

Quando a biópsia falha, o DNA fala: diagnóstico difícil de tuberculose cutânea

When biopsy fails, DNA speaks: a difficult diagnosis of cutaneous tuberculosis



Luis Arancibia Romero^{1*}

José Angelo Lauleta Lindoso¹

Ana Angélica Bulcão Portela-Lindoso¹

César Cilento Ponce¹

Alessandra Moraes Barros Vieira¹

¹ Instituto de Infectologia Emilio Ribas,
São Paulo, SP, Brasil.



Submetido: 11 agosto 2025

Aceito: 19 agosto 2025

Publicado: 06 outubro 2025

*Autor para correspondência:

Luis Arancibia Romero

E-mail: luisarancibiaromero@gmail.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20250872

RESUMO

A tuberculose cutânea representa um desafio diagnóstico. Este relato descreve o caso de um adolescente com lesão única verrucosa crônica, sem resolução ao longo de anos. Apesar de haver nexo epidemiológico com a tuberculose, a ausência de evidências comprobatórias dificultava sua definição diagnóstica (vários exames microbiológicos, histológicos e moleculares já haviam sido realizados, sendo todos inconclusivos). A elucidação ocorreu por meio de uma nova biópsia onde a reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) para detecção de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* foi realizada em tecido fresco. Uma vez confirmado o diagnóstico, o paciente recebeu o tratamento padrão para tuberculose e evoluiu com resolução completa da lesão.

Descritores: Tuberculose Cutânea; Reação em Cadeia da Polimerase; *Mycobacterium tuberculosis*; Relato de Caso.

ABSTRACT

Cutaneous tuberculosis presents a diagnostic challenge. This report describes the case of an adolescent with a chronic, single verrucous lesion that persisted for years without resolution. Despite an epidemiological link to tuberculosis, the absence of corroborating evidence hindered a definitive diagnosis (multiple inconclusive microbiological, histological, and molecular examinations had been performed). The elucidation occurred through a new biopsy in which quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was used to detect *Mycobacterium tuberculosis* DNA in fresh tissue. Once the diagnosis was confirmed, the patient received standard tuberculosis treatment and experienced complete resolution of the lesion.

Headings: Tuberculosis, Cutaneous; Polymerase Chain Reaction; *Mycobacterium tuberculosis*; Case Report.

INTRODUÇÃO

A tuberculose cutânea é uma manifestação incomum da tuberculose extrapulmonar e demanda atenção especial devido à sua complexidade diagnóstica que, frequentemente, provoca atrasos no tratamento. Esta condição pode se manifestar de várias formas (de lesões ulcerativas até nódulos indurados) e assim mimetiza outras afecções, desafiando a prática clínica¹. Apesar de ser uma infecção tratável, pode causar complicações significativas e cicatrizes indesejadas, com consequente estigmatização social para os acometidos.

O presente caso ilustra este contexto ao relatar um adolescente cuja lesão persistia já há mais de sete anos e, apesar de submetida a vários tratamentos e métodos diagnósticos neste período (incluindo biópsias e testes de biologia molecular), só alcançou o diagnóstico definitivo de tuberculose por insistência na correlação epidemiológica e por uma

particularidade metodológica utilizada numa nova busca pelo DNA do agente etiológico mais provável.

RELATO DE CASO

Um adolescente com 14 anos de idade, branco, natural e residente em São Paulo, referia que há cerca de sete anos começou a apresentar lesão cutânea crônica na panturrilha esquerda, sem fator desencadeante aparente. O quadro iniciou-se como um nódulo eritematoso que após duas semanas tornou-se elevado, com posterior formação de uma úlcera, até então indolor. A lesão ulcerada adquiriu aspecto cicatricial hipertrófico com formação de crostas centrais. Neste período fez uso de antibióticos por via oral (vários ciclos), além de ter sido submetido a várias terapias locais como hidratantes, nitrogênio líquido, ácido tricloroacético, corticoides e antibióticos tópicos, com alguns momentos de melhora e até redução do diâmetro da lesão. Em consequência da demora dos retornos médicos por ser época da pandemia de covid-19, no entanto, a lesão voltou a crescer e tornou-se uma placa dolorosa, pruriginosa e com eventuais sangramentos a traumas mínimos (Figura 1, imagem fornecida pelo próprio paciente). Ao longo destes sete anos foram realizadas biópsias da lesão em repetidas oportunidades, sempre com achados inespecíficos e sem um diagnóstico definitivo. Embora não tenhamos conseguido acesso a todos os laudos, os documentos disponíveis descreviam achados como “dermatite liquenoide e componente granulomatoso focal sobre fibrose cicatricial” ou “processo inflamatório crônico cutâneo com densa fibrose” sem identificação de agentes etiológicos, incluindo micobactérias ou fungos, mesmo após colorações específicas. Como antecedente importante, o pai do paciente tratou tuberculose pulmonar (recebeu alta/cura) quando seu filho estava com cinco anos de idade. Havia comprovação do esquema vacinal completo da criança, incluindo a vacinação com o Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) administrada no seu primeiro mês de vida.

A Figura 2 corresponde ao exame físico atual: na face posterior superior da panturrilha esquerda havia uma placa vegetante eritematosa violácea de 5,0 x 4,0 cm² bem delimitada, com bordos regulares, de aspecto infiltrativo, recoberta na sua região central por uma camada densa, branca e bem aderida, com alguns pontos enegrecidos correspondendo a crostas hemáticas. Não havia espessamento de trajetos linfáticos, nem linfadenopatias palpáveis na região. Considerando o nexo epidemiológico relevante, foi realizada prova tuberculinica (PT) que resultou como “fortemente reator” (22 mm). A tomografia de tórax não revelou alterações sugestivas de tuberculose pulmonar ou linfadenopatia mediastinal. Procedeu-se

então à revisão histológica das amostras previamente biopsiadadas (armazenadas em blocos de parafina), mantendo-se os achados inespecíficos de “processo inflamatório crônico cutâneo com hiperplasia epidérmica, fibrose dérmica e infiltrado mononuclear perivascular, com esboço granulomatoso focal”; a pesquisa de fungos e bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) com colorações específicas (Ziehl-Neelsen e Grocott), assim como os testes imuno-histoquímicos para BCG, fungos e leishmania foram novamente todos negativos. Este mesmo material foi encaminhado ainda para detecção e quantificação do DNA de *Mycobacterium tuberculosis* por reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR), cujo resultado também foi negativo.



Figura 1. Placa vegetante, eritemato-crostosa, com crostas espessas, esbranquiçadas e numerosos pontos pretos na perna, com fissura e sangramento vivo após trauma local.



Figura 2. Placa vegetante, eritematoso- crostosa com diminuição do diâmetro, diminuição das crostas e dos pontos pretos.

De comum acordo com os familiares e o paciente decidiu-se, por fim, realizar novas biopsias, todavia com uma coleta adicional de amostras a fresco para exames microbiológicos diretos, cultura e pesquisas moleculares. O estudo histológico da amostra fixada em formol e corada com hematoxilina e eosina evidenciou “dermatite crônica granulomatosa com focos supurativos e fibrose” demonstrada na Figura 3. A pesquisa de fungos e BAAR com colorações específicas e os testes imuno-histoquímicos novamente não identificaram agente etiológico algum. Nas amostras a fresco, a baciloscopy e o resultado tardio da cultura (Löwenstein-Jensen) também foram negativos, porém desta vez o qPCR detectou DNA de *Mycobacterium spp* “cujo sequenciamento apresentou 100% de similaridade nucleotídica com *Mycobacterium tuberculosis*”.

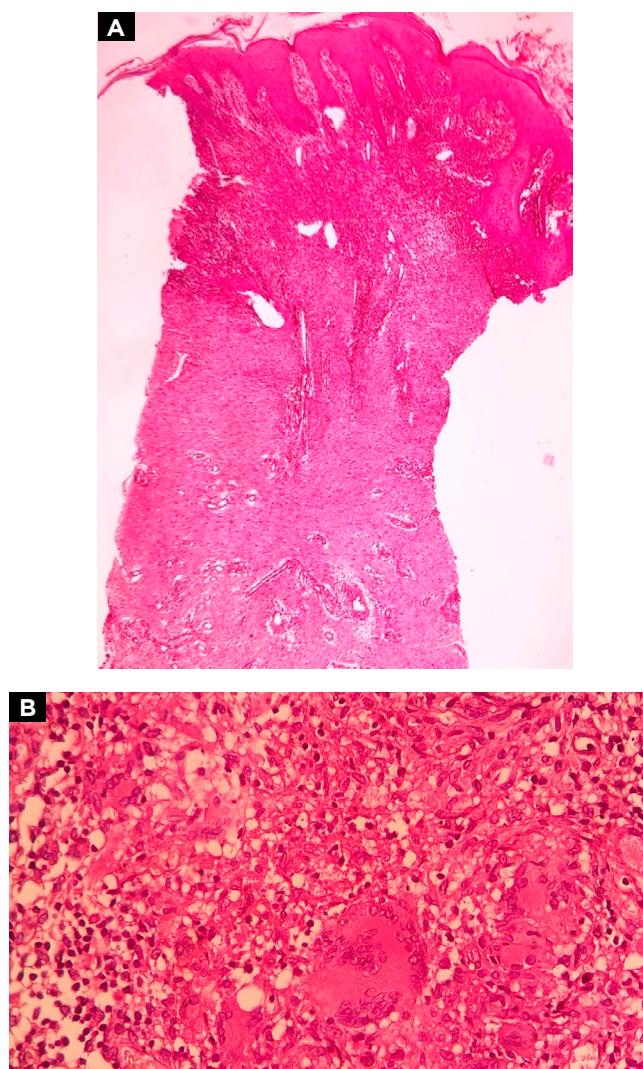


Figura 3. Cortes histológicos de biópsia (“Punch”) de pele.
A – Observa-se hiperplasia epidérmica, inflamação crônica e fibrose com extensão para derme superficial, média e profunda (H.E. 40X).
B – Granulomas com células gigantes multinucleadas (H.E. 400X).

Com a confirmação definitiva do diagnóstico de tuberculose cutânea, o paciente foi medicado com o esquema padronizado de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol de forma supervisionada, sem intercorrências e com boa adesão. Ao término do sexto e último mês de tratamento ainda havia a camada esbranquiçada sobre a lesão cicatrizada, agora indolor e não mais sangrante (Figura 4A), sendo a resolução total constatada apenas depois de mais seis meses de observação (Figura 4B), momento em que foi documentada a alta por cura.

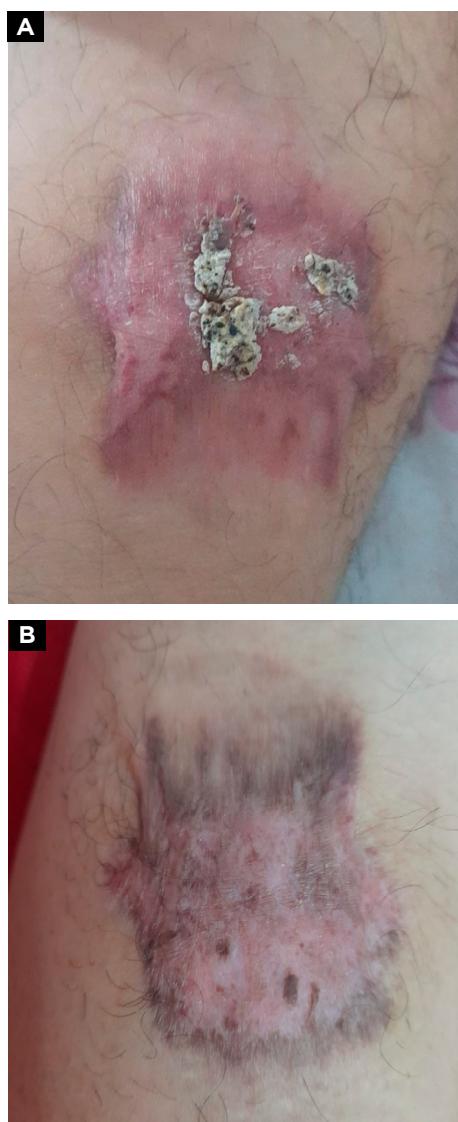


Figura 4. Aspecto da lesão na pele pós-tratamento da tuberculose.
A – No último (sexto) mês de tratamento, observa-se placa eritemato-crostanta com bordas de aspecto cicatricial e diminuição do tamanho geral da lesão em relação ao quadro inicial. **B** – Aspecto cicatricial da lesão decorridos mais seis meses depois de concluído o tratamento farmacológico.

DISCUSSÃO

Mesmo em crianças, a forma clínica mais frequente de tuberculose é a pulmonar, enquanto as apresentações extrapulmonares cursam com quadros mais insidiosos, geralmente sem sinais e sintomas constitucionais. Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil², entre 2015 e 2022, 35,5% do total de casos novos de tuberculose em crianças de 5 a 9 anos manifestaram-se de forma extrapulmonar, sendo que o comprometimento cutâneo habitualmente ocorre em não mais do que 2% destes casos^{1,3}.

O relato aqui apresentado corresponde à tuberculose cutânea do tipo verrucosa, resultante da inoculação pós-primária direta do *Mycobacterium tuberculosis* em área de microtrauma prévio que provavelmente passou desapercebido. Nesta forma de apresentação da tuberculose cutânea a lesão geralmente é única, restrita à topografia da entrada do bacilo, com uma baixa carga bacilar, além de characteristicamente acometer hospedeiros imunocompetentes, previamente sensibilizados, com resposta imune celular já bem estabelecida - isto faz com que a PT (que avalia a resposta imune celular por hipersensibilidade tardia) seja “fortemente reator”, justamente por refletir a memória imunológica do hospedeiro previamente exposto ao bacilo^{3,4}. A baixa carga bacilar implica em exames diretos de raspados, punções e biópsias frequente e sucessivamente apresentarem bacilosscopia negativa, apesar da facilidade de se obter amostras generosas das lesões de pele. Numa série com mais de 100 casos de tuberculose cutânea em crianças observou-se apenas 18,4% de positividade da bacilosscopia e 10,7% de crescimento de micobactérias em cultura, mesmo quando havia correlação clínico-histopatológica bastante sugestiva¹. É importante lembrar que a positividade para BAAR não é exclusiva da tuberculose, já que outros patógenos como as micobactérias não tuberculosas, *Nocardia* e *Corynebacterium* também podem se manifestar por lesões cutâneas e ter bacilosscopia positiva⁴. Na prática clínica, é comum que biópsias de pele não sejam encaminhadas para cultura - no nosso caso, contudo, elas foram, sim, porém não houve crescimento nem de micobactérias, nem de fungos.

A revisão histológica das biópsias prévias ratificou os achados inespecíficos de processo inflamatório crônico com esboços de granulomas (sem necrose caseosa), hiperplasia epidérmica e ausência de microrganismos identificáveis. Embora compatível com formas paucibacilares de tuberculose cutânea, este padrão também pode ser observado em outras dermatoses como leishmaniose, hanseníase, criptococose, piôdermite

granulomatosa superficial ou mesmo em doenças não infecciosas como sarcoidose e lúpus miliar⁵. Com o intuito de aprofundar a investigação, procedeu-se então a técnicas de biologia molecular nestas amostras, além das colorações específicas e dos testes imuno-histoquímicos. A sensibilidade da amplificação específica de fragmentos do DNA micobacteriano (como os genes IS6110, MPB64, 65 kDa, hsp65) varia entre 24% e 100%^{4,6} e aqui o resultado também foi negativo. Sabe-se bem que reações em tempo real e protocolos baseados na amplificação de duas etapas (“nested” PCR) são capazes de detectar material genético mesmo em blocos de parafina, embora variáveis como o tipo de amostra, o tempo de armazenamento, os fixadores empregados ou sua conservação inadequada podem impactar negativamente na integridade do DNA e, consequentemente, na sensibilidade dos métodos^{6,7}.

De qualquer forma, os esboços de granulomas somaram-se ao forte nexo epidemiológico familiar e à PT altamente readora para sustentar a tuberculose como a principal hipótese diagnóstica do presente caso, ainda mais depois de se confirmar que a criança não foi investigada nem recebeu tratamento de tuberculose latente por ocasião do adoecimento de seu pai. Chegou-se a cogitar, neste contexto, iniciar tratamento empírico mesmo sem a devida confirmação etiológica. As diretrizes do Ministério da Saúde para o manejo da tuberculose em crianças⁸, entretanto, baseiam-se em escores clínico-radiológicos voltados a menores de 10 anos com suspeita de tuberculose pulmonar e, consequentemente, não abrangem nem se aplicam a formas extrapulmonares. Condicionou-se, assim, a obtenção de novas amostras ao acréscimo de alguma particularidade técnica laboratorial até então não utilizada: a bem sucedida realização do qPCR em amostra de tecido fresco. Este melhor desempenho em material fresco (não fixado) já havia sido evidenciado na literatura, por exemplo, num estudo brasileiro que alcançou sensibilidade e especificidade de 100% na PCR direcionada ao gene IS6110 de amostras descontaminadas, neutralizadas e armazenadas a -20 °C⁹, enquanto outros pesquisadores contemporâneos relatavam sensibilidade significativamente inferior com a mesma metodologia aplicada a tecidos parafinados¹⁰.

CONCLUSÃO

A tuberculose cutânea continua sendo um desafio e sua suspeita clínica deve ser mantida em casos de lesões crônicas sem resposta a tratamentos habituais. Os achados histopatológicos e a valorização do contexto epidemiológico deste caso, mesmo na ausência de um exame confirmatório específico, foram considerados prioritários para sustentar a hipótese diagnóstica, de tal

forma que a realização de novas biópsias para aplicação do qPCR em amostras a fresco mostrou-se decisiva para o diagnóstico etiológico nesta forma paucibacilar da doença.

"Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas."

REFERÊNCIAS

1. Vashisht P, Sahoo B, Khurana N, Reddy BS. Cutaneous tuberculosis in children and adolescents: a clinicohistological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Jan;21(1):40-7. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01858.x
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV, Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Especial Tuberculose em Crianças e Adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2024/boletim-especial-tb-em-criancas-e-adolescentes.pdf/view>
3. Wedy GF, Passero LFD, Criado PR, Belda W Jr. A case of tuberculosis verrucosa cutis in Brazil undiagnosed for 15 years. *Braz J Infect Dis.* 2021 May/Jun;25(3):101593. DOI: 10.1016/j.bjid.2021.101593
4. Khadka P, Koirala S, Thapaliya J. Cutaneous Tuberculosis: Clinicopathologic Arrays and Diagnostic Challenges. *Dermatol Res Pract.* 2018 Jul;2018:7201973. DOI: 10.1155/2018/7201973
5. Terzioli Beretta-Piccoli B, Mainetti C, Peeters MA, Laffitte E. Cutaneous Granulomatosis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb;54(1):131-46. DOI: 10.1007/s12016-017-8666-8
6. Agarwal P, Singh EN, Agarwal US, Meena R, Purohit S, Kumar S. The role of DNA polymerase chain reaction, culture and histopathology in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Int J Dermatol.* 2017 Nov;56(11):1119-24. DOI: 10.1111/ijd.13708
7. Maldonado-Bernal C, Ramos-Garibay A, Rios-Sarabia N, Serrano H, Carrera M, Navarrete-Franco G, et al. Nested Polymerase Chain Reaction and Cutaneous Tuberculosis. *Am J Dermatopathol.* 2019 Jun;41(6):428-35. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001315
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2^a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svs/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-controle-da-tuberculose-no-brasil-2a-ed.pdf>
9. Ogusku MM, Sadahiro A, Hirata MH, Hirata RDC, Zaitz C, Salem JI. PCR in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Braz J Microbiol.* 2003 Apr;34(2):165-70. DOI: 10.1590/S1517-83822003000200012
10. Senturk N, Sahin S, Kocagoz T. Polymerase chain reaction in cutaneous tuberculosis: is it a reliable diagnostic method in paraffin-embedded tissues? *Int J Dermatol.* 2002 Dec;41(12):863-6. DOI: 10.1046/j.1365-4362.2002.01604.x