

Tuberculose pulmonar e neurite óptica: uma nova associação ou uma variante da síndrome de Devic?*

LUCÉLIA DE AZEVEDO HENN¹, CARLOS HENRIQUE FRANÇOIS², ÂNGELA BEATRIZ JOHN³

Casos esporádicos de pacientes com neuromielite óptica (síndrome de Devic) em associação com tuberculose restrita aos pulmões têm surgido nos últimos anos. Relata-se o caso de uma paciente com perda súbita de visão e posterior diagnóstico de neurite óptica e tuberculose pulmonar. Com base na descrição desse caso são discutidas a possível relação existente entre essas duas patologias e suas implicações. (*J Pneumol* 1999;25(4):229-231)

Pulmonary tuberculosis and optical neuritis: a new association or a variation of Devic's syndrome?

Sporadic cases of patients with neuromyelitis (Devic's syndrome) in association with tuberculosis restricted to the lungs have come out in recent years. The case of a patient with sudden visual loss and a further diagnosis of optic neuritis and pulmonary tuberculosis is reported. Based on the description of this case, the possible relationship between these two pathologies and their implications are discussed.

Descritores – Tuberculose. Neurite óptica. Síndrome de Devic.

Key words – Tuberculosis. Optical neuritis. Devic's syndrome.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

IF – Imunofluorescência

RHZ – Rifampicina, isoniazida, pirazinamida

VCM – Volume corpuscular médio

VSG – Volume de sedimentação globular

VN – Valor normal

INTRODUÇÃO

Na literatura, tem sido denominada síndrome de Devic a associação de neurite óptica com mielopatia aguda⁽¹⁻³⁾. Casos esporádicos de pacientes com neuromielite óptica (síndrome de Devic) em associação com tuberculose restrita aos pulmões têm sido relatados nos últimos 25 anos. Contudo, uma possível relação entre neurite óptica, tuberculose pulmonar e algumas drogas tuberculostáticas, com exceção do etambutol e, possivelmente, da hidrazida, não está ainda comprovada⁽⁴⁾.

* Trabalho realizado nos Serviços de Pneumologia, Oftalmologia e Otorrinolaringologia e Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)/Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Famed/UFRGS).

1. Professora do Departamento de Medicina Interna da Famed/UFRGS/Serviço de Pneumologia (HCPA).
2. Médico Pneumologista.
3. Doutoranda da Famed/UFRGS.

Endereço para correspondência – Lucélia de Azevedo Henn, Serviço de Pneumologia – 2º andar (sala 2.050), Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2.350 – 90035-003 – Porto Alegre, RS. Tel. (051) 316-8241.

Recebido para publicação em 6/4/99. Reapresentado em 1/6/99. Aprovado, após revisão, em 17/6/99.

RELATO DO CASO

Relata-se o caso de uma mulher parda de 23 anos, com história de náuseas, sudorese noturna, tosse, emagrecimento e astenia importante havia cerca de um mês. Negava febre, hemoptise, outros sintomas e história prévia de tuberculose ou contato com a doença. Após um mês, apresentou diminuição súbita da acuidade visual no olho direito associada a dor intensa retrocular à direita. Dois meses depois, observou piora progressiva da acuidade visual no olho esquerdo, que culminou com perda visual total à esquerda em uma semana. A paciente chegou à consulta no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, quatro meses após o início do quadro, com amaurose bilateral. Ao exame físico, murmúrio vesicular diminuído no terço superior de ambos os pulmões. Exame neurológico normal. Avaliação dos demais sistemas, sem alterações significativas.

Ao exame da acuidade visual, presença de midríase parálitica bilateral e, na fundoscopia do olho direito, evidenciou-se atrofia da papila com atenuação arteriolar; no olho es-

querdo, edema de papila e mácula normal. Fundoscopias subseqüentes evidenciaram diminuição do edema de papila e surgimento de palidez à esquerda, evoluindo, após 30 dias, também para atrofia da papila no olho esquerdo. A paciente foi inicialmente atendida no Ambulatório de Oftalmologia e então encaminhada para investigação concomitante na Pneumologia. Posteriormente, também foi solicitada avaliação à equipe da Neurologia.

A avaliação laboratorial revelou radiografia simples de tórax com várias cavidades com nível hidroaéreo, localizadas no lobo superior esquerdo e área de consolidação no segmento superior do lobo inferior esquerdo. Pesquisa de BAAR no escarro, positiva (+++). Mantoux, não reator. Hemograma: hematócrito, 32%; hemoglobina, 9,9g/dl; VCM, 73fl.; leucócitos, 14.100/ μ L (bastonados, 3%; segmentados, 71%; eosinófilos, 1%; basófilos, 1%; monócitos, 5%; linfócitos, 19%), VSG, 91mm na primeira hora (VN: até 20). Fosfatase alcalina, 138UI/l (VN: 50-250). Demais provas de função hepática, normais. IgG, 1.930mg/dl (VN: 690-1.400); demais imunoglobulinas, dentro da normalidade. Proteinograma mostrando globulina alfa 2 (1,22g/dl), discretamente elevada (VN: 0,4-0,9). IF lues, VDRL, IF toxoplasmose IgG e IgM, IF DNA, fator reumatóide (látex), pesquisa de anticorpos anti-HIV I/II, todos não reagentes. Pesquisa de células LE, negativa.

Com a hipótese de neurite óptica secundária à tuberculose em atividade, iniciou-se corticosteróide (prednisona) e esquema de primeira linha (RHZ). Do ponto de vista respiratório, a paciente evoluiu com melhora clínica e radiológica, apresentando, na radiografia simples do tórax, realizada 24 meses após a primeira consulta no Serviço, apenas achados de aspecto residual (retração fibroatelectásica em lobo superior esquerdo, espessamento da pleura apical adjacente e aderência pleurodiafragmática na base pulmonar esquerda). Permaneceu em acompanhamento ambulatorial no Serviço de Oftalmologia por um ano, com atrofia de papila óptica bilateral secundária à neuropatia óptica. Recebeu alta com prognóstico de amaurose bilateral definitiva.

DISCUSSÃO

Em 1894, Devic⁽¹⁾ criou os termos neuromielite e neuropatômielite para neurite óptica acompanhada por mielite aguda e, ocasionalmente, com outros sintomas neurológicos.

A síndrome de Devic é uma doença rara e caracteriza-se por afetar simultaneamente os nervos ópticos e da medula espinhal, sendo sua manifestação principal uma perda visual parcial a completa de início súbito, precedida ou seguida por sinais de mielite transversa^(2,3), geralmente acometendo adultos jovens⁽¹⁾.

Na neuromielite óptica, ocorre maciça desmielinização dos nervos ópticos e da medula espinhal. Na macroscopia, as áreas afetadas aparecem edemaciadas e congestas. Ao microscópio, observa-se infiltrado perivascular, sendo a infiltra-

ção predominantemente de células mononucleares e polimorfonucleares⁽⁵⁾.

Entre as possíveis causas descritas encontram-se esclerose múltipla, diversas enfermidades desmielinizantes, infecção viral por herpes zoster, vacina anti-rubéola e tuberculose pulmonar. Em algumas situações, contudo, sua origem permanece desconhecida⁽³⁾.

Alguns autores acreditam ser a síndrome de Devic uma forma de esclerose múltipla, fazendo parte das chamadas doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, e não uma entidade distinta, sendo a diversidade clínica apresentada devida à distribuição e à gravidade das lesões e a diferenças constitucionais dos pacientes⁽¹⁾.

Neurite óptica isolada provocada pelo uso de isoniazida ou etambutol é uma entidade conhecida. Etambutol pode causar neurite retrobulbar, por mecanismo dose-dependente, e neuropatia periférica^(6,7). Da mesma forma, também têm sido descritos quadros de neuropatia periférica, pela deficiência de piridoxina, e de neurite óptica com o uso de isoniazida⁽⁶⁾. Sutton e Beattie⁽⁸⁾, em 1955, foram os primeiros a relatar a ocorrência de atrofia óptica após a administração de isoniazida. Um fato que reforça essa relação é a melhora marcante e até a possível reversão do quadro, em alguns casos, após a suspensão do fármaco^(8,9). Acredita-se que indivíduos desnutridos, alcoolistas crônicos e pessoas com dano cerebral preexistente, como epilepsia, são particularmente sensíveis aos efeitos neurotóxicos da isoniazida⁽¹⁰⁾. Todavia, uma possível associação entre neurite óptica e outras drogas tuberculostáticas não está comprovada.

Neurite óptica, com ou sem mielopatia aguda, pode ocorrer raramente em associação com tuberculose pulmonar. Em alguns casos, a mielite transversa aguda pode ocorrer sem neurite óptica. Existem alguns relatos ocasionais de pacientes com tuberculose pulmonar e mielopatia necrótica aguda isolada⁽⁴⁾.

Hughes e Mair⁽⁷⁾ relataram três casos bem documentados de mielopatia necrótica aguda, sendo um deles seguido por neurite retrobulbar bilateral, ocorrendo em pacientes com tuberculose pulmonar. Os exames *post-mortem* não evidenciaram tuberculose no sistema nervoso central. Algumas evidências clínico imunológicas de imunidade celular sustentam a possibilidade de que uma reação de hipersensibilidade a um auto-antígeno da mielina exerça um papel na produção da desmielinização. Infecção tuberculosa grave poderia ter um efeito adjuvante não-específico, amplificando uma resposta imune normal, ou o bacilo da tuberculose poderia compartilhar antígenos com uma proteína básica da mielina, de tal forma que os linfócitos sensibilizados contra a micobactéria reconheçam e ataquem a mielina. Alternativamente, a micobactéria, possivelmente organismos não viáveis ou produtos de sua degradação, poderiam alojar-se na medula e desencadear uma reação de hipersensibilidade tardia que causaria desmielinização. Dessa forma, os autores propuseram

que a patogênese provável desta síndrome seja uma resposta imune dos nervos ópticos e da medula espinhal à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, mas se este age via um efeito adjuvante não específico, um antígeno comum entre a mielina e o bacilo da tuberculose (auto-antígeno), ou via outro mecanismo, ainda não está estabelecido⁽⁷⁾. Apesar dessas evidências, permanece ainda em discussão na literatura se essas síndromes neurológicas relatadas seriam decorrentes de uma resposta imune à tuberculose, relacionadas à toxicidade das drogas ou coincidência⁽⁴⁾.

Reid e Bone⁽⁶⁾ relataram o caso de um paciente que desenvolveu mielopatia após cinco meses de tratamento para tuberculose pulmonar com rifampicina, isoniazida e etambutol. Envolvimento medular e das meninges pela tuberculose foi inicialmente excluído. Levantou-se a hipótese de o quadro dever-se ao uso dos tuberculostáticos. Contudo, o paciente obteve melhora clínica apesar da continuação das drogas, sugerindo assim que a tuberculose pudesse, de alguma forma, estar relacionada à gênese da mielopatia.

Silber *et al.*⁽⁴⁾, ao analisarem uma série de oito casos, dos quais seis apresentavam neuromielite óptica, um mielopatia isolada e um neurite óptica, todos em associação com tuberculose pulmonar, observaram que os padrões clínicos dos dois últimos pacientes eram similares àqueles com neuromielite óptica, sugerindo assim que essas condições representem formas frustradas da síndrome completamente desenvolvida⁽⁴⁾.

O diagnóstico é baseado em uma boa história e no exame neurológico. A lesão ocular pode ser uma neurite óptica ou retrobulbar⁽⁵⁾. O defeito de campo visual mais freqüente é um escotoma central bilateral^(5,7). Resposta visual evocada pode confirmar neurite óptica⁽⁵⁾. Os sintomas neurológicos costumam iniciar-se relativamente cedo após o aparecimento dos sintomas da tuberculose pulmonar (média: 2,1 meses). É mais comum a neuropatia óptica preceder a mielopatia do que o inverso e o segundo sintoma surgir em até três meses⁽⁴⁾. A lesão medular tem padrões de mielite transversa com disfunção piramidal e da sensibilidade e anormalidades esfinterianas. Exame do líquido pode revelar bandas oligoclonais no caso de comprometimento medular⁽⁵⁾.

Terapia com altas doses de corticosteróides pode prevenir deterioração adicional⁽⁵⁾.

As seqüelas visuais mostram marcado contraste em relação às da neurite óptica idiopática, em que a maioria dos pacientes tem boa recuperação. De fato, da série analisada por Silber *et al.*⁽⁴⁾, apenas um dos sete pacientes que apresentavam comprometimento do nervo óptico obteve melhora da acuidade visual.

A combinação de desmielinização aguda e tuberculose sistêmica grave representa um desafio diagnóstico. Em um paciente com tuberculose ativa conhecida, o início de perda visual bilateral pode sugerir aracnoidite granulomatosa e endarterite do quiasma ou dos nervos ópticos ou meningite

basal com hidrocefalia ou, talvez, toxicidade às drogas anti-tuberculosas. O desenvolvimento de paraplegia em tal paciente sugeriria tuberculose medular ou, menos comumente, granuloma epidural, meningite com endarterite da medula ou tuberculoma intramedular^(7,11).

O diagnóstico diferencial de neuropatia óptica na presença de tuberculose inclui aracnoidite granulomatosa com endarterite dos nervos ópticos, mas a ausência de sinais ou sintomas de meningite e a cultura de líquido negativa para tuberculose excluem essa possibilidade⁽⁴⁾. Como não há um teste diagnóstico específico e confiável, tuberculose pulmonar como causa de síndrome de Devic deve permanecer um diagnóstico de exclusão⁽⁶⁾.

No caso clínico descrito, levou-se em consideração a possibilidade de algum comprometimento cerebral pelo bacilo da tuberculose. Entretanto, a inexistência de qualquer alteração neurológica tornou pouco provável essa alternativa. Portanto, neuropatia óptica secundária à tuberculose pulmonar, talvez uma forma incompleta da síndrome de Devic como postulado por Silber *et al.*⁽⁴⁾, foi o diagnóstico estabelecido. Assim, o caso apresentado se reveste de especial importância por sua raridade e por seu desfecho.

AGRADECIMENTO

Ao Dr. Marcelo Maestri (médico contratado do Serviço de Oftalmologia do HCPA) e à equipe de Neurologia do HCPA por proporcionarem enriquecimento do caso através da troca de experiências na avaliação do mesmo.

REFERÊNCIAS

1. Stansbury FC. Neuromyelitis optica (Devic's disease). Arch Ophthalmol 1949;42:292-335,465-501.
2. Leonardi A, Arata L, Farinelli M, Cocito L, Schenone A, Tabaton M, Mancardi GL. Cerebrospinal fluid and neuropathological study in Devic's syndrome - Evidence of intrathecal immune activation. J Neurol Sci 1987;87:281-290.
3. Garcia CP, Petri EM, Iturralde RG, Bragado FG, Urech ET, Madoz MI, Puente AR. Síndrome de Devic complicando una infección por Mycoplasma pneumoniae. Rev Clin Esp 1987;181:29-31.
4. Silber MH, Willcox PA, Bowen RM, Unger A. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) and pulmonary tuberculosis. Neurology 1990;40:934-938.
5. Banerjee A, Bishop A, Elliot P. A case of neuromyelitis optica (Devic's disease). Practitioner 1989;233:202-205.
6. Reid AC, Bone I. Myelopathy during treatment for pulmonary tuberculosis. Postgrad Med J 1980;56:511-512.
7. Hughes RAC, Mair WGP. Acute necrotic myelopathy with pulmonary tuberculosis. Brain 1977;100:223-238.
8. Sutton PH, Beattie PH. Optic atrophy after administration of isoniazid with PAS. Lancet 1955;1:650-651.
9. Kalinowski SZ, Lloyd TW, Moyes EN. Complications in the chemotherapy of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1961;83:359-371.
10. Kass I, Mandel W, Cohen H, Dressler SH. Isoniazid as a cause of optic neuritis and atrophy. JAMA 1957;164:1740-1743.
11. Kocen RS, Parsons M. Neurological complications of tuberculosis: some unusual manifestations. Q J Med 1970;153:17-30.