











## TB derivada do doador após transplante renal: um relato de caso

## Donor-derived TB after kidney transplantation: a case report

## Autores

Luiz Roberto de Sousa Ulisses<sup>1</sup>   
 Helen Souto Siqueira Cardoso<sup>1</sup>  
 Inara Creão Costa Alves<sup>1</sup>   
 Isabela Novais Medeiros<sup>1</sup>  
 Camilla Garcia de Oliveira<sup>1</sup>  
 Tiago Martins de Almeida<sup>1</sup>   
 Fabíola Fernandes dos Santos Castro<sup>1</sup>   
 Cláudia Neto Gonçalves Neves da Silva<sup>1</sup>   
 Laura Viana de Lima<sup>2</sup>   
 Renata Pereira Fontoura<sup>2</sup>   
 Eduardo Resende Sousa e Silva<sup>2</sup>   
 Pollyana Lopes de Araújo<sup>2</sup>   
 Gustavo de Sousa Arantes Ferreira<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil.  
<sup>2</sup>Universidade Católica de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Data de submissão: 22/05/2020.  
 Data de aprovação: 09/02/2021.

## Correspondência para:

Luiz Roberto de Sousa Ulisses.  
 E-mail: lrunefro@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0117>

## RESUMO

**Introdução:** A tuberculose (TB) é uma possível complicação grave do transplante de órgãos sólidos, associada à alta mortalidade e morbidade. A TB pós-transplante tem patogênese variada com muitas abordagens para sua prevenção, que é a forma mais importante de reduzir sua incidência. O tratamento da TB em receptores de órgãos é um desafio devido à toxicidade dos medicamentos e à interação com imunossuppressores. **Relato de caso:** uma mulher de 18 anos que foi submetida a transplante renal de um doador falecido e recebeu alta com função renal adequada e recebeu alta com função renal adequada foi readmitida no 37º dia de pós-operatório com febre. A TC mostrou sinais de TB miliar e coleção de fluidos além de fistulização do enxerto através da pele. A paciente apresentou BAAR positivo no fluido drenado e bacilo de Koch na urina. Ela foi tratada com um esquema de quatro medicamentos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol), com ótima resposta e função de enxerto preservada. Fomos informados de que o receptor do rim contralateral também apresentou TB pós-transplante, implicando em uma origem derivada do doador. **Conclusão:** A TB é um importante diagnóstico diferencial para complicações infecciosas em pacientes após transplante de órgãos sólidos, especialmente em regiões endêmicas. Sua apresentação clínica inicial pode não ser específica e deve ser suspeitada na presença de febre ou formação de coleções de fluidos. A suspeita de TB é a chave para o diagnóstico precoce e desfechos satisfatórios na TB pós-transplante.

**Descritores:** Doadores de Tecidos; Transplante de Rim; Tuberculose.

## ABSTRACT

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is a possible serious complication of solid organ transplantation, associated with high mortality and morbidity. Post-transplant TB has varied pathogenesis with many approaches to its prevention, which is the most important way to reduce its incidence. Treatment of TB in organ recipients is challenging because of drug toxicity and interaction with immunosuppressants. **Case report:** an 18-year-old woman that underwent kidney transplantation from a deceased donor and was discharged with fair renal function was readmitted at 37th postoperative day with fever. CT showed signs of miliary TB and fluid collection besides graft fistulization through the skin. The patient presented positive BAAR in the drained fluid and Koch's bacillus in the urine. She was treated with a four-drug regimen (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and etambutol), with great response and preserved graft function. We were informed that the recipient of the contralateral kidney also presented post-transplant TB, implying in a donor-derived origin. **Conclusion:** TB is an important differential diagnosis for infectious complications in patients after solid-organ transplantation, especially in endemic regions. Its initial clinical presentation can be unspecific and it should be suspected in the presence of fever or formation of fluid collections. The suspicion of TB is the key to early diagnosis and satisfactory outcomes in post-transplant TB.

**Keywords:** Tissue Donors; Kidney Transplantation; Tuberculosis.



## INTRODUÇÃO

A tuberculose ativa (TB) é uma possível complicação séria do transplante de órgãos sólidos, com taxas de mortalidade de 6-22%, apesar do tratamento<sup>1,2</sup>. O tratamento de TB nesta condição é um sério desafio devido às interações medicamentosas e toxicidades medicamentosas significativas, incluindo hepatotoxicidade e neuropatia. A TB ativa pós-transplante é mais comumente devida à reativação de TB latente em um paciente com exposição prévia, como consequência da imunossupressão. Existem protocolos descritos para a identificação desta condição em possíveis candidatos, os quais são especialmente importantes em áreas endêmicas<sup>2</sup>.

Além disso, a TB ativa pós-transplante pode originar-se de doadores de enxertos. Especialmente em regiões endêmicas, uma avaliação de risco deve ser realizada em possíveis doadores vivos e falecidos. Em uma TB pós-transplante, o histórico da doença no doador pode sugerir TB derivada do doador<sup>1</sup>. Apresentamos um desafio diagnóstico de um paciente transplantado renal que desenvolveu TB pós-transplante derivada do doador.

## RELATO DE CASO

A paciente era uma mulher de 18 anos com Doença Renal Crônica (DRC) em hemodiálise devido a provável displasia renal, com histórico de atraso no desenvolvimento devido à hidrocefalia (apresenta derivação ventriculoperitoneal). As radiografias de tórax pré-operatórias e de admissão foram normais. Não foram realizados testes de PPD ou IGRA, já que não faziam parte da rotina pré-transplante atual. O receptor não apresentava um histórico médico sugestivo de tuberculose.

Ela foi submetida a um transplante renal de um doador falecido em 10/07/18. O doador era critério padrão um: homem de 17 anos, cuja causa de óbito foi suicídio (enforcamento). Seu nível de creatinina era de 1,55 mg/dL. Ele foi induzido com timoglobulina (painel de reatividade de anticorpos, 29%) e mantido com tacrolimus (0,1 mg/kg), micofenolato de sódio, e prednisona. No momento da doação, não havia relato de doença pulmonar e não foram realizadas radiografias do tórax. O doador não apresentava um histórico que sugerisse o diagnóstico de TB prévia.

Após o transplante, a paciente evoluiu com função imediata do enxerto e recebeu alta no sétimo dia de pós-operatório com nível de creatinina a 1,16 mg/dL.

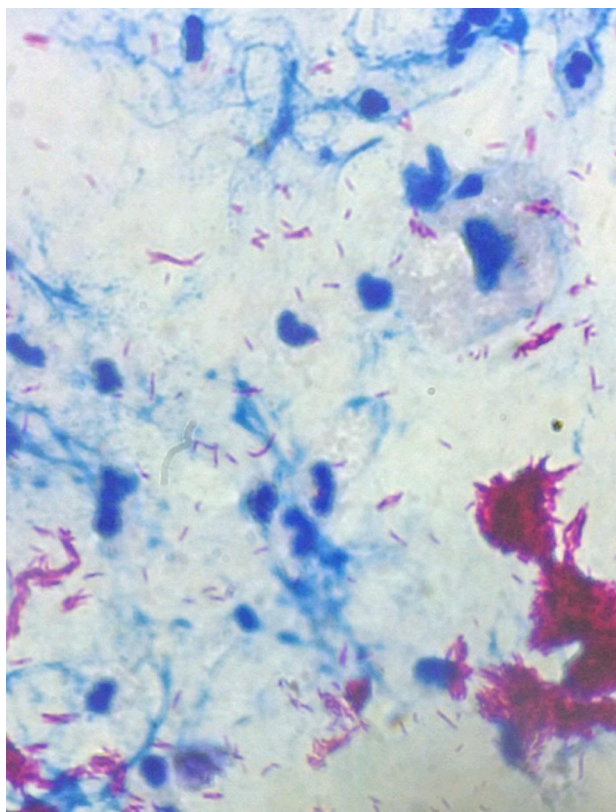
Ela foi readmitida ao 37º dia de pós-operatório com febre e antigenemia positiva para citomegalovírus (11 células) e foi tratada com ganciclovir por 14 dias, mas manteve a febre diária. A ultrassonografia de abdômen e a radiografia de tórax mostraram-se normais neste momento, e as culturas sequenciais (sangue e urina) foram positivas para *Leuconostoc mesenteroides*, sendo tratadas com associação de ampicilina e gentamicina, embora a febre diária tenha persistido.

Após 2 semanas de internação sem resolução do quadro clínico, foi realizada uma tomografia computadorizada do tórax (TC), que revelou doença micronodular difusa compatível com TB miliar e fluido abdominal adjacente ao terço médio do rim transplantado; este fluido fistulizou através da pele. Neste momento, foi contatada a equipe médica do transplante renal contralateral que informou que seu paciente apresentava uma condição semelhante, sendo diagnosticado com tuberculose proveniente do doador e precisando ser submetido a uma nefrectomia de enxerto. Além disso, essa equipe identificou no histórico do doador uma admissão hospitalar por pneumonia complicada com derrame pleural um mês antes de sua morte.

Nossa paciente apresentou uma reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês polymerase chain reaction) positiva para bacilo de Koch na urina, e um teste de Bacilos Álcool-Ácido Resistentes (BAAR) positivo no fluido drenado da ferida cirúrgica, mostrado na Figura 1. Após a confirmação do diagnóstico de TB, a equipe decidiu manter o enxerto e iniciou o tratamento específico com Coxip (rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol) juntamente com a suspensão da medicação imunossupressora. O esquema Coxip foi mantido por 12 meses. A prednisona foi reintroduzida 12 dias após o início do tratamento da TB, e o restante dos medicamentos imunossupressores foi retomado após 8 semanas. O nível de creatinina após o término do tratamento da TB foi de 0,85 mg/dL. O paciente está atualmente em acompanhamento ambulatorial sob tacrolimus, sirolimus e prednisona e tem um nível de creatinina de 0,76 mg/dL.

## DISCUSSÃO

Apesar da redução da carga de TB na América Latina nas últimas duas décadas, a TB continua sendo uma importante questão de saúde pública, com o Brasil ainda sendo considerado um país endêmico<sup>1</sup>. A incidência de TB é maior em pacientes após transplante de órgãos sólidos e o risco de TB após



**Figura 1.** Bacilosopia por coloração Ziehl Neelsen do fluido drenado pela ferida cirúrgica, identificado como fluido renal.

transplante renal é estimado em 20-74 vezes maior do que na população em geral<sup>3,4</sup>. A reativação de focos de infecção latente por TB (ILTb) é considerada a principal causa de TB pós-transplante<sup>1</sup>.

A minoria dos casos primários de TB após transplante de órgãos sólidos é de transmissão doador-receptor. Apesar de a maioria das infecções derivadas de doadores pós-transplante serem virais, entre as não virais, a TB é a mais comum<sup>5</sup>. A maioria desses casos foi associada a doadores falecidos com TB ativa, em que o risco estimado de transmissão é de cerca de 30%. O risco de infecção do receptor por parte de doadores com ILTB não tratada ainda é indeterminado. Além disso, os bacilos de TB podem estar presentes em órgãos transplantados de doadores cuja infecção pode não ter sido diagnosticada, como no caso apresentado<sup>1,6</sup>.

As diretrizes atuais recomendam principalmente o teste tuberculínico (TT) para triagem de ILTB em candidatos e receptores de órgãos sólidos e doadores vivos. No entanto, este teste tem algumas desvantagens: viés de interpretação; resultados falso-positivos relacionados à exposição prévia a outras Micobactérias ou vacinação contra BCG; e anergia cutânea em pacientes com DRC<sup>2,4,6,7</sup>. Os ensaios de liberação

de IFN- $\gamma$  (IGRAs) são um novo método diagnóstico e são provavelmente mais sensíveis em candidatos com insuficiência renal crônica. Embora seja mais caro que o TT e seu valor preditivo negativo não seja ideal, o mesmo não pode ser confiável para excluir a possibilidade de infecção em pacientes com alto risco de ILTB (nascidos em países endêmicos, contatos domiciliares com TB, contato com abrigos para sem-teto)<sup>1</sup>.

A triagem para TB deve começar com uma investigação do histórico de TB em todos os receptores e doadores. Na ausência de histórico, a ILTB deve ser investigada com TT ou IGRA. O TT deve ser preferido em pacientes de alto risco e, neste caso, uma reação positiva é considerada como um endurecimento de 5 mm ou mais em 48 a 72 horas. Um segundo TT é necessário para avaliar a conversão cutânea relacionada ao reforço, 7 a 10 dias após o primeiro teste. Quando positivo, a TB ativa deve ser sempre excluída. A triagem para doadores vivos é a mesma que para candidatos, exceto que o valor de referência para o TT é de 10 mm<sup>1</sup>.

A tuberculose derivada do doador manifesta-se no período imediato ao início do pós-transplante e deve ser considerada em pacientes que apresentem febre nos primeiros três meses após o transplante. O diagnóstico pode ser desafiador porque os sintomas geralmente são inespecíficos. Apresenta-se mais comumente como uma febre que é geralmente tratada como um sinal de uma infecção que não seja TB. A suspeita de TB deve ser feita quando não houver resposta ao tratamento antibacteriano empírico<sup>7,8</sup>.

Costa et al. realizaram um estudo de coorte com 1604 pacientes brasileiros que foram submetidos a transplante renal por 20 anos e encontraram uma incidência de TB pós-transplante de 2,1% em uma mediana de 25,5 meses desde o transplante, variando de 1 a 168 meses, na qual 11,8% apresentaram TB disseminada, como no nosso caso. Os autores descobriram que a TB após o transplante renal foi associada a uma maior incidência de lesão renal aguda (LRA). Episódios de LRA grave e rejeição de aloenxertos foram considerados eventos comuns durante a infecção por TB, juntamente com a não recuperação da função renal basal após o tratamento da infecção, dependendo do regime prejudicado<sup>9</sup>.

Outro estudo de coorte realizado por Meinerz et al. (2016)<sup>3</sup>, com 1737 receptores de rim por 12 anos, encontrou uma taxa de incidência de TB de 5%. A TB derivada do doador não pôde ser excluída em 3,3% dos casos. Este estudo encontrou uma redução

significativa na sobrevivência de pacientes e enxertos. Além disso, os receptores com doença disseminada foram responsáveis por 38,8% dos óbitos e perdas de enxerto. Estes resultados corroboram a importância da prevenção e do diagnóstico precoce de TB em pacientes após o transplante de órgãos sólidos<sup>3</sup>.

Para prevenir a TB derivada do doador, órgãos de doadores com TB ativa diagnosticada devem ser descartados e de doadores com um histórico de TB tratada com sucesso por pelo menos 6 meses podem ser transplantados. Um histórico de ILTB não tratada sem evidência de infecção ativa não contraindica o transplante, mas a terapia preventiva deve ser considerada especialmente para o transplante pulmonar<sup>1</sup>.

O maior desafio da abordagem terapêutica da TB é a toxicidade potencial e a interação medicamentosa, especialmente entre a rifampicina e os medicamentos imunossupressores. Em geral, as diretrizes recomendam um esquema de 4 medicamentos, com isoniazida e rifampicina como as primeiras escolhas. Não há consenso sobre a duração ideal do tratamento, mas em geral, as diretrizes recomendam um esquema de 6 a 9 meses. Embora a rifampicina diminua os níveis de imunossupressores, possivelmente induzindo uma disfunção do enxerto, ela ainda é indicada mesmo em diretrizes que não recomendam seu uso como medicamento de primeira linha, restringindo o uso à TB disseminada ou grave. Os outros medicamentos mais utilizados para o tratamento da TB ativa pós-transplante são o etambutol e a pirazinamida, tais como os implementados com sucesso em nosso caso<sup>1,10</sup>.

Em conclusão, a TB é um importante diagnóstico diferencial para complicações infecciosas em pacientes após transplante de órgãos sólidos, especialmente em regiões endêmicas. Sua apresentação clínica inicial pode não ser específica e deve ser suspeitada na presença de febre ou formação de coleções de fluidos. A suspeita de TB é a chave para o diagnóstico precoce e desfechos satisfatórios na TB pós-transplante. Nosso caso representa um desafio diagnóstico de uma forma rara de patogenia da TB, na qual uma avaliação seriada foi essencial para o diagnóstico preciso e uma abordagem terapêutica bem sucedida.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Luiz Roberto de Sousa Ulisses, Helen Souto Siqueira Cardoso, Inara Creão Costa Alves, Isabela Novais

Medeiros, Camilla Garcia de Oliveira, Tiago Martins de Almeida, Fabíola Fernandes dos Santos Castro, Cláudia Neto Gonçalves Neves da Silva, Laura Viana de Lima, Renata Pereira Fontoura, Eduardo Resende Sousa e Silva, Pollyana Lopes de Araújo, Gustavo de Sousa Arantes Ferreira contribuíram substancialmente na concepção ou desenho do trabalho; coleta, análise ou interpretação dos dados; redação do trabalho ou na sua revisão crítica; aprovação final da versão a ser publicada

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Santoro-Lopes G, Subramanian AK, Molina I, Aguado JM, Rabagliatti R, Len O. Tuberculosis recommendations for solid organ transplant recipients and donors. *Transplantation*. 2018 Feb;102(2 Suppl 2):S60-S5. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002014>
2. Roth PJ, Grim SA, Gallitano S, Adams W, Clark NM, Layden JE. Serial testing for latent tuberculosis infection in transplant candidates: a retrospective review. *Transpl Infect Dis*. 2016 Feb;18(1):14-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12489>
3. Meinerz G, Silva CK, Goldani JC, Garcia VD, Keitel E. Epidemiology of tuberculosis after kidney transplantation in a developing country. *Transpl Infect Dis*. 2016 Apr;18(2):176-82. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12501>
4. Maciel MMMD, Ceccato MDG, Carvalho WDS, Navarro PD, Farah KP, Miranda SS. Prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *J Bras Pneumol*. 2018 Dec;44(6):461-8. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37562017000000367>
5. Shingde R, Habachou LI, Calisa V, Craig JC, Tong A, Chen SC, et al. Unexpected donor-derived infectious transmissions by kidney transplantation: a systematic review. *Transpl Infect Dis*. 2018 Mar;20(2):e12851. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12851>
6. Epstein DJ, Subramanian AK. Prevention and management of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am*. 2018 Sep;32(3):703-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.05.002>
7. Abad CLR, Razonable RR. Donor derived Mycobacterium tuberculosis infection after solid-organ transplantation: a comprehensive review. *Transplant Infect Dis*. 2018 Jul;20(5):e12971. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12971>
8. Abad CLR, Razonable RR. Mycobacterium tuberculosis after solid organ transplantation: a review of more than 2000 cases. *Clin Transplant*. 2018 Apr;32(6):e13259. DOI: <https://doi.org/10.1111/ctr.13259>
9. Costa SD, Sandes-Freitas TV, Jacinto CN, Martiniano LVM, Amaral YS, Paes FJV, et al. Tuberculosis after kidney transplantation is associated with significantly impaired allograft function. *Transpl Infect Dis*. 2017 Jul;19(5):e12750. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.12750>
10. Muñoz L, Santin M. Prevention and management of tuberculosis in transplant recipients: from guidelines to clinical practice. *Transplantation*. 2016 Sep;100(9):1840-52. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001224>