

TUBERCULOZĂ DISEMINATĂ LA O GRAVIDĂ SERONEGATIVĂ HIV CU SARCINĂ ÎN 12 SĂPTĂMÂNI DE EVOLUȚIE OBȚINUTĂ PRIN FERTILIZARE *IN VITRO*

Disseminated tuberculosis in a pregnant HIV negative woman with 12 weeks of pregnancy obtained through in vitro fertilization

Dr. Cristiana Cristea^{1,2}, Dr. Cornel Popescu^{1,2}, Dr. Mihaela Voicu²,
Dr. Stela Mereuță², Dr. Maria Nica^{1,2}, Dr. Cristiana Oprea^{1,2},
Prof. Dr. Emanoil Ceaușu^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș“, București, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

REZUMAT

Informațiile cu privire la evoluția tuberculozei extrapulmonare (TBE) la femeia gravidă și consecințele obstetricale ale TBE sunt limitate. Vom prezenta aspectele clinico-evolutive particulare la o gravidă seronegativă HIV, cu sarcină obținută prin fertilizare *in vitro* (FIV), diagnosticată cu TBE cu multiple localizări. Vom descrie, de asemenea, reacția paradoxală, cu dezvoltarea de tuberculoame cerebrale, după 7 luni de la inițierea tratamentului antituberculos, probabil în contextul unui sindrom inflamator de reconstituție imună (IRIS).

Cuvinte cheie: tuberculoză extrapulmonară, sarcină, tuberculoame cerebrale, IRIS

ABSTRACT

Information on the outcome of extrapulmonary tuberculosis in pregnant women is limited. We present particular clinical and outcome aspects in a pregnant HIV negative woman (with pregnancy after *in vitro* fertilization) with tuberculosis at multiple extrapulmonary sites. In addition, we will describe the paradoxical reaction with appearance of cerebral tuberculomas after 7 months of antituberculous therapy initiation, most probably in the context of a immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS).

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, pregnancy, tuberculomas of brain, IRIS

INTRODUCERE

Incidența tuberculozei (TB) la gravidă, la nivel mondial, este în creștere, în special din cauza coinfecției cu virusul HIV. (1) În țările hiperendemice, tuberculoza este a 3-a cauză de mortalitate la femeia aflată la vârstă fertilă. (2) În prezent, România ocupă locul 6 în regiunea OMS-Europa în privința numărului de bolnavi de tuberculoză (incidența globală 73/100.000 de locuitori, prevalența

122,4/100.000 de locuitori, mortalitatea 5,3/100.000 de locuitori în 2013). (3) Se apreciază că incidența TB la femeia gravidă este cel puțin tot atât de mare precum cea din populația generală. (4) În țara noastră, TBE reprezintă 15% din totalul cazurilor de TB. La pacienții coinfectați HIV și cu *M. tuberculosis*, după un interval de săptămâni sau luni de la inițierea terapiei antiretrovirale înalt active (HAART), poate să apară sindromul inflamator de reconstituție imună (IRIS). Acest sindrom cuprinde

Autor corespondent:

Dr. Cristiana Cristea, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș“, Șoseaua Mihai Bravu 281, București

o serie de tulburări inflamatorii care determină agravarea paradoxală a simptomatologiei clinice în contextul unui proces infecțios preexistent (infecții cu *M. tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, citomegalovirus etc.). (5)

Sub terapia HAART, din cauza scăderii marcate a viremiei HIV și a creșterii numărului de limfocite T CD4+, poate să apară o agravare paradoxală a tabloului clinic, în special la pacienții cu imunodepresie foarte severă la inițiere. Sindroame inflamatorii paradoxale, similare cu cele întâlnite la pacienții cu infecție HIV, au fost descrise și la pacienții non-HIV, aflați în tratament antituberculos. Aceste reacții paradoxale sunt datorate unui răspuns imun excesiv în contextul reconstrucției imune și creșterii expunerii la antigen după administrarea tratamentului antituberculos. (6)

La pacienții cu TBE (cum ar fi meningita TB), au fost raportate reacții paradoxale cu dezvoltarea tuberculoamelor intracerebrale după un interval de 14-270 de zile de la inițierea tratamentului specific. (4) Este cunoscut faptul că, în timpul sarcinii, are loc un proces de imunopresie care previne respingerea fătului de către organismul matern. (7) De asemenea, la femeia gravidă are loc supresia selectivă a imunității mediate celular și scăderea progresivă a reactivității limfocitare față de proteina purificată tuberculinică (PPD). (8) În primele 24 de ore după nașterea copilului, în organismul mamei are loc un răspuns proliferativ limfocitar (8), care explică creșterea severității simptomelor TB în perioada postpartum. (7)

În această lucrare prezentăm un caz de TB extrapulmonară la o gravidă cu sarcină în evoluție de 12 săptămâni, cu apariția (după pierderea sarcinii) a tuberculoamelor cerebrale.

PREZENTAREA CAZULUI

O femeie gravidă în vârstă de 36 de ani, cu sarcină în 12 săptămâni de evoluție, obținută prin FIV (în iunie 2012), se adresează clinicii noastre pentru un sindrom febril prelungit. Boala a debutat insidios, cu 3 săptămâni anterior internării, cu tuse seacă persistentă, junghi toracic stâng, cefalee moderată, la care s-a asociat ulterior febră 38 grade C. În această perioadă pacienta a efectuat un consult pneumologic, în urma căruia a primit recomandări de tratament cu Augmentin 2 g/zi po x 7 zile, fără ameliorarea simptomatologiei.

În perioada 3-5 septembrie 2012 a fost internată în maternitate pentru febră și contracții uterine durerose. Investigațiile de laborator au relevat anemie normocitară, normocromă Hb = 8,5 g/dl,

limfopenie Lf = 800/mm³, iar în examenul de urină s-a decelat piurie L500/μL, hematurie, cu urocultură negativă.

Din APP reținem că a fost vaccinată BCG și că nu a avut contact cu persoane cunoscute cu infecție TB. În februarie 2010 pacienta fusese operată pentru o sarcină tubară cu hemosalpinx, iar examenul bioptic evidențiasse un proces inflamator cronic granulomatos. În momentul prezentării în clinica noastră, pacienta se afla sub tratament anti-spastic și de prevenire a nașterii premature (Utrogestan, Proluton depot).

Examenul clinic la momentul internării evidențiază o gravidă cu stare generală mediocră, cu febră 38,4 grade C, cu tegumente și mucoase palide, tahicardie sinusală, AV = 120/min, TA = 100/40 mmHg, tuse productivă cu expectorație seromucoasă, redusă cantitativ, junghi toracic stâng, steta-custic pulmonar, murmur vezicular ușor diminuat bazal stâng, fără raluri, SaO₂ = 98%, abdomen suplu nedureros, ficat mărit cu marginea inferioară la 1 cm sub rebord, splină nepalpabilă, Giordano pozitiv pe partea stângă, neurologic OTS, conștientă, fără semne de iritație meningeană, fără paralizii de nervi cranieni, ROT egale simetrice, fără semne neurologice de focar.

Probele biologice la internare au arătat anemie moderată Hb = 7,7 g/dl, ușoară limfopenie Lf = 800/mm³ și discret sindrom inflamator VSH = 34 mm/h, dar cu procalcitonină negativă. Examenul de urină a decelat piurie L = 500/μL, hematurie micro și macroscopică. Testele serologice pentru HIV, VHC, VHB, TPHA au fost negative. Examenul de spută nu a decelat bacili acido-alcooloo rezistenți (BAAR) sau alți agenți patogeni.

Ecografia abdomino-pelvină a relevat ușoară hepatomegalie, rinichi cu ecostructură normală, ptozați, fără lichid în fundul de sac Douglas, uter gravid mărit de volum, cu făt viu, cu BCF prezențe ritmice, diametrul BP de 22 mm, corespunzător unei sarcini de 12 săptămâni. Ecografia toracică a decelat lichid pleural în cantitate mică 3-4 mm, bazal bilateral (stânga > dreapta). Pentru protecția fătului nu s-a efectuat radiografie pulmonară. Diagnosticul la momentul internării a fost de pneumonie acută, probabil bacteriană și pielonefrită acută. S-a inițiat tratament empiric cu Ceftriaxon 2 g/zi intravenos, dar febra a persistat, cefaleea s-a intensificat și s-au asociat fotofobie, ptoză palpebrală stângă și redoare de ceafă moderată. Puncția lombară (PL) efectuată pe 8 septembrie 2012 a evidențiat un LCR clar, ușor hipertensiv, 114 celule nucleate/mm³ cu 92% limfomonocite, 9% polimorfonucleare, reacția Pandy intens pozitivă, fără

germeni pe frotiul colorat Gram, fără BAAR pe frotiul colorat Ziehl-Neelsen, frotiul colorat Tuș China negativ. Examenul biochimic a LCR a arătat albuminorahie crescută 1,98 g/l, glicorahie scăzută 0,33 g/l (glicemie serică 86 mg/dl), clorurorahie scăzută 6,9 g/l. Metoda RT-PCR din LCR a decelat ADN *M. tuberculosis* 99 copii/ μ L.

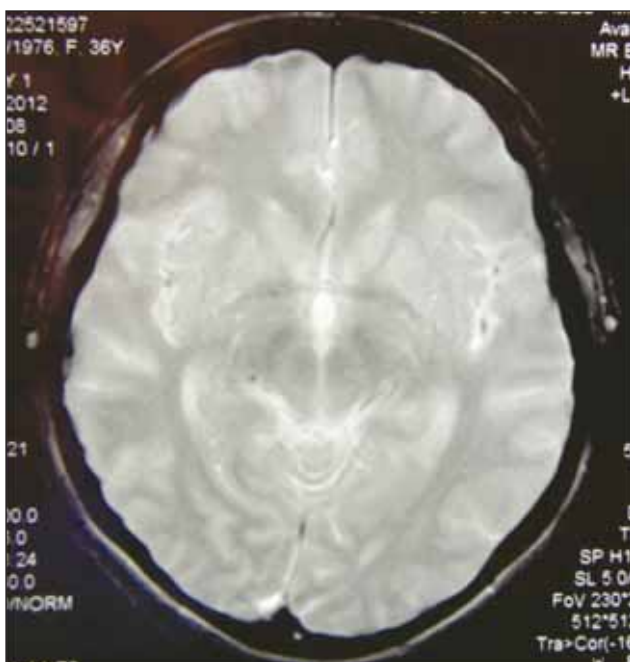
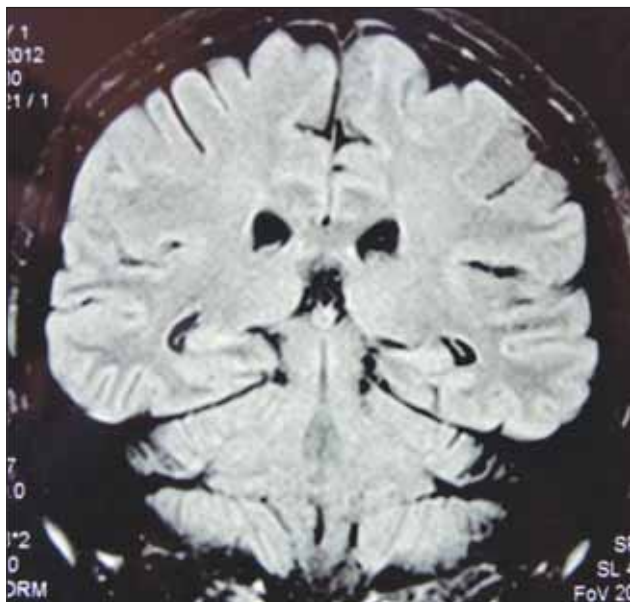


FIGURA 1. RMN-ul cerebral nativ din 11 septembrie 2012

RMN-ul cerebral nativ, efectuat pe 11 septembrie 2012, nu a evidențiat modificări neuroimagistice ventriculocerebrale (Fig. 1). S-a stabilit diagnosticul de meningită TB și s-a instituit tratament antituberculos cu: rifampicină 600 mg/zi, izoniazidă 300 mg/zi, pirazinamidă 2.000 mg/zi, etambutol 1.600 mg/zi și piridoxină în regim 7/7, la care s-a asociat corticoterapie cu dexametazonă.

Culturile bacteriene și fungice din LCR au fost necrescute. Testele serologice din LCR (IgM și IgG) pentru HSV, CMV, T gondii, Borellia, TPHA au fost negative. Intradermoreacția cu 2U. PPD a fost pozitivă la 72 de ore, cu eritem indurat cu diametru de 11 mm. S-au recoltat hemoculturi și uroculturi repetate pentru *M. tuberculosis*. După 19 zile de la efectuarea primei PL din LCR s-a izolat *M. tuberculosis* (sistemul automat MB/BACT), iar la 42 de zile s-a pozitivat și cultura pe mediul Löwenstein-Jensen. Antibiograma a evidențiat o tulpină MTB sensibilă la Rifampicină și Isoniazidă. Din a 21-a zi de tratament antituberculos, starea clinică a pacientei s-a ameliorat, a devenit afebrilă și cefaleea și redoarea de ceafă s-au amendat. La ecografia toracică s-a remarcat dispariția revărsatului pleural. Puncția lombară efectuată după 1 lună de tratament antituberculos a relevat un LCR clar, normotensiv, cu reducerea numărului de elemente nucleate la 55 de elemente/ mm^3 (92% mononucleare), scăderea albuminorahiei la 0,4 g/L și glicorahie normală 0,54 g/L.

La examenul de urină efectuat după la 1 lună de tratament s-a observat persistența piuriei și hematuriei macroscopice, uroculturile nespecifice rămânând necrescute. După 3 săptămâni de tratament specific, în urină s-au decelat prin PCR 4 copii ADN MTB/ μ L. S-a stabilit diagnosticul de TB extrapulmonară cu afectare meningească, urinară și foarte probabil pleurală. Ecografiile repetate au confirmat prezența unui făt viu, dar și a unui hematoc retroplacentar, motiv pentru care a primit tratament progestativ și tocolitic. În condițiile evoluției clinice favorabile și a îmbunătățirii parametrilor LCR, pacienta a fost externată pe 22 octombrie 2012 (în a 6-a săptămână de tratament antituberculos) cu recomandarea de a continua terapia sub supravegherea dispensarului TBC teritorial.

După 20 de săptămâni de sarcină, pacienta a prezentat avort spontan. La reevaluarea în clinica noastră, pacienta era afebrilă și fără acuze subiective. Puncția lombară a evidențiat 25 elemente/ mm^3 și examen biochimic normal. Radiografia pulmonară a arătat opacități micronodulare și fibronodulare situate apical, în lobul superior drept și laterotoracic drept, având aspect sechelar. Uroculturile pentru *M. tuberculosis* s-au pozitivat după 60 de zile de la recoltare, tulpina fiind sensibilă la Rifampicină și Isoniazidă. Pacienta s-a externat cu recomandarea de a efectua tratamentul antituberculos până la 9 luni. După 7 luni de tratament specific, pacienta s-a reinternat acuzând tinitus al urechii stângi și hemicranie stângă pasageră. Examenul clinic și probele biologice au fost în

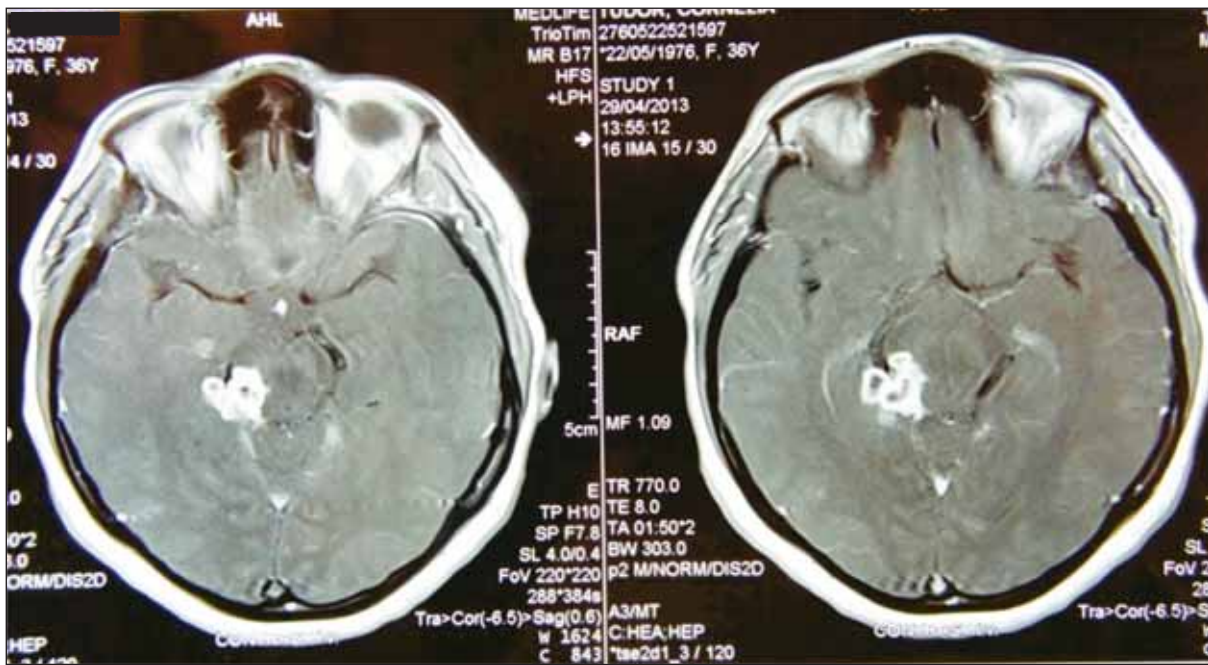


FIGURA 2. RMN-ul cerebral din 29 aprilie 2013

limite normale, iar LCR a fost fără modificări, serologiile din LCR pentru toxoplasmă, HSV, *Cisticercus celuloze*, Borellia, sifilis fiind negative. PCR ADN MTB din sânge și urină au fost negative.

Examenul RMN cerebral nativ a evidențiat la pedunculul cerebral drept și pe fața medială a lobului temporal drept o masă polilobată net delimitată cu diametre maxime de 18/16/20 mm, cu moderat edem perilezional și minim efect de masă (Fig. 2).

După injectarea substanței de contrast s-a observat că formațiunea era alcătuită din multiple mase satelit cu diametre între 4-9 mm, cu gadolinofilie inelară periferică regulată, dispuse în ciorchine de o

parte și de alta a cisternei ambiens dreaptă. O altă imagine cu aceleași caractere cu diametre de 6/6 mm este situată parietal stâng la convexitate, cortical. Câteva arii de glioză milimetrice, omogene, net delimitate, hiperintense T2 și FLAIR, negadolinofile, situate în substanța albă, profund subcortical frontal bilateral.

Aspectul neuroimagistic sugestiv, parametrii normali ai LCR (excluderea altor etiologii bacteriene, fungice, parazitare) și contextul clinic au orientat diagnosticul spre tuberculoame intracerebrale, iar schema terapeutică a fost suplimentată cu al treilea medicament (rifampicină 600 mg/zi,

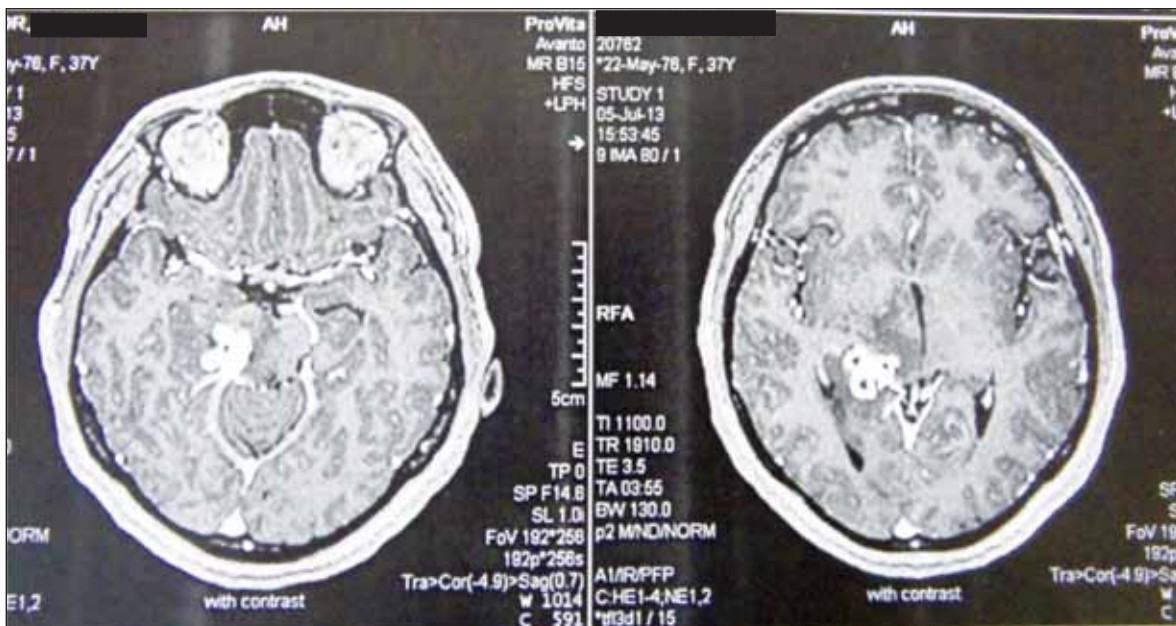


FIGURA 3. RMN-ul cerebral din 5 iulie 2013

hidrazidă 300 mg/zi, pirazinamidă 2.000 mg/zi, 7/7) și s-a adăugat corticoterapie (dexametazonă).

După 2 luni de tratament cu 3 antituberculoase, pacienta a acuzat parestezii la nivelul pavilionului urechii stânga și a membrului superior stâng. Examenul neurologic obiectiv a fost normal, iar examenul neuroimagic cerebral din iulie 2013 a relevat la nivel mezencefalic creșterea edemului din jurul conglomeratului bazal temporo-mezencefalic, creșterea efectului de masă cu deplasarea infracentimetrică a ventriculului III spre stânga (Fig. 3). Probele de LCR și urină recoltate în aprilie 2013 au rămas necrescute la 60 de zile. S-a continuat tratamentul antituberculos regim 7/7 și corticoterapia cu

Medrol 8 mg/zi încă 9 luni. Repetarea examenului neuroimagic după încă 6 luni (în decembrie 2013) a arătat o ușoară reducere a dimensiunilor conglomeratului temporomezencefalic drept, scăderea edemului perilezional, absența semnelor de HIC, câteva arii de glioză milimetrice omogene net delimitate hiperintense T2 și FLAIR situate profund subcortical frontal bilateral, sistem ventricular pe linia mediană, normal dimensionat, ventriculul III discret deviat spre stânga prin efectul de masă al leziunii temporomezencefalice drepte (Fig. 4).

După 11 luni de tratament antituberculos, evoluția clinică a fost favorabilă, cu dispariția tinitusului și paresteziilor de membru superior stâng, iar exa-

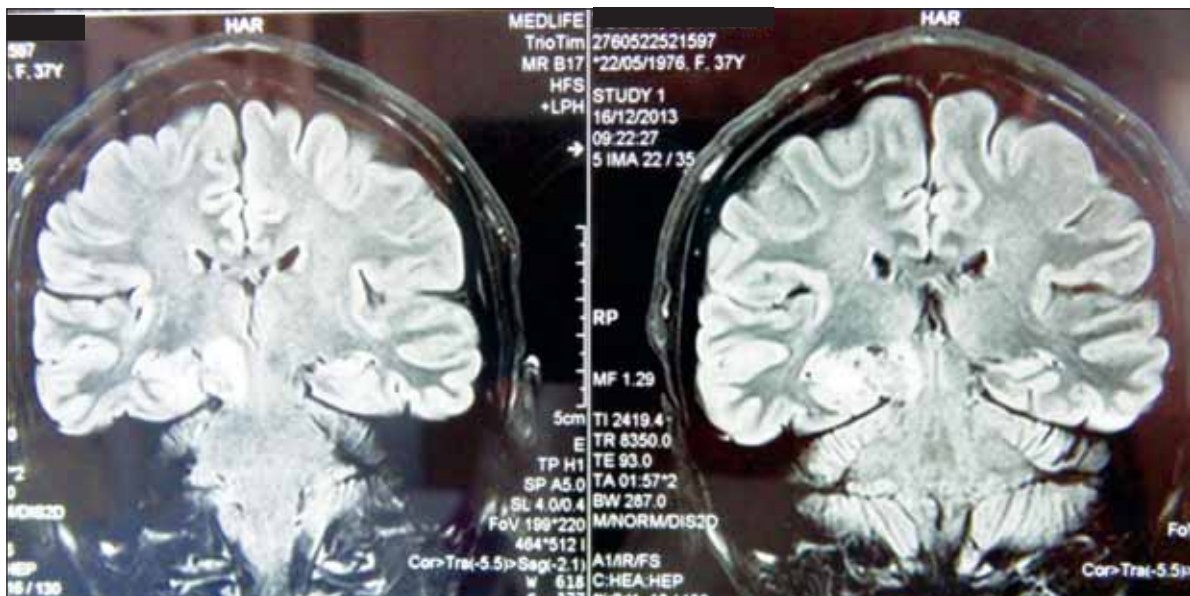


FIGURA 4. RMN-ul cerebral din 16 decembrie 2013

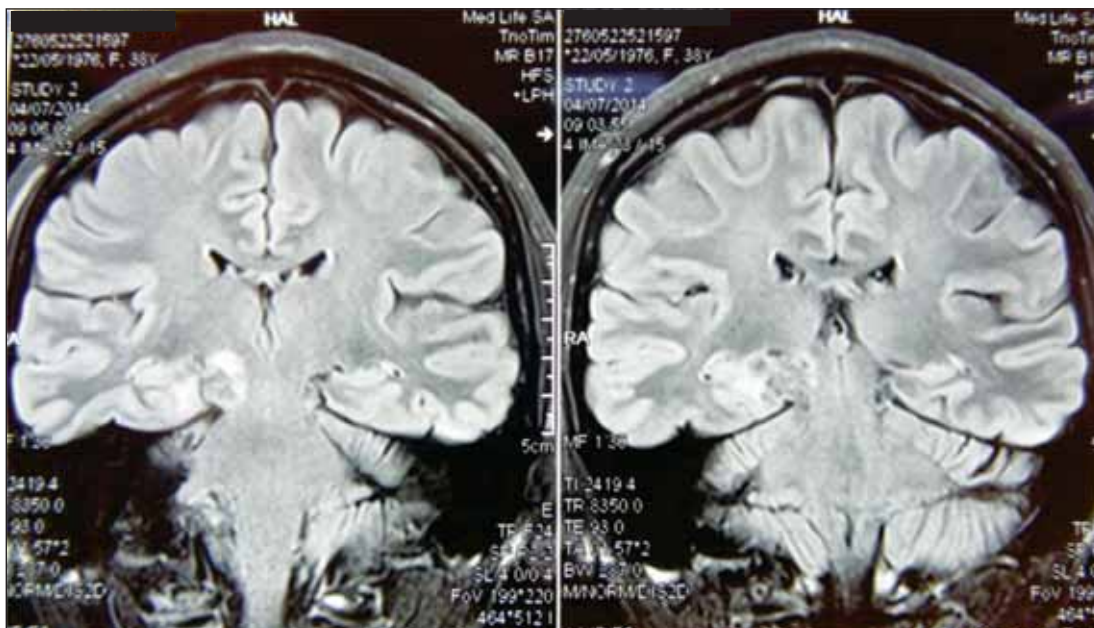


FIGURA 5. RMN-ul cerebral din 4 iulie 2014

menele neurologice și EEG efectuate ambulator periodic la 3 luni au fost normale. După terminarea celor 18 luni de tratament specific (martie 2014), pacienta a continuat să fie supraveghetă neurologic și imagistic.

Examenul RMN cerebral din iulie 2014 (Fig. 5) a arătat reducerea dimensiunilor conglomeratului temporo-mezencefalic drept, cu minim edem perilezional de masă, reducerea dimensiunilor microleziunii parietale stânga, sistemul ventricular cu dimensiuni normale, situat pe linia mediană, fără semne HIC, fără leziuni nou apărute. Examenul EEG nu a decelat alterarea traseului activității creierului. În aprilie 2015, examinarea RMN cerebrală nativ și cu contrast iv (Fig. 6) au arătat o ameliorare față de examinarea anterioară.

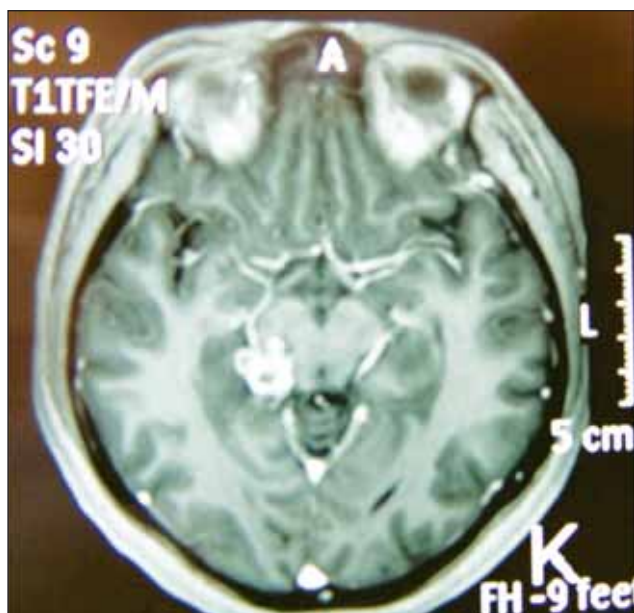
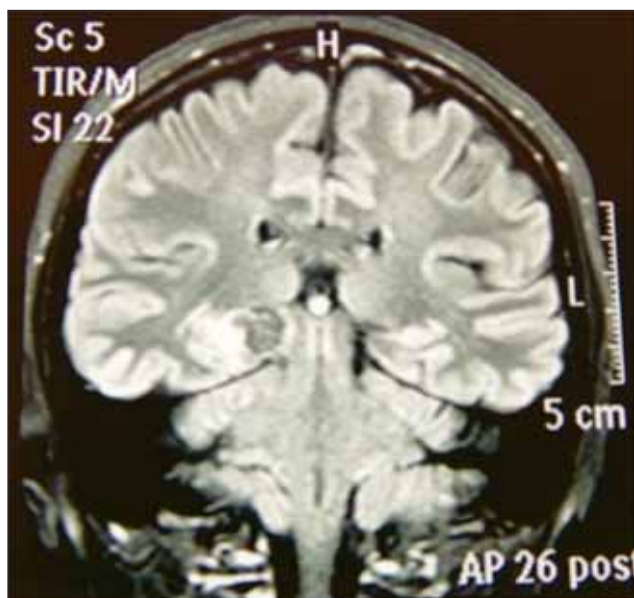


FIGURA 6. RMN-ul cerebral din aprilie 2015

DISCUȚII

Localizările cele mai frecvente ale TBE la gravidă sunt ganglionii limfatici, scheletul, rinichii, meningele, endometrul, mediastinul și pleura. Meningita TB este cea mai severă formă a TBE. (9) Rezultatele unei metaanalize pe o perioadă de 36 de ani privind tuberculoza peripartum a arătat că TBE a reprezentat 93% din totalul cazurilor de TB, iar 69% dintre acestea au fost meningite TB. (7) Informații asupra evoluției TBE diseminate la femeia gravidă cu sarcină obținută prin FIV în literatură sunt relativ puține, iar localizările meningeală și urinară sunt considerate forme severe ale TBE. Consecințele obstetricale ale TB sunt avortul spontan, nașterea prematură, greutatea mică la naștere și mortalitatea neonatală crescută.

În această lucrare prezentăm un caz de TBE diseminată cu afectare meningeală, renală și foarte posibil pleurală, diagnosticată la o femeie gravidă cu sarcină de 12 săptămâni în evoluție, obținută prin FIV.

Prezența în APP ale pacientei a unei sarcini extrauterine tubare, cu evidențierea anatomopatologică a inflamației granulomatoase tubare, a atras atenția asupra unei posibile infecții genitale latente TB ned diagnosticate și netratate. Statusul imunologic modificat din cursul sarcinii a dus la reactivarea infecției TB latente și a diseminării hematogene pluriorganice la nivel meningeal și a aparatului urinar.

Diagnosticul pozitiv rapid al infecției TB pus cu ajutorul metodei PCR din LCR și urină (susținut și pe izolarea în culturi a *M. tuberculosis* din LCR și urină), urmat de instituirea promptă a tratamentului antituberculos 18 luni au condus la evoluția favorabilă cu vindecare a infecției tuberculoase la nivelul tuturor organelor afectate (sterilizarea LCR și a urinei, dispariția revărsatului pleural pe radiografia pulmonară).

Negativarea culturilor din LCR și urină pe mediul Löwenstein-Jensen s-a obținut după 7 luni de tratament specific. Cantitatea minimă de revărsat pleural din cele 2 cavități pleurale nu a permis efectuarea puncției pleurale, dar dispariția lichidului pleural sub tratament poate susține diagnosticul pleurezii TB la o gravidă cu manifestări respiratorii trenante și imagini sechelare de TB pulmonară vizualizate radiologic.

Imposibilitatea efectuării radiografiei pulmonare la momentul internării nu ne-a permis excluderea completă a infecției TB pulmonare secundare, dar culturile BK din spută au rămas necrescute la 60 de zile. Infecția TB a avut un impact nefavorabil

asupra sarcinii, care s-a complicat cu avort spontan în a 20-a săptămână de evoluție. Paradoxal, cu evoluția favorabilă a TB meningeene și urinare, după 7 luni de tratament specific și 6 luni de la avort, odată cu normalizarea statusului imun al pacientei (normalizarea numărului limfocitelor sanguine), au apărut simptome neurologice localizate, iar examenul RMN cerebral nativ și post contrast a obiectivat imagini sugestive de tuberculoame intracerebrale. Apariția tuberculoamelor după 7 luni de tratament la o pacientă cu meningită TB, produsă de o tulpină sensibilă la tuberculostatice, în condițiile complianței la tratament și a excluderii altor cauze de procese înlocuitoare de spațiu, ne-au îndreptățit să considerăm acest răspuns paradoxal ca fiind produs de IRIS, în condițiile refacerii statusului imun al pacientei după avort. Sub tratament specific de lungă durată (total 18 luni), acuzele neurologice au dispărut lent, iar dimensiunile tuberculoamelor s-au redus (evoluția favorabilă sub tratament scoțând din discuție procese înlocuitoare de spațiu de natură tumorală). Scăderea constantă a

reducerii dimensiunilor tuberculoamelor și absența semnelor de HTIC s-au confirmat și la 12 luni de încheierea tratamentului antituberculos, iar traseul EEG s-a menținut în limite normale.

CONCLUZII

1. Sarcina (în cazul nostru obținută prin FIV) la o pacientă cu infecție TB latentă poate provoca reactivarea infecției bacilare cu dezvoltarea unei infecții TB multiorganice.
2. Diagnosticul rapid și instituirea promptă a tratamentului tuberculostatic standard au dus la vindecarea tuturor focarelor de infecție bacilară.
3. Influența infecției TB asupra sarcinii a fost nefavorabilă, apărând complicații obstetricale soldate cu avort spontan.
4. Refacerea statusului imun al pacientei (după avort) în plin tratament tuberculostatic a condus la apariția IRIS cu dezvoltarea paradoxală a tuberculoamelor intracraniene.

BIBLIOGRAFIE

1. Ormerod P., Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* (2001), 56:494-499
2. Hang Thanh Nguyen, Pandolfini C., Chiodini P. et al. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:617
3. www.formare medicala.ro/romania – 15.000 de cazuri de tuberculoză anual.
4. Olabisi M. Loto, Awowole I., Tuberculosis in pregnancy: a review, *Journal of Pregnancy* volume 2012, article ID 379271, 7 pages
5. Sexton D.J., Pien B.C. Immune reconstitution inflammatory syndrome, www.uptodate.com 2014
6. Shah I., Borse S. Paradoxal Tuberculomas after Completion of Antituberculous Treatment, *Tropical Medicine and Health* Vol. 40 No. 1, 2012, 15-17
7. Cheng V.C.C., Wooo P.C.Y. et al. Peripartum tuberculosis as a form of immunorestitution disease, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003, 22:313-317
8. Covelli H.D., Wilson R.T. Immunologic and medical considerations in tuberculin-sensitized pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol* 1978, 132:256-259
9. Thwaites G.E., Duc B.N. et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment and outcome in adults with tuberculosis meningitis, *J. Infect.Dis.* 192(2005) 2134-2141