

6. *Fonseca-Santos J. Tuberculosis in children. Eur J Radiol. 2005 Aug;55(2):202-8.*
7. *Skevaki CL, Kafetzis DA. Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management issues. Paediatr Drugs. 2005;7(4):219-34.*

## TUBERCULOZA DROGREZISTENTĂ LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

**Stela Kulcițkaia, Valentina Vilc**

Catedra Pneumoftiziologie USMF “Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### **Drug-resistant tuberculosis in children and teenagers**

The peculiarity of appearance and evolution of drug-resistance tuberculosis in patients aged less than 18 years, have been determined. In most of cases were identified resistances of *M.tuberculosis* to the first line anti-tuberculosis drugs. The organism isolated from the child and from the adult contact had identical drug-susceptibility patterns. Drug resistance in children and teenagers often is primary, developing as a result of the adult-to-child transmission of resistant strains. The drug-resistant tuberculosis is necessary immediate attention and action, because drug-resistance has negative influence on the efficiency of the anti-tuberculosis treatment.

### Rezumat

Au fost determinate particularitățile apariției și evoluției tuberculozei drogrezistente la 26 copii și adolescenți în vîrsta pînă la 18 ani. În majoritatea cazurilor se evidențiază rezistența la preparatele antituberculoase de prima linie. Sensibilitatea *M.tuberculosis* la preparatele antituberculoase la copii și adolescenți în general corespunde cu sensibilitatea la preparatele antituberculoase a sursei de infecție. Chimiorezistența la copii și adolescenți mai frecvent este primară, ca consecința transmiterii unei tulpini rezistente de la adult. Tuberculoza drogrezistentă la copii și adolescenți necesită o atenție deosebită și acțiuni imediate, deoarece chimiorezistența are impact negativ asupra eficienței tratamentului antituberculos.

### Actualitatea temei

Conform evaluărilor OMS, 1/3 din populația globului este infectata cu *M.tuberculosis* (~1.9 miliarde în 1997), în același timp anual 9 milioane de persoane se îmbolnăvesc de tuberculoză, din ei 3 milioane decedază. Din 9 milioane cazuri noi de tuberculoză activa înregistrate anual, circa 1 milion sunt copii în vîrstă pînă la 15 ani. Din ei 75% de cazuri sunt înregistrate în 22 țări cu cea mai mare povară de tuberculoză, ce constituie circa 80% de cazuri de tuberculoză la copii, înregistrată în toată lumea. În întregime, în diferite țări cota tuberculozei la copii constituie 3-25% de la numărul total persoanelor, care s-a îmbolnăvit de tuberculoză. Conform pronosticului experților în viitor se așteaptă o creștere a chimiorezistenței primare printre copii comparativ cu adulții și înrăutățirea situației epidemiologice a tuberculozei din cauza coinfecției TB/HIV/SIDA.

O problemă majora în controlul tuberculozei la etapa actuală devine extinderea nivelului rezistenței medicamentoase și acumularea unui număr tot mai mare de pacienți, care elimină micobacterii rezistente la preparatele antituberculoase. „Rezistența medicamentoasă antituberculoasă în lume – al treilea Raport Global” prezintă date din examinarea a 67 657 pacienți cu TB în țări și regiuni. Este estimat că în lume sunt 30 000 cazuri de MDR TB și majoritatea există unde HIV se răspândește cel mai rapid. Conform raportului OMS despre bolile infecțioase mortale, pacienții TB în țările din Europa de Est și Asia Centrală au probabilitate de 10 ori mai mare de a avea MDR TB decât cei din restul lumii. Datele colectate de OMS arată că 85% din toate cazurile TB rezistente sunt formate din legături ca: rezistente la izoniazidă sau streptomycină (monorezistente); rezistente la izoniazidă, streptomycină și rifampicină (triple rezistente); rezistente la izoniazidă, streptomycină, rifampicină și ethambutol (quadriple

rezistente). TB rezistentă la izoniazidă, rifampicină și la cel puțin un medicament de linia a doua se referă la "rezistentă extinsă - XDR". MDR TB este o formă specifică a TB rezistente la tratament medicamentos datorită unui bacil rezistent la cel puțin izoniazidă și rifampicină, cele 2 preparate esențiale în tratamentul tuberculozei.

### **Scopul studiului**

Studierea cauzelor dezvoltării și caracterul tuberculozei drogrezistente la copii și adolescenți.

### **Material și metode**

Au fost studiate și analizate 26 cazuri de tuberculoză pulmonară rezistentă la copii, care s-au aflat pentru tratament în secția copii a SCFPM, Chișinău pe parcursul anilor 2007 – 2008. Din numărul total de pacienți au fost 15 fete și 11 băieți de vîrsta pînă la 18 ani cu diferite forme de tuberculoză rezistentă confirmată prin examenul bacteriologic. Din municipiul Chișinău au fost 9 copii, din localitățile rurale - 17 copii bolnavi. Au fost analizate toate datele anamnestice la acești pacienți, inclusiv : condițiile sanitaro-igienice la domiciliu, starea materială a familiei și calitatea alimentației, prezența maladiilor asociate în antecedente. Detaliat a fost studiat contagiul cu persoane adulte bolnave de tuberculoză pulmonară, datele despre calea și modalitatea de depistare, debutul și evoluția bolii, manifestările clinice în fiecare caz la depistare cu tuberculoză și la confirmarea chimiorezistenței.

Stabilirea tuberculozei rezistente la copii a fost cel mai frecvent în grupul de vîrstă cuprins între 15 și 18 ani la 17 pacienți, cu vîrsta cuprinsă între 14 și 15 ani au fost 6 copii, un copil avea vîrsta de 13 ani și un copil cu vîrsta de 2 ani la stabilirea tuberculozei drogrezistente. Chimiorezistența a fost confirmată în toate cazurile prin examenul bacteriologic în laboratorul de referință al IFP „Chiril Draganiuc”, folosind metoda BACTEC sau cea standartă cu folosirea mediului solid.

### **Rezultate**

Analiza factorilor sociali, care favorizează apariția tuberculozei a constatat în 20 cazuri copii din familii social dezadaptate cu condiții nefavorabile la domiciliu: aglomerații, încăperi întunecoase, nerespectarea igienei personale și venit material mic. 3 copii fiind orfani, 5 copii cu un singur părinte și 6 copii din familii numeroase.

Calea de depistare a copiilor, inițial, cu tuberculoză pulmonară a fost în 15 cazuri pasivă, prin adresare la medicul de familie cu semne clinice caracteristice pentru tuberculoză. Prin examenul profilactic a copiilor cu factori de risc, în special- contagiul tuberculos, au fost depistați 11 copii. Printre copiii depistați pe calea activă în 9 cazuri au fost evidențiate semne clinice, prezente anterior timp îndelungat, în 2 cazuri chiar hemoptizia, dar nu a avut loc adresarea la medic. Doar după investigațiile paraclinice efectuate și suspectarea tuberculozei a apărut și « îngrijorarea » părinților despre starea copiilor. Cele mai frecvente simptome clinice al debutului bolii au fost tusea și scăderea ponderală, prezente în toate 23 cazuri cu clinică manifestă. Prin examenul profilactic solicitat au fost depistate 11 cazuri, la copii din focare de infecție tuberculoasă unde erau adulți cu tuberculoză pulmonară sau la copii cu alți factori cu risc sporit, cum sunt maladiile asociate (patologia aparatului respirator, diabetul zaharat).

Antecedente de prezență în familie a unui adult bolnav de tuberculoză pulmonară s-au constatat în 18 cazuri și la 13 din acestea deja era confirmată multidrogrezistență. În doar 4 cazuri nu a fost posibil de evidențiat sursa de infecție. Durata contagiului pînă la depistarea tuberculozei a fost mai lungă de 6 luni în 18 cazuri, fiind familial și numai în 4 cazuri contagiul tuberculos a fost de scurtă durată - periodic, de rudenie sau la domiciliu.

Chimioprofilaxia a fost administrată la ½ (11) copii din focare de infecție tuberculoasă, la care ulterior s-a stabilit multidrogrezistență.

Majoritatea copiilor (23) au prezentat la internare acuze, cu care boala a debutat. Debutul bolii a fost acut în 4 cazuri : tuberculoză miliară, pneumonie cazeoasă, complicație- pleurezie. În restul cazurilor debutul a fost subacut, cu o evoluție lentă și manifestări clinice moderat exprimate, ce a condiționat neadresarea după asistență medicală, chiar dacă semnele clinice erau suspecte la tuberculoză și se cunoștea despre contagiul cu bolnav de tuberculoză. Din 11 pacienți

depistați prin calea pasivă 10 erau cu prezența semnelor clinice caracteristice pentru tuberculoza pulmonară.

La momentul internării acuzele cele mai frecvente au fost : tusea timp îndelungat (mai mult de 3 săptămâni) și scăderea ponderală de diferit grad)– la 23 copii, în toate cazurile cu confirmare a tuberculozei drogrezistente, inclusiv scăderea ponderală foarte pronunțată – cașecsie la 3 copii; dispnea a fost constatată în 12 cazuri de tuberculoză drogrezistentă din 23 cazuri cu clinică manifestă; hemoptizia era menționată de 3 pacienți și în toate cazurile depistarea a fost activă prin examenul profilactic. Semne clinice ale sindromului de intoxicație cu diferit grad de manifestare au fost constatate prin examen obiectiv la internare la toți copii cu tuberculoză drogrezistentă. Sindromul ” micropoliadenie periferică” era prezent la internare la 20 copii, la care ulterior s-a stabilit tuberculoză drogrezistentă. Starea generală a fost apreciată ”gravă” în 9 cazuri de confirmare a tuberculozei drogrezistente și în restul 17 cazuri cu tuberculoză drogrezistentă starea generală a fost apreciată ”grav-medie”, chiar dacă în 4 cazuri nu erau prezente acuze la internare. La examenul obiectiv al copiilor cu tuberculoză drogrezistentă s-a constatat lipsa cicatricei post – BCG numai la 2 copii, restul prezentând 1 sau 2 semne post- BCG pe brațul stîng în 14 și 10 cazuri respectiv.

Maladiile asociate menționate în antecedente la copiii cu tuberculoză drogrezistentă au fost de cele mai multe ori patologia aparatului respirator: în 13 cazuri se constată IRVA frecventă și Bronșita cronică la 3 pacienți; 7 copii aveau retard psihic și fizic, 2 copii cu sindrom convulsiv și cîte un copil cu antecedente de diabet saharat insulinodependent, paraproctită, enterobioză, dermatită alergică.

Prin efectuarea testului tuberculinic IDR Mantoux 2 UT se stabilește hiperergie la 7 copii cu tuberculoză drogrezistentă, în 13 cazuri se determină normergie iar la 6 copii cu tuberculoză drogrezistentă testul cu tuberculină IDR Mantoux 2 UT este ”negativ”.

Ca material pentru examinarea pentru evidențierea BAAR a fost folosită sputa în 20 cazuri (1/3 din pacienți cu tuse productivă), lavaj bronșic – în 5 cazuri și un caz cu depistare de BAAR în apele colectate la lavajul gastric.

Examenul microscopic pentru depistarea BAAR la pacienții cu tuberculoză drogrezistentă a fost negativ în 5 cazuri, pozitiv 1”+” a fost la 7 copii bolnavi, pozitiv 2”+” a fost la 4 pacienți și frotiu cu BAAR ”intens pozitiv”, 3”+” au avut 10 pacienți.

La toți copiii bolnavi a fost inițiat tratamentul cu preparate antituberculoase de linia I conform categoriilor DOTS. Durata acestui tratament a depins de primirea rezultatelor sensibilității la antituberculoase fiind pînă la 6 luni în 15 cazuri și mai mare de 6 luni în 11 cazuri. În urma terapiei cu preparatele de bază s-a stabilit doar o ameliorare neînsemnată a stării generale la 7 pacienți. Necătfînd la abacilarea prin examenul microscopic peste 2 luni de tratament cu preparate de linia I în 20 cazuri, ce alcătuiește mai mult de 1/2, în majoritatea cazurilor (23) se observă progresare clinico-radiologică pe fonul tratamentului.

S-a stabilit monorezistență la Isoniazidă în 2 cazuri și un caz de monorezistență la Rifampicină. Polirezistență a fost stabilită în 4 cazuri și anume rezistență la Isoniazidă și Streptomycină. În majoritatea cazurilor (16) a predominat chimiorezistența cu MDR. A fost înregistrat un caz de XDR, dezvoltat în urma tratamentului cu preparate de linia II cu o durată mai mare de 6 luni. Chimiorezistența la copii și adolescenți a fost mai frecvent primară, ca consecința transmiterii unei tulpini rezistente de la adult (în 21 cazuri) și mai rar (5 cazuri) a fost secundară, dezvoltată în urma tratamentului.

Un rol important în examinarea cazurilor cu tuberculoză drogrezistentă la copii se acordă examenului radiologic. S-au depistat procese pulmonare „cu extindere limitată” – afectarea a 1-2 segmente unilateral, doar la 2 copii cu confirmare ulterioară a drogrezistenței, într-un caz a fost localizarea extrapulmonară, dar era prezentă ca complicație diseminarea pulmonară – cazul de tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici la copilul de 2 ani, și în majoritatea cazurilor – 23 pacienți cu drogrezistență confirmată ulterior au avut proces extins la examenul radiologic, dintre care un copil a fost cu Pneumonie cazeoasă, un copil – cu tuberculoză miliară, un caz complicat cu pleurezie și în 11 cazuri este descrisă radiologic „imaginea inelară”, care confirmă

prezența cavernelor pulmonare. În 3 cazuri cu tuberculoză drogrezistentă s-au stabilit prin examenul radiologic semne de proces cronic: caverne cu pereți groși fibroși, fibroză pulmonară cu micșorare în volum și deplasarea mediastinului în partea afectată.

În 3 cazuri de tuberculoză cu confirmare ulterioară a drogrezistenței a fost stabilit diagnosticul clinic cu constatarea de „recidivă” a procesului, iar în 2 cazuri a fost constatat „eșec terapeutic”.

La examenul endoscopic prin FBS au fost examinați 15 pacienți, restul având contraindicații sau au refuzat examinarea și modificări de diferit grad au fost stabilite întotdeauna: sechele posttuberculoase la 5 copii, tuberculoză infiltrativă a bronșiilor – în 3 cazuri și 7 copii bolnavi cu tuberculoză drogrezistentă aveau endobronșită mucopurulentă.

Toți copiii cu forme de tuberculoză rezistentă au primit tratament cu preparate de linia II, tratament conform schemelor strategiei DOTS „plus” – 18 pacienți, în 8 cazuri tratamentul a fost individual în corespundere cu sensibilitatea la antituberculoase. Durata spitalizării copiilor cu forme clinice de tuberculoză rezistentă a fost în 16 (1/2) cazuri mai mare de 180 zile. Rezultatul tratamentului la pacienții cu forme de tuberculoză rezistentă a fost pozitiv întotdeauna, cu excepția cazului cu tuberculoză XDR, care s-a rezolvat cu „deces”, cauza căruia a fost hemoragia pulmonară. Dinamica și eficacitatea tratamentului a fost apreciată clinic și conform rezultatelor examenului microscopic, bacteriologic și radiologic. Ameliorare clinică se constată peste 2 luni de tratament la (15) ½ din pacienți iar la 20 (3/4) pacienți se constată ameliorare clinică peste 5 luni de tratament conform schemei. Peste 1 lună de tratament toți copiii au adăugat în greutate. Din reacțiile adverse evidențiate pe fondul tratamentului la pacienții cu forme de tuberculoză rezistentă au fost câte un caz de: hepatită toxică și psihoză depresivă, în rest tratamentul a fost suportat suficient. Numai cazul de „deces” este apreciat ca rezultat „negativ”. La ziua de azi 5 copii continuă tratamentul în secția copii a SCFPM, Chișinău. Abacilarea microscopică peste 2 luni de inițiere a tratamentului cu preparate de linia II se constată la 18 pacienți, la luna 6 la toți 25 cu rezultat pozitiv al tratamentului. Doar cazul care a fost confirmat ulterior cu XDR a rămas „+” permanent pe fondul tratamentului.

### **Discuții**

Copiii cu tuberculoză drogrezistentă au o rezistență primară transmisă prin contactul cu un adult infectat cu *M.tuberculosis* rezistente la preparatele antituberculoase. Dacă TSM sunt disponibile, se vor utiliza pentru a aplica terapia; totuși, din cauză că copiii au tuberculoză paucibacilară, deseori, rezultatele pentru culturile recoltate sunt negative. În cazul copiilor cu culturi negative, dar care au semne clinice ce demonstrează prezența tuberculozei active și care au fost în contact cu pacienți având TB MDR, tratamentul trebuie efectuat în conformitate cu rezultatele TSM. Durata optimă de tratament tuberculozei drogrezistente la copii nu este cunoscută. Acesta depinde de extinderea și localizarea anatomică a procesului, eficacitatea tratamentului, cantitatea de droguri cu rezistență. În majoritatea cazurilor tratamentul durează 12 luni și mai mult (minim 12 luni) după ultima cultură pozitivă. Tratamentul tuberculozei la copil și adolescent respectă aceleași principii și folosește aceleași mijloace ca și tratamentul tuberculozei adultului, prezentând însă și particularități specifice. Există puține date referitor la administrarea pentru perioade îndelungate a medicamentelor antituberculoase din generația a II copiilor. Atunci când se va elabora tipul de tratament, se va atenționa asupra riscurilor și avantajelor fiecărui medicament. E important ca în prealabil (anterior inițierii terapiei) să existe un dialog deschis cu pacientul și membrii familiei acestuia. Luând în considerație aspectele TB MDR care pun în pericol viața pacientului, nu există medicamente absolut contraindicate copiilor. După finisarea curei de tratament copilul rămîne sub supravegherea ftiziologului pe o durată de la 2 pînă la 4 ani. Există probleme și în evaluarea eficacității tratamentului tuberculozei drogrezistente la copii din cauza: lipsa acuzelor și simptoamelor clinice pînă la inițierea tratamentului (50%), dinamica radiologică a procesului lentă, controlul bacteriologic este posibil numai în cazuri unice.

Eficiența utilizării medicamentelor antituberculoase pentru profilaxia sau tratamentul infecției tuberculoase latente a culturilor rezistente la combinațiile de medicamente nu a fost determinată

totalmente. Până vor obține mai multe informații din domeniu, nu se recomandă utilizarea zilnică a profilaxiei pentru contactii TB MDR.

### **Concluzii**

1. Chimiorezistența la copii și adolescenți mai frecvent este primară, ca consecința transmiterii unei tulpini rezistente de la adult.
2. În majoritatea cazurilor se evidențiază rezistența la preparatele antituberculoase de bază.
3. Sensibilitatea *M.tuberculosis* la preparatele antituberculoase la copii și adolescenți în general corespunde cu sensibilitatea la preparatele antituberculoase a sursei de infecție.
4. Tuberculoza drogrezistentă la copii și adolescenți necesită o atenție deosebită și acțiuni imediate, deoarece chimiorezistența are impact negativ asupra eficienței tratamentului antituberculos.

### **Bibliografie**

1. Аксенова В.А., Лугинова Л.И., Мадасова В.Г., Гегеева Ф.Э. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей и подростков в России. 12 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 11-15 ноября 2002 г.
2. Иванова Л.А., Павлова М.В., Кондакова М.Н. Клинико-бактериологические аспекты лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростков. 12 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 11-15 ноября 2002 г.
3. Лугинова Е.Ф., Иванова А.П., Золотарева Н.А. Особенности бактериовыделения и частота лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза у детей и подростков в Республике Саха (Якутия). 12 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Москва, 11-15 ноября 2002 г.
4. Karande S, Bavdekar SB. Children and multidrug-resistant tuberculosis in Mumbai (Bombay), India. *Emerg Infect Dis* [serial online] 2002 Nov [date cited]; 8. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol8no11/02-0513.htm>
5. Steiner P, Rao M, Mitchell M, Steiner M. Primary drug-resistant tuberculosis in children. Correlation of drug-susceptibility patterns of matched patient and source case strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Dis Child*. 1985 Aug; 139(8):780-2.
6. Schaaf HS, Gie RP, Beyers N, Sirgel FA, de Klerk PJ, Donald PR. Primary drug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Dec; 4(12):1149-55.
7. Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, Booyesen CN, Gie RP, Warren R, van Helden PD, Beyers N. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 May; 7(5):426-31
8. Kanavaki S, Mantadakis E, Nikolaou S, Karambela S, Samonis G. Antimicrobial resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from children in Greece, 1994-2004. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007 Apr; 11(4):424-8.
9. Méndez Echevarría A, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, Rojo Conejo P, Ballesteros Díez Y, Rubio Gribble B, García Rodríguez J, del Castillo Martín F. Multidrug-resistant tuberculosis in the pediatric age group. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Sep; 67(3):206-11.

## **EȘECUL TERAPEUTIC ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PULMONARE**

**Evelina Lesnic**

Catedra Pneumoftiziologie USMF „N.Testemițanu”,  
Dispensarul Municipal de Ftiziopneumologie

### **Summary**

#### **Treatment failure in tuberculosis**

The effectiveness of DOTS antituberculous treatment achieves only 70% in our country, instead of 85% recommended by OMS. The epidemiological indexes are influenced by the social categories of patients. We studied the characteristic of TB patients with therapeutic failure and the risk factors of the development of therapeutic failure among the new detected TB patients.