

Tuberculose genitourinária - uma apresentação rara de uma infecção ainda frequente nos doentes transplantados renais

Genitourinary tuberculosis - a rare presentation of a still frequent infection in renal transplant recipients

Autores

Natacha Jardim Rodrigues¹

Laila Viana²

Juliana B. Mansur^{2,3}

Hélio Tedesco-Silva^{2,3}

José Osmar Medina

Pestana^{2,3}

¹ Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa.

² Universidade Federal de São Paulo.

³ Hospital do Rim, São Paulo.

RESUMO

A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* nos doentes transplantados renais está associada a morbidade e mortalidade significativas. A tuberculose genitourinária é uma apresentação menos frequente desta infecção e é necessário um elevado índice de suspeição para evitar atraso no diagnóstico e tratamento. A abordagem terapêutica é desafiante dada a interação dos inibidores da calcineurina com os tuberculostáticos e os vários efeitos secundários destes fármacos, mais prevalentes nesta população. Os autores apresentam um caso de um doente transplantado renal com sintomas urinários e constitucionais que é diagnosticado com tuberculose após biópsia prostática e que desenvolve hepatotoxicidade à terapêutica.

Palavras-chave: doença iatrogênica; transplante de rim; tratamento primário; tuberculose urogenital.

ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients is associated with significant morbidity and mortality. Genitourinary tuberculosis is a less frequent presentation and a high level of suspicion is needed to avoid treatment delay. Management is challenging due to the interaction of calcineurin inhibitors with antituberculous medications and the known side effects of these drugs, with higher prevalence in this population. The authors present a case of a renal transplant recipient with urinary and constitutional symptoms whom is diagnosed with tuberculosis after a prostatic biopsy in an already disseminated stage and develops hepatotoxicity to antituberculous therapy.

Keywords: iatrogenic disease; kidney transplantation; primary treatment; tuberculosis, urogenital.

INTRODUÇÃO

Estima-se que a tuberculose atualmente afeta de oito a nove milhões de pessoas anualmente por todo o mundo, levando 20% dos indivíduos acometidos a óbito. A maioria dos casos é registrada em países asiáticos. No Brasil, estima-se que surjam 100.000 novos casos por ano.¹

A incidência de tuberculose em receptores de transplante renal (RTR) varia de acordo com a localização geográfica, situando-se entre 1,2% e 6,4% e chegando a 15% em áreas de endemicidade elevada.^{2,3} Esquemas imunossupressores deterioram a função imunológica celular e comprometem os linfócitos T CD4+, que desempenham um papel fundamental na resposta imunológica ao *M. tuberculosis*,

recrutando fagócitos mononucleares e influenciando sua diferenciação e ativação para a formação de granulomas¹ e a consequente promoção do desenvolvimento do agente intracelular do bacilo de Koch. A resposta imunológica deprimida dos RTR também torna o diagnóstico da tuberculose particularmente difícil.¹

Em RTR, a tuberculose se manifesta principalmente por reativação de infecção latente,^{2,4} ainda que casos de novas infecções e transmissão a partir de doadores já tenham sido relatados.^{5,6} A tuberculose extrapulmonar ou disseminada representa um terço dos casos de tuberculose ativa em RTR.^{2,7} A maioria dos casos é diagnosticada no primeiro ano do transplante.⁸ A tuberculose genitourinária é uma manifestação mais incomum, com

Data de submissão: 6/12/2016.

Data de aprovação: 17/1/2017.

Correspondência para:

Natacha J. Rodrigues.
Centro Hospitalar Lisboa Norte.
Avenida Egas Moniz, Lisboa,
Portugal.
CEP: 1649-035
E-mail: rodrigues120@hotmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20170039

incidência de 7,1-15%,^{2,9} e normalmente cursa com vários focos renais parenquimatosos, menos lesões do sistema coletor, podendo ocorrer com febre e leucocitúria estéril.¹⁰

Para RTR com histórico de tuberculose não tratada, contato com pacientes com tuberculose ativa ou achados radiográficos compatíveis com tuberculose não tratada, o tratamento da tuberculose latente encontra-se bem estabelecido no Consenso da KDIGO.¹¹ O medicamento de escolha nestas situações é a isoniazida (300 mg/dia) suplementada com vitamina B6 por nove meses.^{2,12,13} Infelizmente, não há consenso quanto ao tratamento da tuberculose ativa em RTR por conta da conhecida interação das rifamicinas com inibidores da calcineurina, dos fortes efeitos colaterais dos medicamentos antituberculostáticos em RTR e da indefinição em torno da duração ótima do tratamento.

O presente artigo descreve o caso de um RTR com sintomas urinários e constitucionais diagnosticado com tuberculose geniturinária que desenvolveu hepatotoxicidade ao tratamento antituberculostático.

RELATO DE CASO

Um receptor de transplante renal branco, do sexo masculino, com 62 anos de idade foi internado em nossa unidade com polaquiúria, disúria e fadiga pelos últimos três dias.

O paciente recebera um transplante há 15 meses, e encontrava-se em regime imunossupressor com tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona. A creatinina basal estava em 1,7 mg/dl e o paciente apresentava histórico de dislipidemia e insuficiência aórtica e mitral grave.

O exame físico não denotou achados significativos e os exames laboratoriais mostraram hematócrito de 27,3%, leucócitos em 15200/mm², plaquetas em 290000/mm², proteína C-reativa em 15,4 mg/dl e creatinina sérica em 2,54 mg/dl. A urinálise mostrou contagem de leucócitos de 15 células/campo. Culturas foram feitas e foi iniciado tratamento com ceftriaxona.

No terceiro dia de internação os sintomas urinários haviam diminuído, mas o paciente ainda apresentava febre (38,9°C). A urocultura foi negativa para infecção, mas decidimos manter a ceftriaxona enquanto aguardávamos os resultados das hemoculturas. Colhemos material para hemocultura de infecções fúngicas e micobacterianas, e aglutinação em látex para antígeno criptocócico.

Os exames laboratoriais revelaram contagem de leucócitos de 16000/mm², proteína C-reativa de 15,04 mg/dL, creatinina sérica de 2,39 mg/dL, TGP de 34 U/L e TGO 19 U/L. A tomografia abdominal revelou linfonodos aumentados e volume prostático aumentado associado a parênquima prostático com densidade heterogênea e regiões hipodensas sugestivas de abscessos prostáticos.

O paciente foi submetido a um meticuloso exame genital. O testículo esquerdo apresentava uma massa sólida em sua porção superior, contígua a um epidídimo espessado. O paciente queixou-se de dor à palpação. A próstata estava aumentada ao exame retal, com superfície lisa e uma flutuação de dois centímetros de diâmetro em sua região central. A ultrassonografia testicular com Doppler revelou epidídimo esquerdo hipertrofiado com estrutura heterogênea em região caudal com coleção hipoecogênica de 16x12 mm e fluxo difuso aumentado na região periférica da coleção. Estes achados foram compatíveis com abscesso distal no epidídimo esquerdo (Figura 1).

A ultrassonografia prostática transretal mostrou uma próstata lobulada com volume estimado de 54 cm³, coleções hipoecogênicas foram identificadas nas glândulas internas com 25 x 17 mm no lado direito e 25 x 24 mm no esquerdo. As vesículas seminais apresentaram coleções hipoecogênicas de 23 cm³ no lado direito e 5 cm³ no esquerdo. As coleções prostáticas foram puncionadas e enviadas para análise microbiológica. Marcadores tumorais foram colhidos. Neste momento a contagem de leucócitos havia caído para 8000/mm² mas a proteína C-reativa estava em 18,6 mg/dl e a creatinina sérica em 2,25 mg/dl.

No dia seguinte o paciente se queixou de fraqueza nos membros inferiores, sendo capaz de caminhar apenas com a ajuda da equipe, além de incontinência urinária e dor lombar. Ao exame físico a força muscular estava em 4-/5 nos membros inferiores proximais e em 4+/5 nos membros inferiores distais. A tomografia da coluna torácica evidenciou o remodelamento do corpo vertebral e do pedículo de D8 e a erosão do corpo vertebral de D7 com obliteração do forame D7-D8 e D8-D9 (Figura 2). O paciente foi colocado em corticoterapia. Bacilos ácido-álcool resistentes foram detectados na secreção da drenagem prostática. Tratamento antituberculostático foi iniciado com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (esquema RIPE). Os sintomas neurológicos apresentaram melhora clínica.

Figura 1. Ultrassonografia testicular exibindo epidídimo esquerdo hipertrofiado com estrutura heterogênea em região caudal com coleção hipocogênica de 16 x 12 mm.

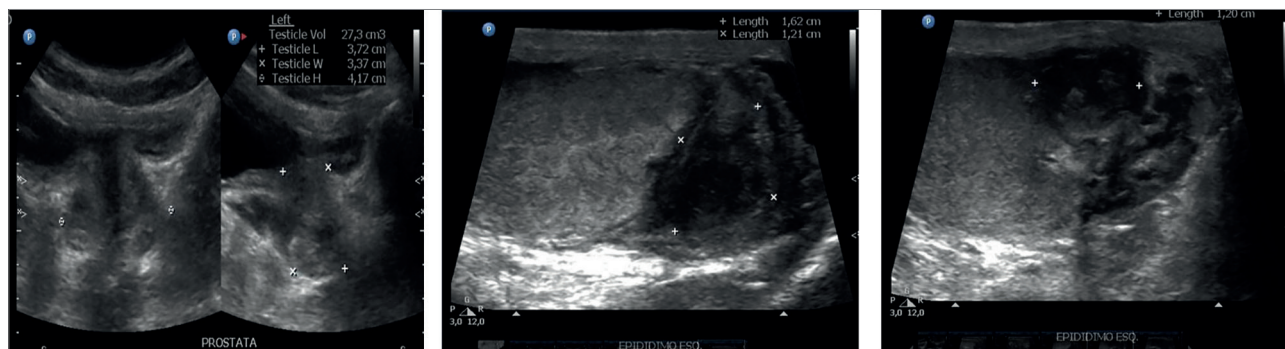


Figura 2. Tomografia da coluna torácica evidenciando formações nodulares coalescentes com densidade de partes moles no nível de D7 e D8 na região paravertebral esquerda com 3,8 x 2,8 cm responsável pelo remodelamento do corpo vertebral e do pedículo de D8 e a erosão do corpo vertebral de D7 com obliteração do forame D7-D8 e D8-D9.



O paciente evoluiu com a remissão dos achados clínicos e laboratoriais. No terceiro dia de RIPE o paciente estava apirético e apresentava melhora considerável dos sintomas neurológicos. A proteína C-reativa caiu para 4 mg/dl, a creatinina sérica estava em 1,56 mg/dl, mas o TGO estava em 245 IU/L e o TGP em 269 IU/L. No sexto dia de RIPE o paciente apresentava níveis de TGO de 1100 IU/L e TGP de 1200 IU/L sem sinais de patologia obstrutiva. O RIPE foi suspenso por conta de suspeita de hepatite tóxica secundária ao tratamento. Após quatro dias de suspensão as transaminases hepáticas voltaram a níveis quase normais, mas o paciente apresentava febre (38°C) e calafrios. Um esquema alternativo foi iniciado com amicacina, etambutol e levofloxacino, com a adição de rifampicina após três dias. Passados três dias, a isoniazida substituiu a amicacina.

A ultrassonografia prostática e testicular foi repetida seis semanas após o tratamento antituberculostático, revelando uma redução no volume prostático para 18 cm³ com preservação de forma e contorno e com ecoestrutura levemente heterogênea, vesículas seminais normais e epidídimo esquerdo aumentado com estrutura heterogênea na região caudal.

O paciente recebeu alta e o seguimento foi mantido em nosso ambulatório (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Quando um RTR com patologia cardíaca grave conhecida apresentou sintomas urinários, fadiga e fraqueza, seu caso foi prontamente interpretado como infecção do trato urinário e insuficiência cardíaca descompensada. Por outro lado, linfonodos peritoneais aumentados e febre noturna poderiam estar relacionados a uma eventual doença proliferativa pós-transplante, e mesmo achados da ultrassonografia prostática compatíveis com abscessos poderiam envolver outros agentes além do *M. tuberculosis* comumente responsáveis por abscessos prostáticos, tais como *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae* ou *Staphylococcus aureus*.

Uma pequena porção dos casos de tuberculose em RTR são do tipo geniturinário. Os fatores de risco para tuberculose após transplante foram apresentados pelo consenso do Grupo de Estudos de Infecção em Pacientes Transplantados (GESITRA).⁸ O consenso enfatiza fatores como terapia com anticorpos anti-linfócito T, tratamentos para rejeição de enxerto, histórico de

TABELA 1 EVOLUÇÃO TEMPORAL DOS ACHADOS LABORATORIAIS E DE IMAGEM

	Dia 1	Dia 3	Dia 6	Dia 13/Dia 6 de RIPE	Dia 54/Dia 48 total tratamento antituberculosostático
Hematócrito (%)	27,3	29	28,6	32	35
Contagem de leucócitos (/mm ²)	15200	16000	15400	8000	6500
Contagem de plaquetas (/mm ²)	290000	220000	240000	270000	320000
Proteína C-reativa (mg/dl)	15,4	15,04	18,6	3,4	1,2
Creatinina sérica (mg/dl)	2,54	2,4	2,25	1,56	1,5
TGO/TGP (U/L)		19/34		1100/1200	24/36
Urinálise	15 leucócitos				normal
Imagens		Tomografia pélvica: linfonodos retroperitoneais aumentados, próstata 54 cm ³ com abscessos prostáticos; Ultrassonografia testicular com Doppler: epididimite esquerda com abscesso distal.	Microbiologia da drenagem prostática: bacilos álcool-ácido resistentes	Ultrassonografia abdominal: normal	Pultrassonografia prostática e testicular, volume prostático 18cm ³ , forma preservada, ecoestrutura levemente heterogênea, vesículas seminais normais e epidídimo esquerdo aumentado com estrutura heterogênea na região caudal.

exposição ao *Mycobacterium tuberculosis*, *diabetes mellitus*, infecção por hepatite C, doença hepática crônica e outras infecções coexistentes tais como micose profunda, *citomegalovírus*, *Pneumocystis jiroveci* ou *Nocardia pneumonia*.

Segundo a literatura, em pacientes com formas locais não-graves de tuberculose o tratamento com rifamicinas deve ser evitado por conta da interferência do medicamento com os inibidores da calcineurina. O grupo TBNET e a Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas sugerem um regime com três medicamentos, isoniazida, etambutol e pirazinamida ou levofloxacino por dois meses, seguido de um regime com dois medicamentos, isoniazida e etambutol ou pirazinamida, por 12-18 meses.¹⁴ Em formas graves ou disseminadas, a Rede Espanhola de Infecção em Transplantes defende protocolos com rifamicina, em função da potente atividade esterilizante de tais regimes.⁸

Nosso paciente apresentava acometimento geniturinário e ósseo. Portanto, foi instituído um regime contendo rifamicina com rifampicina,

isoniazida, pirazinamida e etambutol. A concentração sérica do inibidor da calcineurina foi acompanhada de perto e ajustes na dosagem foram feitos sempre que necessário. Alguns autores sugerem uma redução na imunossupressão no início do tratamento. Relatos de síndrome inflamatória de reconstituição imune nos levaram a não reduzir a imunossupressão.¹⁵

Hepatotoxicidade foi observada em 17,1% a 42,8% de RTR tratados por tuberculose, por conta dos efeitos tóxicos aditivos dos imunossupressores, particularmente da isoniazida.¹⁶ Não há consenso sobre o manejo deste efeito colateral. Introduzimos um esquema alternativo com amicacina, etambutol e levofloxacino, prosseguindo com a substituição de cada medicamento por outro de forma a evitar o agressor. Decidimos manter rifampicina, isoniazida, etambutol e levofloxacino, com bons resultados.

CONCLUSÃO

O presente caso evidenciou a dificuldade de fazer o diagnóstico de RTR quando patologias comuns se apresentam através de manifestações incomuns,

atrasando o diagnóstico. A tuberculose geniturinária deve ser considerada em RTR com sintomas urinários. O estudo destaca, ainda, a dificuldade inerente ao manejo da tuberculose e a necessidade de monitorar o paciente para hepatotoxicidade quando são administrados regimes com rifamicina.

REFERÊNCIAS

1. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. *J Bras Pneumol* 2007;33:323-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132007000300015>
2. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27:1266-77.
3. Subramanian A, Dorman S; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Am J Transplant* 2009;9:S57-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02894.x>
4. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581-7.
5. Winthrop KL, Kubak BM, Pegues DA, Hufana C, Costamagna P, Desmond E, et al. Transmission of mycobacterium tuberculosis via lung transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1529-33.
6. Peters TG, Reiter CG, Boswell RL. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984;38:514-6.
7. Fiske CT, Griffin MR, Erin H, Warkentin J, Lisa K, Arbogast PG, et al. Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study. *BMC Infect Dis* 2010;10:16.
8. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al.; Spanish Network for Research in Infectious Diseases. Tuberculosis after solid organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009;48:1657-65.
9. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sánchez-Plumed J, Budía A, Jiménez-Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:518-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00532.x>
10. Boubaker K, Gargah T, Abderrahim E, Abdallah TB, Kheder A. Mycobacterium tuberculosis infection following kidney transplantation. *Biomed Res Int* 2013;2013:347103. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/347103>
11. Eckardt KU, Kasiske BL. Kidney disease: improving global outcomes. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:650-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2009.153>
12. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, González J, Navasa M, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation* 2002;74:1381-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200211270-00006>
13. Sutherland I, Svandová E, Radhakrishna S. The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model for the development of clinical tuberculosis following infection, linking from data on the risk of tuberculous infection and the incidence of clinical tuberculosis in the Netherlands. *Tubercle* 1982;63:255-68. PMID: 6763793 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0041-3879\(82\)80013-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0041-3879(82)80013-5)
14. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET: consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40:990-1013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00000712>
15. Sun HY, Munoz P, Torre-Cisneros J, Aguado JM, Lattes R, Montejo M, et al. Mycobacterium tuberculosis-associated immune reconstitution syndrome in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013;95:1173-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e31828719c8>
16. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-7. PMID: 12569078 DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200206-626OC>