

INSTITUTO DE NEFROLOGIA

Tuberculosis y trasplante renal

Por los Dres.:

ORESTES BENITEZ LLANES* y JORGE ALFONZO GUERRA**

Benítez Llanes, O.; J. Alfonso Guerra. *Tuberculosis y trasplante renal.*

Las infecciones, particularmente las pulmonares, han sido la principal causa de muerte en receptores de trasplante por muchos años, debido a una deficiente inmunidad provocada por la terapéutica inmunosupresora. Sin embargo, a pesar de esta predisposición, la tuberculosis (TB) es una complicación poco frecuente. El presente trabajo incluye 269 receptores de trasplante renal, cinco de los cuales desarrollaron TB después de trasplantados. Ninguno de estos casos poseía antecedentes personales o familiares de enfermedad tuberculosa. Todos presentaban compromiso pulmonar (opacidad miliar, imagen nodular, neumopatía inflamatoria con derrame). La prueba de tuberculina arrojó anergia en todos los casos. En dos de los cinco pacientes la baciloscopia fue positiva, en un tercero la necropsia detectó la presencia de enfermedad tuberculosa y en los otros dos casos el diagnóstico se hizo por la respuesta clínica a la terapéutica empleada. Tres pacientes se recuperaron después del tratamiento oportuno con drogas antituberculosas, más tarde murieron dos de ellos por tumor encefálico. Los otros dos casos murieron durante la quimioterapia empleada. Se aconseja incluir el *test* de tuberculina en el pretrasplante, aunque a veces la interpretación de los resultados puede ser difícil.

INTRODUCCION

Los pacientes sometidos a trasplante renal un riesgo mucho mayor de desarrollar TB debido a una deficiente inmunidad celular y humoral provocada por la terapéutica inmunosupresora.¹ Esta predisposición ocurre también en pacientes sometidos a hemodiálisis,²⁻⁴ alcoholismo crónico, enfermedades malignas avanzadas y en la desnutrición. No obstante, a pesar de la conocida predisposición a las infecciones pulmonares de los pacientes sometidos a trasplante se han informado pocos casos con TB.⁵

El presente trabajo tiene como propósito conocer la incidencia de TB en los receptores de trasplante renal de nuestra institución durante un período de 13 años.

* Especialista de I grado en nefrología. Instituto de Nefrología.

** Especialista de I grado en nefrología. Subdirector docente del Instituto de Nefrología

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron los receptores de trasplante renal en el período comprendido desde febrero de 1970 a diciembre de 1982. Para esto se procedió a la revisión de las historias clínicas y protocolos de autopsias.

Previamente los pacientes estuvieron sometidos a tratamiento dialítico, con una permanencia en el programa de diálisis que osciló entre 30 y 364 días. Después de trasplantados, los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con azathioprina 5 mg/kg que se redujo 72 horas más tarde a dosis de mantenimiento de 2,5-3 mg/kg. Se administró prednisona a razón de 1 mg/kg durante los primeros dos meses y se redujo posteriormente la medicación hasta administrar 0,25 mg/kg como dosis de mantenimiento.

En ninguno de los casos se empleó tratamiento profiláctico antituberculoso. Como métodos diagnósticos se emplearon los estudios radiológicos y la baciloscopia. En cuatro de los cinco pacientes se estableció el tratamiento antituberculoso de acuerdo con los criterios existentes para esta enfermedad.

RESULTADOS

Durante un período de 13 años se realizaron 301 trasplantes renales en 269 receptores, de los cuales en cinco de ellos se diagnosticó TB pulmonar. El cuadro muestra las principales características de estos casos, observándose que tres de los cinco pacientes correspondieron al sexo masculino. La edad promedio de estos pacientes fue de 35 años, el más joven tenía 18 y el mayor 44. En cuanto a la raza, predominó la blanca con tres casos.

El intervalo entre el trasplante renal y el inicio de la enfermedad tuberculosa varió de 2¹/₂ a 31 meses.

La tos y la fiebre acompañada de astenia fueron los síntomas predominantes en estos pacientes. Todos estos enfermos presentaron cambios radiológicos compatibles con TB pulmonar. La prueba de tuberculina arrojó anergia en la totalidad de los casos y la baciloscopia fue positiva solamente en dos pacientes, uno de los cuales falleció, reiterándose en la necropsia el diagnóstico clínico. En otro caso el diagnóstico de TB fue un hallazgo necrópsico. En los otros dos casos el diagnóstico se hizo por la favorable respuesta clínica al tratamiento.

Resumen de los casos

Caso 1: M.H.V. (HC 381124), 39 años, del sexo femenino, de la raza blanca, cuatro meses después del trasplante comienza a presentar tos seca que luego se hace mucopurulenta, fiebre, pérdida de peso y anorexia. El examen físico reveló estertores sibilantes en el hemitórax izquierdo. No hubo deterioro de la función renal. Los estudios radiológicos revelaron: a) neumopatía inflamatoria base izquierda con derrame, b) lesión inflamatoria nodular del hemitórax izquierdo con reforzamiento parahiliar. Prueba de tuberculina: anergia. Baciloscopia: codificación 6. Después de 20 días de tratamiento con isoniacida y estreptomycinina presentó regresión

RESUMEN DE LOS DATOS CLINICOS, EXAMENES COMPLEMENTARIOS Y TRATAMIENTO DE CINCO PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CON TUBERCULOSIS, EN 269 RECEPTORES DEL INSTITUTO DE NEFROLOGIA EN 13 AÑOS

| Paciente | Sexo Edad | Raza | Tiempo TR | Sintomatología | Inmunosupre- sores |
|--|--------------|------|--------------|--|-----------------------------------|
| M.H.V. HC 381124 Trasplante No. 271 | F/39 | B | 4 meses | Tos seca más tarde, expectoración mucopurulenta estertores sibilantes en hemitórax izquierdo | Imuran 100 mg Prednisona 30 mg |
| C.V.S. HC 264074 Trasplante No. 102 | F/34 | B | 3½ meses | Disnea, tos húmeda, expectoración, fiebre, murmullo vesicular disminuido, estertores roncós aislados | Imuran 50 mg Prednisona 30 mg |
| R.G.V. HC 266905 Trasplante No. 117 | M/43 | B | 2½ meses | Tos, disnea, fiebre, astenia, anorexia | Imuran 100 mg Prednisona 60 mg |
| J.E.E. HC 267487 Trasplante No. 31 | M/18 | M | 31 meses | Tos, febrícula, astenia, dolor torácico | Imuran 100 mg Prednisona 30 mg |
| J.H.H. HC 266564 Trasplante No. 114 | M/44 | M | 23 meses | Tos, fiebre, astenia | Imuran 150 mg Prednisona 15 mg |

Fuente: Instituto de Nefrología, Departamento de bioestadística.

RESUMEN DE LOS DATOS CLINICOS, EXAMENES COMPLEMENTARIOS Y TRATAMIENTO DE CINCO PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTE CON TUBERCULOSIS, EN 269 RECEPTORES DEL INSTITUTO DE NEFROLOGIA EN 13 AÑOS

| Urea y creatinina en sangre | Apariencia radiológica | Examen para TB | Tratamiento anti TB | Resultados |
|--------------------------------------|---|---|---|--|
| Urea 36 mg% Creatinina 0,9 mg% | 1. Neumopatía, inflamación base izquierda con derrame. 2. Sesión inflamatoria nodular hemitórax izquierdo con derrame pleural. 3. Reforzamiento parahiliar izquierdo. | Mantoux: anergia Baciloscopia: codificación 6 | Isoniacida, estreptomycin, rifampicina. | Mejoría clínica. Operada por glioma, fallece a los 14 meses de TR (A-381-82) |
| Urea 20,7 mg% Creatinina 1,48 mg% | Moteado inflamatorio de ambos campos | No | No | Fallece sin tratamiento Anti-TB (A-474-80). |
| Urea 98 mg% Creatinina 2,48 mg% | Proceso inflamatorio base izquierda | Baar (7) en líquido pleural | Isoniación, estreptomycin | Fallece durante la quimioterapia (A-178-74) |
| Urea 48 mg% Creatinina 2,12 mg% | Imagen nodular parahiliar derecha. | Mantoux: anergia baciloscopia: negativa | Isoniacida, estreptomycin | Seis meses más tarde desaparece imagen radiológica, actualmente vivo |
| Urea 474 mg% Creatinina 2,31 mg% | Lesión inflamatoria nodular vértice derecho | Mantoux: anergia baciloscopia: negativa | Isoniacida, estreptomycin | Mejoría clínica. Fallece a los 8 años del TR por meningioma psamomatoso |

Fuente: Instituto de Nefrología, Departamento de bioestadística.

de la sintomatología, por lo que se hizo necesaria la introducción de rifampicina 90 días más tarde, al presentar esputos positivos después de haberse negativizado. Evolucionó favorablemente hasta que es operada el 31 de julio de 1982 por glioma, falleció el 13 de agosto de 1982. En la necropsia (A-381-82) no se encontraron evidencias de enfermedad tuberculosa.

Caso 2: C.P.S. (HC 264074), 34 años, del sexo femenino, de la raza blanca, tres meses y medio después del trasplante comienza a presentar tos húmeda acompañada de expectoración blanquecina, disnea sin relación con los esfuerzos y fiebre. Al examen físico se detectó murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares y estertores roncós aislados. La función renal era aceptable. Radiológicamente mostraba moteado inflamatorio de ambos campos. Días después de su ingreso y de antibiótico-terapia energética fallece. En la necropsia (A-474-80) se encontró: a) TB miliar con toma pulmonar; b) trombosis venosa interlobulillares; c) dilatación cardíaca global.

Caso 3: R.G.V. (HC 266905), 43 años, del sexo masculino, de la raza blanca, dos meses después de sometido a trasplante presentó tos seca, ligera disnea sin relación con los esfuerzos, fiebre, astenia y anorexia. En el examen físico se encontró disminución del murmullo vesicular en base del hemitórax izquierdo. La función renal se encontraba dentro de límites satisfactorios. Radiológicamente se encontró proceso inflamatorio de la base del hemitórax izquierdo. Prueba de tuberculina: anergia. En el líquido pleural se halló ácido-alcohol resistente (BAAR). Después de seis días de tratamiento con estreptomycinina o isoniácida fallece. La necropsia (A-178-74) informó: TB generalizada con toma pulmonar, hepática, ganglionar y del riñón injertado. Bronconeumonía aguda, pleuritis fibrinopurulenta.

Caso 4: J.E.E. (HC 267487), 18 años, del sexo masculino, mestizo, 31 meses después de trasplantado manifiesta tos seca, no acompañada de expectoración, febrícula, astenia, dolor en el hemitórax derecho. Examen físico: uveítis severa. Función renal dentro de parámetros aceptables. Los estudios radiológicos mostraron: imagen nodular parahiliar derecha. Prueba de tuberculina: anergia. Baciloscopia negativa. Mejoría del cuadro clínico 15 días más tarde, desaparece la imagen radiológica seis meses después. Actualmente vivo.

Caso 5: J.H.H. (HC 266564), 44 años, del sexo masculino, mestizo, 23 meses después de realizado el trasplante renal comienza a presentar tos seca, acompañada de fiebre y astenia. Examen físico negativo. Función renal dentro de límites aceptables. Radiológicamente los exámenes mostraron: lesión inflamatoria nodular del vértice derecho. Prueba de tuberculina: anergia. Baciloscopia negativa. Después de 10 días con tratamiento antituberculoso presenta mejoría clínica. Evoluciona satisfactoriamente y fallece después de ocho años del trasplante en el Instituto de Neurología, donde se halló meningioma psamomatoso.

DISCUSION

Actualmente se acepta que la TB pulmonar en el adulto, generalmente representa reactivación de una infección previa (Stead 1967), aunque la infección primaria puede ocurrir a cualquier edad.

Se ha sugerido que el incremento del riesgo de padecer TB en receptores de trasplante renal está relacionado con la terapia corticosteroide o azathioprina, pero deben ser considerados otros factores. La función de la uremia en la susceptibilidad a TB permanece hasta ahora desconocida. Existe evidencia que la actividad bactericida sérica y la transformación de linfocitos puede ser irregular en la IRC (Montgomerie et al. 1972; Nahkla and Goggin 1973).

Lakshnnarayan y Sahn (1973), sugirieron en un informe que la infección había sido introducida por el riñón donante. Pradhan (1973), encontró cinco casos de TB activa entre 136 pacientes quienes habían recibido hemodiálisis iteradas, para un promedio de 14 años. Esto sugirió la posibilidad de un incremento del riesgo de contraer TB durante la hemodiálisis crónica. Sin embargo, a pesar de la predisposición bien reconocida de los receptores de trasplante renal a las infecciones pulmonares,^{5,7} han sido informados pocos casos con TB.

En un trabajo reciente publicado por Pace⁸ y su grupo de trabajo, encontraron en 166 pacientes trasplantados cuatro casos portadores de TB para una incidencia de 2,4%; superior a la población general brasileña de 0,3%. En nuestro estudio la incidencia fue de 1 858/100 000, comparada con la de la población general que es tan sólo de 8,5/100 000 habitantes al encontrarse cinco casos de TB en 269 receptores.

HUI et al. (1967) encontraron TB en la autopsia de dos de 60 pacientes, quienes murieron 25 días después del trasplante, mientras que Neff y Hudgel (1973) comentaron que solamente tres casos de TB activa se habían detectado en 400 receptores de trasplante renal. Stake y Flatmark (1976) solamente hallaron un caso de TB pulmonar en 77 receptores.

Coutts⁵ y colaboradores encontraron cinco casos de TB en 400 receptores de trasplante renal, tres pacientes se recuperaron después del tratamiento con drogas antituberculosas y ninguno presentó recaídas. Los otros dos murieron durante la quimioterapia. En nuestro estudio tres de los cinco pacientes recibieron tratamiento antituberculoso oportuno y evolucionaron satisfactoriamente sin que ocurriera deterioro de la función renal. Los otros dos casos murieron, uno durante la quimioterapia indicada y en el otro la necropsia reveló enfermedad tuberculosa. Esto significa que el diagnóstico temprano de la enfermedad junto a la terapéutica enérgica influye favorablemente en la sobrevivencia de estos sujetos.

En cuanto a la prevención parece prudente incluir la prueba de tuberculina en el pretrasplante, aunque la interpretación de los resultados pueda ser difícil. Esto es conociendo que los pacientes en hemodiálisis iterada pueden tener *test* tuberculino negativo con una reacción previa positiva (Pradham et al 1974). Un *test* positivo de tuberculina en ausencia de inmunización con BCG previa debe conducir a la consideración de quimioterapia profiláctica antituberculosa o al menos alertar al clínico. Ha sido recomendada la quimioterapia con isoniacida en aquellas personas con reacción tuberculina positiva.

SUMMARY

Senítez Llanes, O.; J. Aifonzo Guerra. *Tuberculosis and renal transplantation.*

Infections, especially pulmonary infections, have been for many years main causes of death in patients undergoing renal transplantation, on account to immunodeficiency pro-

voked by immunosuppressive therapy. However, despite of such predisposition, tuberculosis. (TB)- is an unfrequent complication. In this paper, 269 renal transplant recipients are included, five of them developed TB after transplantation. None of the cases had personal or familial histories of being tuberculous. All of them presented pulmonary involvement (miliary opacity, nodular image, inflammatory pneumopathy with effusion). In all the cases tuberculin test showed anergy. Bacilloscopy was positive in two of the five patients, in a third one necropsy detected tuberculosis occurrence and the other two cases were diagnosed by clinical response to therapy used. After a timely treatment with antituberculous drugs three patients were recovered, later two of them died on account to encephalic tumor. The other two died during chemotherapy. It is advisable to include tuberculin test during pretransplantation, although some times interpretation of results may be difficult. personnel ou familial de maladie tuberculeuse. Tous présentaient atteinte pulmonaire (opacité miliaire, image nodulaire, pneumopathie inflammatoire avec épanchement). L'épreuve à la tuberculine a montré une anergie dans tous les cas. Chez deux de ces malades la bacilloscopie a été positive, chez le troisième la nécropsie a démontré la présence de la maladie tuberculeuse, et dans les autres deux cas le diagnostic a été posé d'après la réponse clinique à la thérapeutique employée. Trois malades se sont récupérés après le traitement opportun par des drogues antituberculeuses; plus tard, deux d'entre eux sont décédés pour une tumeur encéphalique. Les deux autres malades sont décédés au cours de la chimiothérapie employée. On recommande d'inclure l'épreuve à la tuberculine dans les examens précédant la transplantation, quoique parfois l'interprétation des résultats soit difficile.

RÉSUMÉ

Benítez Llanes, O.: J. Alfonso Guerra. *Tuberculose et transplantation rénale.*

Les infections, notamment les pulmonaires, ont été au cours des années la principale cause de décès parmi les receveurs d'une transplantation, à cause d'une immunité déficiente provoquée par la thérapeutique par des immunosuppresseurs. Toutefois, malgré cette prédisposition, la tuberculose (TB) est une complication peu fréquente. Ce travail inclut 269 receveurs de transplantation rénale, dont cinq ont développé une TB après la transplantation. Aucun de ces malades ne possédait d'antécédent

BIBLIOGRAFIA

1. Fliská, H.; B. Kuhlback: TB and Kidney Transplantation. *Acta Med Scand* 205:637-640, 1979.
2. Lundin, A. P. et al.: Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 67:597, 1979.
3. Sahn, S. A.; T. A. Neff: Miliary Tuberculosis. *Am J Med* 56: 495, 1974.
4. Wilson, W. C. et al.: Suppression of Immunologic responsiveness in uremia. *Ann Intern Med* 62: 1, 1985.
5. Ramsay, P. G. et al.: The renal transplant patients with fever and pulmonary infiltrates. clinical manifestations and management. *Medicine* 59(3):206-222, 1979.

6. *Mattson, K. et al.*: Pulmonary infections after renal transplantation. *Ann Clin Res* __ 11:63-65, 1979.
7. *Coutts, I. I.; S. Jegarajah*: TB in renal transplant recipients. *Br J Dis Chest* 73:141-148, 1979.
8. *Pace, E. L. et al.*: Tuberculose pos-transplante renal. *J Bras Nefrol* 4(1): 2-4, 1982.

Recibido: 24 de agosto de 1983.
Aprobado: 12 de diciembre de 1983.

Dr. *Orestes Benitez Llanes*
Instituto de Nefrología
26 y Boyeros
Ciudad de La Habana.