

Clinica de pediatrie (cond.: prof. Gh. Puskás, doctor-docent)
și Clinica de Ftiziologie (cond.: prof. Z. Barbu, medic emerit
al Republicii Socialiste România) din Tg.-Mureș

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC AL TUBERCULOZEI PRIMARE CU REZISTENȚĂ INIȚIALĂ LA COPII

A. Grépály, Z. Barbu, A. Kuron, Klára Domokos, Maria Alexa

Pionierii tratamentului streptomycinic semnalează fenomenul de streptomicino-rezistență a bacilului Koch la bolnavii de tuberculoză pulmonară, tratați cu acest medicament, și atrag atenția asupra pericolului pe care îl va putea prezenta în viitor (6). Același fenomen s-a repetat mai târziu și cu celelalte tuberculostatice (25). De atunci rezistența micobacteriilor față de tuberculostatice a devenit una din problemele cele mai importante ale ftiziologiei

zilelor noastre și a figurat în programul Congresului Internațional de Tuberculoză de la Toronto (1961) și Roma (1963), precum și a celei de a IX-a Conferințe Naționale de Tuberculoză, ținută la București în octombrie 1966.

Numărul bolnavilor eliminatori de bacili rezistenți a crescut paralel cu generalizarea tratamentului tuberculostatic, atât pe plan internațional (7, 34) cât și național (4, 11, 13, 14, 18), atingând după forme clinice chiar proporția ridicată de 57—81% (7).

După date recente la noi în țară 59,5% dintre eliminatorii de bacili sint rezistenți (13). Unii autori susțin că în anii din urmă numărul lor este staționar (14). ba chiar în ușoară scădere (18). Mono- și birezistența se întilnesc cam în aceeași proporție, iar trirezistența reprezintă cam o zecime din totalul rezistențelor (13).

De cele mai multe ori este vorba de o rezistență secundară la bolnavii cu antecedente terapeutice.

Rezistența primară sau inițială la bolnavii care încă niciodată nu au fost tratați cu tuberculostatic, s-a întilnit de asemenea sporadic încă în primii ani ai tratamentului tuberculostatic (25, 32). Frecvența ei a crescut paralel cu rezistența secundară și variază de la o țară la alta și de la o perioadă la alta (9, 34). În anul 1960, la un număr de peste 15 mii de bolnavi, găsiți în literatură, rezistența inițială s-a întilnit cu o frecvență de 4,02% în timp ce în țara noastră pe un lot de 822 bolnavi baciliferi reprezenta 6,20% (9).

În anii din urmă asistăm la o creștere a frecvenței rezistenței primare atât în străinătate (18, 15, 34), cât și în țară (1, 2, 10, 12, 13, 16, 17, 18, 24, 29, 33). După unii autori incidența ar fi în creștere mai cu seamă în țările pe cale de dezvoltare (17). Unii autori găsesc o frecvență mai mare în mediul urban, alții în cel rural. În unele statistici prevalează rezistența primară față de Str. în cele mai multe însă se întilnește mai des cea față de HIN (1, 13, 16). La bolnavii fără antecedente terapeutice este mai frecventă monorezistența decît birezistența, iar polirezistența este foarte rară (10, 13, 16).

Formele de tuberculoză determinate de agenții inițial rezistenți la tuberculostaticile clasice nu prezintă particularități clinice, radiologice și de evoluție prin care să se deosebească de cele cauzate de bacili sensibili (16, 17, 20, 23, 27, 28, 29) și răspund favorabil la un tratament adecvat cu antibioticele față de care agenții sint sensibili. Perspectivele tratamentului sint mai favorabile în cazurile de rezistență primară, decît în cea secundară (3, 19), fiind mai bune în caz de monorezistență decît la birezistență (12, 16). Polirezistența însă întinzează prognosticul (11).

Prognosticul, în afară de gradul și tipul de rezistență, de organul afectat, de caracterele lezionale și de posibilitățile de tratament, mai depinde în mare măsură și de starea imuno-biologică a organismului (5, 16, 19, 21).

În tuberculoza primară a copilului se întilnește de cele mai multe ori rezistența primară, cea secundară fiind foarte rară. Nu avem date precise despre frecvența primoinfecțiilor inițial rezistente la copii, deoarece acestea (ca de obicei primoinfecțiile) sint de cele mai multe ori oculte, se mărginesc doar la virajul tuberculinic; chiar cele manifeste sint paucibacilare și agentul patogen nu poate fi cultivat decît în 1/4—1/3 din cazuri, dar din cauza răspîndirii mari a rezistenței secundare este pe cale de creștere (27). După unii autori frecvența rezistenței inițiale la copii nu întrece 10%, după alții variază între 5—25% și este mai des întilnită pe piese din material necrotic, decît pe material clinic viu (27). Monorezistența la HIN sau Str se întilnește cam cu aceeași frecvență destul de mare, birezistența la aceste două antibiotice este frecventă, trirezistența în schimb este foarte rară (27).

Nr. Numele crt.	Vîrsta	Diagnosticul	Tratament înainte de antibiog.	Susceptibilitate față de antib.*			Tratament după antibiog.	Evoluție
				Str	HIN	PAS		
1. V. C.	21.	Compl. primar pulm. Distrofie	Str, HIN, ETM	10	1	s	HIN, ETM	vindecare
2. P. O.	71.	Adenop. hil. Epitbc. Distrofie	Str, HIN, ETM	2	s	s	Str, HIN, ETM	"
3. M. E.	81.	Adenop. hil. Atelect. totală pulm. stg. Distrofie	HIN, Str,	s	2	s	HIN	"
4. R. L.	181.	Adenop. hil. Distrofie	Str, HIN,	10	s	s	HIN	"
5. M. A.	2 a.	Adenop. hil. Epitbc.	Str, HIN,	3	s	s	HIN	"
6. S. M.	4 a.	Compl. pr. Erit. nod. tbc.	Str, HIN, PAS	s	2	s	HIN, PAS	"
7. V. A.	7 a.	Adenop. hil. Erit. nod. tbc.	Str, HIN, ETM, PAS, Cycloserin	s	5	s	Str, HIN, ETM, PAS, Cycloserin	"
8. O. M.	8 a.	Adenop. hil.	Str, HIN, ETM, PAS, Cycloserin	10	1	s	Str, HIN, ETM, PAS, Cycloserin	"
9. U. V.	10 a.	Meningită tbc.	Str, HIN, PAS	10	s	s	HIN, PAS	"
10. S. F.	11 a.	Adenop. hil. Epitbc.	Str, HIN, PAS	s	1	s	HIN, PAS	"
11. T Gh.	13 a.	Adenop. hil.	Str, HIN, PAS	5	1	s	HIN, PAS	"
12. I. V.	14 a.	Adenop. hil. Erit. nod. tbc.	Str, HIN, PAS	5	s	s	HIN, PAS	"
13. Ch. A.	14 a.	Adenop. hil.	Str, HIN, PAS	10	5	s	HIN, PAS	"
14. M. L.	15 a.	Adenop. hil. Kerat.-conj. fl.	Str, HIN, PAS	10	2	s	HIN, PAS	"
15. B. E.	15 a.	Adenop. hil. Epitbc. Lymphadenit ingv.	Str, HIN, PAS	10	1	s	HIN, PAS	"
16. G. M.	15 a.	Adenop. hil.	Str, HIN, PAS	s	1	5	HIN, PAS	"
17. I. M.	16 a.	Ftiz. prim.	Str, HIN, PAS	s	0,2	s	HIN, PAS	"
18. J. T.	16 a.	Ftiz. prim.	Str, HIN, PAS	s	1	s	HIN, PAS	"
19. M. M.	14 a.	Adenop. Epitbc.	Str, HIN,	10	2	s	HIN, PAS	"

* s = sensibilitatea; cifrele arată cantitatea de antibiotic (exprimată în gama) față de care agentul este rezistent.

Din cauza patogenității lor scăzute tulpinile primorezistente la HIN determină cea mai frecvent forme oculare, de tuberculoză cu evoluție benignă, în comparație cu cele sensibile (3, 26), dar pot da naștere și la formele cele mai grave (27, 28). În general primoinfecțiile pulmonare simple au mersul lor obișnuit, care nu diferă de cele cauzate de tulpinile sensibile și nici nu pun probleme speciale de tratament (30, 31), spre deosebire de cele cu localizare meningiană care evoluează malign, dacă rezistența nu se recunoaște la timp și nu se face un tratament dirijat (10, 21, 22, 26, 27, 28, 30, 31). Însă și în aceste cazuri nu procesul ca atare este mai grav, ci posibilitățile noastre de tratament sînt mai reduse, HIN nemaifiind eficace sau avînd o acțiune scăzută (27).

Tuberculozele de primoinfecție prin germeni inițial rezistenți mai au o importanță și din punctul de vedere al viitorului îndepărtat al bolnavului, deoarece dacă nu se vindecă, ele pot da naștere cu timpul la ftizii rezistente (21).

Tratamentul primoinfecțiilor determinate de germeni rezistenți la copil. Tratamentul primoinfecțiilor are scopul de a diminua riscul de diseminare și de a asigura copilul față de redeșteptările tardive ale infecției (21). Tratamentul tuberculostatic trebuie să fie dirijat pe baza antibiogramei. În acest scop se face testarea sensibilității față de toate tuberculostaticele cunoscute (8). În cazuri simple de primoinfecții se recomandă pînă la obținerea antibiogramei un tratament asociat cu cele trei tuberculostatice clasice, Str, HIN, PAS (3, 5, 6, 11, 12, 15, 19, 20, 21, 27, 32). În formele clinice grave, ca meningita, granulia și formele cazeoase este bine ca de la început să se asocieze cu acestea și etionamida (ETM) (3, 21) sau ca aceasta să se administreze în loc de PAS (8).

Dacă pe baza anamnezei ne putem gândi la o rezistență primară, administrăm în cazuri speciale acele două tuberculostatice, pe care nu le-a primit sursa de infecție presupusă (32) sau, dacă cunoaștem antibiograma acesteia, administrăm medicamentele față de care germeni sînt sensibili (19).

După obținerea antibiogramei se instituie un tratament cu tuberculostaticele față de care germeni sînt sensibili. Aici au un rol mare tuberculostaticele de rețea. Acestea însă fiind de multe ori toxice se administrează cu prudență și numai în cazuri severe (21). Dintre ele cele mai folosite sînt ETM, Cycloserina și Pyrazinamida (21). În formele ușoare de boală se administrează cel puțin două, în cele grave trei tuberculostatice active (3). În cazul meningitelor medicamentul cel mai activ după HIN este ETM, care difuzează ușor în umori și lichidul cefalo-rahidian (21, 22).

Se discută problema utilității hidrazidoterapiei chiar și în caz de hidrazido-rezistență. Știind că populația micobacteriană este mixtă, conținînd atît germeni rezistenți cît și sensibili, și că dozele mai mari de HIN pot avea efect terapeutic dacă rezistența nu este de un grad prea mare, unii autori socotesc necesară administrarea acestui medicament chiar și în caz de rezistență in vitro (15).

Dat fiind că în cazul primoinfecțiilor tuberculoase de cele mai multe ori este vorba de o monorezistență, mai rar de o birezistență și numai în mod excepțional de o tri- sau polirezistență, singura condiție pentru reușita tratamentului este modul de aplicare al tuberculostaticelelor.

Experiența clinică a arătat că ETM produce o carență în vitamina PP. Din această cauză, ori de cîte ori se administrează acest medicament, trebuie să asociem pe lîngă alte vitamine și vitaminele din grupul B (21, 23). Deoarece atît ETM cît și Pyrazinamida sînt uneori hepatotoxice, în cursul tratamentului este necesară determinarea transaminazei, a cărei creștere precedează de cele mai multe ori manifestarea simptomelor clinice ale leziunii hepatice (21, 23).

Între anii 1960—1965 au fost tratați în secția de tbc a Clinicii de pediatrie și în secția de copii a Clinicii de fiziologie 542 copii (în vîrsta de 0—16 ani), suferinzi de tuberculoză primară. De la 91 din acești bolnavi am reușit să cultivăm agentul patogen și să executăm antibiograma; 71 dintre ei nu au fost tratați niciodată cu tuberculostatice. La 19 dintre cei 71 am găsit o rezistență primară, ceea ce reprezintă o proporție de 26,7% (24).

Datele mai importante ale acestor 19 bolnavi sînt cuprinse în tabelul alăturat.

Din tabel reiese că monorezistența am întîlnit-o în 11 cazuri și anume în 6 față de HIN, iar în 5 față de Str. Birezistența a fost reprezentată de 8 cazuri, din care 7 față de HIN și Str și 1 caz față de HIN și PAS. Rezistența cumulată pe un antibiotic s-a împărțit după cum urmează: 14 față de HIN, 12 față de Str și 1 față de PAS.

Gradul de rezistență a variat între 0,2 și 5 gama/ml față de HIN, 2 și 10 gama/ml față de Str și a fost de 5 gama/ml față de PAS.

Unul dintre bolnavii noștri a suferit de o meningită tbc, doi de o ftizie primară, iar 16 prezentau diferite forme benigne ale tuberculozei primare pulmonare ca de ex. complexul primar, adenopatia traheo-bronșică simplă sau cu diferite condensări segmentare benigne. Unul a avut și o adenopatie inghinală. Bolnavii sub vîrsta de 2 ani au prezentat și distrofiile de diferite grade.

La bolnavii sub 3 ani conduita noastră terapeutică a fost în general de a începe un tratament cu o dublă asociație cu HIN și Str. Așa am și procedat în toate cele cinci cazuri. Într-unul însă (bolnavul de la poziția 2 din tabel), cunoscînd sursa de infecție (tatăl) și antibiograma, care arăta o birezistență față de 2 gama/ml de Str și de 1 gama/ml de HIN, dar o sensibilitate față de ETM, în conformitate cu recomandăția și a altor autori (19) încă de la început am asociat și acest ultim tuberculostatic. Antibiograma bolnavului a arătat aceeași rezistență față de Str ca și sursa de infecție, dar o sensibilitate față de HIN și ETM: s-a obținut vindecarea.

În cazul nr. 1 din tabel este vorba de un sugar care avea la data internării 2 luni. La primirea în clinică nu am cunoscut sursa de infecție și am instituit un tratament în asociație dublă. Mai târziu însă, aflînd prin dispensarul antituberculos că sursa de infecție este bunica, tratată anterior anarhic cu Str și HIN, am asociat la acestea și ETM, încă înainte obținerii antibiogramei. Antibiograma a arătat o birezistență față de 10 gama/ml de Str și 1 gama/ml de HIN. Tratamentul a fost continuat cu HIN și ETM și copilul a plecat cu procesul vindecat.

Dintre ceilalți trei bolnavi din această grupă, unul (nr. 3 din tabel) a prezentat o hidrazido-, iar ceilalți doi (nr. 4 și 5 din tabel) o streptomicino-rezistență. După obținerea antibiogramei tratamentul a fost continuat cu HIN, obținîndu-se vindecarea.

Tabelul arată că, înainte de a cunoaște susceptibilitatea agentului patogen, cei 14 bolnavi din grupa de vîrstă de 4—16 ani au fost tratați cu asociația triplă a tuberculostaticelelor clasice, așa cum procedează și alți autori (3, 5, 6, 11, 12, 15, 19, 20, 21, 27, 32). La acest tratament 12 cazuri au răspuns favorabil, inclusiv acela cu meningită și acelea cu ftizie primară chiar înainte obținerii antibiogramei. Tratamentul acestor bolnavi s-a continuat apoi cu HIN și PAS, urmînd o vindecare clinică și involuția radiologică a leziunilor.

În schimb în cazul a doi bolnavi (poziția 7 și 8 din tabel), la 4 luni după instituirea acestui tratament nu s-a obținut decît o foarte ușoară ameliorare, deci acești bolnavi au prezentat o rezistență clinică. Din această cauză, chiar înainte de a obține rezultatul testării susceptibilității, am asociat la tratamentul de pînă atunci și ETM și cicloserină. Antibiograma a confirmat rezistența într-un caz față de HIN și în celălalt față de HIN și Str dar cu tratamentul amplificat am obținut involuția procesului în ambele cazuri.

Din cele expuse anterior se pot trage următoarele concluzii:

Tuberculoza primară cu agenți inițial-rezistenți nu reprezintă în sine un moment agravant decât în anumite condiții: dacă este vorba de o polirezistență, dacă e vorba de un proces grav în sine sau dacă nu ne gândim din timp la această posibilitate.

Pentru a preîntîmpina eventualele eșecuri, ce ar putea surveni în condițiile înșirate anterior, se impune amplificarea tratamentului cu tuberculostatice de releu în caz de tuberculoză de contact, mai ales dacă cunoaștem cantitățile de antibiotic consumate de focarul donator sau antibiograma lui, chiar și în cazul cînd încă nu avem antibiograma noului îmbolnăvit;

În caz de tuberculoză meningeală, miliară sau cazeoasă, provenită dintr-un focar tratat, se poate aplica pînă la obținerea antibiogramei chiar o polichimioterapie integrală.

Sosit la redacție: 20 martie 1967.

Bibliografie

1. ADRIAN A., COJOCARU GH., PESCIARIU MARGARETA, CIOBANU DĂLIA: A IX-a Conferință Națională de Tuberculoză, București, 1966, 175; 2. ARHIRI M., BOGDĂNESCU VIORICA, BUNGEȚIANU GH., ZOI A., GHEORGHIU MELANIA, NEGULESCU ERIKA: A IX-a Conf. Naț. de Tub. București, 1966, 150; 3. ANASTASATU C.: Ftiziologia (1966), XV, 395; 4. ANASTASATU C., BARBU Z. și colab.: Probleme de Tuberculoza (1964), IV, 233; 5. ANASTASATU C., BERCEA O.: A IX-a Conf. Naț. de Tbc. București, 1966, 126; 6. ARNOLD E.: Journal Med. de Leysin (1947), XX, 767; 7. ASEIEV D. D.: Bull. de l'Union Internat. contre la Tbc. (1964), XXXV, 156; 8. BACH CH.: Annales de Pédiatrie (1965), 41, 633P/164; 9. BARBU Z.: Ftiziologia (1961), X, 289; 10. BARBU Z.: Ftiziologia (1963), XII, 357; 11. BARBU Z.: Ftiziologia (1965), XIV, 499; 12. BARBU Z., ARHIRI M., BERBESCU OTILIA, DAMIAN I., LUPAȘCU I., IORDAN C., JEMNA I.: Ftiziologia (1962), XI, 399; 13. BARBU Z., BOGDĂNESCU VIORICA, BUNGEȚIANU GH.: A IX-a Conf. Naț. de Tbc. București, 1966, 115; 14. BOGDĂNESCU VIORICA, BUNGEȚIANU GH., BERGER MELANIA, NEGULESCU ERIKA: A IX-a Conf. Naț. de Tbc. București, 1966, 159; 15. BÖSZÖRMÉNYI M., SCHWEIGER O.: A felnőttkori tüdőgümőkör gyógyszerezésének kezeleése, Medicina, Budapest, 1963; 16. DANIELLO L., MAIER N., MOISESCU V., PETRESCU G.: Orvosi Szemle, (1962), VIII, 376; 17. DANIELLO L., MAIER N., MOISESCU V., MLADIN TR.: Ftiziologia (1963), XII, 193; 18. DANIELLO L., MOISESCU V., PETRESCU G., BUZILĂ A.: A IX-a Conf. Naț. de Tbc. București, 1966, 149; 19. DUMITRESCU N., KAUFMAN S., MIȚA N.: Tuberculostatice românești, București, Ed. Min. Ind. Petr. și Chim.; 20. FRAGA H., MAGARAO M. F., SANTIAGO A. C., ALMEIDA A. P.: Bull. de l'Union Internat. de la Tbc. (1962), XXXII, 2, 36; 21. FOUQUET J.: Annales de Pédiatrie (1965), 41, 625P. 157; 22. FOUQUET, HEIMANN MLE, TAYSSIER, RIST N., GRUMBACH MLE, LIEBERMANN: Rev. de la Tub. (1958), 22, 490; 23. GIRAUD P., ODDO G., ETMEKDJIAN S.: Annales de Pédiatrie (1965), 41, 670/202; 24. GRÉPÁLY A., BARBU Z., KURON A., ALEXA MARIA, DOMOKOS KLÁRA: Rev. Med. (1966), 12, 312; 25. HEILMEYER: Das Resistenzproblem in der Chemotherapie, Erg. der. Ges. Tbkforschung, XIII, 507, G. Thieme, Stuttgart (1956); 26. KAPLAN M., GRUMBACH R., DOBROWOLSKI B.: Presse. Méd. 68, 1288; 27. LUPAȘCU I., ARHIRI M., ALGEORGE G.: A IX-a Conf. Naț. de Tbc. București, 1966, 135; 28. LUPAȘCU I., TEODOSIU-FIERBENȚIANU OLGA: Ftiziologia (1966), XV, 289; 29. LUPAȘCU I., SIBILA S., CORĂBIANU ELENA, ENGIESCU GH.: A IX-a Conf. Naț. de Tbc. București, 1966, 168; 30. MEISSNER G.: Bull. de l'Union Internat. c. la Tbc. (1962), XXXII, 2, 15; 31. NASTA M., ALGEORGE G., ARHIRI M., BOGDĂNESCU VIORICA, GEORGESCU P., PAUNESCU EUG.: Probleme de tuberculoză, III, 183; 32. THIBIER R., CANETTI G., LEPEUPLE A., GROSSET J., VIVIEN J.: Bull. de l'Union Internat. c. la Tub. (1962), XXXII, 2, 113; 33. VOJTH B., ALEXA MARIA, SIMON G.: Orvosi Szemle (1963), IX, 30; 34. WALTER A. M.: Prax. Pneumol. (1966), 20, 735.