

OSTEODISCITĂ CU *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* LA O PACIENTĂ CU TUBERCULOZĂ MILIARĂ, NEFRECTOMIE STÂNGĂ ȘI PLĂGI POST-OPERATORII SUPRAINFECTATE CU GERMI MULTI-REZISTENȚI

Asist. Univ. Dr. Violeta Melinte^{1,2}, Dr. Teodor Vasile³,
student Alexandru-Paul Burcin², student Andreea Maria Pîrvan²,
Asist. Univ. Dr. Manuela Nica^{1,2}, Conf. Dr. Simin Florescu^{1,2},
Asist. Univ. Dr. Corneliu Popescu^{1,2}, Conf. Dr. Cristiana Oprea^{1,2}

¹Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

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

³Hôpital Bicêtre, Paris

REZUMAT

Introducere. Imunodepresia severă, apărută în contextul unor multiple intervenții chirurgicale și proceduri precum cateterizarea ureterală, poate favoriza reactivarea infecției tuberculoase și apariția unor forme diseminate ale acesteia (1). *Pseudomonas aeruginosa* este a treia cea mai frecventă bacterie gram negativă, după *Escherichia coli* și *Proteus mirabilis*, ce determină infecții urinare asociate îngrijirilor medicale. Morbiditatea și mortalitatea asociate acestei etiologii rămân crescute, în pofida descoperirilor în domeniul terapiei antimicrobiene (2).

Tuberculoza miliară reprezintă o formă diseminată a bolii, fatală în lipsa unui diagnostic și a unui tratament precoce. Această formă afectează predominant adolescenții și adulții tineri, cu preponderență sexul feminin (1,3).

Materiale și metode. Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 25 de ani, care se internează în Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” pentru osteodiscită tuberculoasă la nivel T11-T12, operată și confirmată bacteriologic, asociată cu tuberculoză miliară, precum și pentru sterilizarea plăgilor postchirurgicale infectate cu *Pseudomonas aeruginosa* multirezistent și *Staphylococcus aureus* metilicilino-rezistent.

Rezultate. În urma administrării unei combinații de antibiotice cu meronem, colistin și vancomicină și a medicației antituberculoase, pacienta a avut o evoluție favorabilă din punct de vedere clinic, paraclinic, bacteriologic și radiologic.

Concluzii. Efectuarea precoce a culturilor din prelevatele biologice intraoperatorii și din secrețiile plăgilor postoperatorii, dar și administrarea precoce a terapiei antibiotice asociate, empiric sau conform antibiogrammei, atunci când există culturi pozitive, sunt esențiale în prevenirea complicațiilor locale și sistemice asociate intervențiilor chirurgicale.

Cuvinte cheie: osteodiscită tuberculoasă, tuberculoză miliară, nefrectomie, plăgi postoperatorii, suprainfecție, *Pseudomonas aeruginosa*, multidrog rezistent, stafilococ auriu metilicilino-rezistent (MRSA)

INTRODUCERE

Pseudomonas aeruginosa este un agent patogen care determină frecvent infecții de tract urinar asociate cateterismelor urinare și este deseori rezistent la tratamentul antibiotic din cauza capacității de a

forma biofilm la suprafața cateterului urinar. Dezvoltarea biofilmului debutează prin apariția unor microcolonii, care se extind și fuzionează. Alginatele, un polizaharid anionic prezent în peretele bacterian, reprezintă unul dintre factorii de virulență și este cea mai importantă componentă a biofilmului.

Autor corespondent:

Asist. Univ. Dr. Violeta Melinte, Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

E-mail: dr.melinte@gmail.com

Acesta este rezistent atât la antibioterapie, cât și la mecanismele de apărare ale gazdei, fiind dificil de eradicat. Prezența biofilmului la nivelul dispozitivelor implantate pe tractul urinar favorizează apariția infecțiilor urinare persistente sau recurente (4).

Pseudomonas aeruginosa este al 3-lea germene, în ordinea frecvenței (după *Escherichia coli* și *Staphylococcus aureus*), izolat din culturile efectuate de la nivelul plăgilor postoperatorii. Rata suprainfecțiilor plăgilor postoperatorii cu *Pseudomonas aeruginosa* este influențată de factori precum vârsta, sexul și durata spitalizării pacienților.

Un studiu realizat de Masaadeh H.A. și Jaran A. a evidențiat că infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* localizate la nivelul plăgilor postoperatorii au o prevalență mai ridicată la tineri comparativ cu pacienții vârstnici, fără a fi influențate de sexul acestora (5). În ultimii ani, s-a observat ca incidența tulpinilor de *P. aeruginosa* rezistente la antibiotice este în creștere (6).

Diagnosticarea formelor de tuberculoză cu localizare extrapulmonară reprezintă o provocare, prelevatele recoltate de la pacienți fiind deseori paucibacilare. Testele bacteriologice pot fi completate cu teste histopatologice, dar și cu tehnici moleculare (PCR – polymerase chain reaction) care pot confirma diagnosticul (7).

Spondilodiscita tuberculoasă este întâlnită la 50% dintre pacienții cu tuberculoză musculo-scheletală (8). Cele mai multe studii demonstrează că această formă are loc concomitent cu afectarea pulmonară (3). Localizarea la nivelul măduvei spinării a infecției se poate produce prin diseminare hematogenă sau pe cale limfatică, implicând ganglionii paraaortici. Frecvent, pot fi afectate simultan mai multe vertebre. Distrugerea vertebrei debutează frecvent la nivel anterior, aproape de platoul vertebral (3). Leziunile afectează discul intervertebral și corpul vertebral inferior și superior adiacente, coloana posterioară fiind, de regulă, respectată. În urma distrugerii acestor elemente, rezultă o deformare de tip cifotic a coloanei vertebrale (8). Diagnosticul precoce și folosirea unei terapii antibiotice adecvate pot reduce incidența sechelelor osoase precum anchiloza și diversele deformări, întâlnite frecvent la pacienții netratați. Vor fi astfel reduse și numărul intervențiilor chirurgicale necesare pentru tratarea acestei forme de tuberculoză (9). De asemenea, un profil de rezistență MDR (Multiple Drug

Resistance) sau XDR (Extensive Drug Resistance) al tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis*, foarte probabil în zone endemice precum România, poate crea dificultăți în alegerea terapiei anti-tuberculoase.

PREZENTAREA CAZULUI

O pacientă în vârstă de 25 ani, din mediul urban, se prezintă la Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București, pentru inițierea tratamentului specific pentru o osteodiscită tuberculoasă operată la nivel T11-T12 și pentru sterilizarea plăgilor postchirurgicale infectate cu *Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* meticilino-rezistent.

Din istoricul medical al pacientei menționăm faptul că, cu aproximativ 2 ani anterior prezentării actuale, ea a mai fost internată în serviciul de urologie pentru infecții recurente de tract urinar. Simptomatologia urinară a debutat în săptămâna a 20-a de sarcină. În urma investigațiilor paraclinice, s-a diagnosticat atunci hidronefroză bilaterală și s-a decis montarea unei sonde Cook pe ureterul drept și a unei nefrostome stângi. Câteva luni mai târziu, s-a suprimat sonda Cook și s-a păstrat nefrostoma stângă din cauza persistenței secrețiilor purulente la acel nivel. Prima urocultură efectuată la acel moment a decelat o tulpină de *Pseudomonas aeruginosa*, sensibilă la piperacilină-tazobactam, ticarcilina-clavulanat și colistin, dar rezistentă la carbapeneme, fluoroquinolone și nitrofurantoin. Ulterior, scintigrafia renală a evidențiat absența completă a funcției renale stângi, motiv pentru care s-a decis efectuarea unei nefrectomii stângi. Radiografia pulmonară efectuată anterior intervenției chirurgicale nu a obiectivat modificări patologice (Fig. 1 a).

După intervenția chirurgicală, pacienta a continuat să prezinte supurații recurente la nivelul plăgii postnefrostomie din care s-a izolat *Pseudomonas aeruginosa* sensibilă numai la Colistin, rezistentă la ureidopeniciline. Examenul IRM abdominal a confirmat prezența unui abces la nivelul lojei renale stângi. S-au practicat incizia și drenajul abcesului, dar, în lipsa instituirii unui tratament antibiotic conform profilului de rezistență, infecția cu *Pseudomonas aeruginosa* a persistat, plaga de nefrostomă supurând în continuare. Ulterior, în serviciul de urologie, s-a decis instituirea tratamentului cu Co-

listin în monoterapie, conform antibiogramei, timp de câteva săptămâni, dar fără să se obțină o ameliorare clinică.



FIGURA 1 a. Radiografie toracică efectuată anterior nefrectomiei – aspect normal



FIGURA 1 b. Radiografia toracică la internare în clinica noastră: opacități micronodulare diseminate în ambele câmpuri pulmonare

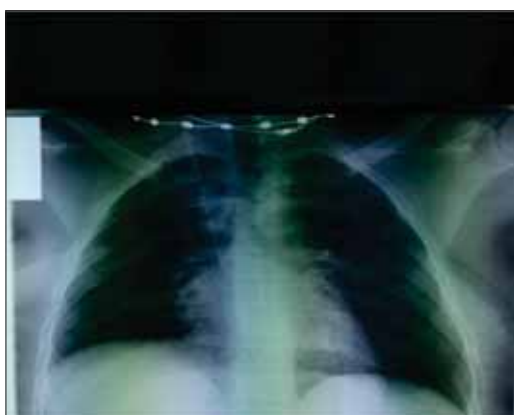


FIGURA 1 c. Radiografie toracică de control – aspect normal

Cu aproximativ o lună anterior prezentării în clinica noastră, pacienta a acuzat dureri dorso-lombare intense. Examenul IRM de coloană toracală a evidențiat o leziune sugestivă pentru osteodiscită vertebrală T11-T12, atât prin zona de hiposemnal

de la nivelul discului intervertebral (edem discal), cât și hiposemnal la nivelul vertebrei T11 (Fig. 2). Pacienta a fost internată pe o secție de neurochirurgie, unde s-a practicat osteodiscectomia. În urma examenul histopatologic, s-a suspiciat etiologia tuberculoasă a osteodiscitei, sugerat de aspectul granulomatos al piesei de osteodiscectomie. Frotiul Ziehl-Neelsen efectuat din lichidul de spălătură discală a evidențiat prezența BAAR (bacili acid-alcool rezistenți) și testele de biologie moleculară au confirmat etiologia tuberculoasă a osteodiscitei (PCR – ADN MTB pozitiv) (Fig. 3).

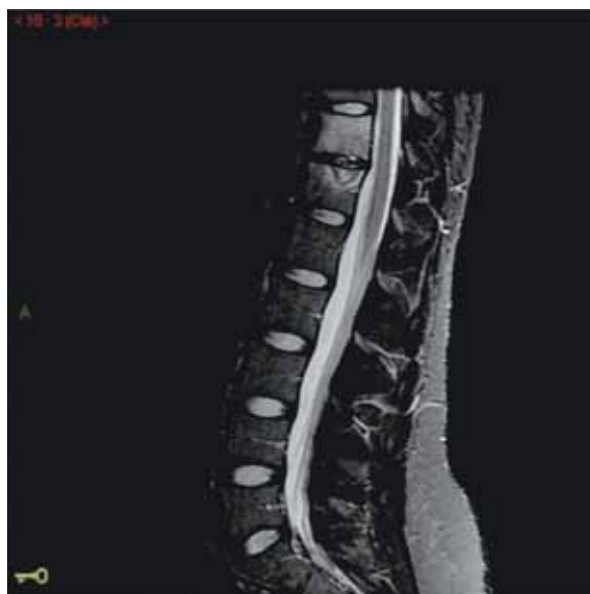


FIGURA 2. IRM (Sagital STIR) – Hiposemnal la nivel T11-T1, sugestiv pentru proces inflamator la acest nivel, cu acumulare de lichid și edem perilezional

La internarea în clinica de boli infecțioase, după aproximativ 10 zile de la intervenția chirurgicală, pacienta avea o stare generală mediocră, era imobilizată în aparat gipsat și prezenta febră și dureri la nivelul cicatricilor postoperatorii. Examenul tegumentelor a evidențiat o plagă postoperatorie supurată (Fig. 4a), cu secreții purulente verzui la nivelul orificiilor de sutură și supurație la nivelul plăgii de nefrostomă (Fig. 4b).

Radiografia toracică a evidențiat prezența unor opacități multiple cu caracter micronodular, diseminate în ambele câmpuri pulmonare, pledând pentru tuberculoză miliară (Fig. 1b). S-au recoltat culturi de la nivelul ambelor plăgi și s-a inițiat tratamentul antituberculos. Rezultatele bacteriologice au decelat atât prezența unei infecții cu germeni multipli (*Pseudomonas aeruginosa* și *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent) la nivelul

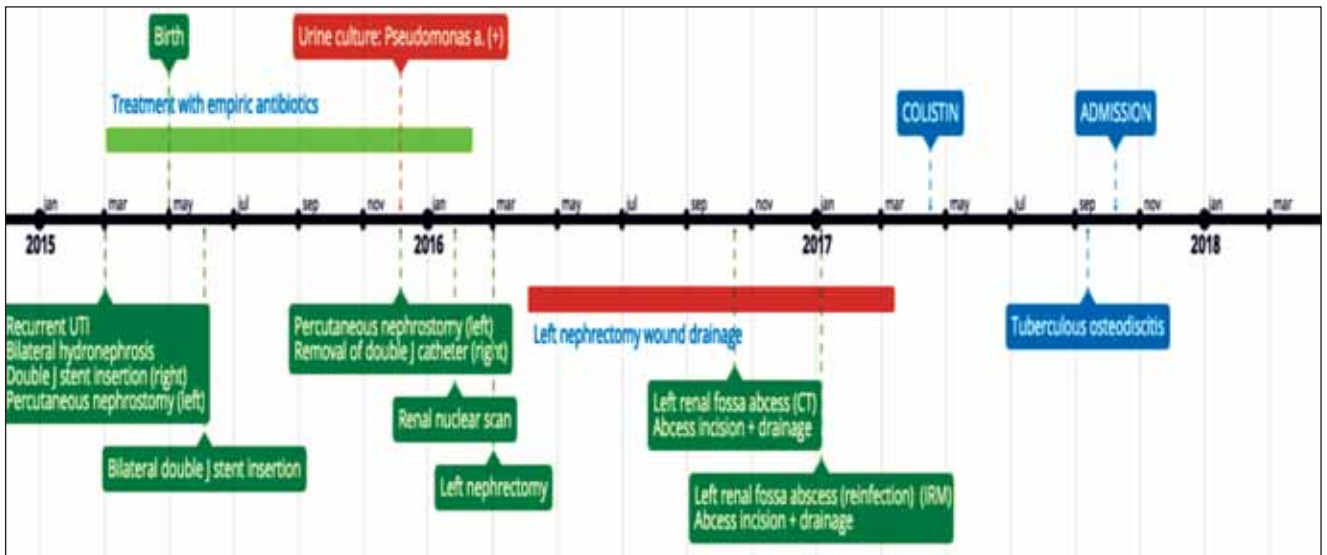


FIGURA 3. Istoric medical



FIGURA 4 a. Plagă infectată postnephrectomie stângă la internare



FIGURA 4 b. Cicatrice suprainfectată postdissectomie la internare

plăgii de nefrostomă, cât și suprainfecția plăgii postosteodisectomie cu *Pseudomonas aeruginosa* multirezistent, sensibil doar la Colistin.

Având în vedere etiologia deseori comună a infecțiilor de tract urinar și a osteodiscitei, explicată



FIGURA 5 a. Cicatrice postnephrectomie stângă după 10 zile de tratament antibiotic combinat



FIGURA 5 b. Cicatrice postdissectomie după 10 zile de tratament antibiotic combinat

de anatomia locală a trunchiurilor vasculare comune, s-a testat prezența *M. tuberculosis* în urină și prin metode moleculare, dar rezultatele au fost negative.

În urma evaluării clinice și bacteriologice, s-au stabilit următoarele diagnostice: osteodiscită tuberculoasă T11-T12; tuberculoză miliară; plăgi supra-infectate cu *Pseudomonas aeruginosa* (tulpină multirezistentă) și *S. aureus* MRSA; rinichi drept unic chirurgical.

S-a inițiat tratament antituberculos cu izoniazidă, rifampicină, etambutol, pirazinamidă, în asociere cu tratament antibiotic cu spectru larg: Colistin, Meronem și Vancomicină. Pe parcursul spitalizării, pacienta a prezentat o ușoară citoliză hepatică, secundară tratamentului antituberculos, și dureri la nivelul membrelor inferioare din cauza imobilizării prelungite. Cu suport psihologic, kinetoterapie și soluții perfuzabile de reechilibrare hidro-electrolitică, evoluția pacientei a fost lent favorabilă. După aproximativ 10 zile de tratament antibiotic, evoluția plăgilor postosteodisectomie și postnephrostomie a fost favorabilă, cu dispariția procesului de supurație și cicatrizare normală (Fig. 5 a, b).

Sindromul inflamator (VSH și proteina C-reactivă) s-a remis treptat. De asemenea, pentru eficientizarea tratamentului antimicrobian față de tulpina de MRSA, în vederea sterilizării plăgii de nefrostomie, s-a monitorizat și concentrația serică de vancomicină cu ajustarea dozelor în funcție de aceasta (Tabelul 1).

După aproximativ o lună de tratament, s-a remarcat o ameliorare netă a aspectului radiologic pulmonar (Fig. 1 c).

La aproximativ 3 săptămâni după instituirea tratamentului, culturile de control au fost negative. Pacienta s-a externat, după o perioadă de spitalizare

de aproximativ o lună, cu parametrii clinici, paraclinici, imagistici și bacteriologici mult ameliorați.

DISCUȚII

Pseudomonas aeruginosa se regăsește printre agenții etiologici frecvent întâlniți ai infecțiilor urinare asociate îngrijirilor medicale. Aceasta ocupă locul al treilea ca frecvență după *Escherichia coli* și enterococii izolați din uroculturi. Evoluția bacteriuriei este direct proporțională cu durata cateterizării urinare (4). Factorii de mediu ce favorizează apariția infecțiilor urinare cu *Pseudomonas aeruginosa* sunt osmolaritatea urinară, pH-ul și proteinele Tamm-Horsfall, dar și variabilitatea concentrației ionilor de fier (2).

În cazul pacientei, infecțiile urinare recurente pe fondul unei hidronefroze agravate de sarcină, concomitent cu utilizarea de catetere urinare pe o perioadă îndelungată, au condus la pierderea funcției renale stângi, urmată de nefrectomie.

Antibiogramele efectuate anterior internării au relevat dobândirea progresivă a rezistenței și imposibilitatea sterilizării plăgii de nefrostomie sub tratament empiric. La momentul inițierii tratamentului, culturile din plăgile postoperatorii au evidențiat o tulpină de *Pseudomonas aeruginosa* multirezistentă la antibiotice cu o singură excepție – colistinul. Cu toate acestea, asocierea colistin-meronem s-a administrat cu scopul obținerii efectului sinergic. Prin mecanismul de saponificare a lipidelor membranare bacteriene, care duce la creșterea permeabilității acesteia, colistinul facilitează pătrunderea carbapenemelor în interiorul bacteriei. Într-un studiu de cohortă, lotul de pacienți tratați cu asocierea meronem și colistin a avut o rată de supraviețuire semnificativ crescută, comparativ cu

TABELUL 1. Parametrii de laborator în evoluție

Parametrii	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 12	Ziua 15	Ziua 21	Ziua 27	Ziua 33
Leucocite (/μl)	9.500	7.700		3.500	4.300	3.785	4.000
Trombocite (/μl)	508.200	494.000		361.000	281.000	253.600	233.000
Hemoglobina (g/dl)	10,93	11	10,5			10	11,36
ALT (U/l)	34			171	133	49	28
Creatinina (mg/dl)	1,2	1	1	1,1	0,9	0,9	0,9
VSH (mm/h)	107	111		66	48		32
CRP (mg/dl)	7,8	4,16		1,36		0,88	1,14
Concentrație reziduală de vancomicină (μg/ml)		14,8	15,2	14,7		21,4	

lotul de pacienți tratați cu colistin în monoterapie (10). De asemenea, pentru eficientizarea tratamentului cu vancomicină, s-a urmărit menținerea unei concentrații serice ridicate a acesteia (15-20 mg/dl). Astfel, la aproximativ două săptămâni de la internare, conform culturilor și antibiogrammei, s-a obținut sterilizarea completă, atât a plăgii postosteodisectomie, cât și a plăgii postnefrostomie.

Având în vedere persistența infecției urinare/cutanate cu *Pseudomonas sp.*, dovedită prin rezultate pozitive repetate ale culturilor și localizarea anatomică a infecțiilor, a fost luată inițial în considerare și ipoteza unei osteodiscite cu *Pseudomonas aeruginosa*. Cu toate acestea, examenul radiologic efectuat înaintea intervenției a evidențiat un aspect micronodular cu diseminare în ambele câmpuri pulmonare. În plus, examenul histo-patologic al piesei de osteodisectomie a relevat un aspect granulomatos, sugestiv pentru osteodiscită tuberculoasă, confirmată ulterior prin prezența BAAR (bacili acido-alcoolo-rezistenți) pe frotiu Ziehl-Neelsen și prin metode moleculare – PCR MTB.

Tuberculoza miliară, o formă pulmonară diseminată a tuberculozei, poate fi fatală în lipsa unui diagnostic și a unui tratament precoce. Frecvent, osteodiscita tuberculoasă este asociată cu forma pulmonară a bolii, în cazul de față – forma miliară. Această formă afectează predominant adolescenții și adulții tineri imunodeprimați și s-a observat o

preponderență la sexul feminin (3,1). Printre factorii predispozanți ai acestei afecțiuni se numără multiple intervenții chirurgicale și proceduri precum cateterizarea ureterală (1). Astfel, pacienta în vârstă de 25 de ani, de sex feminin, cu o imunodepresie apărută în contextul multiplelor proceduri în sfera urologică, a dezvoltat această formă de tuberculoză, fără a prezenta tuberculoză reno-ureterală.

CONCLUZII

Cateterizarea ureterală pe o perioadă îndelungată poate avea drept urmare o scădere marcată a imunității. Pe fondul acestei imunodepresii, în contextul situării României în zona de endemicitate crescută a tuberculozei, se pot dezvolta forme diferite de boală, fie pulmonară, fie extrapulmonară, care, în absența unui tratament corespunzător, pot fi fatale.

Starea pacientei s-a ameliorat semnificativ în urma instituirii atât a tratamentului antibiotic conform culturilor și antibiogrammei, cât și a tratamentului antituberculos. Astfel, efectuarea precoce a culturilor din prelevate biologice intraoperatorii și din secrețiile din plagă, dar și începerea terapiei antibacteriene combinate sunt esențiale în scăderea morbidității și prevenirea complicațiilor locale și sistemice.