

Tuberculose em doentes transplantados renais

José António Lopes, José Guerra, Alice Santana, Fernando C. Neves, Clara Mil-Homens, M. Martins Prata

Serviço de Nefrologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa.

RESUMO

A tuberculose é uma patologia relativamente frequente no doente transplantado renal podendo apresentar, neste contexto, uma grande variedade de manifestações clínicas e um envolvimento multiorgânico com uma evolução potencialmente fatal.

Os autores descrevem seis casos de tuberculose em transplantação renal com apresentação clínica e envolvimento orgânico diverso (pulmonar, disseminada, intestinal e renal), a propósito dos quais fazem uma revisão da

forma de apresentação clínica, metodologia diagnóstica e abordagem terapêutica desta patologia.

Palavras-chave: transplante renal, tuberculose

SUMMARY

Tuberculosis in renal transplantation recipients

Tuberculosis is common in renal transplant recipients. In this setting, tuberculosis can present a great variety of clinical manifestations and a multiple organ involvement with a potential life-threatening course.

Recebido em: 11/04/2005

Aceite em: 17/06/2005

We report six clinical cases of tuberculosis in renal transplant recipients with a different clinical presentation and organ involvement (pulmonary, disseminated, intestinal and renal) and review the literature focusing on its clinical presentation, diagnosis and therapeutic approach.

Key-words: renal transplant, tuberculosis

INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma patologia infecciosa relativamente frequente nos doentes submetidos a transplante de órgão sólido, apresentando uma incidência de 0.35% a 15%¹. Nos transplantados renais, o risco de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) é 100 vezes maior que o da população em geral^{2,3}. Neste grupo de doentes, a apresentação clínica da TB é muitas vezes atípica e o envolvimento extrapulmonar e a forma miliar ocorrem mais frequentemente do que na população em geral^{2,4,5}.

Os autores descrevem 6 casos clínicos de TB com apresentação clínica diferente.

Caso 1

Doente de 40 anos, sexo feminino, com insuficiência renal crónica por síndrome hemolítico-urémico, em programa regular de hemodiálise desde Novembro de 1988. Em Setembro de 1995, a doente foi submetida a transplante renal com rim de cadáver. A terapêutica imunossupressora de manutenção consistia em ciclosporina A (CsA), azatioprina (AZA) e prednisolona (PRED). Não havia história prévia conhecida de TB. Cinco anos após o transplante renal, a doente iniciou, insidiosamente, quadro clínico caracterizado por febre, sudorese nocturna e

perda ponderal. O estudo radiográfico do tórax revelou um infiltrado retículo-micronodular pulmonar bilateral. O exame histopatológico pleural revelou a presença de granulomas epitelióides com necrose central de caseificação. A pesquisa de Mt no lavado bronco-alveolar e no fragmento pleural biopsiado foi negativa. A doente foi medicada com isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PRZ) e etambutol (ETB) durante 2 meses e INH e RIF durante mais 4 meses, tendo-se verificado remissão clínica e radiológica.

Caso 2

Doente de 60 anos, sexo feminino, com insuficiência renal crónica de etiologia desconhecida, em programa regular de hemodiálise desde Maio de 1995. Em Janeiro de 1998, a doente foi submetida a transplante renal com rim de cadáver. A terapêutica imunossupressora de manutenção consistia em CsA, AZA e PRED. Não havia história pregressa de TB. Um ano após o transplante, a doente foi admitida no Hospital por quadro de febre, tosse com expectoração hemoptóica, dispneia e toracalgia com cerca de um mês de evolução. A radiografia do tórax revelou um infiltrado retículo-micronodular pulmonar bilateral e derrame pleural à esquerda. A avaliação bioquímica e citológica do líquido pleural foi compatível com exsudado com predomínio de leucócitos polimorfonucleares (PMN). A biópsia pleural evidenciou múltiplos granulomas epitelióides com necrose central de caseificação. A pesquisa de Mt no líquido e tecido pleural foi negativa. A doente foi medicada com INH, RIF, PRZ e ETB durante 2 meses e INH e RIF durante mais 4 meses. Verificou-se resolução da sintomatologia e a radiografia do tórax de controlo foi normal.

Caso 3

Doente de 46 anos, sexo masculino, com doença renal poliquística autossómica dominante e insuficiência renal crónica em programa regular de hemodiálise desde Agosto de 1995. Em Abril de 1998, o doente foi submetido a transplante renal com rim de cadáver. A terapêutica imunossupresora de manutenção consistia em CsA, micofenolato de mofetil (MMF) e PRED. Não havia história prévia de TB. Três meses após o transplante, o doente iniciou febre de predomínio vespertino e dor abdominal predominantemente localizada à fossa ilíaca direita. A TAC abdominal evidenciou espessamento ileal com características inflamatórias, compatível com ileíte terminal. A radiografia do tórax revelou um infiltrado retículo-micronodular pulmonar bilateral. O doente foi medicado com INH, RIF, PRZ e ETB durante 2 meses e INH e RIF durante mais 4 meses. Verificou-se resolução clínica e radiológica.

Caso 4

Doente de 24 anos, sexo feminino, com glomerulonefrite crónica e insuficiência renal crónica em programa regular de hemodiálise desde Abril de 1999. Em Setembro de 2000, a doente recebeu transplante renal com rim de cadáver. A terapêutica imunossupresora de manutenção consistia em CsA, MMF e PRED. Não havia história pregressa de TB. Um ano após o transplante, a avaliação laboratorial de rotina revelou deterioração de função renal (Pcreat: 1.4mg/dL @ 2.0mg/dL). A doente estava assintomática. Não havia referência a episódio recente de desidratação e ingestão de fármacos nefrotóxicos. A ecografia renal foi normal. Nesta altura, a doente referiu contacto recente com familiar com TB activa. A biópsia do enxerto renal

revelou granulomas epitelióides com necrose central de caseificação (Fig. 1). O estudo micobacteriológico foi negativo. A doente foi medicada com INH, RIF, PRZ e ETB durante 2 meses e INH e RIF durante mais 4 meses. Quize dias após o início da terapêutica antibacteriana, a doente iniciou tosse não produtiva e toracalgia. A radiografia do tórax revelou um infiltrado retículo-micronodular pulmonar bilateral e derrame pleural à esquerda. Manteve-se a medicação instituída e verificou-se melhoria da função renal (Pcreat: 2.0mg/dL @ 1.5mg/dL) e remissão clínico-radiológica do quadro respiratório.

Caso 5

Doente de 53 anos, sexo feminino, com tuberculose renal e insuficiência renal crónica em programa regular de hemodiálise desde

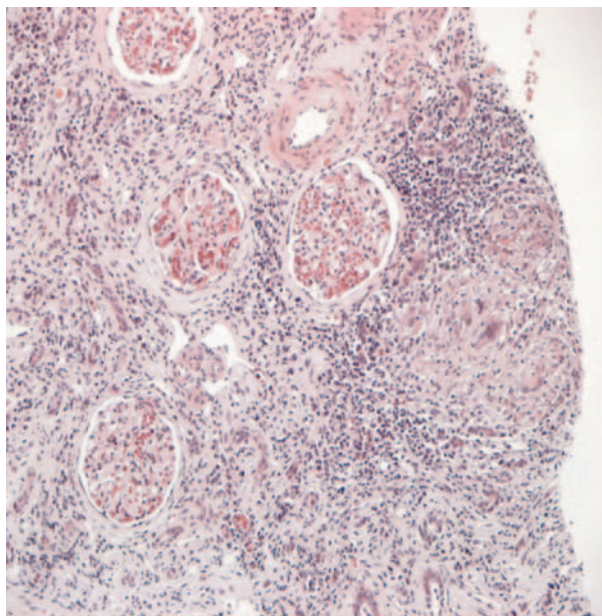


Fig. 1- Granuloma epitelióide com necrose central de caseificação

Abril de 1994. Em Maio de 1996, a doente foi submetida a transplante renal com rim de cadáver. Nesta altura, iniciou-se quimioprofilaxia com INH (300 mg/dia, 6 meses). A terapêutica imunossupressora de manutenção consistia em CsA, MMF e PRED. Quatro meses após o transplante renal, a doente foi admitida por quadro de febre de predomínio vespertino, disúria e polaquiúria. A pesquisa de Mt na urina foi positiva. A doente foi medicada com INH, RIF, PRZ e ETB durante 2 meses e INH e RIF durante mais 4 meses. Apesar da terapêutica antibacilar, surgiram complicações urológicas residuais, com necessidade de construção cirúrgica de neobexiga ileal.

Caso 6

Doente de 60 anos, sexo masculino, com antecedentes de glomerulosclerose focal e segmentar primária e insuficiência renal crónica em programa regular de hemodiálise desde Agosto de 1997. Em Agosto de 2002, o doente foi submetido a transplante renal com rim de cadáver. A terapêutica imunossupressora de manutenção consistia em CsA, MMF e PRED. Não havia história pregressa de TB. Dois meses após o transplante, o doente iniciou quadro clínico caracterizado por febre e confusão mental. A avaliação seriada do líquido céfalo-raquidiano (LCR) revelou pleiocitose com predomínio de PMN, hiperproteinorráquia com reacção de Pandy +++ e hipoglicorráquia. O exame directo (Ziehl-Nielsen) do LCR revelou bacilos álcool-ácido resistentes e o exame cultural foi positivo para Mt. A pesquisa do ácido desoxirribonucleico (ADN) do Mt no LCR foi igualmente positiva. A TAC-CE foi normal. No entanto, a RMN-CE revelou múltiplas lesões anulares com captação de contraste, sugestivas de granulomas cerebrais (Fig. 2). O doente

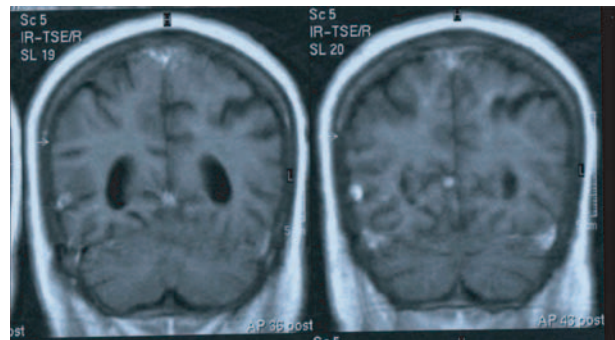


Fig. 2 - Imagens anulares com captação de contraste (RMN-CE)

foi medicado com INH, RIF, PRZ e ETB durante dois meses. Um mês após o início da terapêutica antibacilar, o doente referiu diminuição da acuidade visual. A avaliação oftalmológica foi compatível com nevríte óptica, pelo que se suspendeu a administração de ETB. Um mês após o doente faleceu.

DISCUSSÃO

Os doentes transplantados têm uma maior incidência de infecção por Mt, relativamente à população em geral^{4,6}. Estes doentes apresentam um defeito da imunidade celular que condiciona um aumento da susceptibilidade às infecções^{7,8}.

A maioria dos casos de TB nos doentes transplantados, tal como se verifica na população em geral, ocorre devido à reactivação de um foco infeccioso latente de Mt que persistiu após um contágio prévio (TB latente)⁹. A infecção por Mt pode, raramente, ser transmitida através do enxerto renal ou através do contacto com pessoas infectadas⁹. Nos casos descritos, apenas 1 doente tinha história prévia conhecida de TB (caso 5). No entanto, apesar da quimioprofilaxia com INH, ocorreu reactivação da TB após o transplante renal. A imunossupressão

constitui *per si* um factor de risco major para a ineficácia da profilaxia com INH nos doentes com história prévia de infecção por Mt².

A TB nos transplantados renais poderá envolver vários órgãos, o que dificulta muitas vezes o seu diagnóstico^{9,10}. As TB pleuro-pulmonar e disseminada constituem as 2 formas mais frequentes de TB neste grupo de doentes¹¹. O envolvimento pulmonar isolado ou associado a compromisso de outros órgãos ocorre em metade dos casos e cerca de 33% dos doentes tem TB disseminada¹⁰. Por outro lado, a localização extrapulmonar isolada não é rara^{9,10,12}, sendo a TB gastrointestinal a sua forma mais frequente¹⁰. Nos casos descritos, em 2 doentes (casos 1 e 2) verificou-se TB pleuro-pulmonar, em 2 (casos 3 e 4) a TB apresentou um padrão disseminado (TB pulmonar e intestinal e TB pulmonar e renal, respectivamente), 1 doente (caso 5) teve cistite tuberculosa e outro (caso 6) teve meningite tuberculosa.

Tal como ocorreu nos casos descritos, na maioria das vezes, a TB surge nos primeiros 12 meses pós-transplantação.

Em virtude das manifestações clínicas serem frequentemente diversas e atípicas, o diagnóstico de TB é geralmente mais difícil de estabelecer nos doentes imunossuprimidos. Esta dificuldade diagnóstica pode logicamente condicionar o atraso na instituição de terapêutica antibacilar¹¹. Nos casos descritos, a apresentação clínica foi diferente, desde sintomatologia inespecífica (caso 1), a manifestações sugestivas de envolvimento respiratório (caso 2), abdominal (caso 3), urinário (caso 5) e neurológico (caso 6). Num dos casos (caso 4), o diagnóstico de TB foi estabelecido na sequência de investigação de deterioração de função renal em doente assintomático.

Nos doentes imunossuprimidos o uso de procedimentos diagnósticos invasivos, como a broncofibroscopia com LBA e a biópsia de

vários tecidos e órgãos, é muitas vezes necessário para o diagnóstico de TB^{2,4,5}. Em 2 doentes (casos 1 e 2), o diagnóstico de TB foi estabelecido através de biópsia pleural e num doente (caso 4) o diagnóstico realizou-se através de biópsia do enxerto renal.

O isolamento de Mt estabelece o diagnóstico definitivo de TB. No entanto, a dificuldade na obtenção de amostras tecidulares apropriadas nos casos de TB extrapulmonar, assim como, as limitações de alguns dos testes diagnósticos actualmente existentes: exame directo (rápido mas com baixa sensibilidade), exame cultural (“time-consuming”), exame cultural em meio modificado (dispendioso e com utilização de material radioactivo), tornam o isolamento microbiológico frequentemente difícil de realizar¹. A pesquisa do ADN do Mt em vários líquidos orgânicos e tecidos permite um diagnóstico mais precoce de TB, no entanto, o exame cultural para além de continuar a ser o meio de diagnóstico “gold standard” para a identificação do Mt, permite igualmente a realização de antibiograma¹³. Nos casos descritos, o diagnóstico microbiológico só foi positivo em dois doentes (casos 5 e 6). Em três doentes (casos 1, 2 e 4), o diagnóstico de TB baseou-se na presença de alterações histopatológicas compatíveis com infecção por Mt (granulomas epitelióides com necrose central de caseificação) e num doente (caso 3) o diagnóstico foi presumido com base nas alterações clínicas e imagiológicas.

Devido à frequente disseminação da TB nos doentes imunossuprimidos, a terapêutica antibacilar deve ser instituída o mais precocemente possível sempre que haja um elevado grau de suspeição clínica, mesmo na ausência de isolamento de Mt e/ou de alterações histológicas sugestivas de TB². No caso 3, o tratamento antibacilar foi instituído com base no elevado grau de suspeição clínico-radiológico, verificando-se uma excelente resposta à terapêutica antibacilar.

A terapêutica da TB preconizada para os transplantados renais é a mesma da população em geral⁹ e consiste na administração de INH, RIF, PRZ e ETB durante 2 meses, seguido da administração de INH e RIF durante os 4 meses subsequentes^{9,14}. Este é o esquema de tratamento antibacilar actualmente utilizado na nossa Unidade. Em mais de 90% dos casos, obtém-se remissão microbiológica, sem aparecimento de recidivas^{9,12}.

Os efeitos colaterais da terapêutica antibacilar são frequentes e o seu aparecimento deve ser rigorosamente monitorizado. Apenas um doente (caso 6) teve complicações associadas à medicação antibacilar, nomeadamente nevríte óptica, que justificou a suspensão da administração de ETB.

A gravidade clínica da TB é significativamente maior nos doentes transplantados apresentando, neste grupo de doentes, uma taxa de mortalidade entre os 20 e 30%^{9,10,12}. Nos casos referidos, apenas 1 doente faleceu (caso 6), traduzindo a elevada gravidade da meningite tuberculosa.

Os casos descritos exemplificam o diferente compromisso orgânico, a multiplicidade de formas de apresentação clínica e a evolução fatal que a TB muitas vezes apresenta no doente transplantado renal.

Em virtude da dificuldade diagnóstica da TB nos doentes transplantados renais e da elevada mortalidade desta patologia infecciosa neste grupo de doentes, deverá existir sempre um elevado grau de suspeição clínica e uma atitude diagnóstica rigorosa e muitas vezes invasiva, de modo a permitir a instituição precoce da terapêutica antibacilar.

Correspondência:

Dr. José António Lopes
Hospital de Santa Maria, Serviço de Nefrologia
Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa

Referências

1. NIEWCZAS M, ZIOLKOWSKI J, RANCEWICZ Z, *et al.* Tuberculosis in patients after renal transplantation remains still a clinical problem. *Transplant Proc* 2002;34:677-9
2. APAYDIN S, ALTIPARMAK MR, SERDENGECTI K, ATAMAN R, OZTURK R, EREK E. Mycobacterium tuberculosis infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2000;32:501-5
3. BARNES PF, BARROWS SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 1993;119:400-10
4. SAKHUJA V, JHA V, VARMA PP, JOSHI K, CHUGH KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996;61:211-5
5. QUINIBY WY, AL-SIBAI MB, TAHER S, *et al.* Mycobacterial infection after renal transplantation- report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 1990;77:1039-60
6. CENGIZ K. Increased incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996;73:421-4
7. NEWBERRY WM, SANFORD JP. Defective cellular immunity in renal failure; Depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum. *J Clin Invest* 1971;50:1262-71
8. VACHHARAJANI T, ABREO K, PHADKE A, OZA U, KIRPALANI A. Diagnosis and treatment of tuberculosis in hemodialysis and renal transplant patients. *Am J Nephrol* 2000;20:273-7
9. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV. 7.2. Late Infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; (Suppl 4) 17: 39-43
10. SINGH N, PATERSON DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1266-77
11. YILDIZ A, SEVER MS, TURKMEN A, *et al.* Tuberculosis after renal transplantation: experience of one Turkish centre. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1872-5
12. AGUADO JM, HERRERO JA, GAVALDA J, *et al.* Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and Herat transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997;63:1278-86
13. SELVA E, HOFMAN V, BERTO F, *et al.* The value of polymerase chain reaction detection of Mycobacterium tuberculosis in granulomas isolated by laser capture microdissection. *Pathology* 2004;36:77-81
14. SMALL PM, FUJIWARA PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001;345:189-200