

Dificultăți terapeutice la o pacientă cu infecție HIV și pleurezie tuberculoasă

THERAPEUTIC DIFFICULTIES IN A PATIENT WITH HIV INFECTION AND PLEURAL TUBERCULOSIS

Irina Duport¹, Mihaela Andreea Rădulescu^{1,2}, Victoria Aramă^{1,2}

¹Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Rezumat

Infecția tuberculoasă reprezintă o problemă importantă de sănătate publică la nivel mondial și una dintre cele mai frecvente infecții oportuniste la pacienții infectați HIV.

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 41 de ani, diagnosticată cu infecție HIV avansată, care a dezvoltat pleurezie tuberculoasă. Deși afectarea strict pleurală este considerată o formă ușoară de infecție tuberculoasă, pacienta a necesitat o perioadă îndelungată de spitalizare din cauza multiplelor reacții adverse și complicații terapeutice: hepatită colestatică, acidoză metabolică, insuficiență renală, sindrom inflamator de reconstrucție imună.

Acest caz oglindește dificultățile întâlnite în practica clinică curentă de management al pacienților HIV-pozitivi cu coinfecție tuberculoasă.

Cuvinte cheie: infecție HIV, tuberculoză, reacții adverse medicamentoase, tratament antiretroviral, tratament antituberculos

Abstract

Tuberculous infection represents an important public health problem globally, and one of the most frequent opportunistic infections in HIV infected patients.

We present the case of a 41-year old woman diagnosed with advanced HIV infection who developed pleural tuberculosis. Although purely pleural involvement is considered a mild form of tuberculosis, this patient required prolonged hospitalization due to multiple adverse reactions and therapeutic complications: cholestatic hepatitis, metabolic acidosis, renal impairment and immune reconstruction inflammatory syndrome.

This case reflects the difficult management of HIV-positive patients with tuberculous co-infection.

Keywords: HIV infection, tuberculosis, adverse reactions, antiretroviral treatment, anti-tuberculous treatment

Adresa de corespondență:

Mihaela Andreea Rădulescu, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, Str. Dr. Grozovici, nr. 1, sector 2, București
E-mail: michelle_radulescu@yahoo.com

INTRODUCERE

Tuberculoza (TB) rămâne în continuare o problemă majoră de sănătate publică, la nivel mondial reprezentând a doua cauză infecțioasă de deces, după infecția cu HIV (1). Conform ultimului raport publicat de Organizația Mondială a Sănătății, în anul 2012 la nivel mondial s-au înregistrat 8,6 milioane de cazuri noi de TB, și 1,3 milioane de decese prin această boală, dintre care 0,3 milioane la pacienți HIV pozitivi. Conform aceluiași raport, în România în anul 2012 au fost înregistrați 13.888 de pacienți nou-diagnosticați cu TB, dintre care 9.699 au fost pacienți coinfectați HIV. De asemenea, în țara noastră în 2012 s-au raportat 1.200 de decese cauzate de tuberculoză, dintre care 100 la pacienți coinfectați HIV (1).

În ciuda progreselor remarcabile din ultimii 20 de ani în ce privește eficiența terapiilor antiretrovirale (ARV) ce au permis un control virusologic și imunologic bun la pacienții infectați HIV, tuberculoza rămâne una dintre cele mai frecvente infecții oportuniste la acești pacienți, riscul de a dezvolta TB fiind de 12-20 de ori mai mare la pacienții infectați HIV comparativ cu cei neinfecțați (OMS).

Schemele pentru terapia antituberculoasă la pacienții HIV-pozitivi sunt similare cu cele recomandate pentru pacienții imunocompetenți, (2,3) deși managementul coinfecției HIV-TB este dificil, din cauza reacțiilor adverse frecvente, a interacțiunilor medicamentoase între schemele antituberculoase și ARV și a aderenței mai scăzute la tratament, având în vedere numărul mare de pastile care trebuie administrate zilnic.

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 41 ani, care s-a prezentat la spital în decembrie 2010 pentru febră debutată de aproximativ 2 săptămâni, fără altă simptomatologie asociată. Pacienta era recent întoarsă în țară după doi ani de ședere în Spania, timp în care avusese numeroase episoade de febră, etichetate drept infecții urinare. Întrucât la momentul respectiv pacienta prezenta limfopenie 900/mmc, s-a recoltat serologie HIV, fiind diagnosticată cu infecție HIV stadiul clinico-biologic B3. ARN HIV în momentul diagnosticului a fost de 1 642.555 copii/ml, iar valoarea CD4 59/mmc. În cadrul evaluării inițiale a infecției HIV s-a recoltat și Quantiferon TB, care a fost negativ.

La scurt timp de la diagnostic s-a inițiat tratament antiretroviral (ARV) cu efavirenz, lamivudină și stavudină, la care s-au adăugat biseptol și claritromicină pentru profilaxia infecțiilor cu *Pneumocystis jirovecii* și *Mycobacterii* atipice.

După o lună de tratament, pacienta este reinternată pentru o pleurezie febrilă, biologic prezentând limfopenie și sindrom inflamator important (VSH 130 mm/1h). S-a efectuat toracocenteză, lichidul pleural fiind înalt sugestiv pentru etiologia tuberculoasă: 2.500 celule/mmc, 90% limfocite, proteine 5 g/dl, adenosin deaminază 83 U/L. Deși infecția bacilară nu a putut fi confirmată bacteriologic, acest lucru era de așteptat, întrucât tuberculoza seroaselor este de regulă paucibacilară. Nu s-a putut efectua biopsie pleurală. S-a inițiat tratament antituberculos în schema clasică – izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă, etambutol, cu remisiunea febrei, însă după două săptămâni de terapie pacienta dezvoltă hepatită colestatică (TGP 230UI/L, GGT 392UI/L) – considerată a fi toxic medicamentoasă, motiv pentru care s-a decis întreruperea terapiei antituberculoase. După încă o săptămână pacienta dezvoltă acidoză metabolică importantă (ph 7,19) și retenția azotată ușoară (clearance la creatinină 40ml/min) care nu ar fi justificat însă severitatea acidozei. Astfel dezechilibrul acido-bazic a fost pus pe seama stavudinei, decizându-se întreruperea terapiei antiretrovirale.

După o săptămână de la sistarea tuturor medicațiilor, se înregistrează o normalizare a transaminazelor serice, ce a permis reluarea terapiei antituberculoase cu izoniazidă, pirazinamidă, etambutol și ciprofloxacina. S-a decis împotriva asocierii de rifampicină din cauza toxicității hepatice frecvente a acesteia, mai ales că infecția bacilară a fost limitată la pleură, fără interesarea parenchimului pulmonar.

Deși acidoza metabolică s-a remis, retenția azotată s-a agravat progresiv, temporizându-se reluarea terapiei antiretrovirale până la normalizarea funcției renale. Întrucât funcția renală s-a agravat în continuare (clearance la creatinină 26 ml/min), s-a luat în considerare drept posibilă cauză nefropatia HIV, care se poate ameliora în urma terapiei ARV. Astfel, s-a reluat tratamentul ARV într-o schemă cu toxicitate renală minimă, cu raltegravir, lamivudină și zidovudină, în doze ajustate la funcția renală. În următoarele 3 săptămâni transaminazele hepatice s-au menținut în limite normale, iar sindromul colestatic și cel de retenție azotată s-au ameliorat, însă pacienta continua să aibe pleurezie în cantitate mare, în ciuda terapiei antituberculoase și a toracocentezelor repetate. S-a efectuat examen CT toracic, care a evidențiat, pe lângă lichidul pleural, adenopatii mediastinale cu diametrul de 1,5 cm. Astfel, a fost luat în considerare un posibil limfom mediastinal cu pleurezie paraneoplazică. Pacienta a fost transferată într-un serviciu de pneumologie pentru mediastinoscopie cu biopsie ganglionară. Examenul histopatologic a infirmat

diagnosticul de limfom, arătând infiltrat limfocitar sugestiv pentru etiologia tuberculoasă, însă fără aspect de granulom tuberculos.

La scurt timp după revenirea în serviciul nostru pacienta dezvoltă febră înaltă, fără a se evidenția un focar infecțios. Întrucât valoarea CD4 crescuse mult în ultima lună (de la 134 la 293/mm³) s-a interpretat febra în contextul unui sindrom inflamator de reconstrucție imună și s-a inițiat tratament cortizonic (hemisuccinat de hidrocortizon 200 mg/zi, 3 zile), cu remisiunea febrei. Sindromul inflamator de reconstrucție imună este o afecțiune descrisă la pacienții infectați HIV, care apare în urma recuperării imunitare rapide, cel mai frecvent prin controlul imunodepresiei datorate infecției HIV, documentată prin creșterea rapidă a CD4 sau uneori prin controlul unei coinfecții cu efect imunodepresor suplimentar, cum este infecția TB. (4) După recuperarea parțială a răspunsului imun pacientul poate prezenta o reacție inflamatorie la patogeni oportuniști care au infectat organismul anterior, dar nu au generat o simptomatologie clinică datorată imunodepresiei. Astfel, în cadrul sindromului de reconstrucție imună pacienții pot prezenta agravări aparente ale evoluției anumitor infecții, mai rar ale unor malignități sau chiar fenomene autoimune. (4)

După încă 2 săptămâni pleurezia era în ameliorare însă reapare citoliza hepatică (TGP 248U/L) și sindromul colestatic (GGT 640U/L), necesitând o nouă întrerupere a tratamentului antituberculos, la 7 săptămâni de la reluarea acestuia. Investigațiile efectuate au exclus alte cauze pentru suferința hepatică – infecțioase (serologii VHB, VHC, CMV, EBV, HSV negative) sau autoimune (anticorpi anti-LKM, anti-SLA, antinucleari, factor reumatoid, celule lupice negative). Pacienta refuză efectuarea unei biopsii hepatice. La două săptămâni de la întreruperea medicației antituberculoase citoliza hepatică și sindromul colestatic erau în creștere (TGP 948 U/L, GGT 1363 U/L), fără elemente sugestive pentru insuficiența hepatică. În plus, pacienta a dezvoltat un sindrom anemic moderat, pentru care nu s-a evidențiat altă cauză decât toxicitatea medicamentoasă, anemia fiind una dintre efectele adverse frecvente ale zidovudinei, molecula inclusă în schema ARV. Astfel, s-a decis întreruperea oricărei medicații, inclusiv a terapiei ARV. După o lună citoliza hepatică și colestaza s-au ameliorat suficient pentru a putea relua terapia antituberculoasă (TGP 280 U/L, GGT 596 U/L), introducându-se treptat streptomycină, etambutol, izoniazidă și ciprofloxacină. S-a decis înlocuirea prazinamidei cu streptomycină în schema antituberculoasă datorită toxicității hepatice a prazinamidei. În plus, deși familia aminoglicozidelor din

care face parte streptomycină au potențial nefrotic, la momentul respectiv funcția renală a pacientei se ameliorase considerabil (clearance la creatinină 72 ml/min), și s-a menținut normală în continuare.

Ulterior s-a reluat tratamentul ARV, alegându-se o schemă cu toxicitate hepatică minimă – fosamprenavir boostat, abacavir și lamivudină. Tratamentul antituberculos a fost menținut încă două luni – până la un total de 9 luni. La externarea pacienta avea transaminaze normale, funcție renală normală, persista un sindrom colestatic ușor, iar valoarea CD4 a fost de 436/mm³. Pacienta a negat încărcătura virală HIV în următoarele 6 luni. Actualmente se află la 2 ani de la episodul de pleurezie tuberculoasă, având o valoare a CD4 de 580/mm³, iar ARN-HIV s-a menținut nedetectabil până în prezent. În Fig. 1 este prezentată evoluția transaminazelor, a sindromului colestatic și a funcției renale pe parcursul celor 5 luni de internare.

DISCUȚII

În cazul pacientei prezentate alegerea schemelor ARV și antituberculoase a fost dificilă și grevată de necesitatea întreruperii în mai multe etape ale ambelor terapii, din cauza multiplelor reacții adverse și interacțiuni medicamentoase.

Cea mai frecvent întâlnită complicație asociată tratamentului antituberculos este hepatita toxică, ea apărând adesea în primele 2 luni de administrare a terapiei. Factorii de risc asociați cu o probabilitate crescută de apariție a toxicității hepatice sunt extensia infecției tuberculoase, hepatita cronică preexistentă, etilismul, vârsta peste 35 de ani. (5,6)

În ce privește toxicitatea hepatică a antituberculoaselor, ghidul Societății Americane de Patologie Toracică (American Thoracic Society) recomandă întreruperea tratamentului antituberculos la o valoare a citolizei hepatice de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN), sau la peste 3xLSN dacă pacientul este simptomatic. Reluarea tratamentului antituberculos se poate face după scăderea transaminazelor hepatice la mai puțin de 2xLSN, cu introducerea treptată la 2-3 zile a fiecărei molecule antituberculoase, sub monitorizare zilnică a transaminazelor. (6)

În ce privește pacienții coinfectați HIV-TB, ghidul Societății Europene HIV/SIDA (European AIDS Clinical Society) recomandă introducerea terapiei ARV la 8-12 săptămâni de la inițierea tratamentului antituberculos pentru pacienții cu un status imunitar acceptabil (CD4 > 100/mm³) și cu 2 săptămâni după inițierea terapiei antituberculoase la pacienții sever

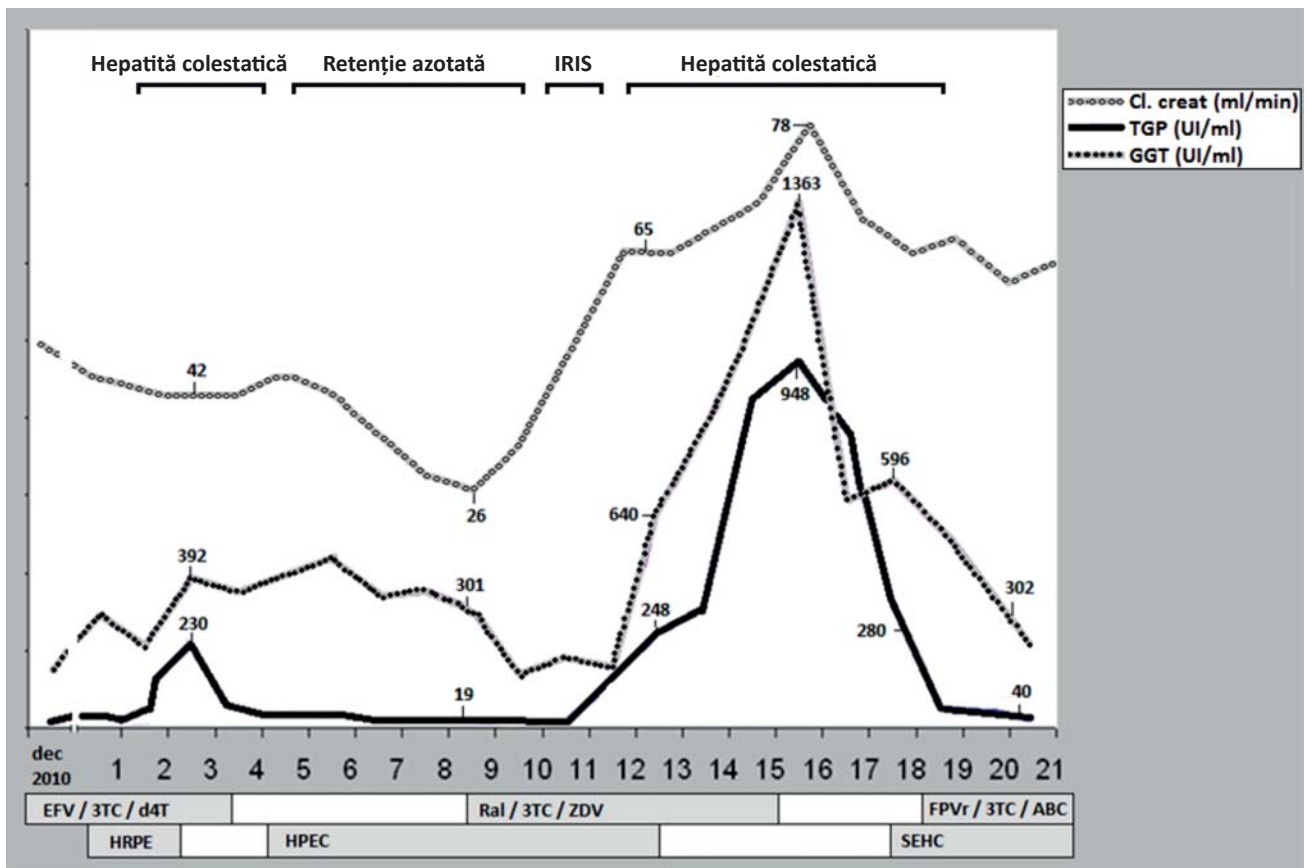


FIGURA 1. Dinamica transaminazelor și a funcției renale pe parcursul internării

Legenda: IRIS = Sindrom inflamator de reconstrucție imună (Immune reconstitution inflammatory syndrome); Cl creat = clearance la creatinină, TGP = transaminază glutam piruvică; GGT = Gamma glutamil transpeptidază. Scheme antiretrovirale utilizate: EFV/3TC/d4T = efavirenz/ lamivudină/ stavudină; Ral/3TC/ZDV = raltegravir/ lamivudină/ zidovudină; FPVr/3TC/ABC = fosamprenavir boostat/ lamivudină/ abacavir. Scheme antituberculoase utilizate: HRPE = izoniazidă/ rifampicină/ pirazinamidă/ ethambutol; HPEC = izoniazidă/ pirazinamidă/ ethambutol/ ciprofloxacina; SEHC = streptomycină/ ethambutol/ izoniazidă/ ciprofloxacina.

imunodeprimați ($CD4 < 100/mm^3$). (7) Această decalare a celor două terapii este recomandată datorită riscului de apariție a sindromului inflamator de reconstrucție imună.

În cazul pacientei prezentate tratamentul ARV fusese deja inițiat în momentul diagnosticării infecției TB, iar sindromul de reconstrucție imună s-a datorat probabil recuperării imune atât prin controlul infecției HIV, cât și prin controlul infecției TB.

Acest caz subliniază necesitatea menținerii unui nivel înalt de suspiciune al infecției TB la pacienții infectați HIV, chiar și în absența confirmării bacteriologice. În același timp cazul prezentat oglindește dificultățile întâlnite în practica clinică curentă de management al pacienților coinfecțați HIV-TB.

BIBLIOGRAFIE

1. WHO. Global tuberculosis report 2013. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Accesat la data 30.09.2014.
2. Padmapriyadarsini C., Narendran G., Swaminathan S. Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *Indian J Med Res.* 2011; 134(6): 850–865
3. Pozniak A.L., Coyne K.M., Miller R.F. et al. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection. *HIV Medicine* 2011; 12: 517–524.
4. New York State Department of Health AIDS Institute. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) in HIV-Infected Patients. <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/immune-reconstitution-inflammatory-syndrome-iris-in-hiv-infected-patients/>. Accesat la data 28.09.2014
5. Breen R.A.M., Miller R.F., Gorsuch T. et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2006;61:791–794.
6. Saukkonen J., Cohn D., Jasmer R. et al. An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935–952
7. Lundgren J.D., Clumeck N., Rockstroh J. et al. European AIDS Society Guidelines, version 7.0, October 2013.