

Tuberculoza și sarcina

Tuberculosis during pregnancy

Anca A.
Simionescu,
Andreea Hetea

UMF „Carol Davila”,
Spitalul Clinic „Filantropia”,
București

Correspondență:
Dr. Anca A. Simionescu
e-mail: [contact@ancasi
mionescu.com](mailto:contact@ancasi
mionescu.com)

Abstract

Tuberculosis is one of the most common infectious diseases, the 5th cause of death for women at childbearing age. The *Mycobacterium tuberculosis pulmonary* (MT) infection in pregnancy is considered to be a rare case, the sensitive population being rather of precarious socio-economic condition. The World Health Organization (WHO) reported 9 million cases of tuberculosis in 2013, of which 37% concerning women. In 2011, about 216.500 women were infected during pregnancy. Starting from the case of a pregnant woman diagnosed with tuberculosis, presenting the suggestive symptomatology during pregnancy and post-partum fever, we shall present the tuberculosis management in pregnancy and in immediate post-partum. We shall approach the situation of discovering the disease during pregnancy and post-partum. The positive diagnosis is made by identifying the MT in culture or in sputum, in the bronchoalveolar fluid or other textures; the IDR test at tuberculin may be negative during pregnancy due to the particular immune condition. The WHO guidelines consider the medication used during pregnancy safe for the fetus. Pregnancy tuberculosis is associated with an increased risk of intrauterine fetal death, premature birth, intrauterine growth restriction and oligohydramnios. The vertical transmission is very rare, a few hundreds of cases have been reported. The maternal mortality in untreated cases of tuberculosis associated with pregnancy is 100%. In conclusion, tuberculosis associated with pregnancy increases the morbidity and the maternal-fetal mortality risk.

Keywords: pregnancy, pulmonary tuberculosis, isoniazid, rifampicin, ethambutol, streptomycin

Rezumat

Tuberculoza este una dintre cele mai răspândite boli infecțioase, a cincea cauză de mortalitate la femeile la vârsta de procreare. Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* (MT) pulmonar în sarcină este o eventualitate considerată rară, populația susceptibilă fiind mai degrabă de condiție socioeconomică precară. Organizația Mondială a Sănătății a raportat, în 2013, 9 milioane de cazuri de tuberculoză, din care 37% la femei. În 2011, aproximativ 216.500 de femei au fost infectate în timpul sarcinii. Pornind de la cazul unei gravide cu simptomatologie sugestivă în timpul sarcinii și febră în post-partum, diagnosticată cu tuberculoză pulmonară, vom prezenta managementul tuberculozei în sarcină și în lăuzia imediată. Vom aborda situația descoperirii bolii în sarcină și post-partum. Diagnosticul pozitiv se efectuează prin identificarea MT în cultură, fie din spută, lichid bronhoalveolar sau alte țesuturi; testul IDR la tuberculină poate fi negativ în sarcină datorită statusului imunitar particular. Ghidurile Organizației Mondiale a Sănătății consideră sigură pentru făt medicația folosită în timpul sarcinii. Tuberculoza asociată sarcinii este cu risc crescut de moarte fetală intrauterină, naștere prematură, restricție de creștere intrauterină și oligoamnios. Transmiterea verticală este foarte rară, câteva sute de cazuri fiind raportate. Mortalitatea maternă în caz de TBC asociat sarcinii, netratată, este de 100%. În concluzie, tuberculoza asociată sarcinii crește riscul de morbiditate și mortalitate materno-fetală.

Cuvinte-cheie: sarcină, tuberculoză pulmonară, izoniazidă, rifampicină, etambutol, streptomycină

Tuberculoza (TBC) este o afecțiune cronică, fiind una dintre cele mai răspândite boli infecțioase. Agentul etiologic al bolii este *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch). Tuberculoza pulmonară este o boală infecto-contagioasă, care prezintă manifestări clinice și radiologice determinate de răspunsul organismului gazdă față de multiplicarea bacilului.

Organizația Mondială a Sănătății consideră tuberculoza pulmonară a cincea cauză de mortalitate la femeile la vârsta de procreare⁽¹⁾. TBC pulmonară în sarcină este o eventualitate considerată rară, populația susceptibilă fiind mai degrabă de condiție socioeconomică precară, adică gravidele cu imunitate compromisă sau cu o alimentație deficitară. Există diferențe epidemiologice ale acestei infecții la bărbați și femei; deși mai răspândită la sexul masculin, infecția tuberculoasă progresează mai lent și este fatală la femei⁽²⁾.

Considerată cauză de infertilitate feminină, incidența maximă este în perioada fertilă a femeii, între 15 și 49 de ani, cu aproximativ 80% din totalul deceselor cauzate de TBC care apar în acest grup. Tuberculoza omoară mai multe paciente netratate decât orice altă infecție⁽³⁾. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a raportat, în 2013, 9 milioane de cazuri de tuberculoză, din care 37% la femei⁽¹⁾. În 2011, aproximativ 216.500 de femei au fost infectate în timpul sarcinii⁽¹⁾.

Gravida reprezintă o categorie particulară, prin evoluție mai rapidă spre formele grave și prin dificultățile de diagnostic și terapeutice întâmpinate în ceea ce privește tratamentul antituberculos, cu potențialul teratogen și rezistența medicamentoasă.

Infecția se transmite pe cale aeriană, de la un individ infectat; principala sursă este reprezentată de pacientul cu TBC pulmonară înainte de a fi diagnosticat corect și tratat corespunzător.

Caz clinic

Prezentăm cazul unei gravide de 25 de ani, din București, fără antecedente particulare, care naște prematur, la 35 de săptămâni, o fetiță de 2.550 de grame. În post-partum, ziua a 5-a, pacienta prezintă febră de 39 de grade, persistentă și în zilele următoare, în ciuda tratamentului antibiotic cu ciprofloxacin 800 mg/zi injectabil. Analizele sanguine sunt în limite normale, GA 11.000, trombocite 579.000, Hb, Ht normale, infecție urinară cu *Klebsiella pneumoniae*. Serologiile HIV, hepatite - negative. La reluarea anamnezei, pacienta relatează în ultima lună de sarcină un episod febril și sindrom gripal de peste o lună, pierdere în greutate de 5 kg, cu internarea într-un spital privat din București. Analiza din spută a revenit negativă pentru BK, diagnosticul stabilit fiind de bronșită.

În ziua a 6-a de lăuzie, febra de 39 de grade persistă. Pacienta prezintă paloare accentuată, astenie și tuse neproductivă. Radiografia pulmonară suspicionează TBC pulmonară și este transferată la Institutul „Marius Nasta”, unde se confirmă diagnosticul de TBC pulmonară, cu diminuarea semnificativă a funcției respiratorii. Pacienta este tratată cu schema de 4 antibiotice anti-tuberculoase zilnic: izoniazidă, rifampicină, etambutol și streptomycină, împreună cu pirazinamidă - evoluția actuală - la o lună de la tratament, fiind favorabilă. Testele pentru TBC ale soțului pacientei și colegilor de serviciu au fost negative. Nou-născutul a fost pus preventiv pe izoniazidă. Deoarece pacienta este internată și separată de nou-născut, aceasta nu alăptează.

Pacienta și-a dat acordul pentru publicarea cazului medical.

Discuții

Studiile au arătat că 20-60% dintre gravidele care prezintă tuberculoză pulmonară nu sunt conștiente de boala lor și nu au simptome semnificative, chiar și mamele de copii născuți cu tuberculoză congenitală nu au prezentat simptome⁽⁴⁾.

Simptomele tipice de tuberculoză sunt: anorexie, subfebrilitate, astenie, febră, transpirații, scădere în greutate, la care se adaugă tuse seacă persistentă de peste trei săptămâni. Utilizarea de rutină a testului de screening pentru tuberculoză pulmonară la gravidele din arealurile cu incidență mare a bolii ar fi o soluție adecvată⁽⁵⁾.

Gravidele care sunt considerate cu risc pentru TBC sunt evaluate prin efectuarea testului cutanat la tuberculină, care are o sensibilitate de 90-99%⁽⁶⁾, obiectivul fiind acela de a descoperi infecția latentă, bolile asimptomatice și pentru a reduce incidența tuberculozei congenitale sau infantile. Testul de screening inițial pentru tuberculoză este un test cutanat intradermic la care se folosește un derivat de proteină purificată (PPD). Nu există nici o dovadă că acest test este în detrimentul fătului sau al mamei, din cauza informațiilor insuficiente privitoare la efectele teratogene ale soluției de PPD, acest test fiind efectuat la gravidele cu indicații bine definite. Sarcina este o mare consuma-

toare a rezervelor metabolice, de vitamine și proteine, ceea ce o face pe viitoarea mamă vulnerabilă, astfel că receptivitatea unei primo infecții este mai mare, prin scăderea acestor resurse materne.

Există și teste rapide de biologie moleculară care detectează MT fie direct, fie prin amplificare genică⁽³⁾.

Perioadele cele mai expuse sunt considerate primul trimestru de sarcină și lăuzia, tuberculoza pulmonară având o evoluție galopantă spre complicații sau exitus în absența tratamentului.

În trimestrele doi și trei de sarcină se realizează ascensiunea diafragmului ca urmare a creșterii în volum a uterului gravid, urmat de încetinirea progresiunii leziunilor pulmonare. Organismul matern este adaptat la această vârstă de sarcină cu starea de graviditate, aceasta nemai-fiind un factor destabilizator al mijloacelor de apărare ale mamei. Sarcina asociată cu tuberculoza este cu risc crescut de moarte fetală intrauterină, naștere prematură, restricție de creștere intrauterină și oligoamnios.

În stabilirea diagnosticului clinic este important să se stabilească prin anchetă epidemiologică dacă gravida a intrat în contact cu persoane care prezintă leziuni active sau care au fost dispensarizați pentru tuberculoză și a căror stare actuală este incertă.

La gravidele cu test pozitiv (dacă gravida este infectată, limfocitele recunosc antigenul PPD și determină o reacție locală) sau cu simptomatologie sugestivă se recomandă efectuarea unei radiografii toracice cu protecție pe câmpul abdominal după primul trimestru de sarcină. Diagnosticul definitiv de tuberculoză pulmonară presupune identificarea *Mycobacterium tuberculosis* în culturile de spută. Se indică de rutină la gravidele cu această patologie și testarea HIV.

Riscul major de infectare a nou-născutului survine în momentul nașterii dacă mama prezintă o formă activă de boală, în acest caz fiind de preferat nașterea pe cale vaginală. Se va evita efortul expulziv prin extracții instrumentale. În caz de operație cezariană, se preferă anestezia de conducție.

Descoperirea bolii în primul trimestru al sarcinii poate impune întreruperea medicală a acesteia la gravidele cu tuberculoză pulmonară activă evolutivă în ultimele 12 luni, în caz de pleurezie tuberculoasă în evoluție sau incertă și dacă sarcina actuală a survenit la mai puțin de 18 luni de o naștere anterioară sau dacă femeia prezintă disfuncții ventilatorii.

Pentru forma activă de tuberculoză: în trimestrele 2 și 3 de sarcină, schemele de tratament pot fi aceleași ca la negravida sau se utilizează doar două antibiotice, colaborarea cu pneumoftiziologul fiind esențială. Schema cuprinde antibioticele din clasa C Food and Drug Administration - izoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida pe o durată de două luni. Această etapă vizează bacilii activi metabolici, în comparație cu a doua etapă, care se focalizează pe bacilii inactivi metabolic.

A doua etapă se desfășoară pe o perioadă de patru luni, în care se asociază două medicamente: izoniazida și rifampicina, care se administrează de două ori pe săptămână, această terapie fiind necesară pentru combaterea apariției rezistenței bacililor la tuberculostatice.

Gravidele cu formă latentă de boală, asimptomatice, cu radiografie normală, vor beneficia de izoniazidă 300 mg/zi, 6-9 luni.

Izoniazida (INH) poate produce disfuncții hepatice, care pot fi asimptomatice, sau creșteri moderate ale transaminazelor serice până la hepatită, cu insuficiență hepatică. Creșterea transaminazelor hepatice de peste 5 ori limita superioară a normalului sau apariția icterului vor impune oprirea tratamentului. Nu s-au descris malformații congenitale asociate izoniazidei. Doza zilnică recomandată este de 10 mg/kg/zi, maximum 300 mg/zi.

INH poate interfera cu metabolismul piridoxinei și produce neuropatii periferice și alte reacții semnificative (episoade psihotice): nevrită periferică (arsuri, furnicături) sau durere în extremitățile membrelor inferioare de tip parestezii „în șosetă” sau sindrom „umăr-cot dureros”. Se va suplimenta cu piridoxină (vitamina B6) 25 mg/zi.

Pentru rifampicină (RMP), efectele secundare sunt mai frecvente la tratamentul intermitent decât la tratamentul zilnic. Doza zilnică este de 10 mg/kg/zi, maximum 600 mg/zi.

Reacțiile adverse majore la RMP includ hepatotoxicitate, toxicitate renală, purpură trombocitopenică și anemie hemolitică. Printre reacțiile adverse majore se consemnează și sindromul respirator, constând în dispnee, asociată rar cu colaps sau șoc ce necesită internare, spitalizare de urgență și reanimare. Dacă apar aceste simptome, rifampicina trebuie oprită imediat și nu se mai administrează din nou. Reacțiile secundare minore la RMP includ rash-ul cutanat, sindromul gripal (atacuri de febră, cefalee, mialgii severe) și sindromul abdominal (durere și greață, uneori însoțite de vomă și mai rar de diaree). Toate acestea necesită doar tratament simptomatic, nefiind necesară întreruperea tratamentului. Gravidele care primesc RMP trebuie avertizate că saliva și urina lor vor dobândi culoarea portocalie/roșie, fără însă a avea semnificație clinică.

Există puține studii despre teratogenitatea antibioticelor antituberculoase. Majoritatea contraindică streptomycină și nu raportează efecte teratogene⁽⁷⁾.

Utilizarea în ultimele săptămâni de sarcină, înainte de naștere, favorizează hemoragiile cerebrale, impunând suplimentarea cu vitamina K la nou-născut⁽⁸⁾.

Pirazinamida (PZM) se poate asocia cu hepatotoxicitate. Poate determina creșteri ale nivelului seric de acid uric. În timp ce hiperuricemia se poate dezvolta până la 64% dintre pacienți, artralgiile apar inconstant, iar guta acută este chiar rară.

PZM se mai poate asocia cu reacții de hipersensibilitate și disconfort abdominal. Doza recomandată este de 15-30 mg/kg, maximum 2 grame/zi.

Etambutolul (EMB): cea mai reductibilă reacție adversă a sa este nevrita optică retrobulbară, manifestată prin scăderea acuității vizuale, reducerea câmpului vizual sau absența percepției culorilor, și apare după utilizare îndelungată. Această reacție adversă este, de obicei, întâlnită la pacienții care primesc zilnic doze mai mari de 25 mg/kg, dar poate apărea și la cei care primesc 15 mg/kg/zi, dar cu funcție renală modificată. Doza recomandată este de 15 mg/kg/zi, până la 2,5 g/zi.

Pacienții trebuie avertizați să semnaleze cu promptitudine orice alterare a acuității vizuale, iar înainte de instituirea tratamentului cu EMB trebuie îndrumați către un oftalmolog pentru evaluare de specialitate. Se recomandă evaluarea lunară a acuității vizuale și determinarea prezenței/absenței daltonismului. Nevrita optică asociată administrării de EMB este reversibilă în câteva săptămâni până la câteva luni de la întreruperea medicamentului. Pot apărea alte reacții adverse, cum ar fi: reacții cutanate, dureri abdominale, grețuri, vărsături. Deoarece EMB este excretat prin rinichi, doza trebuie ajustată în insuficiență renală.

Alăptarea este permisă în condițiile unui tratament antituberculos corect efectuat, după două săptămâni de la începerea terapiei, perioadă după care se consideră că sputa s-a sterilizat, iar starea generală a lăuzei o permite. Nou-născutul va fi tratat profilactic cu izoniazidă 3 luni și apoi vaccinat BCG (bacil Calmette-Guerin). TBC congenitală are un risc de mortalitate și morbiditate perinatală de aproximativ 50%⁽⁹⁾.

Semnele și simptomele sunt nespecifice, dar pot include detresă respiratorie, febră, hematomă, letargie, limfadenopatie, iritabilitate și, mai rar, distensie abdominală, secreție auriculară, leziuni ale pielii. Izolarea nou-născutului de mamă s-ar impune numai în cazul în care mama prezintă o formă de boală activă în momentul nașterii.

În cazul rezistenței la aceste antibiotice se vor folosi capreomycina, kanamicina, ethionamida, cycloserina și p-Aminosalicylic acid⁽³⁾, în strânsă colaborare cu serviciile de pneumoftiziologie.

În **concluzie**, tuberculoza asociată sarcinii crește riscul de morbiditate și mortalitate materno-fetală. Tratarea rapidă, în colaborare cu serviciul de pneumoftiziologie, duce la vindecarea pacientei și scade riscul contaminării fetale. Orice simptomatologie respiratorie persistentă peste trei săptămâni trebuie investigată și pentru tuberculoză. ■

Bibliografie

1. WHO 2015 Global tuberculosis report 20th ed www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Long NH, Diwan VK, Winkvist A. Difference in symptoms suggesting pulmonary tuberculosis among men and women. *J Clin Epidemiol.* 2002 Feb;55(2):115-20.
3. Whitty JE, Dombrowski MP. Respiratory diseases in pregnancy in Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice 7th ed. Elsevier Saunders 2014. pp. 973-6.
4. Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P, Bonati M. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014 Nov 19;14:617.
5. Mathad JS, Bhosale R, Sangar V, Mave V, Gupta N, Kanade S, Nangude A, Chopade K, Suryavanshi N, Deshpande P, Kulkarni V, Glesby MJ, Fitzgerald D, Bharadwaj R, Sambarey P, Gupta A. Pregnancy differentially impacts performance of latent tuberculosis diagnostics in a high-burden setting. *PLoS One.* 2014 Mar 21;9(3):e92308. doi: 10.1371/journal.pone.0092308. eCollection 2014.
6. Flaherman VJ, Porco TC, Marseille E, Royce SE. Cost-effectiveness of alternative strategies for tuberculosis screening before kindergarten entry. *Pediatrics.* 2007 Jul;120(1):90-9.
7. Scheinhorn DJ, Angelillo VA. Antituberculous therapy in pregnancy. Risks to the fetus. *West J Med.* 1977 Sep;127(3):195-8.
8. Chouraqui JP, Bessard G, Favier M, Kolodie L, Rambaud P. [Haemorrhage associated with vitamin K deficiency in pregnant women and newborns. Relationship with rifampicin therapy in two cases]. *Therapie.* 1982 Jul-Aug; 37(4):447-50.
9. Figueroa-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Arch Med Res.* 2001 Jan-Feb;32(1):66-9.