

# Φυματίωση και εγκυμοσύνη

Ιωάννης Κ. Θανασάς

Μαιευτική & Γυναικολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Τρίκαλα

Αλληλογραφία: Ιωάννης Κ. Θανασάς, MD, MSc  
Επιμελητής Α΄ Μαιευτικής & Γυναικολογίας  
Ευκλή 33, 42100 Τρίκαλα  
Τηλ.: 2431029103/6944766469  
E – Mail: thanasasg@hotmail.com

## Περίληψη

Η φυματίωση δεν είναι συχνή στις έγκυες. Η πιο συχνή εντόπιση της νόσου αφορά στους πνεύμονες. Η κλινική διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης στην εγκυμοσύνη συνήθως δεν είναι εύκολη. Οι ήπιες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου οι οποίες μιμούνται τις φυσιολογικές ενοχλήσεις της κύησης και η συνήθης αργοπορία που χαρακτηρίζει την εκτέλεση ακτινογραφίας θώρακα είναι δυνατόν να καθυστερήσουν την έγκαιρη και ορθή διάγνωση της φυματίωσης. Παρόλα αυτά όμως, η πρόωπη αναγνώριση των συμπτωμάτων και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη νόσο και η σωστή εφαρμογή της σύγχρονης εξελιγμένης τεχνολογίας επιτρέπουν σήμερα την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Η άμεση χορήγηση αντιφυματικών φαρμάκων αποτελεί τη βάση της θεραπείας, σκοπός της οποίας είναι η αποφυγή των ανεπιθύμητων σοβαρών επιπλοκών που αφορούν τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβρυο και στο νεογνό. Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται η σύντομη ανασκόπηση της πνευμονικής φυματίωσης κατά την κύηση, αναφορικά με τη διάγνωση, την πρόγνωση και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών.

Λέξεις κλειδιά: φυματίωση, εγκυμοσύνη

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γενικότερα είναι γνωστό ότι κατά την εγκυμοσύνη επισυμβαίνουν φυσιολογικές βιοχημικές και ανατομικές μεταβολές τόσο σε συστηματικό, όσο και σε τοπικό επίπεδο. Η φυσιολογική προσαρμογή στην κύηση περιλαμβάνει ένα σύμπλεγμα μεταβολών που αφορούν κυρίως στο κυκλοφορικό, ορμονικό και ανοσοβιολογικό σύστημα που στοχεύουν από τη μια πλευρά στην εξασφάλιση σταθερού και ιδανικού περιβάλλοντος για την ανάπτυξη του κυήματος και από την άλλη, στην

αποτελεσματική προστασία του μητρικού οργανισμού. Επιπλέον, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκαλούνται ορισμένες βιοχημικές και μηχανικές αλλαγές που επηρεάζουν τη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος και εκδηλώνονται με κύριο σύμπτωμα τη δύσπνοια. Η γνώση των μεταβολών που δημιουργούνται στην αναπνευστική λειτουργία τόσο στις φυσιολογικές έγκυες, όσο και σε εκείνες στις οποίες συνυπάρχει κάποια αναπνευστική πάθηση είναι σημαντική, καθώς η

παθολογική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος είναι πιθανό να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα στην ομαλή εξέλιξη της εγκυμοσύνης και του τοκετού. Στο παρόν άρθρο με βάση τη συστηματική παράθεση και επεξεργασία των σύγχρονων βιβλιογραφικών αναφορών επιχειρείται μια σύντομη ανασκόπηση της πνευμονικής φυματίωσης κατά την εγκυμοσύνη, αναφορικά κυρίως με τη διάγνωση, την πρόγνωση και τις βασικές αρχές αντιμετώπισης των εγκύων αυτών, προκειμένου να διασφαλισθεί η καλύτερη υγεία για τη μητέρα και το καλύτερο δυνατό περιγεννητικό αποτέλεσμα.

## ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η πνευμονική φυματίωση είναι παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από την οξεία φλεγμονή του παρεγχύματος των πνευμόνων και οφείλεται στο μικροβακτηρίδιο της φυματίωσης, ένα ακίνητο, οξεάντοχο αερόβιο βακτηρίδιο σε σχήμα ράβδου. Η φυματίωση δεν είναι συχνή στην εγκυμοσύνη. Η κύηση δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου που ευνοεί την εκδήλωση πνευμονικής φυματίωσης. Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης της εξωπνευμονικής φυματίωσης στις έγκυες εκτιμάται ότι δεν διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη συχνότητα σε μη έγκυες γυναίκες.<sup>1</sup> Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας εκτιμάται ότι η συχνότητα εμφάνισης της φυματίωσης έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Πιο συγκεκριμένα, από 6.6 εκατομμύρια περιπτώσεις που ήταν το έτος 1990, το 2008 εκτιμάται ότι το σύνολο των ασθενών με φυματίωση ανέρχεται σε 9.4 εκατομμύρια, με 3.6 εκατομμύρια νέων μολύνσεων να αφορούν σε γυναίκες.<sup>2</sup> Πιο πρόσφατα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δημοσίευσε ότι το έτος 2013 εκτιμήθηκαν 3.3 εκατομμύρια περιπτώσεις γυναικών με φυματίωση με 510000 θανάτους. Επίσης, εκτιμήθηκε ότι το 1/3 αυτών των γυναικών ήταν μολυσμένες με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus – HIV).<sup>3</sup> Γενικά, η φυματίωση αποτελεί σοβαρή αιτία θανάτου των γυναικών σήμερα. Υπολογίζεται ότι αφορά σε 700000 θανάτους κάθε χρόνο. Αποτελεί σημαντικό μη μαιευτικό αίτιο μητρικής θνησιμότητας, εκτιμάται ότι το 1/3 των θανάτων οφείλεται σε φυματίωση γυναικών που έχουν προσβληθεί από την παιδική ηλικία και στην πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά στις μη ανεπτυγμένες χώρες.<sup>4</sup> Ο Kothari και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα πολυετούς μελέτης στο Λονδίνο έδειξαν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της φυματίωσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>5</sup> Πιο πρόσφατα, ο Knight και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ότι η επίπτωση της φυματίωσης στην εγκυμοσύνη στο Ηνωμένο Βασίλειο ήταν 4.2 περιπτώσεις ανά 100000 κυήσεις ή περίπου μία περίπτωση ανά 24000 εγκυμοσύνες.<sup>6</sup> Πρόσφατα, ο Mathad και ο Gurta κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η συχνότητα εμφάνισης ενεργής φυματίωσης στις έγκυες γυναίκες στις ανεπτυγμένες (χαμηλού κινδύνου) χώρες αφορά στο 0.06% – 0.25%. Στις μη ανεπτυγμένες (υψηλού κινδύνου) χώρες κυμαίνεται από 0.07% έως 0.5% σε οροαρνητικές HIV έγκυες, ενώ σε οροθετικές HIV έγκυες η συχνότητα της φυματίωσης παρατηρείται αυξημένη και κυμαίνεται από 0.7% έως 11%.<sup>7</sup> Πιο πρόσφατα το 2014, ο Sugarman και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα

επιδημιολογικής μελέτης κατέδειξαν 216500 περιπτώσεις ενεργής φυματίωσης στην εγκυμοσύνη. Επίσης, οι ίδιοι συγγραφείς στην ίδια μελέτη δημοσίευσαν ότι στο 41.3% των περιπτώσεων η νόσος αφορά σε λαούς της αφρικανικής ηπείρου.<sup>8</sup>

## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της φυματίωσης στη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνήθως δεν είναι εύκολη. Οι ήπιες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου οι οποίες είναι δυνατόν να μιμούνται τις φυσιολογικές ενοχλήσεις της κύησης είναι δυνατόν να καθυστερήσουν την έγκαιρη και ορθή διάγνωση. Οι κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης στην εγκυμοσύνη δεν διαφέρουν ουσιαστικά από εκείνες που παρατηρούνται στις μη έγκυες ασθενείς,<sup>9</sup> όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 1).

- επίμονος βήχας
- πυρετός
- εφιδρώσεις
- ανορεξία
- απώλεια σωματικού βάρους
- αδιαθεσία
- γενική κακουχία
- αιμόπτυση
- δύσπνοια
- θωρακικό άλγος
- αναπνευστική ανεπάρκεια
- μη ειδικά ευρήματα φυσικής εξέτασης

**Πίνακας 1.** Οι κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης στην εγκυμοσύνη

Η φυματίωση είναι γενικά στην αρχή ύπουλη νόσος. Εκδηλώνεται με συμπτώματα και σημεία τα οποία μπορεί να είναι ελάχιστα ή ανύπαρκτα μέχρι ακόμη και τα προχωρημένα στάδια της πάθησης. Στην πνευμονική φυματίωση τα βασικά συμπτώματα είναι ο βήχας, ο πυρετός, οι εφιδρώσεις, η ανορεξία, η απώλεια σωματικού βάρους και η αδιαθεσία. Ο επίμονος βήχας ο οποίος μπορεί να είναι ξηρός ή παραγωγικός αποτελεί το πιο σύνηθες σύμπτωμα. Η αιμόπτυση συνήθως εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Ο βήχας ο οποίος είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης ενεργής νόσου περιγράφεται περίπου στο 40% – 80% των ασθενών με πνευμονική φυματίωση, ενώ ο πυρετός και η απώλεια σωματικού βάρους συναντώνται σε λιγότερο από τις μισές περιπτώσεις. Η αιμόπτυση αφορά σε λιγότερο από το ένα τέταρτο των ασθενών. Η δύσπνοια σχετίζεται συνήθως με υπεζωκοτική συλλογή, αλλά σε εκτεταμένη παρεγχυματική νόσο ή κεχροειδή φυματίωση μπορεί να προκύψει σημαντική αναπνευστική ανεπάρκεια. Ο πόνος στον θώρακα συχνά σχετίζεται με συμμετοχή του υπεζωκότα ή του παρακείμενου παρεγχύματος. Τα ευρήματα από τη φυσική εξέταση είναι μη ειδικά και καθόλου ευαίσθητα για τη διάγνωση της πνευμονικής φυματίωσης στην εγκυμοσύνη.<sup>10,11,12,13</sup> Γενικά, η διάγνωση της φυματίωσης των πνευμόνων στις έγκυες στηρίζεται στο ιστορικό, το οποίο πρέπει να είναι λεπτομερές σε κάθε έγκυο που παρουσιάζει βήχα και

δύσπνοια, στα χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα και στον εργαστηριακό – απεικονιστικό έλεγχο. Ο στόχος της λήψης ιστορικού και της φυσικής εξέτασης είναι η αναγνώριση ατόμων στα οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται ιδιαίτερος έλεγχος για φυματίωση. Οι παράγοντες κινδύνου αποτελούν ένα σημαντικό βήμα στη διαγνωστική προσέγγιση της νόσου. Εξαιτίας της αερογενούς μετάδοσης της φυματίωσης, οποιοδήποτε άτομο βρίσκεται σε στενή επαφή με ασθενή είναι δυνητικά σε κίνδυνο. Οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη φυματίωση είναι οι εθνικές μειονότητες, η μετανάστευση από χώρα με μεγάλη επίπτωση, το χαμηλό εισόδημα, οι άστεγοι, η διαμονή σε χώρους συγχρωτισμού και η επαγγελματική έκθεση.<sup>14,15,16</sup> Ο εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας δεν βοηθάει σημαντικά στη διάγνωση της νόσου. Συνήθως είναι φυσιολογικός εκτός από τις περιπτώσεις εκείνες που η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Τα πιο συνήθη αιματολογικά ευρήματα είναι η αναιμία και η λευκοκυττάρωση. Έχουν επίσης περιγραφεί περιπτώσεις φυματίωσης που συνοδεύονται από σημαντική υπονατριαιμία και υπερασβεστιαίμια.<sup>17,18</sup> Η φυματινοαντίδραση θεωρείται ασφαλής στην κύηση. Η διαγνωστική αξία για την ανίχνευση λανθάνουσας λοίμωξης δεν επηρεάζεται από την εγκυμοσύνη. Θετική δερματική αντίδραση έπειτα από μία δοκιμασία φυματίνης είναι διαγνωστική προηγηθείσης λοίμωξης. Συνολικά το 75% – 90% των ασθενών με ενεργό φυματίωση αντιδρούν στην ενδοδερμική έγχυση της φυματίνης. Επίσης, μπορεί να υπάρξουν και ψευδώς θετικά αποτελέσματα τα οποία μπορεί να οφείλονται σε λάθος στη χορήγηση και στην ερμηνεία της δερμοαντίδρασης, σε προηγούμενο εμβολιασμό με τον βάκιλλο Calmette – Guerin (BCG), καθώς και σε προηγούμενη μόλυνση με μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια.<sup>19</sup> Η διαγνωστική προσέγγιση στις έγκυες με φυματίωση πρέπει να ξεπερνά τις «παραδοσιακές» φοβίες όσον αφορά τον ακτινολογικό έλεγχο. Η ακτινογραφία θώρακα είναι απαραίτητη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Στις περιπτώσεις εκείνες που ο κλινικός γιατρός κρίνει ότι η εκτέλεση ακτινογραφίας είναι αναγκαία, η εγκυμοσύνη δεν πρέπει να αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα. Η εκτέλεση ακτινογραφίας στον θώρακα των εγκύων πρέπει να γίνεται με τη βοήθεια ειδικής ποδιάς για την προστασία της κοιλιακής χώρας. Εκτιμάται ότι η δόση ακτινοβολίας για το έμβρυο από μία οπισθοπρόσθια ακτινογραφία είναι περίπου 100 φορές μικρότερη από τη δόση που λαμβάνει η μητέρα.<sup>20</sup> Η ακτινογραφία θώρακος στην πρωτοπαθή μόλυνση είναι συνήθως φυσιολογική. Εναλλακτικά, μπορεί να εμφανίζεται με τη μορφή μίας μη ειδικής πνευμονίτιδας που δύσκολα διακρίνεται από τη βακτηριακή πνευμονία ή με τη μορφή πυλαίας ή παρατραχειακής λεμφαδενοπάθειας. Η αναζωπύρωση της φυματίωσης χαρακτηριστικά εμφανίζεται με τη μορφή διηθήματος στον κορυφαίο ή οπίσθιο των άνω λοβών. Το διήθημα μπορεί να έχει τη μορφή εξιδρωματικού στοιχείου ή ινώδους αλλοίωσης, αν και στο 80% των περιπτώσεων εμφανίζεται με τη μορφή και των δύο. Ο κοιλιακός σχηματισμός εμφανίζεται στο 50% των περιπτώσεων και η ίνωση με μείωση του όγκου στο 30% των ασθενών.<sup>21,22,23</sup> Στις περιπτώσεις που υπάρχει σοβαρή υποψία για φυματίωση των πνευμόνων βάσει

των κλινικών και ακτινολογικών δεδομένων, το επόμενο βήμα προκειμένου να τεθεί η διάγνωση είναι η εξέταση των πτυέλων. Πρέπει να αποστέλλονται στο μικροβιολογικό εργαστήριο για απλή εξέταση και καλλιέργεια τουλάχιστον τρία δείγματα πρωινών πτυέλων. Η άμεση μικροσκοπική εξέταση για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι μία εύκολη, με χαμηλό κόστος και γρήγορη διαδικασία. Ωστόσο, η μικροσκοπική εξέταση αδυνατεί να κάνει διάκριση μεταξύ του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης και των άτυπων μυκοβακτηριδίων. Η καλλιέργεια είναι πιο ευαίσθητη και ειδική για τη διάγνωση της φυματίωσης σε σχέση με το άμεσο παρασκεύασμα. Η ευαισθησία της καλλιέργειας είναι μεγαλύτερη από 80%, εάν θεωρήσουμε σαν τελική κλινική διάγνωση τη φυματίωση. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα της καλλιέργειας των πτυέλων είναι η καθυστέρηση στην εμφάνιση των αποτελεσμάτων.<sup>24</sup> Τέλος, οι έγκυες με φυματίωση πρέπει να ελέγχονται για HIV λοίμωξη, καθώς υπάρχει υψηλότερη πιθανότητα για εξωπνευμονική ή και πολυανθεκτική νόσο σε αυτή την κατηγορία των ασθενών. Η λοίμωξη με τον ιό HIV είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για μετατροπή της λανθάνουσας φυματίωσης σε ενεργό νόσο. Η ανάπτυξη φυματίωσης σε ασθενή με HIV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αμέσως μετά τον τοκετό σχετίζεται με σημαντική αύξηση της θνητότητας τόσο για τη μητέρα, όσο και για το έμβρυο και το νεογνό.<sup>25,26</sup>

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση της φυματίωσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και την περίοδο μετά τον τοκετό απαιτεί ειδική προσοχή και πρέπει να προγραμματίζεται από ομάδα ιατρών μαιευτήρων – γυναικολόγων και πνευμονολόγων.

- εκπαίδευση – ενημέρωση των εγκύων
- παρακολούθηση αναπνευστικής λειτουργίας της εγκύου
- τακτική παρακολούθηση του εμβρύου
- αντιφυματική θεραπεία
  - εθαμβουτόλη
  - ισονιαζίδη
  - ριφαμπικίνη
  - πυραζιναμίδη
  - στρεπτομυκίνη
  - καναμυκίνη
  - αμικασίνη
  - καπρεομυκίνη
  - εθιοναμίδη
  - προθιοναμίδη
- αντιφυματικά φάρμακα κατά τη γαλουχία

**Πίνακας 2.** Αντιμετώπιση της πνευμονικής φυματίωσης κατά την κύηση και τη γαλουχία

Η ιδανική αντιμετώπιση της φυματίωσης στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνει την σχετική με τη νόσο εκπαίδευση – ενημέρωση των εγκύων, την αντικειμενική παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας της

εγκύου, την τακτική παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου και την έγκαιρη χορήγηση φαρμακευτικής αντιφυματικής θεραπείας σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη αναπνευστική λειτουργία της εγκύου και η όσο το δυνατόν καλύτερη έκβαση της εγκυμοσύνης (πίνακας 2). Οι έγκυες πρέπει να είναι απόλυτα ενημερωμένες σχετικά με το γεγονός ότι ο καλός έλεγχος της φυματώσεως αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την καλή έκβαση της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, οι έγκυες πρέπει να εκπαιδεύονται στο να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα τυχόν επικείμενης επιδείνωσης της νόσου και να συμμορφώνονται στη φαρμακευτική αγωγή. Γενικά, κανένα φάρμακο για τη φυματίωση δεν έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι είναι απόλυτα ασφαλές για το έμβryo. Παρόλα αυτά όμως, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της φυματίωσης στην εγκυμοσύνη είναι μεγίστης σημασίας, καθώς ο κίνδυνος από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των χορηγούμενων σύγχρονων σκευασμάτων θεωρείται χαμηλός για το έμβryo. Έναρξη αντιφυματικής θεραπείας πρέπει να γίνεται σε κάθε περίπτωση που υπάρχει έστω μέτρια έως σημαντική κλινική υπόνοια. Η κλινική εμπειρία και οι διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση αντιφυματικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη γενικά είναι ασφαλής. Οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη μη χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας αποτελούν μεγαλύτερη απειλή για το έμβryo και το νεογνό συγκριτικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση των αντιφυματικών φαρμάκων. Η επιλογή του κατάλληλου συνδυασμού αντιφυματικών φαρμάκων είναι μια πρακτική που εμπεριέχει κάποιους κανόνες, οι οποίοι πρέπει να τηρούνται πιστά από τον θεράποντα ιατρό, που με τη σειρά του πρέπει να είναι εξειδικευμένος και εξοικειωμένος τόσο με τη θεραπευτική στρατηγική, όσο και με τις πιθανές παρενέργειες των αντιφυματικών φαρμάκων.<sup>13</sup> Το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα σήμερα συνίσταται στη χορήγηση εθαμβουτόλης, ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης και πυραζιναμίδης για χρονικό διάστημα δύο μηνών και στη συνέχεια χορήγηση ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης για τέσσερις μήνες. Αν η πυραζιναμίδα δεν συμπεριληφθεί στο εναρκτήριο θεραπευτικό σχήμα, τότε η χορήγηση της ισονιαζίδης και της ριφαμπικίνης πρέπει να παρατείνεται για επτά μήνες. Η ασφάλεια της πρώτης γραμμής αντιφυματικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ενεργής φυματίωσης στην εγκυμοσύνη έχει καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια.<sup>27,28</sup> Τα περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα πρώτης γραμμής, όπως η ισονιαζίδη, η ριφαμπικίνη, η εθαμβουτόλη και η πυραζιναμίδα είναι καλά ανεκτά από την έγκυο και το νεογνό.<sup>29</sup> Η ισονιαζίδη χορηγείται σε δόση 5mg/Kg/24ωρο εφάπαξ με κενό στομάχι. Η ισονιαζίδη, αν και διέρχεται πλήρως από τον πλακούντα, ωστόσο δεν έχει ενοχοποιηθεί για αποδεδειγμένη τερατογόνο ή τοξική δράση στο έμβryo. Σε κάθε περίπτωση όμως η ισονιαζίδη πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με βιταμίνη B<sub>6</sub>, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος πρόκλησης περιφερικής νευροπάθειας.<sup>30,31</sup> Η ριφαμπικίνη χορηγείται σε εφάπαξ ημερήσια δόση 600mg από το στόμα και έχει μικρότερη διέλευση από τον πλακούντα. Το φάρμακο θεωρείται ασφαλές στην εγκυμοσύνη, αν και υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για βλάβες που είναι δυνατόν να προκαλέσει στο έμβryo, όταν η χορήγησή του αφορά

κατά την περίοδο της οργανογένεσης.<sup>32</sup> Η εθαμβουτόλη χορηγείται σε δόση 15mg/Kg την ημέρα από το στόμα. Αν και θεωρείται ασφαλής στην εγκυμοσύνη έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία εμβρυικές ανωμαλίες που αφορούν στη χορήγηση του φαρμάκου κατά την προγεννητική περίοδο.<sup>33</sup> Για την πυραζιναμίδα δεν έχει αποδειχθεί η πρόκληση ανωμαλιών στο έμβryo.<sup>34</sup> Η χορήγηση στρεπτομυκίνης καλό είναι να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση ωτοτοξικότητας, ενώ είναι πιθανό να προκαλέσει και κώφωση στα νεογνά.<sup>35</sup> Τα δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα, όπως είναι η καναμυκίνη, η αμικασίνη και η καπρεομυκίνη καλό είναι η χορήγησή τους να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη, καθώς η ασφάλειά τους για το έμβryo δεν είναι βέβαιη. Παρόμοια, η εθιοναμίδα και η προθιοναμίδα θεωρούνται τερατογόνα. Η χρήση τους πρέπει να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη, εκτός και εάν θεωρηθεί επιβεβλημένη από τους θεράποντες ιατρούς για την αντιμετώπιση πολυανθεκτικής νόσου.<sup>36</sup> Ο θηλασμός σε γυναίκες που είναι υπό αγωγή με αντιφυματικά φάρμακα πρώτης γραμμής δεν πρέπει να αποθαρρύνεται, αφού οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμάκων στο μητρικό γάλα είναι υποθεραπευτικές και δεν είναι σε θέση να προκαλέσουν τοξικές βλάβες στο νεογνό. Ο κίνδυνος από τα δευτερεύοντα φάρμακα δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως. Σε κάθε περίπτωση όμως, είναι κοινά αποδεκτό ότι ο όποιος κίνδυνος ελαχιστοποιείται, εάν η μητέρα θηλάζει πριν από τη χορήγηση της ενδεδειγμένης αντιφυματικής αγωγής.<sup>37</sup> Τέλος, σε περίπτωση πολυανθεκτικής φυματίωσης ο κλινικός γιατρός θα πρέπει να σταθμίσει τον κίνδυνο διασποράς της νόσου στη μητέρα και το νεογνό έναντι του κινδύνου των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα. Παρά τα περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία για επιτυχή έκβαση της εγκυμοσύνης και επιτυχή θεραπεία της νόσου σε έγκυες με πολυανθεκτική φυματίωση και αγωγή με αντιφυματικά φάρμακα δεύτερης γραμμής κατά την κύηση.<sup>38,39</sup>

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η φυματίωση, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3) συνοδεύεται από επιπλοκές που αφορούν τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβryo και στο νεογνό.

- αναπνευστική ανεπάρκεια
- συγγενής φυματίωση
- αυτόματες αποβολές
- πρόωρος τοκετός
- πρόωρη ρήξη εμβρυικών υμένων
- προεκλαμψία
- χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά
- χαμηλό Apgar score
- καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης
- αιμορραγία κατά τον τοκετό
- αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα
- αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα

**Πίνακας 3.** Επιπλοκές της φυματίωσης στην εγκυμοσύνη

Η συγγενής φυματίωση που αφορά στη μετάδοση της νόσου στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί σοβαρή επιπλοκή, αλλά ευτυχώς είναι σπάνια. Λιγότερες από 300 περιπτώσεις έχουν δημοσιευθεί μέχρι σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία.<sup>40</sup> Η μετάδοση μπορεί να γίνει είτε αιματογενώς μέσω των ομφαλικών φλεβών, είτε από την εισρόφηση μολυσμένου αμνιακού υγρού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>41</sup> Επίσης, συχνή είναι η μετάδοση της νόσου στα νεογέννητα από την εισρόφηση μολυσμένου υλικού κατά τη διάρκεια του τοκετού ή ακόμη συχνότερα μετά τον τοκετό από τη μητέρα ή άτομα του περιβάλλοντος που νοσούν. Ο κίνδυνος αυτός ελαχιστοποιείται στην περίπτωση που η μητέρα έχει πάρει επαρκή θεραπευτική αγωγή στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.<sup>42</sup> Γενικά, η επίδραση της νόσου στην εγκυμοσύνη εξαρτάται από τον βαθμό της αναπνευστικής ανεπάρκειας που προκαλεί και από την διαπλακουντιακή μόλυνση του εμβρύου. Συνήθως η νόσος δεν επηρεάζει την εγκυμοσύνη, όταν οι έγκυες υποβάλλονται στην κατάλληλη αντιφυματική αγωγή. Οι περιπτώσεις όμως ασθενών χαμηλής κοινωνικοοικονομικής τάξης με πλημμελή παρακολούθηση και θεραπεία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτόματες αποβολές, πρόωρο τοκετό, πρόωρη ρήξη των εμβρυικών υμένων, προεκλαμψία, χαμηλό βάρος γέννησης των νεογνών, χαμηλό Apgar score, αιμορραγία κατά τον τοκετό και αυξημένα ποσοστά μητρικής και περιγεννητικής νοσηρότητας και θνησιμότητας.<sup>43,44,12,13</sup> Η μητρική θνησιμότητα εμφανίζεται σημαντικά αυξημένη στις περιπτώσεις εκείνες που η νόσος αφορά σε έγκυες οροθετικές στον ιό της ανοσοανεπάρκειας.<sup>25</sup> Πρόσφατα το 2014, ο Lathrop και οι συνεργάτες του αναλύοντας τα αποτελέσματα των ερευνών τους έδειξαν ότι η πλειοψηφία των 17 εκατομμυρίων γυναικών παγκοσμίως που μολύνθηκαν από τον ιό HIV αφορούσαν σε λαούς της Αφρικής. Οι ίδιοι συγγραφείς στην ίδια μελέτη έδειξαν ότι τα συσχετιζόμενα με τον ιό HIV αίτια μητρικού θανάτου αφορούν στο 6% – 20% του συνολικού αριθμού των μητρικών θανάτων. Οι μολυσμένες με τον ιό HIV έγκυες γυναίκες έχουν 2 – 10 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας συγκριτικά με τις μη μολυσμένες από τον ιό έγκυες γυναίκες.<sup>45</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η φυματίωση δεν είναι συχνή στην εγκυμοσύνη. Κύριο μέλημα του σύγχρονου μαιευτήρα – γυναικολόγου πρέπει να αποτελεί η σωστή ενημέρωσή του σχετικά με τον τρόπο που η πάθηση μπορεί να επηρεάσει την εγκυμοσύνη, αλλά και η ενεργός συμμετοχή του στη διαγνωστική διερεύνηση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε κάθε περίπτωση η συνεργασία μεταξύ του θεράποντα μαιευτήρα και ενός έμπειρου στη θεραπεία της φυματίωσης πνευμονολόγου είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της πρωιμότερης διάγνωσης και της ασφαλέστερης και αποτελεσματικότερης θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου στην κύηση. Η διάγνωση της φυματίωσης επιβεβαιώνεται με την εκτέλεση ακτινογραφίας θώρακα η οποία πρέπει να γίνεται χωρίς αργοπορία και χωρίς ενδοιασμό υπό τις ενδεδειγμένες

προϋποθέσεις ασφάλειας. Η άμεση έναρξη χορήγησης αντιφυματικής φαρμακευτικής αγωγής αποτελεί τη βάση της θεραπείας, σκοπός της οποίας είναι η αποφυγή των ανεπιθύμητων σοβαρών επιπλοκών που αφορούν τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβρυο και στο νεογνό.

## Tuberculosis and pregnancy

Ioannis K. Thanasas

Department of Obstetrics & Gynecology of General Hospital of Trikala, Trikala

### Abstract

Tuberculosis is common in pregnancy. The most common location of the disease are the lungs. Diagnosis of lung tuberculosis in pregnancy is not easy. The mild clinical manifestations of the disease along with the common delay of a lung x-ray can delay the correct diagnosis of tuberculosis. Despite that, early recognition of the symptoms and the risk factors correlated with the disease along with the contemporary technology allow today the proper diagnosis and treatment. Direct use of the anti-TB drugs is the basis of treatment that aims at avoiding serious adverse effects for the mother and the fetus/neonate. The present paper based on updated literature aims at a brief overview of lung TB during pregnancy as far as diagnosis, prognosis and basic principles of treatment is concerned.

Key words: tuberculosis, pregnancy

### Βιβλιογραφία

- Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax*. 2001; 56(6): 494 – 499.
- World Health Organization. Global Tuberculosis Control, Epidemiology, Strategy, Financing. Geneva: World Health Organization, 2009.
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2014 (in IRIS). World Health Organization, Geneva; 2014.
- Grange J, Adhikari M, Ahmed Y, Mwaba P, Dheda K, Hoelscher M, Zumla A. Tuberculosis in association with HIV/AIDS emerges as a major nonobstetric cause of maternal mortality in Sub-Saharan Africa. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010; 108(3): 181 – 183.
- Kothari A, Mahadevan N, Girling J. Tuberculosis and pregnancy--Results of a study in a high prevalence area in London. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 126(1): 48 – 55.
- Knight M, Kurinczuk JJ, Nelson – Piercy C, Spark P, Brocklehurst P; UKOSS. Tuberculosis in pregnancy in the UK. *BJOG*. 2009; 116(4): 584 – 588.
- Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(11): 1532 – 1549.

8. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(12): e710 – 716.
9. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Raviglione M. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis*. 2012; 205 Suppl 2: S216 – 227.
10. Samb B, Henzel D, Daley CL, Mugusi F, Niyongabo T, Mlika – Cabanne N, Kamanfu G, Aubry P, Mbaga I, Larouze B, Murray JF. Methods for diagnosing tuberculosis among in-patients in eastern Africa whose sputum smears are negative. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997; 1(1): 25 – 30.
11. Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, Dunbar S, Goodnight – White S, LoBue PA, Peter C, Pfyffer GE, Sierra MF, Weber R, Woods G, Mathews G, Jonas V, Smith K, Della – Latta P. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. *JAMA*. 2000; 283(5): 639 645.
12. Nhan – Chang CL, Jones TB. Tuberculosis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2010; 53(2): 311 – 321.
13. Nguyen HT, Pandolfini C, Chiodini P, Bonati M. Tuberculosis care for pregnant women: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 617.
14. Cantwell MF, Snider DE Jr, Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA*. 1994; 272(7): 535 – 539.
15. Iademarco MF, Castro KG. Epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Infect*. 2003; 18(4): 225 – 240.
16. Jagielski T, Augustynowicz – Kopeć E, Zwolska Z. Epidemiology of tuberculosis: a global, European and Polish perspective. *Wiad Lek*. 2010; 63(3): 230 – 246.
17. MacGregor RR. A year's experience with tuberculosis in a private urban teaching hospital in the postsanatorium era. *Am J Med*. 1975; 58(2): 221 – 228.
18. Lind L, Ljunghall S. Hypercalcemia in pulmonary tuberculosis. *Ups J Med Sci*. 1990; 95(2): 157 – 160.
19. Baquero – Artigao F, Mellado Peña MJ, Del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M, Navarro Gómez ML; Grupo de trabajo de tuberculosis gestacional, congénita y posnatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases guidelines on tuberculosis in pregnant women and neonates (i): Epidemiology and diagnosis. Congenital tuberculosis. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Mar 5. pii: S1695-4033(15)00042-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.01.004. [Epub ahead of print]
20. Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33(10 Suppl): S390 – 397.
21. McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am*. 1995; 33(4): 655 – 678.
22. Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martínez – Rodríguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol*. 2004; 51(2): 139 – 149.
23. Sheriff FG, Manji KP, Manji MP, Chagani MM, Mpembeni RM, Jusabani AM, Alwani ZR, Karimjee TS. Latent tuberculosis among pregnant mothers in a resource poor setting in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 52.
24. Yajko DM, Nassos PS, Sanders CA, Madej JJ, Hadley WK. High predictive value of the acid-fast smear for *Mycobacterium tuberculosis* despite the high prevalence of *Mycobacterium avium* complex in respiratory specimens. *Clin Infect Dis*. 1994; 19(2): 334 – 336.
25. Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, Kakrani A, Philip S, Desai D, Sastry J, Bollinger RC; Byramjee Jeejeebhoy Medical College-Johns Hopkins University Study Group. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV – infected women and their infants in Pune, India, 2002 – 2005. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(2): 241 – 249.
26. Gupta A, Bhosale R, Kinikar A, Gupte N, Bharadwaj R, et al; Six Week Extended – Dose Nevirapine (SWEN) India Study Team. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2011; 203(3): 358 – 363.
27. Efferen LS. Tuberculosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13(3): 205 – 211.
28. Tripathy SN, Tripathy SN. Tuberculosis and pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003; 80(3): 247 – 253.
29. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf*. 2001; 24(7): 553 – 565.
30. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52(RR-11): 1 – 77.
31. Tiam A, Machezano R, Gounder CR, Maama – Maime LB, Ntene – Sealiete K, Sahu M, Isavwa A, Oyebanji O, Ahimbisibwe A, Mokone M, Barnes GL, Chaisson RE, Guay L, Kassaye S. Preventing tuberculosis among HIV – infected pregnant women in Lesotho: the case for rolling out active case finding and isoniazid preventive therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67(1): e5 – e11.
32. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy*. 2012; 2012: 379271.
33. Lewit T, Nebel L, Terracina S, Karman S. Ethambutol in pregnancy: observations on embryogenesis. *Chest*. 1974; 66(1): 25 – 26.
34. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka V, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(4): 603 – 662.
35. Donald PR, Doherty E, Van Zyl FJ. Hearing loss in the child following streptomycin administration during pregnancy. *Cent Afr J Med*. 1991; 37(8): 268 – 271.
36. Khilnani GC. Tuberculosis and pregnancy. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2004; 46(2): 105 – 111.

37. Maddineni M, Panda M. Pulmonary tuberculosis in a young pregnant female: challenges in diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2008; 2008: 628985.
38. Drobac PC, del Castillo H, Sweetland A, Anca G, Joseph JK, Furin J, Shin S. Treatment of multidrug – resistant tuberculosis during pregnancy: long – term follow – up of 6 children with intrauterine exposure to second-line agents. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(11): 1689 – 1692.
39. Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D, Mestanza L, Llaro K, Bonilla C, Drobac P, Bayona J, Lygizos M, Anger H, Shin S. Drug – resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(10): 1413 – 1419.
40. Armstrong L, Garay SM. Tuberculosis and pregnancy and tuberculous mastitis. In: Rom WN, Garay SM eds *Tuberculosis.* Boston. Little Brown and Company; 1996: 689 – 698.
41. Şen V, Selimoğlu Şen H, Aktar F, Uluca Ü, Karabel M, Fuat Gürkan M. Congenital tuberculosis: presentation of a rare case. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(2): e101 – 105.
42. Mofenson LM, Laughon BE. Human immunodeficiency virus, mycobacterium tuberculosis, and pregnancy: a deadly combination. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(2): 250 – 253.
43. Adhikari M. Tuberculosis and tuberculosis/HIV co – infection in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14(4): 234 – 240.
44. Calvert C, Ronsmans C. The contribution of HIV to pregnancy – related mortality: a systematic review and meta – analysis. *AIDS.* 2013; 27(10): 1631 – 1639.
45. Lathrop E, Jamieson DJ, Danel I. HIV and maternal mortality. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; 127(2): 213 – 215.