

PARTICULARITĂȚILE CAZURILOR SECUNDARE DE TB PROVENITE DIN FOCARELE DE TUBERCULOZĂ

Master în Sănătate Publică

Andrei CORLĂTEANU

IMSP IFP „Chiril Draganiuc”

Dr., conf. univ. Viorel SOLTAN

*Scoala de Management în Sănătate
Publică*

CHARACTERISTICS OF SECONDARY CASES OF TB FROM THE OUTBREAKS OF TUBERCU- LOSIS

Summary: Tuberculosis is a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Prevalence of active tuberculosis cases among home and close contacts is variable in different studies. The highest rate of developing tuberculosis is reported during the first year after the diagnosis of index case. A higher risk for developing disease is observed in kids and HIV positive persons. Concordance of drug sensibility resistance tests between index and secondary tuberculosis cases varies considerably in the published studies.

Keywords: tuberculosis, secondary case, index case, infected persons (contacts).

Rezumat: Tuberculoza rămâne a fi o cauză majoră de morbiditate și mortalitate înaltă în întreaga lume. Prevalența cazurilor de tuberculoză activă printre contactii casnici și cei apropiați cu persoanele bolnave de TB variază în diferite studii. Incidența maximă de îmbolnăvire printre contactii cu bolnavii de TB se înregistrează pe parcursul primului an din momentul diagnosticării cazului index, un risc sporit de a face tuberculoză având-o copii și persoanele HIV pozitive. Rata corespunderii spectrelor de rezistență între cazurile index și cele secundare variază considerabil în studiile publicate.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, caz secundar, caz index, contacti.

Generalități

Tuberculoza (TB) rămâne a fi o cauză esențială de morbiditate și mortalitate înaltă în întreaga lume. În 2012, de exemplu, au fost diagnosticați cu această maladie 8,6 milioane de persoane și au decedat 1,3 milioane [1]. În contextul dat, reducerea poverii tuberculozei este desemnată drept unul dintre obiec-

tivele de dezvoltare ale mileniului ce urmează să fie atinse către anul 2015 [2].

În urma măsurilor consolidate, promovate și implementate de organizații internaționale din domeniu împreună cu guverne și parteneri locali, s-a reușit obținerea anumitor succese în controlul tuberculozei la nivel global. Astfel, pe parcursul ultimului deceniu s-a înregistrat o reducere a incidenței TB de la 148 la 122 cazuri la 100 000 populație [3]. La fel, a fost atinsă o reducere a mortalității cu 45% comparativ cu începutul ultimului deceniu al secolului XX [3].

În ciuda trendului general pozitiv, în anumite regiuni persistă o serie de provocări care pun în pericol controlul eficient al tuberculozei. Una dintre ele este tuberculoza multidrogrezistentă (TB MDR). O situație specială la acest capitol este observată în Europa de Est și Asia Centrală, unde suplimentar incidențelor epidemice ale tuberculozei se înregistrează și o rată deosebit de înaltă a multidrogrezistenței [1, 3]. Astfel, circa 50 % din toate cazurile de TB MDR notificate la nivel global revin regiunii Europene, iar 15 din 27 de țări cu cea mai înaltă povară a TB MDR se află în această regiune [1]. De menționat, că dacă la nivel global rata TB MDR printre cazurile noi de TB constituie 3,6%, iar printre cele tratate anterior nu depășește 20%, atunci în astfel de țări est-europene ca Republica Moldova sau Belarus rata TB MDR depășește 20% printre cazurile noi și 60% printre retratamente [1, 4, 5].

Din perspectivă clinico-microbiologică, TB MDR presupune implicarea în proces a tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) rezistente la izoniazidă și rifampicină – antibacteriene principale în tratamentul tuberculozei. Pierderea acestor două medicamente din arsenalul terapeutic antituberculos implică utilizarea medicamentelor de linia a doua, care, pe lângă faptul că sunt mai toxice, se dovedesc și mai puțin eficiente. Ultimul aspect impune prelungirea duratei tratamentului bolnavilor cu TB MDR de la 6-9 luni până la 20-24 de luni [6].

Una dintre măsurile de bază ce pot contribui la reducerea ratei TB MDR este prevenirea răspândirii tulpinilor MDR ale MBT. O acțiune cu impact major în acest sens ar fi vaccinarea anti-TB. Din păcate, vaccinul disponibil la zi nu poate preveni îmbolnăvirea de tuberculoză, diminuând doar riscul dezvoltării formelor grave de boală printre copii [7]. În acest context devine deosebit de importantă examinarea contactilor cu bolnavul de TB în vederea identificării și supravegherii persoanelor infectate, la fel ca și diagnosticarea cât mai precoce a cazurilor de boală TB cu inițierea unui tratament adecvat. Cunoașterea caracteristicilor cazurilor secundare de TB versus

cazul index poate permite elaborarea unor intervenții eficiente de prevenire a cazurilor de boală.

Povara TB printre contactii cu bolnavii de tuberculoză

Prevalența cazurilor de tuberculoză activă printre contactii casnici și apropiați cu persoanele bolnave de TB în țările cu venit mediu sau jos pe cap de locuitor variază în diferite studii, rata obținută într-o meta-analiză recent publicată constituind 3,1% (95%CI, 2,2-4,4) [8]. În cazul țărilor cu venit înalt pe cap de locuitor rata îmbolnăvirii este similară printre contactii casnici 3,0% (95%CI, 2,0-4,4), fiind ceva mai redusă printre contactii apropiați 1,9% (95%CI, 1,3-2,7). Aceeași publicație relatează o rată de 3,4% de îmbolnăviri de TB activă printre contactii cu TB MDR. În același timp, un grup de autori ai unei alte meta-analize raportează o rată dublă (7,8% (95% CI, 5,6%-10,0%)) a cazurilor de TB activă printre contactii cu bolnavii de TB MDR [9]. Alte grupuri populaționale, în care rata cazurilor de îmbolnăvire printre contactii este semnificativ mai înaltă, sunt reprezentate de copii și persoanele HIV pozitive [8, 9]. Astfel, dintre copiii contactii cu persoane bolnave de TB fac boală activă circa 10%, iar în cazul persoanelor HIV pozitive – 21,6%. De menționat că și acești indicatori sunt semnificativ mai reduși (de circa două ori) în țările cu venituri înalte pe cap de locuitor [8]. Diferența între riscurile reduse de îmbolnăvire a contactilor din țările cu venituri înalte și-ar găsi o posibilă explicație în particularitățile culturale, deprinderile habituale și cele sanitaro-igienice ale populației. Totodată, nu pot fi luate în calcul standardele controlului infecțios și gradul de accesibilitate a serviciilor medicale de obicei mai înalte.

Impactul multidrogrezistenței asupra infectării contactilor cu bolnavii de tuberculoză

Un aspect demn de atenție, legat de rata de transmitere a tulpinilor de TB MDR și dezvoltarea bolii la persoanele contacte ține de particularitățile metabolice ale sușelor MBT rezistente. Astfel, cel puțin teoretic, mutațiile responsabile de dezvoltarea rezistenței ar determina un metabolism precar al bacteriei din cauza periclitării transportului transmembranar sau a procesului de sinteză proteică, ceea ce în consecință ar trebui să reducă din virulența și infecțiozitatea microorganismului [10].

Cu toate acestea, datele prezentate anterior confirmă un impact al MBT MDR similar cu cel din TB sensibilă. Cu atât mai sugestive în acest sens sunt rezultatele unor publicații care au găsit o rată mai înaltă de transmitere și de îmbolnăvire de TB printre persoanele contacte cu TB XDR, comparativ

cu contactii cu TB MDR [11]. Tuberculoza XDR reprezintă un caz particular de TB MDR, în care tulpina de MBT, adițional la rezistența față de izoniacidă și rifampicină, a dobândit rezistență față de o fluorochinolone și aminoglicozidele de linia a doua [12]. Una din explicațiile cele mai probabile ale transmiterii înalte, contrar așteptărilor, a tulpinilor de TB MDR/XDR, ar fi o perioadă de infecțiozitate presupus mai îndelungată a acestor bolnavi.

Evaluarea în timp a riscului de îmbolnăvire printre contactii cu persoanele bolnave de TB

Datele existente confirmă că incidența maximă de îmbolnăvire printre contactii cu bolnavii de TB se înregistrează pe parcursul primului an din momentul diagnosticării cazului index [13-17]. De menționat că un risc sporit de îmbolnăvire comparativ cu populația generală se menține timp de cel puțin cinci ani, fiind semnificativ mai redus în țările cu venituri înalte per capita de locuitor [8]. Astfel, locuitorul unei țări cu o valoare înaltă a produsului intern brut ar avea un risc de circa trei ori mai mic de a face TB în primul an după un contact cu bolnavul de TB decât cel dintr-o țară cu venit redus sau mediu.

Factori de risc pentru dezvoltarea TB printre contactii

Au fost raportate rezultatele analizei multivariate de evaluare a factorilor de risc pentru dezvoltarea TB la contactii casnici cu bolnavii de tuberculoză. În cadrul acestora, pe lângă vârsta copilăriei și statutul de HIV pozitiv al persoanelor contacte, au fost identificați astfel de factori ca sexul masculin (HR 2,8, $p < 0,05$) și suportarea în trecut a TB (HR 11,2, $p < 0,001$) [14]. În același timp, există și studii care au identificat drept factor de risc apartenența la sexul feminin (OR=3.9; 95% CI 0.99, 22.3) [18]. Aceeași lucrare argumentează rolul de factor de risc și pentru vârsta peste 55 de ani (OR=5.5; 95% CI 1.2, 22.8). Printre alți factori de risc de dezvoltare a TB printre contactii au fost raportați contactul cu bolnavul cu formă cavitara a bolii (OR = 4,43, 95%CI = 2,43-8,05), contact cu bolnavul cu microscopia pozitivă a sputei 3+ (OR = 3,85, 95%CI = 1,92-7,70), coabitarea în locuințe suprapopulate (OR = 2,63, 95%CI = 1,18-5,85) [19]. De remarcat că statutul HIV pozitiv al cazului index ar putea reduce riscul infectării contactilor casnici [20]. Unele publicații au evidențiat drept factor de risc pentru dezvoltarea TB testul cutanat la tuberculină pozitiv [21]. Aceste lucrări au fost focusate pe contactii cu vârsta mai mică de 15 ani. Concluziile aceluiași autori au infirmat rolul statutului HIV și al extinderii bolii în cazul index adult pentru dezvoltarea bolii la copiii contactii.

Spectrul de rezistență al cazului secundar de TB MDR versus cazul index

Publicațiile existente privitor la spectrul de rezistență a tulpinilor MBT ale cazului de TB MDR secundar versus cazul index sunt oarecum diferite de la o lucrare la alta. Astfel, Teixeira et. al. raportează, în baza Testului de Sensibilitate a Micobacteriei Tuberculozei (TSM) a 15 cazuri de TB MDR, despre corespunderea în peste 90% a profilului de rezistență [22]. În același timp, datele studiului semnat de Bayona et al. relevă o rată mult mai scăzută a corespunderii, astfel încât aceasta nu depășește 17% [23]. Menționăm că lotul analizat în această publicație a fost ceva mai numeros, constituind 47 de subiecți. Un alt studiu ce a analizat TSM-urile la 129 de cazuri secundare versus cazurile index a găsit corespunderea dintre acestea în 59,7% (51,1%-67,8%) [14]. Una din lucrări cu un număr comparabil de subiecți ai cercetării (n=112) descrie corespunderea completă a profilurilor de sensibilitate în o treime dintre cazuri (36%) [24]. Meta-analiza recent publicată conchide asupra concordanței profilelor TSM în 50% dintre perechile analizate [9]. Ratele diferite de concordanță în lucrările citate își găsesc reflectarea în mărimea și modalitatea de colectare diferite ale loturilor de studiu.

Explicațiile pe care le oferă datele literaturii despre divergențele dintre profilurile de sensibilitate ale cazului secundar și ale celui index se grupează în patru direcții de bază. Prima, și cea mai evidentă, ar fi că persoana contact a achiziționat tulpina de la cazul index anterior ca aceasta să dezvolte rezistență adițională [25, 26]. Desigur, nu poate fi exclusă și situația în care pacientul contact s-a infectat de la o altă sursă exterioară. Astfel, studiile cu aplicarea genotipării demonstrează ca în 10-38% dintre cazurile probabil rezultate dintr-un contact casnic cu un bolnav TB MDR au o tulpină MBT diferită de cea a cazului index [11, 27]. O a treia explicație plauzibilă pentru divergențele în spectrele de rezistență a cazului secundar versus index ar fi dată de fenomenul de heterorezistență, ce presupune găzduirea de către cazul index a două tulpini diferite, contactul cu acesta achiziționând doar una dintre ele [28]. În final, nu trebuie desconsiderată explicația bazată pe reproductibilitatea redusă a TSM pentru unele medicamente.

Concluzii

Publicațiile dedicate comparării caracteristicilor cazului secundar de TB MDR și a cazului index respectiv sunt relativ puține, lipsind cele ce ar proveni din țările cu o înaltă rată a îmbolnăvirilor de TB MDR din Europa de Est și Asia Centrală. Lucrările existente sunt focusate în mare parte pe evaluarea ratei de infectare printre persoanele con-

tacte, evidențierea unor grupuri de risc sporit pentru dezvoltarea TB active sau a infecției TB latente printre persoanele contacte, evaluarea riscului de îmbolnăvire în timp a contactilor după identificarea cazului index, fiind mai reduse în baza spectrelor de rezistență a cazului secundar și a cazului index. Analiza rezultatelor oferite de aceste publicații este una mai anevoioasă din cauza utilizării de către autori a diferitor definiții, metodologiei de colectare și interpretare a datelor primare. Prin aceste momente s-ar explica și caracterul uneori contradictoriu al unora dintre lucrări.

Bibliografie

1. WHO, Global tuberculosis report. 2013: Geneva Switzerland. 289 p.
2. UN General Assembly, United Nations Millennium Declaration, Resolution Adopted by the General Assembly. 18 September 2000, A/RES/55/2.
3. WHO, Countdown to 2015 Global Tuberculosis Report 2013 Supplement. 2013: WHO Geneva Switzerland. 17 p.
4. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. In: Bull World Health Organ, 2013, vol. 91(1), p. 36-45.
5. Jenkins H.E., Plesca V., Ciobanu A. et al. Assessing spatial heterogeneity of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country. In: Eur Respir J, 2013, vol. 42 (5), p. 1291-1301.
6. Falzon D., Jaramillo E., Schunemann H.J. et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. In: Eur Respir J, 2011, vol. 38(3), p. 516-528.
7. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., et al. Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. In: Clin Infect Dis, 2014, vol. 58(4), p. 470-480.
8. Fox G.J., Barry S.E., Britton W.J., et al. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. In: Eur Respir J, 2013, vol. 41(1), p. 140-156.
9. Shah N.S., Yuen C.M., Heo M., et al. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. In: Clin Infect Dis, 2014, vol. 58(3), p. 381-391.
10. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. In: Int J Tuberc Lung Dis, 2009, vol. 13(11), p. 1320-1330.
11. Leung E.C., Leung C.C., Kam K.M., et al. Transmission of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in a metropolitan city. In: Eur Respir J, 2013, vol. 41(4), p. 901-908.
12. Manissero D., Fernandez de la Hoz K. Surveillance methods and case definition for extensively drug resistant TB (XDR-TB) and relevance to Europe: summary update. In: Euro Surveill, 2006, vol. 11(11), p. E061103 061101.
13. Kilicaslan Z., Kiyan E., Kucuk C. et al. Risk of active tuberculosis in adult household contacts of

smear-positive pulmonary tuberculosis cases. In: *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, vol. 13(1), p. 93-98.

14. Grandjean L., Crossa A., Gilman R.H., et al. Tuberculosis in household contacts of multidrug-resistant tuberculosis patients. In: *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, vol. 15(9), p. 1164-1169, i.

15. Becerra M.C., Appleton S.C., Franke M.F., et al. Tuberculosis burden in households of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. In: *Lancet*, 2011, vol. 377(9760), p. 147-152.

16. Ansari S., Thomas S., Campbell I.A., et al. Refined tuberculosis contact tracing in a low incidence area. In: *Respir Med*, 1998, vol. 92(9), p. 1127-1131.

17. Radhakrishna S., Frieden T.R., Subramani R., et al. Additional risk of developing TB for household members with a TB case at home at intake: a 15-year study. In: *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, vol. 11(3), p. 282-288.

18. Becerra M.C., Pachao-Torreblanca I.F., Bayona J., et al. Expanding tuberculosis case detection by screening household contacts. In: *Public Health Rep*, 2005, vol. 120(3), p. 271-277.

19. Tornee S., Kaewkungwal J., Fungladda W. et al. Risk factors for tuberculosis infection among household contacts in Bangkok, Thailand. In: *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2004, vol. 35(2), p. 375-383.

20. Huang C.C., Tchetgen E.T., Becerra M.C. et al. The Effect of HIV-Related Immunosuppression on the Risk of Tuberculosis Transmission to Household Contacts. In: *Clin Infect Dis*, 2014.

21. Jaganath D, Zalwango S, Okware B. et al. Contact investigation for active tuberculosis among child contacts in Uganda. In: *Clin Infect Dis.*, 2013, vol.

57(12), p. 1685-1692.

22. Teixeira L., Perkins M.D., Johnson J.L. et al. Infection and disease among household contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. In: *Int J Tuberc Lung Dis*, 2001, vol. 5(4), p. 321-328.

23. Bayona J., Chavez-Pachas A.M., Palacios E. et al. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. In: *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, vol. 7(12 Suppl 3), p. S501-509.

24. Parr J.B., Mitnick C.D., Atwood S.S. et al. Concordance of resistance profiles in households of patients with multidrug-resistant tuberculosis. In: *Clin Infect Dis*, 2014, vol. 58(3), p. 392-395.

25. Furin J.J., Becerra M.C., Shin S.S. et al. Effect of administering short-course, standardized regimens in individuals infected with drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, vol. 19(2), p. 132-136.

26. Han L.L., Sloutsky A., Canales R. et al. Acquisition of drug resistance in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* during directly observed empiric retreatment with standardized regimens. In: *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, vol. 9(7), p. 818-821.

27. Cohen T., Murray M., Abubakar I. et al. Multiple introductions of multidrug-resistant tuberculosis into households, Lima, Peru. In: *Emerg Infect Dis*, 2011, vol. 17(6), p. 969-975.

28. Streicher E.M., Bergval I., Dheda K. et al. *Mycobacterium tuberculosis* population structure determines the outcome of genetics-based second-line drug resistance testing. In: *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, vol. 56(5), p. 2420-2427.



Mihail Petric. *Podgorii, u/p*, 110 × 172 cm, 1974. Din colecțiile MNAM