

Φυματίωση σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

Γρ. Μυσερλής, Γ. Βέργουλας, Μ. Λεοντσίνη*, Δ. Γάκης, Α. Παπαγιάννης,
Β. Παπανικολάου, Γ. Ίμβριος, Δ. Τακούδας, Α. Αντωνιάδης

Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γ. Π. Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης
*Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Ιπποκράτειο Γ. Π. Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Από τον Φεβρουάριο του 1987 μέχρι τον Αύγουστο του 1997, 5 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (3 άνδρες) σε σύνολο 366 μεταμοσχευθέντων, εμφάνισαν φυματίωση (TBC). Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν 49 χρόνια (διακύμανση 41-52 χρόνια), η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 61 μήνες (διακύμανση 12-127 μήνες), τέσσερις από αυτούς είχαν πάρει πτωματικό μόσχευμα και τετραπλή διαδοχική ανοσοκαταστολή και ένας είχε ζωντανό δότη και είχε πάρει τριπλή ανοσοκαταστολή.

Ο μέσος χρόνος εμφάνισης της νόσου από την ημέρα της μεταμόσχευσης ήταν 44.4 μήνες (διακύμανση 4-119 μήνες). Δύο ασθενείς είχαν ιστορικό νόσησης από TBC. Η φυματίωση μετά τη νεφρική μεταμόσχευση εκδηλώθηκε σαν TBC μοσχεύματος σε ένα ασθενή, σαν TBC μηνιγγοεγκεφαλίτιδα σε μία άλλη ασθενή, ενώ στους υπόλοιπους 3 ασθενείς υπήρχε πνευμονική εντόπιση (μία ασθενής με κεχροειδή διασπορά και TBC μοσχεύματος, ένας ασθενής με αναζωπύρωση σπν-

λαιώδους πνευμονικής φυματίωσης και ένας άλλος ασθενής με πύκνωση και πλευριτική συλλογή στον αριστερό πνεύμονα). Σε 2 από τις παραπάνω περιπτώσεις που υπήρχε και φυματίωση νεφρικού μοσχεύματος η τελική διάγνωση επιβεβαιώθηκε με νεφρική βιοψία. Μετά την διάγνωση τρεις ασθενείς πήραν τριπλή αντιφυματική αγωγή και δυο (κεχροειδής πνευμονική TBC, και σπληναιώδης πνευμονική TBC) τετραπλή. Σε ένα ασθενή διακόπηκε πρώιμα (σε 3.5 μήνες) η θεραπεία λόγω διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας (ασθενής με θετικό HBsAg), και ενώ είχε παρατηρηθεί ύφεση της νόσου. Από τους υπόλοιπους 4 ασθενείς δυο έχασαν το μόσχευμα και επανεπεντάχθηκαν σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης και δυο κατέληξαν.

Συμπερασματικά, η TBC σε μεταμοσχευμένους ασθενείς συνήθως οδηγεί σε απώλεια του μοσχεύματος. Η βιοψία του μοσχεύματος συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση της νόσου.

Ιπποκράτεια 2000, 4 (1): 26-32

Οι λοιμώξεις αποτελούν μια από τις πιο σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας των μεταμοσχευμένων ασθενών. Οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης τόσο πρωτοπαθούς λοίμωξης, όσο και αναζωπύρωσης λανθάνουσας λοίμωξης η οποία είτε εκδηλώθηκε στον λήπτη πριν τη μεταμόσχευση ή μεταδόθηκε σε αυτόν με το όργανο που μεταμοσχεύθηκε¹.

Οι ενδοκυττάριοι μικροοργανισμοί κατέχουν πρωτεύουσα θέση μεταξύ των αιτιών των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος μετά τη νεφρική μεταμόσχευση, εξαιτίας της καταστολής της κυτταρικής ανοσίας από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Ο κίνδυνος εμφάνισης φυματίωσης σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση στις

αναπτυσσόμενες χώρες είναι 50 φορές μεγαλύτερος από το γενικό πληθυσμό². Η άμυνα του οργανισμού στα μυκοβακτηρίδια γίνεται κυρίως από τα μακροφάγα. Επειδή η λειτουργικότητά των τελευταίων καταστέλλεται από την ανοσοκαταστολή, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Παράλληλα, λόγω της άτυπης κλινικής εκδήλωσης της TBC και της αλληλεπίδρασης αντιφυματικών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, η διάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση της TBC είναι δύσκολη. Η συχνότητα της νόσου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς σε διάφορες περιοχές του κόσμου κυμαίνεται από 0,5 έως 11,5%^{3,4}.

Σκοπός της αναδρομικής αυτής μελέτης ήταν η παρουσίαση της εμπειρίας του κέντρου μας

σχετικά με τη συχνότητα, τον τρόπο εκδήλωσης, την κλινική πορεία και την έκβαση της TBC στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (NM), δεδομένου ότι η λοίμωξη αυτή αντιμετωπίζεται δύσκολα και δεν είναι τόσο σπάνια στην Ελλάδα.

Ασθενείς και μέθοδοι

Από τον Φεβρουάριο του 1987 έως τον Αύγουστο του 1997 (10,5 χρόνια), 5 ασθενείς (3 άνδρες) σε σύνολο 366 (1,4%) που παρακολουθούνταν στο Εξωτερικό Ιατρείο (ΕΙ) Μεταμοσχεύσεων του Ιπποκράτειου Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης εκδήλωσαν TBC. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 49 χρόνια (διακύμανση: 41 – 52) και ο μέσος χρόνος από την μεταμόσχευση ήταν 61 μήνες (διακύμανση: 12 – 127). Ο μέσος χρόνος κλινικής εκδήλωσης της νόσου μετά τη μεταμόσχευση ήταν 44 μήνες (διακύμανση: 4 – 119). Τέσσερις ασθενείς πήραν NM από πτωματικό δότη (ΠΔ) και αρχικά τετραπλή διαδοχική ανοσοκαταστολή (μεθυλοπρεδνιζολόνη-ΜΠΖ, αζαθειοπρίνη-ΑΖΑ, κυκλοσπορίνη-CsA και αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη-ALG) και ένας από ζωντανό συγγενή δότη (ΖΣΔ) και αρχικά τριπλή ανοσοκαταστολή (ΜΠΖ, CsA, ALG). Η μέση ηλικία των δοτών ήταν 37 χρόνια (διακύμανση: 17 – 57). Δύο από τους λήπτες NM είχαν εκδηλώσει στο παρελθόν πνευμονική TBC και είχαν αντιμετωπισθεί με επιτυχία. Η πρωτοπαθής νόσος των ασθενών ήταν πολυκυστική νόσος των νεφρών σε δυο, IgA νεφροπάθεια σε έναν, υπερτασική νεφροσκλήρυνση σε έναν και σε έναν ασθενή ήταν άγνωστη.

Αποτελέσματα

Κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης

Πυρετός (4/5 ασθενείς) και βήχας (3/5 ασθενείς) ήταν τα πιο συχνά συμπτώματα της νόσου στους ασθενείς με NM. Οι πρώτες κλινικές εκδηλώσεις της TBC φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Πρώτες κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης στους λήπτες NM

Συμπτώματα	Ασθενείς (n=5)
Πυρετός	4
Βήχας	3
Απώλεια βάρους	2
Πλευρωδυνία	1
«Άσπιτη» πυουρία	1
Συμπτωματολογία από ΚΝΣ	1

Η ασθενής Μ.Κ., 51 ετών, μετά από επανειλημμένες ουρολοιμώξεις (συνολικά 5, με μικροβιακά στελέχη *E. Coli* σε 4 και *Enterococcus faecalis* σε 1) που αντιμετωπίστηκαν με επιτυχία προσήλθε στα ΕΙ, 48 μήνες μετά τη NM, με ρίγος, υψηλό πυρετό, βήχα, κακουχία και σημαντική απώλεια βάρους (5 Kg*) στη διάρκεια ενός τριμήνου. Ένα μήνα μετά, προστέθηκαν οίδημα και ερυθρότητα του δέρματος στην περιοχή του μοσχεύματος με πυουρία, λευκωματουρία (λευκωμα ούρων 24h: 500 mg) και σταδιακή επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (Scr : 3,5 mg/dl από 2 mg/dl). Η ασθενής 24 μέρες μετά τη NM είχε παρουσιάσει επεισόδιο οξείας απόρριψης που αντιμετωπίστηκε με ώσεις ΜΠΖ και χορήγηση ALG.

Η ασθενής Λ.Α., 52 ετών, μετά από συστηματική CMV λοίμωξη που αντιμετωπίστηκε με gancyclovir, προσήλθε, 4 μήνες μετά τη NM, με πυρέτιο και ήπια κεφαλαλγία. Στη διάρκεια της νοσηλείας της εμφάνισε αφασικές διαταραχές, συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμό σε τόπο και χρόνο ενώ στη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε ήπια αυχενική δυσκαμψία.

Ο ασθενής Δ.Σ., 41 ετών, μετά από επανειλημμένες λοιμώξεις αναπνευστικού, ουρολοιμώξεις (συνολικά 3, με μικροβιακά στελέχη *E. Coli* σε 2 και *Acinetobacter anitratus* σε 1) και ενώ αντιμετωπιζόταν για χρόνια προστατίτιδα με τετρακυκλίνη, παρουσίασε, 119 μήνες μετά τη NM, σταδιακή απώλεια βάρους (4 Kg* σε τρεις μήνες), δεκατική πυρετική κίνηση, βήχα και πλευρωδυνία αριστερά.

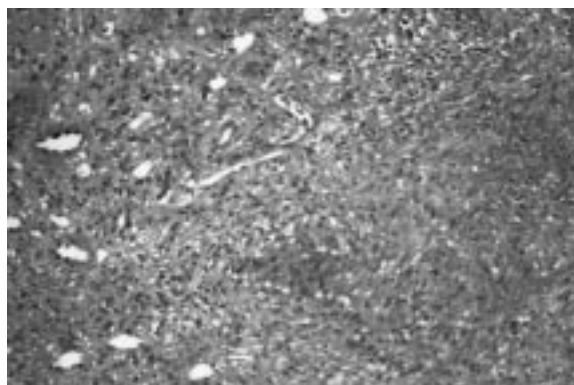
Ο ασθενής Κ.Π., 49 ετών, με προηγούμενο θετικό ιστορικό φυματίωσης πνευμόνων, νοσηλεύθηκε στην κλινική μας, 4 μήνες μετά τη NM, με πυρετό, βήχα και απόχρεμψη. Παρά την έγκαιρη διακοπή της ΑΖΑ και τη δραστική μείωση της υπόλοιπης ανοσοκατασταλτικής αγωγής τελικά ο ασθενής, λόγω μη συμμόρφωσης (non-compliance) προς την αντιφυματική αγωγή, παρουσίασε προσβολή του μοσχεύματος που εκδηλώθηκε ως υποτροπιάζουσα οξεία πυελονεφρίτιδα με απώτερη συνέπεια τη στένωση του ουρητήρα. Τρία χρόνια μετά τη NM εμφάνισε επιπρόσθετα αναζωπύρωση της παλαιάς TBC που εκδηλώθηκε με βήχα και αιμόπτυση. Ο ασθενής, 9 μήνες μετά τη NM, είχε αντιμετωπισθεί για επεισόδιο οξείας απόρριψης με ώσεις ΜΠΖ.

Ο ασθενής Τ.Α., 50 ετών, επίσης με προηγούμενο θετικό ιστορικό πνευμονικής TBC, εμφάνισε, 8 μήνες μετά τη NM, «άσπιτη» πυουρία και θετική δερμοαντίδραση Mantoux χωρίς συμπτωματολογία από το αναπνευστικό.

Διάγνωση της φυματίωσης

Τρεις ασθενείς είχαν παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος. Στην ασθενή Μ.Κ. η ακτινογραφία έδειξε διάχυτη μικροοζώδη απεικόνιση (συμβατή με κεχροειδή TBC), στον ασθενή Δ.Σ. πλευριτική συλλογή στην αριστερή βάση και μικρή οζώδη σκίαση στο αριστερό άνω πνευμονικό πεδίο και στον ασθενή Κ.Π. σχηματισμό κοιλότητας στην δεξιά πνευμονική κορυφή και διάχυτη αμφοτερόπλευρη μικροοζώδη απεικόνιση. Μόνο στον τελευταίο ασθενή η άμεση εξέταση πτυέλων για βάκιλλο του Koch ήταν θετική. Η αξονική τομογραφία επιβεβαίωσε τα ακτινολογικά ευρήματα και στους τρεις ασθενείς.

Η εξέταση του ENY στην ασθενή Λ.Α., έδειξε ξανθοχρωματικό υγρό με αυξημένη πίεση που περιείχε 280 λευκά/mm³ (60% πολυμορφοπύρρηνα), γλυκόζη 39 mg/dl και λεύκωμα 156 mg/dl. Η άμεση εξέταση του ENY δεν έδειξε παρουσία οξεάντοχων βακτηριδίων, μυκήτων ή άλλων μικροοργανισμών. Η ειδική δοκιμασία για το πολυσακχαριδικό αντιγόνο του κρυπτόκοκκου ήταν επίσης αρνητική. Δύο εβδομάδες μετά την αντιφυματική αγωγή η εξέταση του ENY στην ίδια ασθενή έδειξε υποχώρηση των παθολογικών ευρημάτων (5 λευκά/mm³, γλυκόζη 21 mg/dl και λεύκωμα 172 mg/dl).



Εικόνα 1. Βιοψία νεφρικού μοσχεύματος του ασθενούς Μ.Κ., στην οποία παρατηρείται ανάπτυξη κοκκιωμάτων από λεμφοκύτταρα και επιθηλιοειδή-αφρώδη μακροφάγα (χρώση: τρίχρωμη Masson × 100)

Η βιοψία μοσχεύματος στον ασθενή Τ.Α. που είχε παρουσιάσει άσηπτη πυουρία έδειξε τον σχηματισμό κοκκιωμάτων στον διάμεσο ιστό. Η διάγνωση της TBC επιβεβαιώθηκε με βιοψία μοσχεύ-

ματος και σε δύο ακόμη ασθενείς (στην ασθενή Μ.Κ. με το «ψυχρό» απόστημα στην περιοχή του νεφρικού μοσχεύματος και στον ασθενή Κ.Π. με την χρόνια πυελονεφρίτιδα του μοσχεύματος (Εικ. 1).

Ο τρόπος εκδήλωσης της TBC από τα διάφορα όργανα καθώς και η διάγνωσή της φαίνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Εκδήλωση της φυματίωσης από τα διάφορα όργανα και συστήματα και τρόπος της διάγνωσης

Εκδήλωση ως:	Τρόπος διάγνωσης	Ασθενείς (n)
TBC μοσχεύματος	Βιοψία μοσχεύματος	1
TBC μπιγγο-εγκεφαλίτιδα	Εξέταση ENY	1
Κεχροειδής πνευμονική TBC + TBC μοσχεύματος,	A/a θώρακος, CT θώρακος, βιοψία μοσχεύματος	1
Σπλαιώδης πνευμονική TBC + TBC μοσχεύματος	A/a θώρακος, CT θώρακος βιοψία μοσχεύματος, άμεση εξέταση πτυέλων (χρώση Ziehl-Nielsen)	1
Πνευμονική πύκνωση + TBC πλευρίτιδα	A/a θώρακος, CT θώρακος	1

Θεραπεία και έκβαση της φυματίωσης

Σε όλους τους ασθενείς, μόλις τέθηκε η διάγνωση της TBC, μειώθηκε άμεσα ή διακόπηκε η ανοσοκατασταλτική αγωγή. Συγκεκριμένα στην ασθενή ΜΚ με την κεχροειδή φυματίωση και τη φυματίωση του νεφρικού μοσχεύματος, η οποία από μακρού, λόγω των επανειλημμένων λοιμώξεων, δεν έπαιρνε αζαθειοπρίνη, διακόπηκε και η κυκλοσπορίνη, οπότε έμεινε σε μονοθεραπεία με κορτιζόνη. Στον ασθενή ΔΣ με την χρόνια ηπατίτιδα Β, τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις αναπνευστικού και ουροποιητικού και την διπλή ανοσοκατασταλτική αγωγή (MPZ και CsA), μετά τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας μειώθηκε σημαντικά η δόση της κυκλοσπορίνης (100 από 175 mg/H). Στο συγκεκριμένο ασθενή διακόπηκε πρώιμα (στους 3.5 μήνες) η αντιφυματική αγωγή επειδή εμφάνισε διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινασαιμία και παράταση του χρόνου προθρομβίνης). Στον ασθενή ΚΠ με την σπλαιώδη πνευμονική φυματίωση, ο οποίος από την αρχή έπαιρνε διπλή ανοσοκατασταλτική αγωγή (MPZ και CsA), διακόπηκε η CsA

αμέσως μετά τη διάγνωση της αναζωπύρωσης της φυματίωσης. Στην ασθενή ΛΑ με την φυματιώδη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα διακόπηκε άμεσα μεν η AZA σταδιακά δε η CsA. Τέλος, στον ασθενή ΤΑ με την φυματίωση του νεφρικού μοσχεύματος, διακόπηκε η AZA αμέσως μετά την βιοψία.

Όσον αφορά την χορηγηθείσα σε αυτούς αντιφυματική αγωγή, τρεις ασθενείς πήραν τριπλή αντιφυματική αγωγή και δύο τετραπλή. Η τριπλή αγωγή περιελάμβανε ισονιαζίδη σε δόση 5 mg/Kg ΒΣ/Η, ριφαμπικίνη σε δόση 10 mg/Kg ΒΣ/Η και εθαμβουτόλη 15-20 mg/Kg ΒΣ/Η ενώ, η τετραπλή που χορηγήθηκε στους δύο ασθενείς με την πνευμονική συμμετοχή, περιελάμβανε και πυραζιναμίδη σε δόση 20-25mg/Kg ΒΣ/Η. Στην ασθενή με την φυματιώδη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα χορηγήθηκε επιπλέον μαννιτόλη και δεξαμεθαζόνη σαν πρόληψη ανάπτυξης υδροκεφάλου ή/και εγκεφαλικού οιδήματος. Η μέση διάρκεια της αντιφυματικής θεραπείας ήταν 9,5 μήνες (διακύμανση 3,5 – 18 μήνες).

Από τους πέντε ασθενείς τρεις ιάθηκαν και δύο κατέληξαν (ο ασθενής ΚΠ με την σπληαϊώδη πνευμονική φυματίωση μετά από μαζική πνευμονική αιμορραγία και η ασθενής ΛΑ με την φυματιώδη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα από σπυραιμία).

Όσον αφορά την έκβαση των νεφρικών μοσχευμάτων καταγράφηκαν δύο απώλειες. Οι απώλειες αφορούσαν την ασθενή ΜΚ με την κεχροειδή φυματίωση και τον ασθενή ΤΑ με την «άσππτη» πνυουρία. Στους ασθενείς αυτούς έγινε νεφρεκτομή μοσχεύματος, γεγονός που συνέβαλε μαζί με την αγωγή στην ίαση της φυματίωσης.

Συζήτηση

Η συχνότητα της φυματίωσης στις ανεπτυγμένες χώρες του κόσμου κυμαίνεται από 1 έως 4% του γενικού πληθυσμού^{1,2}, ενώ συχνότητα μέχρι και 11,5% έχει αναφερθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες^{3,4}. Η συχνότητα όμως της λοίμωξης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς κυμαίνεται από 0,2 έως 15% (μέση συχνότητα 3,7%) και είναι 6 έως 62 φορές (μέση τιμή 26) πιο συχνή από ότι στον γενικό πληθυσμό⁵. Από την διεθνή βιβλιογραφία δεν φαίνεται να υπάρχει σημαντική διαφορά όσον αφορά την συχνότητα της φυματίωσης μεταξύ ληπτών νεφρικού, ηπατικού ή πνευμονικού μοσχεύματος αν και οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος εμφανίζουν την μικρότερη συχνότητα (0,7% έναντι 1% και 1% αντίστοιχα)⁶. Η συχνότητα της

φυματίωσης στο υλικό μας ήταν 1,4% και είναι σύμφωνη με τη μέση τιμή που παρατηρείται στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ασθενών γενικά, αλλά διπλάσια από αυτή που παρατηρείται ειδικά στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος.

Η φυματίωση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς εκδηλώνεται πιο συχνά με πνευμονική ή πλευριτική συμμετοχή και ακολουθείται απο συστηματική διασπορά (κεχροειδής μορφή). Σε διάφορες μελέτες οι δύο αυτές μορφές πρώτης εκδήλωσης της νόσου εμφανίζονται σε ποσοστό >75% των μεταμοσχευμένων ασθενών που θα παρουσιάσουν ΤΒС^{7,8}. Στη δική μας μελέτη δύο ασθενείς εμφάνισαν αρχικά πνευμονική φυματίωση και ένας φυματιώδη πλευριτίδα. Στις δύο πρώτες περιπτώσεις ακολούθησε συστηματική διασπορά της λοίμωξης και προσβολή του νεφρικού μοσχεύματος. Ο Rubin και οι συνεργάτες του⁹ τονίζουν ότι η συχνότητα της εξωπνευμονικής φυματίωσης είναι υψηλότερη σε λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων και σε ασθενείς που παίρνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή από αυτή που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις φυματίωσης οστών, μαλακών μορίων (δέρματος ή μυών), λεπτού εντέρου και λάρυγγος σαν μοναδική εκδήλωση φυματίωσης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς^{7,10,11}. Στο δικό μας υλικό εξωπνευμονική φυματίωση παρατηρήθηκε σε δύο περιπτώσεις, Πρόκειται για τον ασθενή με την «άσππτη» πνυουρία (φυματίωση νεφρικού μοσχεύματος) και την λήπτρια νεφρικού μοσχεύματος η οποία σε έδαφος βαρειάς λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό εκδήλωσε φυματιώδη μηνιγγοεγκεφαλίτιδα. Σε ασθενείς με νεφρικό μόσχευμα και «άσππτη» πνυουρία η βιοψία νεφρού επισφραγίζει την διάγνωση¹².

Ο χρόνος εμφάνισης των συμπτωμάτων μετά τη νεφρική μεταμόσχευση ποικίλει. Σε μια μεγάλη σειρά από την Ισπανία που περιελάμβανε την ανάλυση δεδομένων 51 ληπτών συμπαγών οργάνων με φυματίωση, η πλεινότητα (61%) των ασθενών εκδήλωσε την φυματίωση τον πρώτο χρόνο μετά την μεταμόσχευση. Η πρωιμότερη μάλιστα εμφάνιση της φυματίωσης στους ασθενείς αυτούς σχετιζόταν με την ένταση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής (οι πιο έντονα ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς εκδήλωσαν νωρίτερα την φυματίωση από ότι οι λιγότερο ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς) καθώς επίσης με τον χρόνο εμφάνισης της φυματίωσης στην αιμοκάθαρση. Έτσι, ασθενείς που παρουσίασαν φυματίωση λίγο πριν τη νεφρική μεταμόσχευση εκδήλωσαν τη νόσο μέσα στον πρώτο

χρόνο από τη νεφρική μεταμόσχευση⁶. Η κυκλοσπορίνη επίσης αναστέλλει την απελευθέρωση από τα μονοκύτταρα της ιντερλευκίνης-2 (IL-2) και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-γ (TNF-γ). Οι κυτταροκίνες αυτές συμβάλλουν τόσο στη διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων όσο και στην ενεργοποίηση των μακροφάγων για την καταστροφή των μυκοβακτηριδίων. Η αναστολή έκκρισης αυτών των κυτταροκοκινών οδηγεί σε ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και διασπορά των μυκοβακτηριδίων που βρίσκονται σε λανθάνουσα φάση καθώς επίσης και σε κλινική εκδήλωση φυματίωσης μέσα στους πρώτους μήνες από τη νεφρική μεταμόσχευση. Ο ίδιος μηχανισμός ενοχοποιείται και για την παρατηρούμενη δερματική ανεργία, γεγονός που καθιστά την δοκιμασία Mantoux αναξιόπιστη μετά τη νεφρική μεταμόσχευση¹³. Από τους δικούς μας ασθενείς, μόνο η ασθενής με την υποκείμενη CMV λοίμωξη, την βαρεία λευκοπενία και τις υψηλές ημερήσιες δόσεις κορτιζόνης εκδήλωσε πρώιμα τη νόσο. Οι παράγοντες αυτοί υποδηλώνουν αφενός μεν έντονη ανοσοκαταστολή και αφετέρου συνιστούν παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη του ΚΝΣ¹⁴.

Η διάγνωση της φυματίωσης στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς είναι δύσκολη επειδή η νόσος εμφανίζεται με άτυπη κλινική εικόνα και εργαστηριακά ευρήματα. Έτσι μπορεί να καθυστερήσει τόσο η διάγνωση όσο και η θεραπεία της. Σε δύο από τους ασθενείς της μελέτης αυτής η νόσος εκδηλώθηκε με ανορεξία, σημαντική απώλεια βάρους και πυρέτιο, ενώ σε μια ασθενή με συμπτωματολογία από το ΚΝΣ που περιελάμβανε ήπια μόνο κεφαλαλγία – χωρίς αυχενική δυσκαμψία – αψασικές διαταραχές και συγχυτική κατάσταση με αποπροσανατολισμό σε τόπο και χρόνο. Ο συνήθης ακτινολογικός έλεγχος (α/α θώρακος, αξονική τομογραφία θώρακος) βοηθούν απλώς την διάγνωση. Συνήθως ανευρίσκεται πυκνωση στα άνω πνευμονικά πεδία με ή χωρίς πλευριτική συλλογή και συνοδό λεμφαδενοπάθεια του μεσαύλιου χώρου. Στις περιπτώσεις με συστηματική διασπορά της νόσου ανευρίσκονται πολλαπλές μικροζώδεις σκιάσεις σε αμφότερα τα πνευμονικά πεδία. Τέτοια ακτινολογική εικόνα παρουσίασε και η ασθενής με την κεχροειδή φυματίωση και το «ψυχρό» περινεφρικό απόστημα. Η βρογχοσκόπηση με αναρρόφηση και καλλιέργεια βρογχικού εκπλύματος καθώς επίσης και η διαβρογχική βιοψία αποτελούν τις πιο ασφαλείς μεθόδους για την διάγνωση της φυματίωσης⁶. Η άμεση εξέταση πτυέλων με χρώση Ziehl – Nielsen για

την ανεύρεση οξεάντοχων βακτηριδίων σπάνια είναι θετική και αφορά κυρίως τις περιπτώσεις σπληνιάδους πνευμονικής φυματίωσης, όπως παρατηρήθηκε και σε έναν από τους ασθενείς μας. Η ανεύρεση οξεάντοχων βακτηριδίων στο ENY παρατηρείται μόνο σε ποσοστό 30% ενώ η καλλιέργεια και η απομόνωση του μυκοβακτηριδίου από το υγρό αυτό καθυστερούν σημαντικά. Έτσι η διάγνωση της νόσου από το ENY βασίζεται σε έμμεσα κυρίως ευρήματα (ξανθοχρωματικό υγρό με χαμηλή περιεκτικότητα σε γλυκόζη και χλωριούχα)¹⁵. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι πρόσφατα αναπτύχθηκαν τεχνικές αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) οι οποίες ανιχνεύουν τμήματα του DNA του μυκοβακτηριδίου στο ENY και σε άλλα βιολογικά υγρά, καθορίζουν την ευαισθησία του στη ριφαμπικίνη και καθιστούν την διάγνωση της φυματίωσης μνιγγώδους γκεφαλίτιδας γρηγορότερη και ασφαλέστερη¹⁶.

Μέχρι σήμερα δεν έχει καθορισθεί με ακρίβεια τόσο το είδος όσο και η διάρκεια της αντιφυματικής θεραπείας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Οι περισσότερες όμως μελέτες τονίζουν την ανάγκη χορήγησης τριπλής αντιφυματικής αγωγής (RIF+INH+EMB) και παράτασής της πάνω από 9 μήνες^{17,18,19}. Τετραπλή αντιφυματική αγωγή (προσθήκη PZA) χορηγείται στις περιπτώσεις αιματογενούς συστηματικής διασποράς της νόσου²⁰. Σε κάθε περίπτωση πάντως απαιτείται μείωση ή διακοπή της ανοσοκαταστολής και έγκαιρη έναρξη της αντιφυματικής αγωγής. Στους ασθενείς της μελέτης αυτής η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν πάνω από 9 μήνες και μόνο σε ένα χρειάστηκε να διακοπεί στους 3,5 μήνες λόγω διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας από τη σύγχρονη χορήγηση ριφαμπικίνης (RIF), ισονιαζιδίνης (INH) και CsA. Οι τρεις από τους ασθενείς μας πήραν τριπλή αντιφυματική αγωγή και οι δυο, με αιματογενή διασπορά, τετραπλή. Έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση INH και RIF αυξάνει τον κίνδυνο της ηπατοτοξικότητας σε ποσοστό πάνω από 8% στους μη μεταμοσχευμένους ασθενείς ενώ η προσθήκη της CsA συνοδεύεται από κίνδυνο ηπατοτοξικότητας σε ποσοστό 18% στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος²¹. Επίσης είναι γνωστό ότι μέσω της αύξησης της δραστηριότητας του ενζυμικού συστήματος του κυττοχρώματος P-450 από την RIF, ελαττώνονται τα επίπεδα της CsA και αυξάνει ο κίνδυνος οξείας απόρριψης^{6,21}. Στους δικούς μας ασθενείς δεν καταγράφηκε κανένα επεισόδιο οξείας απόρριψης κατά την διάρκεια της αντι-

φυματικής θεραπείας και τούτο εξηγείται από την καλή ρύθμιση των επιπέδων CsA στον κάθε λήπτη ξεχωριστά.

Η χρησιμοποίηση ALG ή ΟΚΤ3 αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης και κεχροειδούς διασποράς της νόσου. Δυο ασθενείς της μελέτης αυτής που είχαν αντιμετωπισθεί για επεισόδιο οξείας απόρριψης με ALG εμφάνισαν συστηματική TBC (κεχροειδής TBC).

Η θνητότητα ληπτών νεφρικού μοσχεύματος με φυματίωση κυμαίνεται σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες από 15 έως 27%⁶. Η διακύμανση αυτή φαίνεται ότι εξαρτάται, εκτός των άλλων, τόσο από το χρόνο εμφάνισης όσο και από την διάρκεια αντιμετώπισης της φυματίωσης κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Έτσι όσο μακρύτερα από τη νεφρική μεταμόσχευση εκδηλώνεται η TBC και όσο αποτελεσματικότερα αντιμετωπίζεται, τόσο μικραίνει και ο κίνδυνος αυξημένης θνητότητας μετά τη μεταμόσχευση. Ασθενείς που εκδηλώνουν τη νόσο στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης θα πρέπει να παίρνουν αντιφυματική αγωγή τουλάχιστον για ένα χρόνο, να παρακολουθούνται τακτικά και μετά να υποβάλλονται σε νεφρική μεταμόσχευση²². Ένας ασθενής από τους δυο που τελικά κατέληξαν, στη δική μας μελέτη, είχε παρουσιάσει TBC στη διάρκεια της αιμοκάθαρσης αλλά λόγω «μη συμμόρφωσης» δεν είχε ολοκληρώσει την θεραπεία.

Συμπερασματικά, η φυματίωση αποτελεί ακόμη και σήμερα σημαντική επιπλοκή μετά τη νεφρική μεταμόσχευση που συνήθως εκδηλώνεται με την πνευμονική μορφή και σπανιότερα σαν διάχυτη γενικευμένη TBC. Η βιοψία του μοσχεύματος μπορεί να επιβεβαιώσει την διάγνωση σε ασθενείς με «άσπικτη» πτυοίτιδα. Στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ή εκδηλώνουν φυματίωση απαιτείται εφαρμογή σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων, μείωση ή διακοπή της ανοσοκαταστολής και έγκαιρη έναρξη της αντιφυματικής αγωγής.

ABSTRACT

Miserlis G, Vergoulas G, Leontsini M, Gakis D, Papagiannis A, Papanikolaou V, Imvriou G, Takoudas D, Antoniadis A. Tuberculosis in patients with renal transplantation. Hippokratia 2000, 4 (1): 26-32

Five (three men) out of 366 patients with renal transplantation presented TBC between

February 1987 and August 1997. Patients' mean age was 49 years (range 41 - 52 years) and their mean follow up from transplantation was 61 months (range 12 - 127 months). Four of them had received a cadaveric graft and quadruple sequential induction therapy and one had a living related donor and had received triple drug immunosuppression. The mean time of TBC diagnosis from the day of transplantation was 44 months (range 4 - 119). Two of them had a positive past history for TBC disease. The location of TBC disease was the renal graft in one, the central nervous system (TBC meningoencephalitis) in another, and the respiratory system in three patients. Two of the patients with pulmonary TBC presented TBC of the renal graft and the diagnosis was made after a renal biopsy. Three patients received triple anti-TBC therapy and two quadruple. In one patient there was early discontinuation of treatment because of liver dysfunction. From the remaining four patients two lost their renal graft and the other two died. In conclusion, TBC in transplanted patients is a dangerous infection that can cause graft or patient loss. Renal graft biopsy can be useful in the diagnosis of this disease.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB, et al. Infection in renal transplant recipient. Am J Med 1981, 70: 405-411
2. Qunibi 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: 1039-1060
3. Riska H, Gronhagen-Riska C, Ahonen J. Tuberculosis and renal allograft transplantation. Transplant Proc 1987, 19: 4096-4097
4. Lioveras J, Peterson PK, Simmons RL, Najarian JS. Mycobacterial infections in renal transplant recipients. Seven cases and a review of the literature. Arch Intern Med 1982, 142: 888-892
5. Delaney V, Sumrani N, Hong JH, Sommer B. Mycobacterial infections in renal allograft recipients. Transplant Proc 1993, 25: 2288
6. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant patients in Spain. Transplantation 1997, 63: 1278-1286
7. Sakhuja V, Varma PP, Kathuria P, et al. Bone tuberculosis: an unusual case of mycobacterium infection in a renal allograft recipient. Nephrol Dial Transplant 1993, 8: 868-870
8. Malhotra KK, Dash SC, Dhawan IK, et al. Tuberculosis and renal transplantation. Observations from an endemic area of tuberculosis. Post Grad Med J 1986, 62: 359-362

9. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1994, 44: 221-236
10. Domej W, Wirnsberger GH, Zitta S, et al. Tuberculosis of the small bowel with perforation and hematogenous spread in a renal transplant recipient. *Gastroenterol* 1993, 31: 401 - 404
11. Tham SN, Choong HL. Primary tuberculosis chancre in a renal transplant patient. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26 : 342-344
12. Adeva AM, Falcon TG, Lozano IR, Bouza P, Alonso A, Valvuela L. Tuberculous interstitial nephritis of the renal graft. *Nephron* 1994, 68: 143-144
13. Felger J, Halff GA, Esterl RM. Exposure to Mycobacterium tuberculosis (MTB) in a renal transplant candidate: what further preoperative screening tests are available? *Clin Transplantation* 1997, 11: 142-148
14. Hooper DC, Pruitt AA, Rubin RE. Central nervous system infection in the chronically immunosuppressed. *Medicine* 1982, 61: 166-188
15. Zuger A, Lowy FD. Tuberculosis of the central nervous system. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the Central Nervous System*. New York , Raven Press, 1991, pp 425-456
16. Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin resistant mutations in Mycobacterium Tuberculosis. *Lancet* 1993, 341: 647-650
17. Higgins RM, Cahn AP, Porter D, et al. Mycobacterial infections after renal transplantation. *Q J Med* 1991, 78: 145
18. Noeff TA, Hudgel DW. Miliary tuberculosis in a renal transplant recipient. *Am Rev Respir Dis* 1973, 108: 677
19. Al Batata M. Pulmonary tuberculosis in a renal transplant recipient. *JAMA* 1977, 237: 1465
20. Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993, 64: 169-181
21. Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. *Clin Transplantation* 1997, 11: 34-37.
22. Riska H, Gronhagen-Riska C, Ahonen J. Tuberculosis and renal allograft transplantation *Transplant Proc* 1987, 19: 4096

Αλληλογραφία

Γρ. Μυσερλής

Στρωμνίτσος 50

542 48 Θεσσαλονίκη

Corresponding author

Miserlis Gr,

50, Stromnitsis str

542 48 Thessaloniki,

Greece