmonary and pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 30: 375, 1934.
21. ROBERTS, H. J. — Difficult diagnosis — a guide to the interpretation of obscure illness. W. B. Saunders Company, 1958.
22. ROCHA, E. P. — A mortalidade por tuberculose no Estado da Guanabara. *Rev. do Serviço Nacional de Tuberculose* 45: 26, 1968.
23. ROPER, W. H. and WARING, J. J. — Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am. Rev. Tuberc. & Pulm. Dis.* 71: 616, 1955.
24. TREIP, C. and MEYERS, D. — Fatal tuberculosis in a General Hospital — a diagnostic problem. *Lancet* 1: 164, 1959.
25. WEIGERT, C. — Uber Venentuberkel und ihre Zeeiehungen zur tuberkulosen blutinfektion. *Virchowes Arch. f. Path. Anat.* 88: 307, 1882.
26. WITHERS, K. L. — Leukemoid reaction in disseminated tuberculosis: a review of the literature with report of a case. *Med. J. Aust.* 1: 142, 1964.