O número relativo de linfócitos é menor quando o agente etiológico da doença de Pott é isolado com sucesso*

The Relative Lymphocyte Count is Lower when the Etiological Agent in Pott Disease is Successfully Isolated

Igor de Barcellos Zanon[1] Robert Meves[2] Giselle Burlamaqui Klautau[1,2]

[1] Grupo de Afecções da Coluna Vertebral, Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil
[2] Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência Igor de Barcellos Zanon, MD, MSc, Rua Doutor Cesário Motta Júnior, 112, Vila Buarque, São Paulo, SP, Brasil (e-mail: igorzanon@gmail.com).

Rev Bras Ortop 2023;58(1):92–100.

Resumo

Objetivo Descrever as características clínico-epidemiológicas, laboratoriais e radiológicas da espondilodiscite tuberculosa na população brasileira e avaliar se há diferenças entre pacientes em que o agente etiológico da doença de Pott foi isolado ou não.

Métodos Os pacientes diagnosticados com tuberculose (TB) da coluna (doença de Pott) foram acompanhados em um hospital quaternário entre 2009 e 2019 e divididos em 2 grupos: isolamento positivo (IP) do agente etiológico (por baciloscopia, cultura ou teste rápido molecular positivo) e isolamento negativo (IN) do agente etiológico.

Resultados De um total de 26 pacientes com diagnóstico de TB da coluna, 21 (80,7%) eram do sexo masculino, e a média de idade era de $40 \pm 22,5$ anos. As contagens médias de linfócitos foram maiores no grupo IN ($25,35 \pm 13,08$; $p = 0,025$) do que no grupo IP ($14,18 \pm 7,48$). Além disso, a relação monócito/linfócito foi menor no grupo IN ($0,39 \pm 0,22$; $p = 0,009$) do que no grupo IP ($0,89 \pm 0,65$). O número relativo de linfócitos maior ou igual a 16,7 teve sensibilidade de 76,9% e especificidade de 62,5% no grupo IN. A razão monócito/linfócito maior ou igual a 0,58 teve sensibilidade de 84,6% e especificidade de 75,0% no grupo IN.

Conclusão Não observamos diferenças em relação às características clínico-epidemiológicas e radiológicas entre os dois grupos experimentais. No entanto, o grupo IN apresentou maior número de linfócitos e menor razão monócito/linfócito.

Palavras-chave
- tuberculose
- coluna vertebral
- diagnóstico
- doença de Pott
- espondilodiscite

* *Trabalho desenvolvido no Grupo de Afecções da Coluna Vertebral, Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.*

recebido
26 de Outubro de 2021
aceito
18 de Julho de 2022

DOI https://doi.org/10.1055/s-0042-1756638.
ISSN 0102-3616.

© 2023. Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia. All rights reserved.
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Abstract

Objective To describe the clinico-epidemiological, laboratory, and radiological characteristics of tuberculous spondylodiscitis in the Brazilian population, and to assess whether there are differences between patients in whom the etiological agent in Pott disease was isolated or not.

Methods Patients diagnosed with tuberculosis (TB) of the spine (Pott disease) underwent follow-up between 2009 and 2019 at a quaternary hospital and were divided into 2 groups: successful isolation (SI) of the etiological agent (through bacilloscopy, culture, or positive molecular rapid test) and unsuccessful isolation (UI) of the etiological agent.

Results From a total of 26 patients diagnosed with TB of the spine, 21 (80.7%) were male, with a mean age of 40 ± 22.5 years. The average lymphocyte counts were higher in the UI group (25.35 ± 13.08; $p = 0.025$) compared to the SI group (14.18 ± 7.48). Moreover, the monocyte/lymphocyte ratio was lower in the UI group (0.39 ± 0.22; $p = 0.009$) than in the SI group (0.89 ± 0.65). Relative lymphocyte counts higher than or equal to 16.7 had a sensitivity of 76.9% and specificity of 62.5% in the UI group. Values higher than or equal to 0.58 for the monocyte/lymphocyte ratio showed a sensitivity of 84.6% and specificity of 75.0% in the UI group.

Conclusion No differences were observed regarding the clinico-epidemiological and radiological characteristics of the two experimental groups. However, the UI group had higher lymphocyte counts and a lower monocyte/lymphocyte ratio.

Keywords

- tuberculosis
- spine
- diagnosis
- Pott disease
- spondylodiscitis

Introdução

A tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas mais antigas que acomete os seres humanos. Estima-se a ocorrência anual de cerca de 10,4 milhões de novos casos em todo o mundo; no entanto, apenas 1,3 milhão são diagnosticados, e 2% são na coluna vertebral.[1,2] A TB é uma das dez principais causas de morte em todo o mundo.[3]

Sintomas inespecíficos e o início insidioso caracterizam o quadro clínico da doença. O tempo entre o começo dos sintomas e o diagnóstico pode variar de 4 a 11 meses.[4,5] A dor axial é mais comum, mas os pacientes podem apresentar febre, sintomas constitucionais, sintomas respiratórios, e déficit neurológico.[1,4] O diagnóstico é baseado no quadro clínico associado a aspectos específicos nos exames de imagem e isolamento do agente microbiológico e/ou exame anatomopatológico compatível e/ou ensaio terapêutico positivo.[6,7]

Os pacientes com tuberculose apresentam linfocitopenia por diminuição do número de linfócitos T CD4. Não há alteração, no entanto, em linfócitos T CD8. Esse quadro é reversível e se normaliza com a cura.[8] Os pacientes manifestam anomalias imunológicas, como redução da proliferação de linfócitos T CD4 e da produção de interferon gama em resposta a antígenos micobacterianos.[9]

A princípio, as imagens radiográficas da doença de Pott mostram radiotransparência, perda de definição e erosão das placas terminais, destruição do corpo vertebral, e perda de altura do disco[10] (►**Fig. 1**). A tomografia computadorizada (TC) melhora a avaliação dos achados radiográficos e da extensão da lesão (►**Fig. 2**). No entanto, a ressonância magnética (RM) é o exame de imagem de maior sensibilidade e especificidade. A intensidade do sinal dos corpos vertebrais diminui nas sequências ponderadas em T1 e aumenta nas imagens ponderadas em T2 e em recuperação de inversão com tau curto (*short tau inversion recovery*, STIR, em inglês). O uso de contraste, como o gadolínio, diferencia as áreas infectadas das não infectadas[11,12] (►**Fig. 3**). O exame anatomopatológico revela granuloma com células gigantes e necrose caseosa (►**Fig. 4**). O isolamento do agente é feito com meio de cultura específico para micobactérias, baciloscopia para identificação de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR), ou teste molecular rápido para TB (TMR-TB).[2,6] O tratamento é realizado com múltiplos medicamentos, e tem duração mínima de

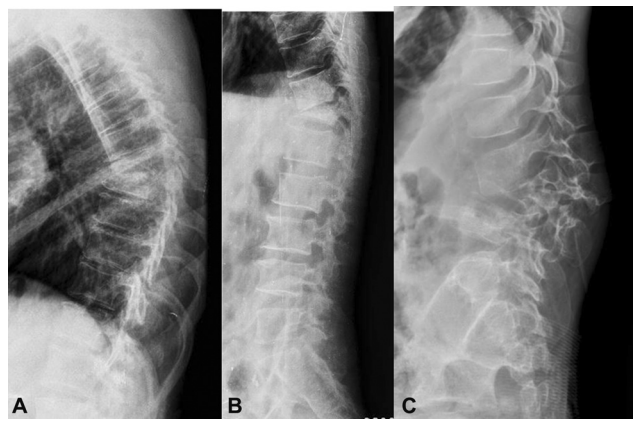

Fig. 1 Imagens radiográficas da coluna torácica (**A**), toracolombar (**B**) e lombar (**C**) em incidência lateral. Note a presença de cifose segmentar (**A–C**) e colapso do corpo vertebral (**C**).

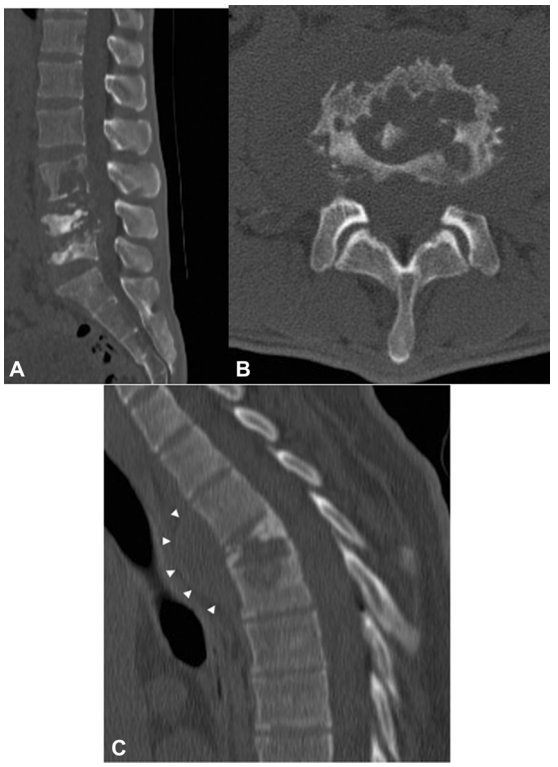

Fig. 2 Tomografia computadorizada da coluna lombossacral. (**A**,**B**) Presença de colapso dos corpos vertebrais, erosão nas placas terminais (sagital) e lesões em saqueta (axial). (**C**) Presença de área de abscesso na região anterior dos corpos vertebrais (pontas de seta brancas).

12 meses, estendendo-se em casos resistentes ou de eventos adversos. A cirurgia é indicada em pacientes com instabilidade, déficit neurológico, deformidade, e grandes abscessos.[4,6]

Embora o quadro clínico-radiográfico seja característico, o diagnóstico tardio é comum. O diagnóstico requer um ensaio terapêutico positivo. Em uma extensa série de 967 pacientes,[13] o isolamento do agente etiológico ocorreu em apenas 16,6% dos casos. Isso mostra que alguns pacientes atendem aos critérios diagnósticos e respondem ao tratamento até a cura, mas o agente etiológico não é isolado.[2]

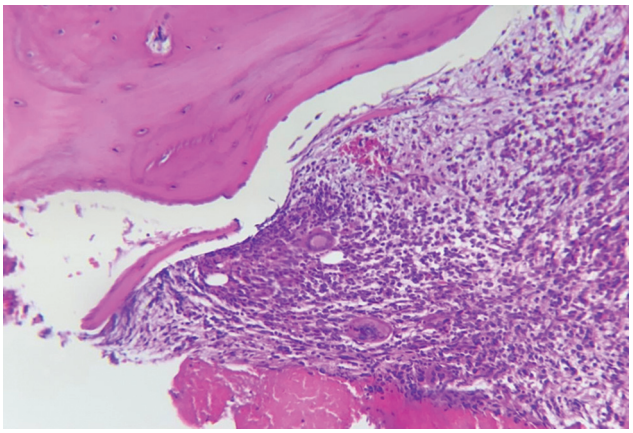

Fig. 4 Fotomicrografia de biópsia óssea do corpo vertebral que mostra granuloma epitelioide com célula gigante multinucleada (tipo Langhans) em paciente com doença de Pott (AO: 200x). Fonte: Geanette Pozzan – Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Central da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Este estudo tem dois objetivos: o primeiro é descrever as características clínico-epidemiológicas, radiológicas e laboratoriais da espondilodiscite tuberculosa em uma amostra da população brasileira, e o segundo é avaliar se há diferenças entre os pacientes em que houve e em que não houve isolamento do agente etiológico.

Materiais e Métodos

Este é um estudo transversal com uma amostra não probabilística de todos os pacientes que realizaram acompanhamento ambulatorial em um hospital quaternário entre 2009 e 2019.



Fig. 3 Ressonância magnética da coluna lombossacral em incidências sagital (**A**) e torácica, sagital e axial (**B**,**C**) ponderadas em T2. Note o colapso vertebral associado à cifose segmentar, os abscessos anteriores e epidurais (**A**,**B**), e a compressão medular (**B**,**C**).

Os dados foram extraídos de prontuários, exames laboratoriais e laudos de imagem. Pacientes com diagnóstico de TB da coluna vertebral, de todas as idades e gêneros, foram incluídos. Excluímos pacientes com dados incompletos, qualquer outro tipo de infecção, ou aqueles já submetidos a uma cirurgia na coluna. O Comitê de Ética da instituição aprovou o estudo (CAAE 92596718.2.0000.5479).

O diagnóstico de TB da coluna foi definido pelas características clínicas típicas e exames de imagem específicos, além da presença de pelo menos um dos seguintes critérios: isolamento do agente etiológico, exame anatomopatológico compatível, ou ensaio terapêutico positivo.[6] Os critérios clínicos consideraram a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas: dor nas costas, dor à palpação local, sudorese noturna, perda de peso (pelo menos 10% do peso corpóreo nos últimos 6 meses), fadiga, mal-estar ou febre (temperatura maior ou igual a 37,8° Celsius).[6] Os critérios radiológicos foram determinados em radiografias da coluna em incidências posteroanterior e lateral, e consideraram a presença de pelo menos quatro dos seguintes achados: radiotransparência, perda de definição e/ou erosão dos platôs vertebrais, perda de altura do espaço do disco intervertebral, geodos vertebrais, sequestro ósseo, esclerose, formação de cunha anterior, e destruição do corpo vertebral.[11] Os critérios também incluíram exames de TC, com pelo menos um dos seguintes achados: massas e abscessos paravertebrais, calcificações, e acometimento de elementos posteriores.[11] Os critérios de RM foram hipossinal do corpo vertebral afetado em imagens ponderadas em T1 e hipersinal em imagens ponderadas em T2 e STIR, diminuição do espaço do disco intervertebral e perda da definição dos limites do disco, além de hipersinal do disco intervertebral nas imagens ponderadas em T2.[11,14]

As imagens de RM foram obtidas em aparelho de 1,5 Tesla (Magnetom Symphony, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Alemanha) com cortes ponderados em T1, T2, STIR, e adição de contraste. As imagens foram analisadas por um ortopedista e um radiologista especialista em coluna com no mínimo cinco anos de experiência.

O isolamento do agente etiológico consistiu na detecção de BAAR pelo método de Ziehl-Neelsen, TMR-TB, e cultura de micobactérias (Löwenstein-Jensen ou Ogawa-Kudoh).[6]

O exame anatomopatológico foi considerado compatível em caso de proliferação de células epitelioides com formação de granulomas confluentes e células gigantes de Langhans com focos centrais de necrose caseosa em volta do infiltrado linfocitário à coloração de hematoxilina-eosina (HE).[15] O ensaio terapêutico positivo foi instituído nos casos em que os achados clínicos e radiológicos sugeriam TB, mas o exame anatomopatológico não era compatível com a doença e o isolamento do agente etiológico não era possível.[15] Os casos de cura foram considerados positivos e definidos pela melhora clínica após o tratamento da TB (ausência ou melhora significativa da dor, da sudorese, e da febre) e pela normalização dos exames inflamatórios, da velocidade de hemossedimentação (VHS), e da concentração de proteína C reativa (PCR). Todos os casos de cura deveriam ficar estáveis por pelo menos um mês de observação.[16]

Variáveis estudadas

As variáveis demográficas e epidemiológicas estudadas foram idade, gênero, presença de diabetes mellitus, doença renal crônica ou neoplasia, uso crônico de corticoide por pelo menos seis meses em dose imunossupressora nos últimos doze meses, infecção por HIV, TB pulmonar e/ou extrapulmonar (à exceção de TB da coluna vertebral) e tipo de domicílio (área urbana, rural, ou livre).

As características clínicas desde o início dos sintomas até o diagnóstico foram dor, pontuação na escala visual análoga de dor (EVA, de 0 a 10), sintomas respiratórios (tosse e dispneia), sintomas constitucionais (perda de peso de pelo menos 10% nos últimos 6 meses, fadiga, mal-estar), febre (temperatura maior ou igual a 37,8° Celsius), e estado neurológico inicial e depois de 6 meses (medido pela escala de deficiência da American Spinal Cord Injury Association – ASIA).

As variáveis laboratoriais no momento do diagnóstico foram concentração de hemoglobina, contagem de leucócitos, linfócitos e monócitos, razão monócito/linfócito, VHS e concentração de PCR, desidrogenase lática (DHL), creatinina, proteínas totais, e albumina. A biópsia foi percutânea, aberta, ou guiada por TC. Os aspectos microbiológicos estudados foram teste tuberculínico reativo (enduração maior ou igual a 5 mm à técnica de Mantoux),[17] baciloscopia (presença de BAAR à coloração de Ziehl-Neelsen), exame anatomopatológico compatível, cultura (meio de Lowenstein-Jensen) e TRM-TB com avaliação da resistência à rifampicina (GeneXpert MTB/RIF, Cepheid, Sunnyvale, CA, Estados Unidos).

Por meio da RM, determinou-se a localização da doença de Pott (cervical, torácica, transição toracolombar e lombossacral), o número de níveis acometidos, a presença de doença em múltiplos níveis (3 ou mais), o acometimento de mais de 2 vértebras em níveis adjacentes, a presença de coleção no interior de uma vértebra ou em tecidos paravertebrais adjacentes, a disseminação subligamentar, a destruição do corpo vertebral com diminuição da altura superior a 50%, o acometimento de níveis não contíguos em diferentes regiões da coluna, a hipointensidade em T1 e hiperintensidade em T2, a irregularidade das margens das placas terminais dos corpos vertebrais em sequências ponderadas em T2 e STIR, e a invasão do espaço peridural por caseose ou tecido de granulação.[12]

As variáveis de tratamento foram tipo (não cirúrgico ou cirúrgico), tempo (meses), medicamento e tempo de uso (meses), resistência a qualquer fármaco do esquema terapêutico para TB, presença de monorresistência ou multirresistência (resistência a pelo menos isoniazida e rifampicina), e presença de complicações (infecção do sítio cirúrgico, déficit neurológico, dor crônica após a cura, e óbito).[6]

Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com isolamento positivo (IP) ou isolamento negativo (IN) do agente etiológico por meio de baciloscopia e/ou cultura e/ou TMR-TB. Todos os casos do estudo atenderam aos critérios de cura.

Análise Estatística

As variáveis categóricas foram expressas em frequências (número e porcentagens), e as variáveis quantitativas,

Tabela 1 Dados dos participantes do estudo

	N	IP	%	IN	%	Valor de *p*
N	26	9	34,6	17	65,4	
Idade (média e desvio padrão em anos)	40 ± 22,5	42	–	40	–	0,578**
Gênero	26	9	34,6	17	65,4	1,000*
Masculino	21	8	38,1	13	61,9	
Feminino	5	1	20,0	4	80,0	
Diabetes mellitus	4	1	25,0	3	75,0	1,000*
Doença renal crônica	1	0	0,0	1	100,0	1,000*
Neoplasia	2	0	0,0	2	100,0	1,000*
Tempo de tratamento com corticosteroides (meses)	1	0	0,0	1	100,0	1,000*
Tipo de residência	26	9	34,6	17	65,4	0,216**
Urbana	12	2	16,7	10	83,3	
Rural	14	6	42,9	8	57,1	
Tratamento	26	9	34,62	17	65,38	0,078*
Não cirúrgico	17	4	44,44	13	76,47	
Cirúrgico	9	5	55,56	4	23,53	
Tempo até a cura (meses)	14,2	11,25		14,24		0,613**
Localização						1,000*
Torácica	13	5	38,5	8	61,5	
Lombar	13	4	30,8	9	69,2	
Níveis						0,316***
1	21	7	33,3	14	66,7	
2	2	1	50,0	1	50,0	
3	2	–	–	2	100,0	
4	1	1	–	–	–	
Doença em múltiplos níveis	3	1	33,3	2	66,7	1,000*
Complicações	10	5	50	5	50	0,16***
Morte	1	0	0	1	100	
Déficit neurológico	8	4	50	4	50	
Dor crônica	1	1	100	0	0	
Infecção pós-operatória	0	0	0	0	0	
Nenhuma	16	4	25	12	75	

Abreviaturas: IN, isolamento negativo; IP, isolamento positivo.
Notas: *Teste exato de Fisher; **teste de Mann-Whitney; ***teste do qui-quadrado.

como medidas resumidas (média, desvio padrão, e valores mínimo e máximo). A curva de característica de operação do receptor (COR) foi utilizada em variáveis com diferença estatisticamente significativa para a avaliação da sensibilidade e da especificidade, tendo como padrão-ouro a distribuição dos valores dessa variável no grupo IN. Os dados obtidos foram submetidos à avaliação estatística no programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos), versão 13.0. O nível de significância estatística foi adotado como p menor ou igual a 0,05.

Resultados

O estudo incluiu um total de 26 pacientes com TB da coluna, sendo 21 (80,7%) do sexo masculino, com idade média de 40 ± 22,5 anos (►**Tabela 1**). A dor axial foi o sintoma mais prevalente (84,6%), com pontuação média na EVA de 6,6 ± 2,6. O tempo médio desde o início dos sintomas até o diagnóstico foi de 23,8 ± 24,8 semanas. A pontuação média na escala da ASIA foi de 172,0 à primeira avaliação e de 202,0 após 6 meses. A biópsia foi realizada em todos os pacientes; 11 foram abertas, 10, percutâneas, e 5, guiadas por TC.

Tabela 2 Distribuição de pacientes e frequências (%) de acordo com o único critério estabelecido para o diagnóstico

	n	%
Isolamento do agente etiológico	9	34,62
Patologia	6	23,08
Ensaio terapêutico	11	42,31

Nota: O isolamento do agente etiológico foi feito por baciloscopia e/ou cultura e/ou teste rápido molecular positivo.

O agente etiológico foi isolado (por cultura e/ou baciloscopia de escarro e/ou TRM-TB positivo) em 9 pacientes. O isolamento não foi possível nos demais 17 pacientes, e o diagnóstico foi estabelecido por ensaio terapêutico positivo em 11 casos e exame anatomopatológico compatível com TB em 6 casos (►**Tabela 2**).

Quanto aos exames que levaram ao diagnóstico, 5 (19,23%) foram baciloscopias, 11 (42,31%) foram exames anatomopatológicos, 5 (19,23%) foram culturas, e 7 (26,92%) foram TRM-TBs. É importante observar que, nos casos com isolamento do agente, se um desses exames foi positivo, um dos outros dois ou ambos também foram positivos.

Identificamos a forma exclusiva de TB na coluna (doença de Pott) em 14 pacientes e associada à TB pulmonar em 7 pacientes. A forma disseminada (com acometimento de 2 ou mais sítios extrapulmonares) foi identificada em 5 pacientes: comprometimento da coluna e de linfonodo (2), coluna e joelho (2), e coluna e pleura (1).[18]

Além disso, a região lombar foi acometida em metade dos casos, e a região torácica, na outra metade (►**Tabela 1**). A doença ocorreu em 1 nível em 21 (80,8%) casos, e em 2, 3 e 4 níveis em 2, 2, e 1 casos, respectivamente. Apenas 9 (34,62%) casos necessitaram de cirurgia (►**Tabela 1**). O tempo médio do início do tratamento até a cura foi de 14,2 meses. Todos os pacientes passaram pelo esquema básico de TB, que consiste na administração de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (RIPE), e apenas 1 paciente apresentou TB resistente à isoniazida e etambutol, que foram substituídos por levofloxacina e estreptomicina. Uma pequena parte dos pacientes apresentou complicações: 1 óbito e 8 casos de déficit neurológico persistente (►**Tabela 1**).

Resultados dos Grupos

O número relativo de linfócitos ($p = 0{,}025$) e a razão monócito/linfócito ($p = 0{,}009$) apresentaram diferenças significativas entre os grupos. O número de linfócitos foi maior no grupo IN ($25{,}35 \pm 13{,}08$) do que no IP ($14{,}18 \pm 7{,}48$), ao passo que a razão monócito/linfócito apresentou valor médio menor no grupo IN ($0{,}39 \pm 0{,}22$) do que no grupo IP ($0{,}89 \pm 0{,}65$; ►**Tabela 3**). Analisamos os resultados da curva COR tendo como referência do número relativo de linfócitos o valor de 16,7, ou seja, valores maiores ou iguais a 16,7% em relação ao total de leucócitos. A sensibilidade foi de 76,9%, e a especificidade, de 62,5%; a área sob a curva COR foi de 0,798, e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) foi de 0,60 a 0,98. Quanto à razão monócito/linfócito, valores maiores ou iguais a 0,58 apresentaram sensibilidade de 84,6% e especificidade de 75%. A área sob a curva foi de 0,846 e o IC95% foi de 0,67 a 1,01 (►**Figs. 5** e **6**).

Tabela 3 Variáveis dos exames de sangue e frequência (%) de exames imunológicos e microbiológicos na amostra total e nos grupos experimentais

	N	DP/%	IP	DP/%	IN	DP/%	Valor de *p*
Hemoglobina (g/dL)	12,1	2,1	12,1	2,71	12,15	1,61	0,678**
Leucócitos (mil/μL)	8,1	2,3	7,45	2,47	8,6	2,08	0,148**
Linfócitos (%)	21,1	12,4	14,18	7,48	25,35	13,08	0,025**
Monócitos (%)	8,5	2,4	9,65	3,04	7,86	1,79	0,110**
Razão monócito/linfócito	0,6	0,5	0,89	0,65	0,39	0,22	0,009**
PCR (mg/dL)	7,0	6,7	7,25	3,18	6,83	8,51	0,195**
VHS (mm)	83,3	27,0	97,5	18,81	77,6	28,48	0,179**
DHL (mg/dL)	550,8	437,5	775,3	735,77	438,5	210,6	0,606**
Creatinina (mg/dL)	0,8	0,8	0,6	0,23	0,95	0,98	0,683**
Proteínas totais (g/dL)	6,8	0,6	7,23	0,68	6,5	0,47	0,131**
Albumina (g/dL)	3,2	0,5	2,9	0,53	3,37	0,51	0,157**
Teste positivo de tuberculina	4	15,38	3	33,33	1	5,88	1,000*
Baciloscopia	5	19,23	5	55,56	0	0,00	0,001*
Patologia	11	42,31	5	55,56	6	35,29	0,637*
Cultura	5	19,23	5	55,56	0	0,00	0,001*
Teste molecular rápido	7	26,92	7	77,78	0	0,00	0,0001*

Abreviaturas: DHL, desidrogenase láctica; DP, desvio padrão; IN, isolamento negativo; IP, isolamento positivo; PCR, proteína C reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação.
Notas: A tabela mostra valores de média ± DP. *Teste exato de Fischer. **Teste de Mann-Whitney.

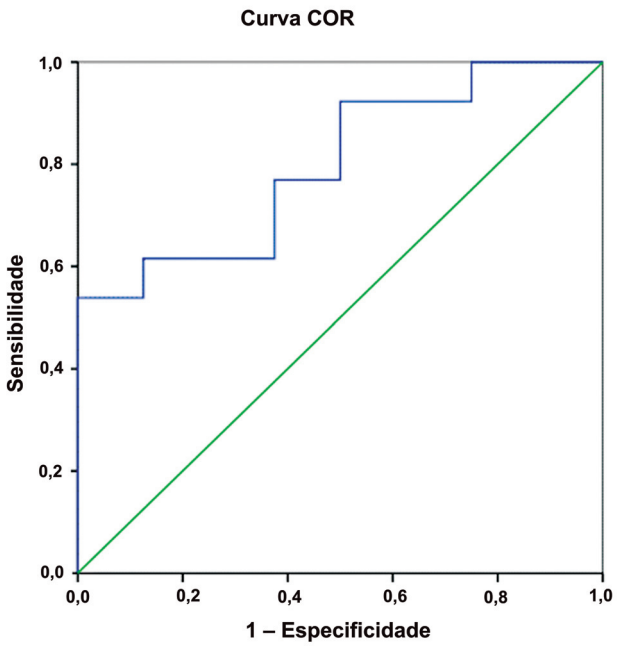

Fig. 5 Curva de característica de operação do receptor (COR) dos números de linfócitos maiores ou iguais àqueles imediatamente abaixo. A referência é o grupo sem isolamento do agente etiológico.

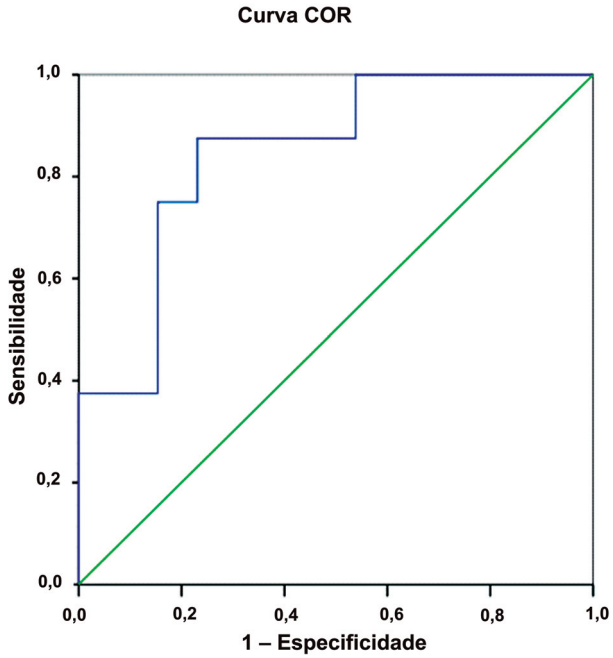

Fig. 6 Valores da curva COR da razão monócito/linfócito maior ou igual àquela imediatamente abaixo. A referência é o grupo sem isolamento do agente etiológico.

Tabela 4 Percentual de linfócitos em pacientes com achados patológicos positivos e baciloscopia de escarro positiva e negativa

	N	Média	Valor de *p* **
Exame anatomopatológico positivo	11		
Escarro positivo	5	12,54	0,004
Escarro negativo	6	33,18	

Nota: **Teste de Mann-Whitney.

Ao estudar apenas os 11 casos em que o exame anatomopatológico foi compatível com a doença e dividir esses casos de acordo com a baciloscopia (BAAR positivo = observação de bacilo no granuloma), o percentual de linfócitos entre os pacientes com BAAR positivo (n: 5; média: 12,54) e BAAR negativo (n: 6; média: 33,18) apresentou diferença significativa ($p = 0{,}004$; ►**Tabela 4**).

Observamos que a presença de coleção no interior de uma vértebra ou em tecidos paravertebrais adjacentes, disseminação subligamentar, e irregularidade nas bordas das placas terminais dos corpos vertebrais nas sequências ponderadas em T2 e STIR tiveram 100% de sensibilidade para o diagnóstico de pacientes do grupo IP (►**Tabela 5**). Esses valores se referem às variáveis em que o agente etiológico foi isolado.

Discussão

Os pacientes do grupo IN apresentaram maior média de linfócitos e menor razão monócito/linfócito. Uma possível explicação seria a depleção de linfócitos T no grupo IP devido à maior carga bacilar. O'Shea et al.[19] (2018) compararam pacientes com TB ativa, TB latente, e controles em relação à carga bacilar e ao número de linfócitos. Pacientes com maior carga bacilar (forma ativa) apresentaram menor número de linfócitos em relação aos pacientes com menor carga bacilar, ou seja, portadores da doença latente ($p = 0{,}017$) e controles ($p = 0{,}003$), respectivamente.

Até agora, estudos sobre números de linfócitos e razão monócito/linfócito foram realizados somente em grupos com TB extravertebral.[20–22] Bashir et al.[20] (2014) e Wang et al.[23] (2015) observaram que o número de linfócitos é menor em pacientes com TB em comparação à população geral. La Manna et al.[24] (2017) determinaram que uma razão maior do que 0,28 poderia predizer a incidência de TB com sensibilidade de 91,04% e especificidade de 93,55% ($p < 0{,}001$). Além disso, Liana et al.[21] (2019) observaram que a razão monócito/linfócito maior do que 0,476 tinha 95,1% de sensibilidade e 70% de especificidade para o diagnóstico de TB ($p < 0{,}001$). A diferença entre os estudos é provavelmente relacionada às características de seus pacientes. La Manna et al.[24] compararam pacientes saudáveis e com TB, ao passo que Liana et al.[21] compararam indivíduos com tosse crônica e culturas bacilares positivas e negativas.

Os números elevados de linfócitos são controversos em pacientes sem isolamento micobacteriano, e correspondem a uma melhor resposta imune contra a infecção. Isso leva à formação de granulomas maiores com menos bacilos, o que afeta o isolamento micobacteriano.[25–28] Outra possível complicação do isolamento micobacteriano é a limitação dos exames diagnósticos. Embora o crescimento da cultura exija até 8 semanas, o TMR tem um limite de detecção de pelo

Tabela 5 Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), e acurácia das variáveis analisadas em imagens de ressonância magnética do grupo com isolamento positivo do agente etiológico

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
Acometimento de mais de duas vértebras em níveis adjacentes	50,0	66,7	57,1	66,7	58,8
Presença de coleção no interior de uma vértebra ou em tecidos paravertebrais adjacentes	100,0	10,0	47,1	10,0	50,0
Disseminação subligamentar	100,0	20,0	42,9	20,0	50,0
Destruição do corpo vertebral com redução de altura de mais de 50%	85,7	30,0	46,2	30,0	52,9
Acometimento de níveis não contíguos em diferentes regiões da coluna	0,0	90,0	0,0	90,0	52,9
Alteração da morfologia do disco, com isossinal similar ao líquor, hipointensidade em T1, e hiperintensidade em T2	71,4	30,0	41,7	30,0	47,1
Irregularidade das margens das placas terminais dos corpos vertebrais em sequências ponderadas em T2 e STIR	100,0	0,0	41,2	0,0	41,2
Invasão do espaço epidural por tecido ósseo ou de granulação	71,4	50,0	50,0	50,0	58,8

Abreviatura: STIR, *short tau inversion recovery* (recuperação de inversão com tau curto).

menos 116 unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL), ao passo que a cultura requer de 1 a 10 UFC/mL.

Ao avaliar as possíveis limitações deste estudo, verificamos que algumas variáveis não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra.

O diagnóstico da doença de Pott deve ser baseado em uma combinação de critérios, pois a ausência de isolamento do agente etiológico não a exclui. Portanto, o isolamento micobacteriano negativo na presença de outros critérios diagnósticos não deve retardar o início do tratamento. A resposta dos linfócitos T deve sempre ser considerada.

Conclusão

Não observamos diferenças em relação às características clínico-epidemiológicas e radiológicas entre os grupos em que o agente etiológico foi ou não isolado. Maiores números de linfócitos e menor razão monócito/linfócito foram observados no grupo IN.

Suporte Financeiro
Não houve apoio financeiro de fontes públicas, comerciais ou sem fins lucrativos.

Conflito de Interesses
Os autores não têm conflito de interesses a declarar.

Referências

1 Qian J, Rijiepu A, Zhu B, Tian D, Chen L, Jing J. Outcomes of radical debridement versus no debridement for the treatment of thoracic and lumbar spinal tuberculosis. Int Orthop 2016;40(10): 2081–2088
2 Wang G, Dong W, Lan T, et al. Diagnostic accuracy evaluation of the conventional and molecular tests for Spinal Tuberculosis in a cohort, head-to-head study. Emerg Microbes Infect 2018;7(01):109
3 Dean A, Zyck S, Toshkezi G, Galgano M, Marawar S. Challenges in the Diagnosis and Management of Spinal Tuberculosis: Case Series. Cureus 2019;11(01):e3855
4 Dunn RN, Ben Husien M. Spinal tuberculosis: review of current management. Bone Joint J 2018;100-B(04):425–431
5 Chen CH, Chen YM, Lee CW, Chang YJ, Cheng CY, Hung JK. Early diagnosis of spinal tuberculosis. J Formos Med Assoc 2016;115 (10):825–836
6 BRASIL Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil. 2019;(61). Disponível em: http://bvsms.saude.gov.-br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
7 Kilborn T, Janse van Rensburg P, Candy S. Pediatric and adult spinal tuberculosis: imaging and pathophysiology. Neuroimaging Clin N Am 2015;25(02):209–231
8 Uppal SS, Tewari SC, Verma S, Dhot PS. Comparison of CD4 and CD8 lymphocyte counts in HIV-negative pulmonary TB patients with those in normal blood donors and the effect of antitubercular treatment: hospital-based flow cytometric study. Cytometry B Clin Cytom 2004;61(01):20–26
9 Jones BE, Oo MM, Taikwel EK, et al. CD4 cell counts in human immunodeficiency virus-negative patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 1997;24(05):988–991
10 Couto BB, Umeta RSG, Caffaro MFS, Meves R, Landim E, Avanzi O. Análise radiológica comparativa entre espondilodiscite tuberculosa e inespecífica. Coluna/Columna 2010;9(04):394–400
11 Rivas-Garcia A, Sarria-Estrada S, Torrents-Odin C, Casas-Gomila L, Franquet E. Imaging findings of Pott's disease. Eur Spine J 2013;22 (Suppl 4):567–578
12 Kanna RM, Babu N, Kannan M, Shetty AP, Rajasekaran S. Diagnostic accuracy of whole spine magnetic resonance imaging in spinal tuberculosis validated through tissue studies. Eur Spine J 2019;28(12):3003–3010
13 Shi T, Zhang Z, Dai F, et al. Retrospective Study of 967 Patients With Spinal Tuberculosis. Orthopedics 2016;39(05):e838–e843
14 Lee KY. Comparison of pyogenic spondylitis and tuberculous spondylitis. Asian Spine J 2014;8(02):216–223
15 Durovni B, Saraceni V, van den Hof S, et al. Impact of replacing smear microscopy with Xpert MTB/RIF for diagnosing tuberculosis in Brazil: a stepped-wedge cluster-randomized trial. PLoS Med 2014;11(12):e1001766

16 Batirel A, Erdem H, Sengoz G, et al. The course of spinal tuberculosis (Pott disease): results of the multinational, multicentre Backbone-2 study. Clin Microbiol Infect 2015;21(11):1008.e9–1008.e18
17 Nayak S, Acharjya B. VDRL test and its interpretation. Indian J Dermatol 2012;57(01):3–8
18 Rama Krishna M, Gottam US, Mahendra N. Disseminated tuberculosis with severe immune thrombocytopenia. Respir Med Case Rep 2019;27:100812
19 O'Shea MK, Tanner R, Müller J, et al. Immunological correlates of mycobacterial growth inhibition describe a spectrum of tuberculosis infection. Sci Rep 2018;8(01):14480
20 Bashir AB, Abufatima AS, Mohamedani AA. Impact of pulmonary tuberculosis on total and differential peripheral blood leukocytes count. Int J Trop Med 2014;9(03):33–37
21 Liana P, Brestilova B, Yakub Rahadiyanto K. The ratio of monocytes to lymphocytes accuracy as tuberculosis predictor. J Phys Conf Ser 2019;1246:012024
22 Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? Mediators Inflamm 2018;2018:3758068
23 Wang J, Yin Y, Wang X, et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood in patients diagnosed with active tuberculosis. Braz J Infect Dis 2015;19(02):125–131
24 La Manna MP, Orlando V, Dieli F, et al. Quantitative and qualitative profiles of circulating monocytes may help identifying tuberculosis infection and disease stages. PLoS One 2017;12(02): e0171358
25 Roy Chowdhury R, Vallania F, Yang Q, et al. A multi-cohort study of the immune factors associated with M. tuberculosis infection outcomes. Nature 2018;560(7720):644–648
26 Jasenosky LD, Scriba TJ, Hanekom WA, Goldfeld AE. T cells and adaptive immunity to Mycobacterium tuberculosis in humans. Immunol Rev 2015;264(01):74–87
27 Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. Annu Rev Immunol 2009;27:393–422
28 Monina L, Khadera SA. Chemokines in tuberculosis: The good, the bad and the ugly. Semin Immunol 2008;23(01):1–7