

Tuberculose ganglionar: Proposta de protocolo de atuação

Artigo Original

Autores

Mariana Branco Lopes

Hospital Garcia de Orta, Portugal

Filipa Ferreira

Hospital Garcia de Orta, Portugal

Cláudia Santos

Hospital Garcia de Orta, Portugal

Carla André

Hospital Garcia de Orta, Portugal

Luís Antunes

Hospital Garcia de Orta, Portugal

Resumo

Introdução: A tuberculose ganglionar (TG) é uma das formas de apresentação mais frequente de tuberculose extrapulmonar, sendo também a mais comum na área de cabeça e pescoço.

Objetivos: Apresentar casos de TG cervical diagnosticados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta, analisando as dificuldades no diagnóstico através de citologia aspirativa com agulha fina. Proposta de protocolo de atuação com obtenção de amostra através de biópsia excisional, para posterior análise histológica, cultural e molecular.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo. Análise descritiva dos casos de TG cervical diagnosticados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Garcia de Orta com consulta dos processos clínicos.

Resultados e Conclusões: Foram analisados 7 casos diagnosticados com TG cervical. Os doentes eram, na sua maioria, do sexo feminino e imunocompetentes. Para esclarecimento do diagnóstico definitivo foi necessária, em todos os casos, a realização de biópsia excisional de gânglio cervical com estudo histológico, cultural e molecular (pesquisa de ADN de micobactérias por PCR) da amostra. Na maioria dos casos a definição do diagnóstico definitivo só foi possível com a combinação dos resultados histológicos e moleculares. Os autores propõem que em casos suspeitos de TG cervical, após exclusão de malignidade por CAAF, seja realizada biópsia excisional com estudo histológico, cultural e molecular. Esta forma de atuação, aumentará, assim, a probabilidade de um diagnóstico correto e atempado.

Palavras-chave: Tuberculose ganglionar; diagnóstico atempado; PCR; Polimerase chain reaction; *Mycobacterium tuberculosis*

Correspondência:

Mariana Branco Lopes
mbrancolopes@gmail.com

Artigo recebido a 6 de Abril 2022.
Aceite para publicação a 23 de Maio de 2022.

Introdução

A tuberculose, doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, representa uma das 10 principais causas de morte em todo o Mundo. Até ao aparecimento da pandemia COVID19, era a primeira causa de morte atribuível a um agente infeccioso isolado, acima do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH).

O diagnóstico e tratamento precoces desta patologia têm sido apontados como elementos essenciais na estratégia de erradicação da doença pela *World Health Organization* (WHO)¹. Em Portugal a incidência tem vindo a diminuir, apresentando-se desde 2015 abaixo do limite definido como baixa incidência desta patologia (<20 casos/100 000 habitantes)².

A tuberculose extrapulmonar representa 30% dos casos de tuberculose em Portugal¹, sendo a tuberculose ganglionar uma das formas de apresentação mais frequente². A apresentação clínica indolente e assintomática na maioria dos casos, dificulta e atrasa muitas vezes o diagnóstico. Vários autores têm procurado definir o melhor plano de investigação, comparando métodos de diagnóstico e alertando para a demora na definição do mesmo^{3,4}. Propomos analisar retrospectivamente os casos diagnosticados com tuberculose ganglionar cervical no nosso serviço, de forma a estabelecer uma conduta de investigação diagnóstica mais célere e eficaz.

Material e Métodos

Estudo retrospectivo com consulta dos processos clínicos dos doentes com diagnóstico de tuberculose ganglionar, realizado no Serviço de Otorrinolaringologia

do Hospital Garcia de Orta, entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021. Durante este período, foram diagnosticados 7 casos cujo critério diagnóstico incluiu pelo menos dois de: 1) linfadenite granulomatosa no exame histológico; 2) deteção de *M. tuberculosis* no exame cultural, e/ou 3) identificação de *M. tuberculosis* no exame molecular (pesquisa de DNA por PCR). Foi recolhida informação relativa a: sexo, idade, naturalidade, história prévia ou activa de tuberculose pulmonar, características da massa cervical, sintomas acompanhantes e tempo de evolução para caracterização da amostra em estudo.

Foi realizada ainda uma pesquisa bibliográfica eletrónica no Pubmed utilizando as palavras “*tuberculous*” ou “*tuberculosis*”, “*lymphadenitis*” ou “*lymph node enlargement*”, “*diagnosis*”, “*clinical pathway*”, para revisão e suporte de proposta de protocolo de atuação em casos suspeitos desta patologia.

Resultados

A informação clínica dos 7 casos diagnosticados com tuberculose ganglionar no serviço de ORL do HGO entre Janeiro de 2017 e Dezembro de 2021 encontra-se resumida nas tabelas 1 e 2. A idade dos pacientes variou entre os 20 e 61 anos, com uma preponderância do sexo feminino (6). Os doentes eram provenientes de diferentes

Tabela 1

Caracterização dos casos diagnosticados com tuberculose ganglionar cervical

C	S	I	País de origem	Antecedentes	Apresentação clínica ganglionar			Sintomas acompanhantes	Tempo de evolução (meses)
					Lateralidade	Dor	Área		
1	F	38	Brasil	Imunocompetente	Bilateral	Indolor	II e V	-	3
2	F	33	Brasil	Imunocompetente	Unilateral	Indolor	II e V	Perda ponderal Cansaço fácil	5
3	M	35	Portugal	VIH+; TB pulmonar	Unilateral	Indolor	II e V	Suores noturnos	1
4	F	20	Portugal	Imunocompetente	Unilateral	Dolorosa	IV	Suores noturnos	1
5	F	61	Cabo Verde	Imunocompetente	Unilateral	Indolor	II	Cansaço fácil	12
6	F	55	Portugal	Imunocompetente	Unilateral	Indolor	IV	-	4
7	F	20	Angola	Imunocompetente	Unilateral	Indolor	I e IV	Perda ponderal Febre	2

Abreviações: C, caso; S, sexo; I, idade (anos); F, feminino; M, masculino

países: Portugal (3), Brasil (2), Angola (1) e Cabo Verde (1). Na sua maioria não apresentavam história prévia ou ativa de tuberculose pulmonar. Esta verificou-se em apenas um caso, que apresentava concomitantemente um quadro de imunossupressão associado ao Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). A clínica que motivou a avaliação ORL foi em todos os casos o aparecimento de adenopatias cervicais, na sua maioria múltiplas, unilaterais, pétreas, indolores e mais frequentemente envolvendo as áreas cervicais II, IV e V. O tempo de evolução do quadro clínico variou entre 2 e 12 meses até avaliação por ORL. Como sintomas acompanhantes, incluíram-se: suores noturnos, febre, cansaço fácil e perda ponderal. Para investigação da etiologia das massas cervicais foi obtida uma primeira amostra por citologia aspirativa com agulha fina (CAAF) em 6 casos, cujo resultado citológico não permitiu o esclarecimento diagnóstico, mas excluiu malignidade. Foi então realizada biópsia excisional de um dos gânglios cervicais, com posterior estudo histológico, cultural e molecular (pesquisa de ADN de

M. tuberculosis). Os resultados histológicos variaram entre processo inflamatório crónico sem granulomas e linfadenite granulomatosa necrotizante. No exame cultural foi detetada a presença de micobactérias do complexo *M. tuberculosis* em apenas dois casos. O exame molecular, pesquisa de DNA de *M. tuberculosis*, foi positivo na grande maioria dos casos (6). Em nenhum dos casos foram detetadas resistências a rifampicina e isoniazida. Todos os casos foram discutidos com a equipa de Infeciologia do HGO, notificados e referenciados para tratamento no Centro Diagnóstico Pneumológico (CDP) Almada-Seixal.

Discussão

A tuberculose pode manifestar-se em diversas localizações da área de cabeça e pescoço, sendo a tuberculose ganglionar cervical a forma de apresentação mais frequente. Desta forma, o Otorrinolaringologista deve estar alerta para este diagnóstico diferencial quando avalia um doente com uma massa cervical.

Tabela 2

Resumo dos resultados dos exames realizados para investigação etiológica

C	Citologia	Pesquisa de BAAR	Histologia	ADN-M-PCR	Cultura	Resistências
1	População linfoide heterogénea	-	Linfadenite granulomatosa necrotizante	+	-	-
2	Linfadenite granulomatosa sem necrose	-	Linfadenite granulomatosa necrotizante	+	-	-
3	NR	NR	Processo inflamatório crónico, sem granulomas	+	-	-
4	Sialoadenite aguda supurativa	-	Linfadenite granulomatosa necrotizante	+	+	-
5	Linfadenite necrotizante	-	Linfadenite granulomatosa com extensa necrose caseosa	+	-	-
6	Material insuficiente	-	Linfadenite granulomatosa necrotizante	+	NR	-
7	NR	-	Linfadenite granulomatosa necrotizante	-	+	-

Abreviações: C, caso; +, positivo; -, negativo; NR, não realizado; BAAR, bacilos ácido-resistentes (por coloração Ziehl-Neelsen); ADN-M-PCR, Pesquisa de ADN de *M. tuberculosis* por PCR

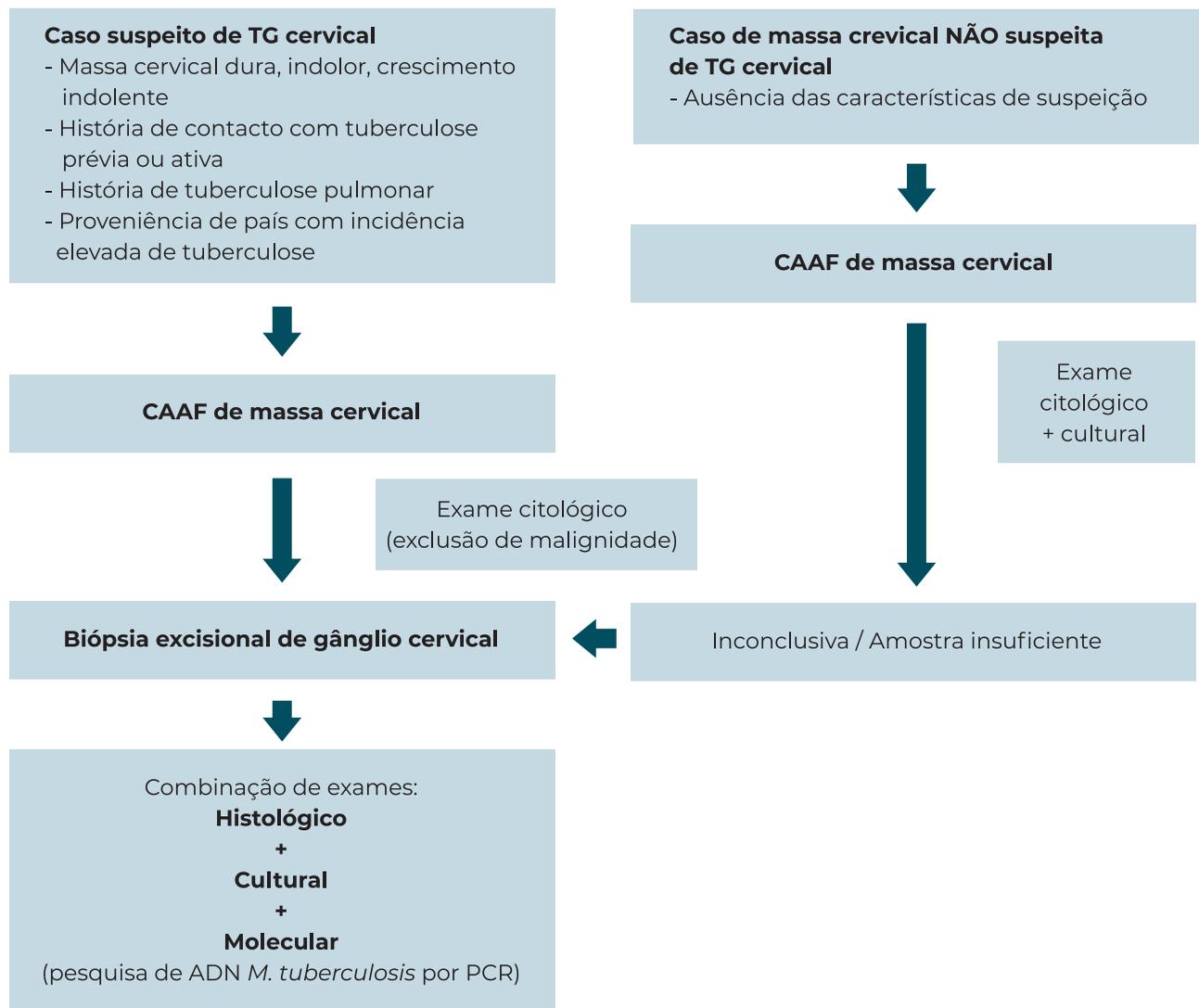
A tuberculose pulmonar afeta predominantemente o sexo masculino, contudo vários estudos mostram que a tuberculose ganglionar (forma de TBE) parece ser mais prevalente no sexo feminino, o que se encontra de acordo com o verificado no nosso estudo⁵. Dada a diminuição na incidência e mortalidade da doença em Portugal e a sua forma de apresentação semelhante a neoplasmas mais frequentes, este diagnóstico diferencial surge muitas vezes tardiamente⁶. Neste sentido, a proveniência de países de elevada incidência ou o contacto com familiares com suspeita de TB, deve elevar a suspeição desta patologia⁶. No nosso estudo cerca de 57% dos doentes eram provenientes de países de elevada

incidência de tuberculose (Cabo Verde 39 casos/100 000 habitantes; Brasil: 45 casos/100 000 habitantes; Angola: 350 casos/100 000 habitantes)¹.

Tal como já descrito em outros trabalhos, a apresentação clínica de TG corresponde habitualmente ao aparecimento de adenopatias uni ou bilaterais, duras, indolores e de crescimento gradual, sem sintomatologia constitucional acompanhante (nos casos limitados)^{2,5,7}.

O método de conduta diagnóstica nestes casos varia entre estudos, existindo autores que realizam como 1ª linha a CAAF e outros biópsia excisional de gânglio cervical, de forma a obter amostra para estudo histológico,

Figura 1
Fluxograma de atuação



cultural e molecular^{8,9}. A CAAF é um método simples, rápido, pouco invasivo e de primeira abordagem de estudo de massa cervical³. O estudo citológico permite excluir malignidade e orientar no diagnóstico. No entanto, as amostras obtidas por CAAF são muitas vezes insuficientes para a realização de um exame cultural que estabeleça o diagnóstico de TG¹⁰, tal como verificado no nosso estudo. Em todos os casos foi necessária a realização de biópsia excisional de um gânglio cervical para obtenção de amostra significativa para posterior investigação. Por outro lado, a TG cervical encontra-se muitas vezes associada a formas paucibacilares da doença, dificultando o diagnóstico com amostras pouco representativas. Por esta razão, muitas vezes não é possível identificar BAAR em coloração Ziehl-Neelsen, tal como ocorreu em todos os casos do estudo⁴.

Posto isto, de forma a assegurar um diagnóstico mais rápido, em casos suspeitos de TG (proveniência de países com elevada incidência de tuberculose e/ou contacto com indivíduo infetado e/ou quadro de imunossupressão, com achados clínicos e imagiológicos sugestivos de TG), defendemos a realização de biópsia excisional, após exclusão de malignidade com CAAF. Acreditamos que assim, com uma amostra mais representativa, aumentaremos a probabilidade e celeridade de confirmação diagnóstica.

O diagnóstico definitivo baseia-se na identificação de micobactéria do complexo *M. tuberculosis* em cultura². De facto, o exame cultural apresenta elevada especificidade, mas baixa sensibilidade e, principalmente demora no resultado (cerca de 4 a 6 semanas)³. Esta demora na obtenção de resultado significa um atraso de mais de um mês no início do tratamento. No nosso estudo, a cultura mostrou-se negativa em 4 dos casos, suportando a baixa taxa de sensibilidade descrita em outros trabalhos. Estes falsos negativos podem ser atribuídos a bacilos não viáveis devido à colheita ou acondicionamento da amostra, a substâncias bacteriostáticas, a formas paucibacilares, a

tratamento agressivo das amostras ou a falta de amostra representativa. Por seu lado, a pesquisa de ADN de micobactérias por PCR, apesar de mais dispendiosa, é a que apresenta resultado mais rápido (cerca de uma semana), com maior sensibilidade e especificidade, tendo permitido identificar *M. tuberculosis* em quase todos os casos do estudo.

Tendo em consideração tudo o acima citado, em suspeitos de TG cervical, após exclusão de malignidade por CAAF, propomos a realização de biópsia excisional com estudo histológico, cultural e molecular (pesquisa de ADN de micobactérias por PCR). A realização de biópsia excisional aliada à combinação de diferentes exames, poderá, assim, assegurar um diagnóstico e tratamento mais atempado. Na figura 1 apresentamos um fluxograma de atuação no esclarecimento diagnóstico desta patologia.

Apesar do artigo se basear num estudo retrospectivo, descritivo, com uma amostra reduzida e sem análise estatística que sustente a proposta advogada, salienta a necessidade de mais estudos que suportem um protocolo de atuação célere e eficaz na definição diagnóstica. Em estudos futuros, com maior amostragem, seria ainda interessante analisar a necessidade de realização simultânea dos exames cultural e pesquisa de ADN de micobactérias por PCR para assegurar um diagnóstico definitivo e atempado. A avaliação do custo-benefício desta abordagem face à utilização isolada do exame com maior sensibilidade, a pesquisa de ADN de micobactérias por PCR, poderá ser outro tema de interesse.

Conclusão

A TG cervical é a forma de apresentação mais comum de tuberculose extra-pulmonar, a seguir à pleurite tuberculosa. A sua evolução indolente e muitas vezes desprovida de sintomas específicos, dificulta e atrasa o diagnóstico. Muitas vezes estes doentes são referenciados a diferentes áreas da Medicina antes de se estabelecer um diagnóstico definitivo.

Neste sentido, é fundamental a definição de protocolos de atuação e normas de orientação na investigação de casos suspeitos, de forma a obter um diagnóstico célere e, principalmente, um tratamento atempado.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm o consentimento por escrito para o uso da informação dos pacientes neste artigo.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

- 1 - WHO. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. 43 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
- 2 - Programa Nacional para a Tuberculose. Manual de Tuberculose e Micobactérias não tuberculosas: recomendações [Internet]. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2020. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/manual-de-tuberculose-e-micobacterias-nao-tuberculosas-recomendacoes.aspx>
- 3 - Meghji S, Giddings C. What is the optimal diagnostic pathway in tuberculous lymphadenitis in the face

of increasing resistance: cytology or histology?. *Am J Otolaryngol.* Nov-Dec 2015;36(6):781-5. doi: 10.1016/j.amjoto.2015.08.001.

4 - Mathiasen VD, Hansen AK, Eiset AH, Lillebaek T, Wejse C. Delays in the diagnosis and treatment of tuberculous lymphadenitis in low-incidence countries: a systematic review. *Respiration.* 2019;97(6):576-584. doi: 10.1159/000499052.

5 - Oishi M, Okamoto S, Teranishi Y, Yokota C, Takano S, Iguchi H. Clinical study of extrapulmonary head and neck tuberculosis: a single-institute 10-year experience. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Jan;20(1):30-3. doi: 10.1055/s-0035-1565011

6 - Bozan N, Sakin YF, Parlak M, Bozkus F. Suppurative cervical tuberculous lymphadenitis mimicking a metastatic neck mass. *J Craniofac Surg.* 2016 Sep;27(6):e565-7. doi: 10.1097/SCS.0000000000002870.

7 - Mussedi O, Hameedi A, Al-Dorbie B, Abdullah B. A clinicopathologic review of 21 Cases of head and neck primary tuberculosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Nov;78(11):1981-1985. doi: 10.1016/j.joms.2020.05.048.

8 - Sivaratnam L, Nawi AM, Manaf MR. An evidence-based clinical pathway for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis: A systematic review. *Int J Mycobacteriol.* Apr-Jun 2020;9(2):107-115. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_207_19.

9 - Gautam H, Agrawal SK, Verma SK, Singh UB. Cervical tuberculous lymphadenitis: Clinical profile and diagnostic modalities. *Int J Mycobacteriol.* Jul-Sep 2018;7(3):212-216. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_99_18.

10 - Sellami M, Charfi S, Chaabouni MA, Mrabet S, Charfeddine I, Ayadi L. et al. Fine needle non-aspiration cytology for the diagnosis of cervical lymph node tuberculosis: a single center experience. *Braz J Otorhinolaryngol.* Sep-Oct 2019;85(5):617-622. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.05.009.