



ARTIGO

# TUBERCULOSE GANGLIONAR EM PACIENTES CO-INFECTADOS PELO HIV-1

## Estudo Clínico e Laboratorial

NICOL A.F., SERAPIÃO M.J., VELOSO V.G.,<sup>1</sup> PIGNATARO P., CUZZI-MAIA T., CHICARINO J.M. & <sup>2</sup>LAPA E SILVA JR.

### INTRODUÇÃO

Observa-se em todo o mundo um recrudescimento da tuberculose e evidências epidemiológicas sugerem que isto se deva, em grande parte, à co-infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1)<sup>4</sup>. A infecção pelo HIV-1 alterou o equilíbrio principalmente das populações urbanas no que diz respeito à disseminação da tuberculose, aumentando o risco de transmissão da doença para comunicantes imunocompetentes<sup>13</sup>. Em 1994, estimou-se que a prevalência mundial da infecção pelo HIV-1 em adultos estava entre 13 e 14 milhões, cerca de 90% dos casos ocorrendo nos países em desenvolvimento<sup>20</sup>. Estimou-se ainda em 5,6 milhões o número de casos de co-infecção por tuberculose e HIV-1 no ano de 1994<sup>11</sup>.

No Brasil, a tuberculose nunca deixou de ser um grave problema de saúde pública. Na década passada, graças à introdução da quimioterapia encurtada com rifampicina, isoniazida e pirazinamida, foi observada uma queda nos coeficientes de incidência da tuberculose até 1987<sup>8</sup>. Desde então as variáveis epidemiológicas têm piorado sistematicamente em todo o país e especialmente no Rio de Janeiro. Isto se deve, em parte, à pandemia da AIDS, como também à desorganização dos serviços de saúde<sup>9</sup>.

Nos dados acumulados de 1981 a 1993, a tuberculose foi a terceira mais freqüente doença oportunística notificada em pacientes com AIDS

no Brasil (19,9%), sendo superada apenas pela candidíase oral e pela pneumocistose, com freqüências de 54% e 31%, respectivamente<sup>3</sup>. A característica clínica mais marcante da tuberculose em pacientes infectados pelo HIV-1 é a alta freqüência de envolvimento extrapulmonar, sendo a linfadenite a mais encontrada nestes pacientes.

Este trabalho teve como principal objetivo estudar pacientes co-infetados pelo HIV-1 e tuberculose ganglionar nos seus diversos aspectos clínicos e laboratoriais, comparando-os com pacientes imunocompetentes e pacientes soropositivos para HIV-1 com alterações ganglionares relacionadas à infecção viral.

### PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo de alterações de gânglios linfáticos enviados consecutivamente para diagnóstico no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Evandro Chagas-Instituto Oswaldo Cruz, no período de agosto de 1992 a agosto de 1995.

Neste período foram enviadas 43 biópsias ganglionares. Destas, foram diagnosticados sete casos de tuberculose em pacientes soronegativos para HIV-1; nove casos com tuberculose ganglionar em pacientes soropositivos para HIV-1; 21 casos de linfadenite relacionada à AIDS; e seis casos de paracoccidiodomicose.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes adultos, apresentando linfadenopatia e suspeita clínica de

1 - Departamento de Hanseníase - Fiocruz;

2 - Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

tuberculose ganglionar, com sorologia positiva ou não para HIV-1.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que não apresentavam diagnóstico histopatológico de tuberculose ganglionar ou de linfadenopatia persistente generalizada da AIDS. Foram também excluídos os casos com preservação inadequada da estrutura ganglionar.

### ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes incluídos no projeto apresentavam indicação clínica de biópsia ganglionar para diagnóstico e orientação terapêutica. A biópsia ganglionar foi indicada por infectologista ou internista por critérios clínicos. Estes pacientes foram informados dos métodos e objetivos do estudo, inclusive quanto à sorologia para HIV-1, que foi antecedida e seguida de aconselhamento, nos casos de pacientes sem diagnóstico de infecção pelo HIV-1. Em seguida, foram convidados a participar do estudo e, caso concordassem, assinariam o termo de consentimento informado. O protocolo deste estudo foi submetido à Comissão de Ética do Hospital Evandro Chagas (HEC) para consideração e aprovação.

Dados clínicos e laboratoriais foram colhidos no prontuário médico dos pacientes. Os gânglios foram divididos em duas partes, sendo uma fixada em formol (VETEC Química Fina, Rio de Janeiro, Brasil) a 10% e processada para diagnóstico histopatológico e a outra metade, incluída em OCT (Miles Scientific Laboratories, Naperville, EUA) e congelada em isopentano (VETEC) resfriado por nitrogênio líquido, e armazenado em congelador a -80°C. As biópsias ganglionares foram processadas para rotina diagnóstica. Em resumo, as biópsias foram desidratadas em álcoois gradativos (PROQUÍMICA, Rio de Janeiro, Brasil), diafanizados com xilol (VETEC) e incluídas em parafina para realização dos cortes histológicos no micrótomo. As lâminas foram coradas pela técnica de hematoxilina-eosina e de Wade para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes. A análise histopatológica foi realizada procurando-se os seguintes parâmetros: granuloma, célula epitelióide, célula gigante e necrose.

### RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as principais características demográficas dos grupos analisados. Foi

*No Brasil,  
a tuberculose nunca  
deixou de ser  
um grave problema  
de saúde pública.*

observada uma predominância do sexo feminino (6/7 casos) no grupo tuberculose sem HIV-1, enquanto que no grupo tuberculose/HIV-1+ houve um

predomínio do sexo masculino (8/9 casos). Quanto à idade, os pacientes apresentavam entre 20 e 59 anos, sendo que no grupo dos pacientes imunocompetentes, estes eram mais maduros, com idade superior a 33 anos, enquanto que nos grupos com AIDS os pacientes eram mais jovens, com idade acima de 20 anos. Quanto à história de tuberculose prévia, quatro pacientes do grupo co-infectados apresentavam episódios anteriores da doença, enquanto apenas um caso foi observado nos outros grupos.

A Tabela 2 apresenta os principais dados clínicos desenvolvidos pelos pacientes. Febre foi um sinal presente na maioria dos casos de tuberculose, com ou sem co-infecção pelo HIV-1. No grupo tuberculose/HIV-1 houve grande frequência de candidíase oral e outras infecções associadas, como dois casos de herpes e toxoplasmose e um caso de infecção por *P. carinii*, *C. neoformans*,

**Tabela 1**

#### Dados demográficos

	Grupo I: TB (n=7)	Grupo II: TB/HIV-1 (n=9)	Grupo III: HIV-1 (n=11)
Sexo	M=1; F=6	M=8; F=1	M=5; F=6
Idade	43,7 ± 4,5 (33-59)	34,3 ± 2,1 (25-46)	34,1 ± 2,9 (20-50)
Tabagismo	1	5	8
Alcoolismo	2	5	5
Tuberculose prévia	1	4	
Naturalidade	RJ=6	RJ=4	RJ=9

**Tabela 2**

#### Dados clínicos

	Grupo I: TB (n=7)	Grupo II: Tb/HIV (n=9)	Grupo III: HIV (n=11)
Tosse	1	2	6
Febre	4	8	6
Candidíase oral	0	6	3
Lesão cutânea	0	2	3
Infecções associadas	0	6	3
CDC-grupo IV		9	2
CDC-grupo III		0	9
Grupo de risco		5	6
Localização linfonodo:			
Cervical bilateral	0	4	3
Cervical e outras	4	3	8

... a tuberculose foi a terceira mais freqüente doença oportunística notificada em pacientes com AIDS no Brasil.

CMV, VDRL, Hepatite A, rubéola e bacteriose atípica. Quanto aos grupos de riscos, dois eram bissexuais, dois homossexuais e um heterossexual com promiscuidade no grupo Tb/HIV (grupo II). No grupo III (HIV-1 +), três eram bissexuais e três hererossexuais com promiscuidade. O restante dos pacientes não se enquadraram nos grupos ou comportamentos de risco.

Quanto aos exames laboratoriais, o grupo tuberculose HIV-1 + mostrou anemia acentuada e importante queda do número total de linfócitos em relação ao grupo tuberculose sem co-infecção. Em relação aos estudos bacteriológicos dos gânglios biopsiados, houve grande riqueza bacilar nos casos de tuberculose/HIV-1, evidenciada tanto pela presença de bacilos álcool-ácido resistentes no exame direto das biópsias ganglionares pelo método de Wade, como na positividade da cultura para *M. tuberculosis*.

A análise histopatológica dos materiais incluídos no presente estudo também evidenciou diferenças entre os grupos de tuberculose com ou sem infecção pelo HIV-1. No grupo sem co-infecção, todas as amostras apresentaram granuloma bem formado com necrose central e grande número de células epitelióides e gigantes. No grupo co-infectado, 5/9 casos não apresentaram formação de granuloma ou tiveram granulomas mal formados e sete casos apresentaram extensa necrose (Figura). Em todos os casos de pacientes co-infectados houve redução ou ausência de células gigantes, enquanto as células epitelióides estavam diminuídas em dois casos.

## DISCUSSÃO

O presente trabalho estudou grupos de pacientes acometidos por adenomegalia, que se re-

velaram portadores de tuberculose e/ou de alterações decorrentes da infecção pelo HIV-1. Foram avaliados aspectos clínicos e laboratoriais, incluídos estudos

histopatológicos e microbiológicos. A candidíase oral é uma das primeiras manifestações encontradas em pacientes imunodeprimidos<sup>17</sup>. Coerentemente, encontramos uma grande freqüência (6/9 casos) desta infecção no grupo de pacientes co-infectados, bem como outras infecções associadas.

Diversos estudos relatam uma significativa preponderância do sexo feminino e de adultos jovens em grupos de pacientes que apresentam linfadenite tuberculosa periférica<sup>6,7,14</sup>. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>20</sup>, o grupo de idade que mais tem sido infectado pelo HIV-1 nos países em desenvolvimento corresponde a faixa etária de 15 a 49 anos. O impacto da

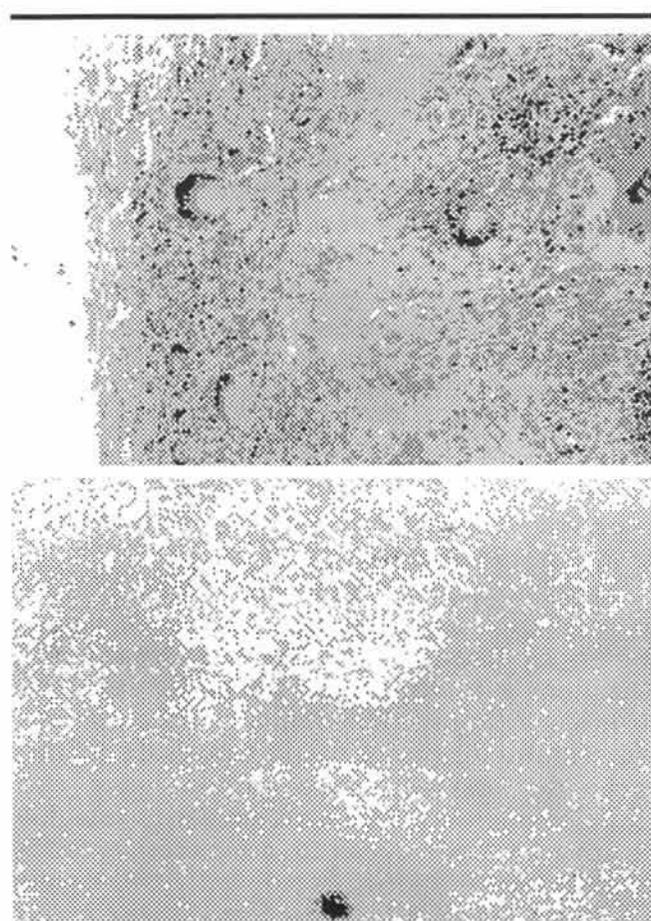


Figura - ASPECTOS HISTOLÓGICOS - a) Aspecto histológico de gânglio linfático de paciente soronegativo para HIV-1, mostrando granuloma com necrose caseosa e células gigantes (aumento x200, HE). b) Gânglio linfático de paciente soropositivo para HIV-1, com granuloma, extensa necrose e ausência de células gigantes ou epitelióide no campo (aumento x200, HE).

Tabela 3

### Resultados laboratoriais

	Grupo I TB (n=7)	Grupo II TB/HIV (n=9)	Grupo III HIV (n=11)
Hematimetria	4.500 ± 102 <sup>1</sup>	3.886 ± 200*	3.710 ± 427
Hematócrito	40 ± 3,87	31,88 ± 7,1	43,88 ± 22,28
Linfometria	2.411 ± 136	1.491 ± 341*	1.659 ± 410
Alteração Rx tórax	0	1	2
PPD reator	6 (1 sem dado)	4 (3 sem dados)	3
Cultura BK +	1	6	
BAAR +	1	8	

BAAR = bacilo álcool-ácido resistente.

<sup>1</sup> Erro padrão da média.

\* p < 0,05 (G I x G II).

*Todos os pacientes  
apresentavam indicação  
clínica de biópsia ganglionar  
para diagnóstico e  
orientação terapêutica.*

infecção do HIV-1 na tuberculose é aumentada em populações nas quais a prevalência de infecção por tuberculose em adultos jovens é relativamente alta<sup>13</sup>. Em nosso estudo, observamos uma predominância de adultos jovens (20-50 anos) em ambos os grupos estudados; contudo, verificamos um predomínio do sexo masculino no grupo co-infectado (Tb/HIV-1).

Diferentemente do encontrado em nossa casuística, Perenboom *et al.*<sup>12</sup> verificaram que 59% dos pacientes HIV+ estudados por eles tinham idade superior a 30 anos, contra apenas 4% dos casos HIV-. As principais características clínicas e laboratoriais associadas à infecção pelo HIV-1 foram: dispnéia, taquipnéia, imobilidade, alterações neurológicas, hepatomegalia, esplenomegalia, gânglios menores de 2,5cm, PPD não reator, linfopenia <1.000/cm<sup>3</sup> e derrame pleural.

A maioria dos pacientes estudados em ambos os grupos eram heterossexuais, sendo que 5/9 casos tinham riscos de contágio para HIV-1 conhecido no grupo co-infectado e 8/11 casos no grupo HIV-1. Este fato pode ser explicado provavelmente devido à infecção pelo HIV-1 deixar de acometer apenas homossexuais pertencentes aos extratos sócio-econômicos de maior nível, passando a acometer grupos populacionais com uma prevalência mais elevada de infecção pelo *M. tuberculosis*, tais como grupos de baixa renda<sup>9</sup>. Quanto à localização do linfonodo, aproximadamente 60% dos casos de linfadenite tuberculosa periférica são unilaterais, com envolvimento dos linfonodos cervicais anteriores e posteriores<sup>1,5,16</sup>. Em nosso estudo observamos que a maioria dos gânglios acometidos eram de localização bilateral.

O granuloma constitui um importante processo patológico na tuberculose, essencial para a contenção do bacilo. Macrófagos não ativados permitem a multiplicação de bacilos em seu citoplasma. O hospedeiro imunocompetente contém a multiplicação do bacilo através da organização de uma estrutura circular, que é o granuloma, onde macrófagos em vários estágios de ativação e diferenciação, assim como clones de linfócitos-T específicos para antígenos da micobactéria se agrupam. O bacilo pode ser contido no granuloma, que se calcifica. Há uma correlação nítida entre a capacidade de formação de granuloma e o grau de imunodeficiência verificado a partir da contagem de células CD4+ no sangue periférico<sup>18</sup>. Muller & Kruger<sup>21</sup> verificaram que a diminuição de contagem de células CD4+

coincidia com a insuficiência de formação do granuloma revelada pela diminuição ou ausência de células epitelióides ou gigantes multinucleadas. Em

concordância com este estudo, verificamos o mesmo, embora mais toscamente, pois não pudemos medir o número de células CD4+ em nossos pacientes. Utilizamos em seu lugar a contagem do número absoluto de linfócitos no sangue periférico. Havia 7/9 pacientes com contagem inferior a 1.500 linfócitos/cm<sup>3</sup> de sangue no grupo imunodeficiente. Em cinco destes havia deficiência de formação de granuloma, assim como positividade para micobactéria pelo exame direto e/ou cultura em seis. No grupo dos pacientes imunocompetentes, todos apresentaram linfometria superior a 1.500 e granulomas bem formados, sendo que apenas um mostrou exame bacteriológico positivo.

O uso de parâmetros mais acessíveis para a classificação do estágio da infecção pelo HIV-1 tem sido sugerido pela OMS, visando principalmente os centros localizados em países em desenvolvimento, sem recursos para a realização sistemática de medidas de linfócitos CD4+ por citometria de fluxo ou contagens de carga viral<sup>19</sup>. No nosso meio, este sistema de estagiamento foi empregado, usando ainda como critérios, além do estágio clínico, o hematócrito e a contagem de linfócitos<sup>10,15</sup>.

Quando a integridade do sistema imune é rompida pela infecção pelo HIV-1, o organismo perde a capacidade de gerar granulomas de forma completa e isso pode contribuir para a patogênese da tuberculose ganglionar em pacientes co-infectados pelo vírus. Estes pacientes ainda apresentam um risco aumentado para o desenvolvimento da tuberculose primária e de reativação, além de apresentarem um período de vida menor se comparados com os pacientes infectados com HIV-1 sem tuberculose<sup>2</sup>.

Em resumo, a diminuição do número total de linfócitos e hemácias, a alta frequência de infecções oportunistas, a não formação de granulomas e a grande riqueza bacilar observada nos pacientes co-infectados (HIV-1/Tb) em relação aos imunocompetentes denotam grave alteração do sistema imune, impossibilitando que as células T e macrófagos desempenhem suas funções, contribuindo para a apresentação de formas bem mais severas e não usuais de tuberculose.

## RESUMO

Estudos clínicos e laboratoriais apontam dife-

*Dados clínicos e laboratoriais foram colhidos no prontuário médico dos pacientes.*

renças marcantes entre pacientes soropositivos para HIV-1 e imunocompetentes. A tuberculose ganglionar é uma forma freqüente de apresentação extrapulmonar nestes pacientes. A apresentação histopatológica é muito diferente dos pacientes imunocompetentes, com mais de 70% dos casos de várias séries não apresentando granulomas ou, quando presentes, malformados, com extensa necrose caseosa, raras células gigantes e presença de muitos bacilos álcool-ácido resistentes, denotando uma resposta imune incompleta. Estudamos os diversos aspectos clínicos e laboratoriais, incluídos exames microbiológicos e histopatológicos de 27 pacientes encaminhados para tratamento e diagnóstico no Hospital Evandro Chagas/FIOCRUZ. De acordo com o diagnóstico histopatológico, os casos foram subdivididos em três grupos: Grupo I (n=7): tuberculose ganglionar sem infecção pelo HIV-1; Grupo II (n=9): tuberculose ganglionar em pacientes co-infetados por HIV-1; Grupo III (n=11): linfadenite reativa associada à AIDS. No grupo de pacientes co-infetados em relação aos imunocompetentes, verificou-se granulomas malformados, extensa necrose e grande riqueza bacilar, além de queda acentuada de hemácias e linfócitos totais e grande freqüência de infecções oportunistas denotando grave defeito na resposta imune, explicando a apresentação de formas bem mais severas e não usuais de tuberculose nos pacientes com AIDS.

**Unitermos:** Tuberculose Ganglionar, HIV, AIDS.

## SUMMARY

*Lymph node tuberculosis is a frequent extrapulmonary form of tuberculosis affecting HIV seropositive patients. In these cases, histopathologic changes are very different from those seen in immunocompetent individuals. More than 70% of cases in different series display alterations in granuloma formation, and in most severe forms absence of granulomas, accompanied by massive necrosis, decreased numbers of giant and epithelioid cells and large numbers of fast acid bacilli can be found, denoting incomplete or defective immune response against Mycobacterium. We studied clinical and laboratory features, including microbiology and histopathology, from a series of 27 patients submitted to biopsy for diagnosis of lymph node conditions. The cases were divided in three groups: Group I (n=7): lymph node tuberculosis in HIV negative patients; Group*

*II (n=9): lymph node tuberculosis in HIV positive patients; Group III (n=11): reactive lymphadenopathy associated with HIV infection. In the cases of tuberculosis associated with HIV-1 infection, we found the presence of incomplete or absent granulomas, extensive necrosis and large numbers of mycobacteria. These findings suggest that patients co-infected with Mycobacterium tuberculosis and HIV-1 display severe impairment of the immune response that could explain unusual and severe forms of tuberculosis.*

**Key words:** Ganglionic Tuberculosis, HIV, AIDS.

Endereço para correspondência  
ALCINA NICOL  
R. Paranhos 213/casa 3 - CEP 21020-460 - Rio de Janeiro-RJ

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARTENSTEIN, A.W. *et al.* - Isolated peripheral tuberculous lymphadenitis in adults: current clinical and diagnostic issues. *Clin. Infect. Dis.*, 20:876-82, 1995.
2. BARNES, P.F. *et al.* - Tuberculosis in patients with HIV-1 infection. *N. Eng. J. Med.*, 324:1644-50, 1991.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico AIDS*, 6:2, 1996.
4. BRUDNEY, K. & DOBKIN, J. - Resurgent tuberculosis in New York City. Human Immunodeficiency Virus, homelessness, and the decline of the tuberculosis control program. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144:745-49, 1991.
5. CASTRO, D.J. *et al.* - Cervical mycobacterial lymphadenitis: medical vs surgical management. *Arch. Otolaryngol.*, 111:816-9, 1985.
6. DANDAPAT, M.C. *et al.* - Peripheral lymph node tuberculosis: a review of 80 cases. *Br. J. Surg.*, 77:911-12, 1990.
7. ENARSON, D.A. *et al.* - Non-respiratory tuberculosis in Canada: epidemiologic and bacteriologic features. *Am. J. Epidemiol.*, 112:341-51, 1980.
8. GERHARDT, G. & HIJJAR, M.A. - *Epidemiology of tuberculosis in Brazil. Morbidity and mortality in the 80s.* Program and abstracts of World Congress on Tuberculosis, november 16-19, Bethesda, Md, USA, 1992.
9. KRITSKI, A.L. *et al.* - Associação tuberculose e infecção pelo HIV-1 no Brasil. *Bol. Oficina Sanit. Panam.*, 118 (suppl. 6):542-54, 1995.
10. LIMA, L.A.A. *et al.* - Survival of HIV-1 infected Brazilian individuals: a model based on the WHO staging system. *AIDS*, 7:295-96, 1993.
11. NSUBUGA, P. *et al.* - Predictors of HIV-1 infection in patients presenting with pulmonary tuberculosis in Uganda. *Tuberc. Lung. Dis.*, 76(suppl. 2):135, 1995.
12. PERENBOOM, R.M. *et al.* - Clinical features of HIV-1 seropositive and HIV-1 seronegative patients with tuberculous lymphadenitis in Dar es Salaam. *Tuberc. Lung Dis.*, 76:401-06, 1995.
13. RAVIGLIONE, M.C. *et al.* - Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA*, 273:220-26, 1995.
14. RIEDER, H.L. *et al.* - Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141:347-51, 1990.

15. SCHECHTER, M. *et al.* - Predicting CD4 counts in HIV-infected Brazilian individuals: a model based on the World Health Organization staging system. *J. AIDS*, 7:163-68, 1994.
16. SHRINER, K.A. *et al.* - Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin. Infect. Dis.*, 15:601-5, 1992.
17. SELWYN, P.A. - AIDS: What is now know: III. Clinical aspects. *Hosp. Pract.*, 21:119-53, 1986.
18. SHEN, J.Y. *et al.* - Immunohistology of tuberculous adenitis in symptomatic HIV-1 infection. *Clin. Exp. Immunol.*, 27:186-89, 1988.
19. WHO, World Health Organization. - Acquired Immunodeficiency System (AIDS): interim proposal for a WHO staging system for HIV infection and disease. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 65:221-28, 1990.
20. WHO, World Health Organization. Global Programme on Aids. The current global situation of HIV-1- AIDS pandemic. *Wkly. Epidemiol. Rep.*, 69:189-96, 1994.
21. MÜLLER, H. & KRÜGER, S. - Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV-1 and non HIV-1 associated tuberculous lymphadenitis. *Immunobiol.*, 191:354-68, 1994.

Põe isso na sua cabeça.

**PROSEX**  
Protege no ato.

Sociedade Civil Bem-estar Familiar no Brasil - BEMFAM - Atendimento ao Consumidor: (021) 538-3898

unimed

SÃO GONÇALO - NITERÓI