

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Irai Luis Giacomelli**

**Tuberculose Pulmonar em Pacientes  
Transplantados de Pulmão: Achados  
de Tomografia Computadorizada de  
Alta Resolução**

**UFCSPA**

Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

Porto Alegre  
2016

**Irai Luis Giacomelli**

# **Tuberculose Pulmonar em Pacientes Transplantados de Pulmão: Achados de Tomografia Computadorizada de Alta Resolução**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Bruno Hochegger

**Porto Alegre  
2016**

## **Agradecimentos**

Agradeço sinceramente à minha noiva Priscilla, especialmente, e meus pais Bruno e Rose, que me apoiaram nessa interessante aventura.

Sou muito grato pela indispensável ajuda do meu orientador Bruno.

Agradeço fielmente à Santíssima Trindade, que nos dá estrutura, nos guia e torna todas as coisas boas possíveis.

## Sumário

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Introdução</b>   | 6  |
| 1.1. Tuberculose   | 6  |
| 1.2. Diagnóstico da tuberculose  | 6  |
| 1.3. Padrões de Imagem na Tomografia Computadorizada de Tórax  | 8  |
| 1.4. Tuberculose em Pacientes Transplantados   | 9  |
| 1.5. Referências bibliográficas  | 11 |
| <b>2. Objetivos</b>  | 13 |
| <b>3. Artigo científico redigido em inglês</b>   | 14 |
| <b>4. Considerações finais</b>   | 30 |
| <b>5. Anexos</b>   |    |
| 5.1 Achados de radiografia e tomografia computadorizada de tórax em pacientes transplantados de órgãos sólidos com tuberculose pulmonar: uma revisão sistemática | 32 |
| 5.2 High-resolution CT findings of pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients (artigo original)                               | 50 |

**Lista de abreviaturas utilizadas**

*TC-AR*: tomografia computadorizada de alta resolução

*TC*: tomografia computadorizada

*TB*: tuberculose pulmonar

*HIV*: vírus da imunodeficiência humana

*SIDA*: síndrome da imunodeficiência humana

*M. tuberculosis*: *Mycobacterium tuberculosis*

## Resumo da Dissertação

**Introdução:** infecções pulmonares são claramente uma importante causa de morbimortalidade em pacientes transplantados de órgãos sólidos. Tuberculose (TB) pulmonar possui uma significativa prevalência nesse grupo de pacientes. TB é caracterizada por apresentar várias apresentações em imagem. O maior entendimento dessas manifestações pode reduzir o impacto causado por essa doença, provendo diagnóstico precoce.

**Objetivo:** determinar a apresentação dos padrões, de tomografia computadorizada de alta resolução em transplantados de pulmão com TB.

**Métodos:** dados sobre transplantados de pulmão, com TB foram coletados em dois hospitais do sul do Brasil. Informações sobre sexo, idade, sintomas, doença pulmonar que levou ao transplante, padrão tomográfico pulmonar, padrão de distribuição pulmonar, tempo entre o transplante e a infecção por tuberculose e taxa de mortalidade foram obtidos. Os achados tomográficos foram classificados em nódulos miliares, escavações e nódulos centrolobulares em “árvore-de-brotamento”, atenuação em vidro-fosco e consolidação, linfonodomegalia mediastinal e derrame pleural.

**Resultados:** entre 402 pacientes transplantados, incluímos 19 com tuberculose pulmonar. O principal padrão tomográfico foi atenuação em vidro-fosco e consolidações (42%), seguido por escavação e nódulos centrolobulares em “árvore-de-brotamento” (31,5%) e linfonodomegalia mediastinal (15,7%). A distribuição nos pacientes com escavação e nódulos centrolobulares ocorreu nos lobos superiores em 66,6%. Derrame pleural não foi demonstrado. Apesar do tratamento, a taxa de mortalidade foi de 47,3% em 1 ano.

**Conclusão:** os padrões tomográficos predominantes foram atenuação em vidro-fosco, e consolidações seguidos por escavação e nódulos centrolobulares em “árvore-de-brotamento”. Esses achados são similares aos da população não quimicamente imunossuprimida e razoavelmente diferentes da população com SIDA.

## 1. Introdução

### 1.1 Tuberculose

Tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa crônica, granulomatosa, causada pelo bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, e ocasionalmente *Mycobacterium bovis*, que se caracteriza pelo comprometimento da imunidade mediada por células. Pode acometer praticamente qualquer órgão, sendo a localização pulmonar sua forma mais frequente (Silva e cols, 2010).

A pandemia da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e a emergência de bacilos multirresistentes, aliadas à desorganização dos serviços de saúde, à miséria e às péssimas condições de habitação, são alguns dos fatores que contribuem para a grande devastação causada pela tuberculose. O crescimento populacional urbano surge, igualmente, como nova preocupação, e será um dos maiores desafios da humanidade nas próximas décadas. (Silva e Cols, 2010).

Conseqüentemente duas bilhões de pessoas (quase um terço da população mundial), estima-se estar infectada com *M. tuberculosis*. (Dheda e Cols, 2016). A incidência global de tuberculose alcançou um pico em 2003, e parece estar vagarosamente diminuindo. Entretanto, em 2015, 10,4 milhões de indivíduos se tornaram doentes com tuberculose e 1,8 milhões morreram (OMS, 2016).

O Brasil ocupa posição intermediária (22<sup>a</sup> posição) entre os países mais acometidos, com incidência de cerca de 41/100.000 habitantes. A mortalidade no Brasil continua elevada, com aproximadamente 6 mil óbitos ao ano (Silva e Cols, 2010).

### 1.2 Diagnóstico da Tuberculose

A tuberculose é classicamente dividida em primária e pós-primária (Muller e Cols, 2001). A forma primária é mais comum em crianças, e

apresenta sintomas inespecíficos e sintomas respiratórios, em um quadro subagudo. A febre pode se arrastar por semanas. Nas crianças imunodeprimidas o quadro propende a ser mais agudo (Muller e Cols, 2001).

A tuberculose pós-primária possui apresentação variável, pois pode acometer qualquer órgão, além do pulmão, que é o mais acometido. O quadro clássico envolve tosse por mais de 3 semanas, perda de peso e febre vespertina (Silva e Cols, 2010).

O diagnóstico laboratorial ocorre por detecção e isolamento da micobactéria. As ferramentas disponíveis para tanto são a baciloscopia, pelo método de Ziehl-Neelsen, e cultura, sendo o meio mais comum o Lowenstein-Jensen. Recentemente surgiram novos métodos de detecção automatizada e semiautomatizada, além de métodos moleculares (Silva e Cols, 2010).

O diagnóstico é importantemente auxiliado pelos exames de imagem, radiografia e tomografia computadorizada (TC) (Muller e Cols, 2001).

A tuberculose primária apresenta na radiografia de tórax linfonodomegalias hilares e/ou mediastinais, com redução volumétrica dos pulmões, como achados mais frequentes. A alteração pulmonar mais encontrada é a opacidade parenquimatosa, que pode estar associada a escavação, calcificação e disseminação broncogênica. Destaca-se que a forma miliar é mais frequente em pacientes não vacinados com BCG (Muller e Cols, 2001).

Os achados de radiografia na tuberculose pós-primária são opacidades parenquimatosas heterogêneas, comprometendo mais de um lobo (achado mais comum), cavidades e disseminação broncogênica. O envolvimento pleural ocorre em cerca de  $\frac{1}{4}$  dos casos (Muller e Cols, 2001). Diferentemente da forma primária são incomuns linfonodomegalias mediastinais na radiografia (Silva e Cols, 2010).

A apresentação da tuberculose na tomografia computadorizada resumidamente ocorre por nódulos, por espaço aéreo (principalmente centrolobulares), opacidades parenquimatosas do tipo consolidação e/ou vidro fosco, cavidades e comprometimento da via aérea, através de espessamento das paredes brônquicas, dilatação e aproximação dos brônquios (Muller e Cols, 2001).

### 1.3 Padrões de Imagem na Tomografia Computadorizada de Tórax

A Tomografia Computadorizada é um dos mais importantes instrumentos diagnósticos para avaliação das patologias torácicas, o seu alto desempenho se deve às características anatômicas, e funcionais favoráveis ao método (Silva e Cols, 2010).

Os achados de imagem em tórax podem ser nomeados através do glossário da Fleischner Society (Hansel e Cols, 2008). A partir dessa nomenclatura, a literatura médica apresenta estudos, que mesclam os achados em determinados grupos, conforme a apresentação da tuberculose e o achado predominante. Em um desses estudos, esses grupos são nódulos miliares; cavitação e nódulos centro-lobulares; atenuação em vidro fosco e consolidação; linfonomegalia mediastinal; e derrame pleural (Pereira e Cols, 2016).

O nódulo é uma opacidade arredondada ou irregular, bem ou mal definida com  $\leq 3$  cm de diâmetro. Linfonodos hilares e mediastinais possuem diâmetro normal, máximo de 1,2 cm, linfonomegalia é a presença com dimensões maiores que essas. A cavidade é definida como um espaço cheio de gás, visto como uma lucência, ou área de baixa atenuação, dentro de consolidação pulmonar, de massa, ou de nódulo. Opacidades em vidro fosco são definidas como áreas nebulosas de aumento de densidade ou atenuação, sem obscurecimento dos vasos subjacentes. A consolidação é definida como opacificação homogênea do parênquima com obscurecimento dos vasos subjacentes. Derrame pleural é a presença de líquido na cavidade pleural (Hansel e Cols, 2008).

A distribuição dos achados de imagem pode ser categorizada como focal (unilobar), ou difusa (mais de um lobo pulmonar) e pode ser descrita de acordo com os lobos anatômicos (Hansel e Cols, 2008).

Os achados de imagem atípicos se tornam mais frequentes em pacientes infectados pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) e transplantados (Silva e Cols, 2010).

#### 1.4 Tuberculose em pacientes transplantados

Infecções pulmonares são claramente uma causa relevante de morbidade e mortalidade entre pacientes transplantados de órgãos sólidos. Nesses, a incidência de tuberculose é de 20 a 74 vezes maior que na população geral (Subramian e Cols, 2009; Singh e Cols, 1998). Um estudo com 12 anos de acompanhamento demonstraram que a tuberculose, é a causa mais comum de infecção pulmonar em paciente transplantado de órgão sólido, em áreas endêmicas (Eyuboglu e Cols, 2013).

A tuberculose é uma infecção oportunista, grave, que pode afetar pacientes transplantados. A incidência de tuberculose entre essas pessoas é notavelmente maior do que para a população em geral (Singh e Cols, 1998; Subramian e Cols, 2009). Uma grande série envolvendo pacientes, transplantados com tuberculose identificou comprometimento pulmonar em 51% dos pacientes (Singh e Cols, 1998) A incidência de tuberculose é de 2-6,5% entre os receptores de transplante de pulmão (Singh e Cols, 1998; EPBG, 2002; Benito e Cols, 2002). Essas informações combinadas demonstram que, é expressiva a população de pacientes transplantados com tuberculose pulmonar.

A forma mais comum de aquisição de tuberculose, após o transplante é a reativação da infecção latente em pacientes com exposição prévia. Esses pacientes tendem, inclusive, a ter um início da doença mais cedo (Munoz e Cols, 2005).

A apresentação clínica é frequentemente atípica e diversificada, as manifestações incluem febre de origem desconhecida, sendo que a tuberculose pode contribuir diretamente para disfunção do enxerto (Verma e Cols, 2000). A coinfeção com outros patógenos não é incomum. Devido ao quadro clínico, inespecífico em receptores de transplante, o diagnóstico é frequentemente um desafio, o conjunto demonstrado se associa a elevada morbi-mortalidade (Munoz e Cols, 2005).

Várias complicações estão associadas com a infecção tuberculosa, como disseminação hematogênica (tuberculose miliar) ou extensão para a pleura, resultando em derrame pleural. As complicações tardias da tuberculose constituem um grupo heterogêneo de processos, incluindo tuberculoma, estenose brônquica, bronquiectasia, broncolitíase, aspergiloma, fístula broncoesofágica e mediastinite fibrosante (Andreau e Cols, 2004).

A taxa de mortalidade entre os pacientes transplantados com tuberculose pode chegar a 30%, em adultos e crianças, e igualmente está associada a uma alta taxa de morbidade, pois a terapia antituberculose pode produzir alterações no metabolismo de drogas imunossupressoras (Verma e Cols, 2000). Isto pode levar à rejeição de aloenxertos, que é grave, em muitos casos (Singh e Cols, 1998). A ocorrência de óbito em pacientes com tuberculose é mais frequente entre os pacientes com rejeição do enxerto, que recebem corticoterapia, tratamento com o anticorpo anti-linfócito, e na presença de outra infecção oportunista concomitante com tuberculose (Munoz e Cols, 2005).

Profilaxia é uma importante abordagem terapêutica, mas ainda é prejudicada pela dificuldade de identificar candidatos adequados para o tratamento, e pelo potencial de toxicidade da isoniazida, particularmente em receptores de transplante de fígado (Munoz e Cols, 2005).

Em relação ao diagnóstico, se destaca a importância de achados de imagem, como os de tomografia computadorizada de alta resolução, que fornecem dados para o manejo e acompanhamento desses pacientes, e são extremamente valiosos para o monitoramento das complicações (Andreau e Cols, 2004).

Haja vista o mau prognóstico da tuberculose pulmonar em pacientes transplantados de órgãos sólidos, melhores ferramentas de diagnóstico participam de uma estratégia para reduzir morbimortalidade, entre essas podemos incluir parâmetros mais confiáveis de diagnóstico em imagem.

## 1.5. Referências Bibliográficas

Andreau J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiology* 2004;51:139-49.

Benito N, Sued O, Moreno A, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation* 2002; 74:1381–6.

Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016; 387:1211.

EPBG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections: tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl):39–43.

Eyüboğlu FÖ, Küpeli E, Bozbaş SS, Ozen ZE, Akkurt ES, Aydoğan C, et al. Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant patients: 12 years of experience. *Transplant Proc.* 2013;45:3458-3461.

Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.

Munoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Recipients of SolidOrgan Transplants. *Clin Infec Dis* 2005; 40:581-7.

Pereira M, Gazzoni F F, Marchiori E, Irion K, Moreira J, Giacomelli I L, Pasqualotto A, Hochegger B. High-resolution computed tomography findings of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients. *Br J Radiol.* 2016;89(1058):20150686

Silva, C. Isabela S. Muller- Torax. Rio de Janeiro : Elsevier, 2010. il. -(Colegio Brasileiro de Radiologia e Diagnostico por Imagem).

Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1266–1277.

Subramanian A, Dorman S. *Mycobacterium tuberculosis* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl. 4):S57–S62

Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1266–1277.

Verma A, Dhawan A, Wade JJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:625–30.

Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High resolution CT of the lung. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001:33744.

World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2016. WHO, Geneva 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1> (Accessed on November 08, 2016).

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

Identificar e descrever a frequência dos padrões de apresentação em tomografia computadorizada, de alta resolução da tuberculose pulmonar, em pacientes transplantados de pulmão, a partir de casos com origem em dois serviços hospitalares do sul do Brasil.

### **2.2 Objetivos secundários**

Avaliar a mortalidade desses pacientes em um ano de seguimento.

Avaliar a apresentação da tuberculose pulmonar em exames de imagem em transplantados de pulmão, em relação aos achados da mesma doença, em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

### 3. Artigo científico redigido em inglês

Enviado para publicação na revista: Jornal Brasileiro de Pneumologia

High-Resolution Computed Tomography findings of pulmonary tuberculosis in lung transplant patients

Irai Luis Giacomelli

Roberto Schuhmacher Neto

Carlos Schuller Nin

Marisa Pereira

Priscilla de Souza Cassano

Bruno Hochhegger

High-Resolution Computed Tomography findings of pulmonary tuberculosis in lung transplant patients

*Objective:* Lung infections are clearly an important cause of morbidity and mortality in patients with solid organ transplantation. Pulmonary tuberculosis has significant prevalence in this group of patients. TB is characterised by presenting various imaging appearances. Greater understanding of these manifestations can reduce impact caused by the

disease, providing an early diagnosis. Considering this situation, the present study aims to determine the presentation patterns of pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients in high-resolution CT (HRCT) scans. *Methods:* Data about transplant recipient patients with pulmonary tuberculosis were collected in two southern Brazilian hospitals. Data including sex, age, symptoms, pulmonary disease that led to transplantation, HRCT lung pattern, lung distribution pattern, time between transplant and lung tuberculosis infection and mortality rate were obtained. The HRCT findings were classified as miliary nodule, cavitation and centrilobular three-in-bud nodules, ground-glass attenuation and consolidation, mediastinal lymph node enlargement and pleural effusion. *Results:* From 402 patients transplanted, we included 19 with pulmonary tuberculosis. The main HRCT pattern was ground-glass attenuation and consolidation (42%) followed by cavitation and centrilobular three-in-bud nodules (31.5%) and mediastinal lymph node enlargement (15.7%). The distribution in patients with cavitation and centrilobular three-in-bud nodules was within upper lobes in 66.6%. Pleural effusion was not demonstrated. Despite treatment, overall one-year mortality rate was 47.3%. *Conclusion:* The predominant HRCT findings were ground-glass attenuation and consolidation followed by cavitation and centrilobular three-in-bud nodules. These findings are similar to the non-chemically immunosuppressed population and fairly different to the AIDS population.

## Achados de tomografia computadorizada de alta-resolução de tuberculose pulmonar em pacientes transplantados de pulmão

**Objetivo:** infecções pulmonares são claramente uma importante causa de morbimortalidade em pacientes transplantados de órgãos sólidos. Tuberculose pulmonar tem uma significativa prevalência nesse grupo de pacientes. TB é caracterizada por apresentar várias apresentações em imagem. Maior entendimento dessas manifestações pode reduzir o impacto causado por essa doença, provendo diagnóstico precoce. Considerando essa situação, o presente estudo objetiva determinar a apresentação dos padrões de tomografia computadorizada de alta resolução em transplantados de pulmão com TB.

**Métodos:** dados sobre transplantados de pulmão com TB foram coletados em dois hospitais do sul do Brasil. Dados sobre sexo, idade, sintomas, doença pulmonar que levou ao transplante, padrão tomográfico pulmonar, padrão de distribuição pulmonar, tempo entre o transplante e a infecção por tuberculose e taxa de mortalidade foram obtidos. Os achados tomográficos foram classificados em nódulos miliares, escavações e nódulos centrolobulares em “árvore-de-brotamento”, atenuação em vidro-fosco e consolidação, linfonomegalia mediastinal e derrame pleural.

**Resultados:** entre 402 pacientes transplantados, incluímos 19 com tuberculose pulmonar. O principal padrão tomográfico foi atenuação em vidro-fosco e consolidações (42%), seguido por escavação e nódulos centrolobulares em “árvore-de-brotamento” (31,5%) e linfonomegalia mediastinal (15,7%). A distribuição nos pacientes com escavação e nódulos centrolobulares ocorreu nos lobos superiores em 66,6%. Derrame pleural não foi demonstrado. Apesar do tratamento, taxa de mortalidade foi de 47,3% em 1 ano.

**Conclusão:** os padrões tomográficos predominantes foram atenuação em vidro-fosco e consolidações seguido por escavação e nódulos centrolobulares em “árvore-de-brotamento”. Esses achados são similares aos da população não quimicamente imunossuprimida e razoavelmente diferentes da população com SIDA.

## HIGH-RESOLUTION COMPUTED TOMOGRAPHY FINDINGS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN LUNG TRANSPLANT PATIENTS

### **Introduction**

Lung transplantation has become an established technique for treatment of end-stage lung disease in adults and a growth has been observed on the number of procedures performed each year and on the number of transplantations centres (1,2). However, lung infections remain as one of the major concerns in solid organ transplant patients, as they are clearly an important cause of morbidity and mortality (2).

Tuberculosis (TB) is a common infectious disease among humans. In 2014, it affected 9.6 million people worldwide and killed 1.5 million people, whereas 95% of deaths were in low- and middle-income countries (3). Solid organ transplant patients are more susceptible to active TB infection than general population, with a 20-74 times greater incidence, whereas lungs are usually the most frequently involved site (4,5).

Pulmonary TB diagnosis is based on direct smear sputum, culture for *Mycobacterium tuberculosis* and suggestive radiological findings (6). Interpretation of imaging consistent with tuberculosis is, therefore, an important key for early diagnosis and treatment.

Chest computed tomography (CT) is one of the main modalities used in clinical suspicion of pulmonary TB, especially when initial radiographs are

normal or for immunosuppressed cases, such as AIDS patients and transplant recipients. Some studies even have confirmed that CT is superior to chest radiography in TB initial evaluation (7,8). Tuberculosis can present a variety of radiographic manifestations on CT (9).

Some authors have already studied pulmonary TB in transplant recipients(10,11,12,13). However, there are no studies focusing on CT patterns for pulmonary TB in lung transplant patients. The present study aims, therefore, to determine the patterns of presentation of pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients in high-resolution CT scans (HRCT).

## **Material and methods**

This study reviewed data from 402 lung transplant recipients, in two hospitals, between January 1990 and August 2015. This study was approved by our institutional review board. The inclusion criteria for patients were: positive mycobacterium tuberculosis culture from sputum, bronchoalveolar lavage or lung biopsy and HRCT scan performed after diagnosis. Based on a review of clinical and laboratory data, patients diagnosed with concomitant viral infections potentially affecting the lungs, including cytomegalovirus or mycosis, were excluded from the study. Data were obtained regarding sex, age, symptoms, pulmonary disease that led to transplantation, time between transplant and lung tuberculosis infection and mortality rate. Imaging data were gathered regarding HRCT main patterns, including distribution in lungs. All diagnosed patients were followed-up at least for one year.

HRCT examinations were performed using a 64-multidetector scanner (LightSpeed VCT; GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) with the following parameters: 120 kVp; 250 mA; time, 0.8 s; and pitch, 1.375. The technical parameters included inspiratory volumetric acquisition with 1 mm collimation at 1mm increments using a high-spatial-frequency reconstruction algorithm. Images were obtained with mediastinal (width, 350–450 HU; level, 20–40 HU) and parenchymal (width, 1200–1600 HU; level, –500 to –700 HU) window settings, and reconstructions were performed in axial and coronal planes.

Two chest radiologists with more than 10 years of experience and blinded to patients' clinical information, independently assessed CT scans in a random order. After the two radiologists had conducted independent analyses, the images were reviewed together with a third chest radiologist (with >30 years of experience) to reach a final consensus decision. For each patient, reviewers identified one predominant CT pattern, according to criteria defined in the Fleischner Society's Glossary of Terms (14). HRCT findings were categorised as: 1. miliary nodules; 2. cavitation and centrilobular three-in-bud nodules; 3. ground-glass attenuation and consolidation 4. mediastinal lymph node enlargement and 5. pleural effusion.

A nodule was defined as a rounded or irregular opacity with  $\leq 3$  cm in diameter, well or poorly defined. Mediastinal and hilar lymph nodes varied in size from sub-CT resolution to 12 mm. Lymphadenomegaly was considered for mediastinal nodes with diameters greater than 12 mm in short-axis. Cavities were defined as gas-filled spaces, presented as lucencies or low-attenuation areas within pulmonary consolidations, masses or nodules. Tree-in-bud pattern

refers to centrilobular branching structures that resemble a budding tree. Ground-glass opacities were defined as hazy areas of increased attenuation or opacity, with no obscuration of underlying vessels (14). Consolidation was defined as homogeneous opacification of the parenchyma with obscuration of underlying vessels. Distribution of abnormalities was categorised as focal, when unilobar, or diffuse, when comprising more than one pulmonary lobe, and divided as upper, middle, and lower lung lobe findings (14)

The present study was submitted to and approved by the Research Ethics Committee of Plataforma Brasil, under number 512.215

## **Results**

The study sample comprised 20 patients diagnosed with pulmonary mycobacterium tuberculosis infection, among 402 patients who had undergone lung transplantation. One subject was excluded due to TB and cytomegalovirus co-infection.

The remaining sample consisted of 12 men and 7 women, (ages 11–65 years; mean 33 years, SD 18 years). The underlying diseases which led to transplantation were pulmonary emphysema (n = 7; 36%), pulmonary fibrosis (n = 7; 36%), silicosis (n = 3; 15.7%) and pulmonary hypertension (n = 2; 10.5%). All patients presented asthenia and cough. Mean interval between lung transplantation and infection diagnosis was 3.2 (SD 1.7) months. Overall TB-related mortality rate in one year was 47%.

The main HRCT pattern was ground-glass attenuation and consolidation (42%) followed by cavitation and centrilobular three-in-bud nodules (31.5%) and mediastinal lymph node enlargement (15.7%). The first two main patterns are

depicted in Figure 1 and 2, respectively. In 66.6% of patients with cavitation and centrilobular three-in-bud nodules, the distribution was within upper lobes. Pleural effusion was not demonstrated.

Ground-glass attenuation and consolidation and miliary nodules were the patterns found in patients who had TB-related deaths.

Table 1 presents the sample divided in HRCT pattern, mortality and lung distribution pattern.

## **Discussion**

This descriptive study was the first in the medical literature demonstrating HRCT findings of pulmonary tuberculosis exclusively among lung transplant recipients through 19 cases. Pulmonary TB appeared in four patterns: ground-glass attenuation and consolidation, cavitation and centrilobular three-in-bud nodules, mediastinal lymph node enlargement, miliary nodules. In over 70% of cases, ground-glass attenuation and consolidation or cavitation and centrilobular three-in-bud nodules were the main TB imaging findings.

In this sample pulmonary tuberculosis did not present with pleural effusion. In a study that evaluated the radiographic appearances of pulmonary tuberculosis in solid organ transplants, 13% of a sample of 226 patients had pleural effusion (4). Lung transplant surgery and post-surgical local changes could be the reason for it.

The commonest HRCT patterns of pulmonary tuberculosis in the general population are mediastinal lymphadenopathy, cavitation, centrilobular tree-in-

bud nodules, consolidation or ground glass attenuation opacities in upper lobes (15,16). This study found the same patterns diversity. The upper lobe predominance was also noticed in our sample.

Presence of cavities in imaging studies is an important sign of active disease in general population. In a study with solid organs transplants recipients, prevalence of cavities found in CT scans was 58%, in 24 out of 41 patients (17). In our study, cavities prevalence was slightly smaller, around 31.5%. In the study by Im et al., the commonest CT finding (prevalence of 82%-100%) in TB's active phase in general population was centrilobular nodules segmental distribution, which represents bronchogenic dissemination of the disease (17). In our sample centrilobular nodules occurred in almost one third of the patients (6/19), this lower incidence could be related to immunosuppression therapy use.

Compared to HIV-negative population, individuals with AIDS are more likely to demonstrate lymph node involvement and miliary disease (18). Hilar and mediastinal lymph node enlargement occurs in over 60% of SIDA patients with tuberculosis (19,20).

This study identified only 3 patients (15.7%) with mediastinal lymph node enlargement pattern. Miliary nodules pattern occurred in only 2 patients (10.5%), these data suggest that pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients presents differently than patients with SIDA and it's more likely to the immunocompetent population imaging findings.

Meta-analysis studies have shown an average time of occurrence of tuberculosis of 3.5 months after transplantation, a number very similar to the one found in our study of 3.2 months <sup>(4)</sup>.

One-year mortality rate among cases reported in our study was 47.9%. In a series with 499 organ solid transplant patients with pulmonary tuberculosis, mortality was 29%.<sup>(4)</sup> Lung transplants are less resilient to infectious diseases than healthy native lungs, mainly, among other reasons, due to lower vascularization and reduced mucociliary activity.<sup>(21)</sup> These findings may explain the difference in mortality rates between lung transplant recipients with pulmonary tuberculosis compared to other solid organ transplants with the same infection.

The small number of patients included was a limitation, but this study included the largest series of pulmonary tuberculosis in pulmonary transplant patients, all with microbiological confirmation.

HRCT in pulmonary tuberculosis in lung transplant patients more commonly demonstrated ground-glass attenuation and consolidation pattern and cavitation and centrilobular three-in-bud nodules pattern. The distribution and predominant imaging findings in this patients are similar to the non-chemically immunosuppressed population, and it appears to be fairly different to the AIDS population.

## Tables

**Table 1. High-resolution CT pattern, mortality and lung distribution pattern**

| HRCT pattern                                      | Prevalence † | Mortality Rate † | Subgroup Mortality Rate † | Lung Distribution pattern |
|---|--------------|------------------|---------------------------|---------------------------|
| Ground-glass attenuation and consolidation        | 8 (42)       | 5 (26,3)         | 5 (62,5)                  | Upper lobes in 50%.       |
| Cavitation and centrilobular three-in-bud nodules | 6 (31.5)     | 1 (5,2)          | 1 (16,5)                  | Upper lobes in 66.6%.     |
| Mediastinal lymph node enlargement                | 3 (15.7)     | 1 (5,2)          | 1 (33,3)                  | N/A                       |
| Miliary nodules                                   | 2 (10.5)     | 2 (10,5)         | 2 (100)                   | Random                    |
| All   | 19 (100)     | 9 (47,3)         | 9 (47,3)                  | N/A                       |

Note - HRCT = High-resolution computed tomography; N/A - Not applicable.

† Data are represented in number of patients and percentages in parenthesis.

## Figures

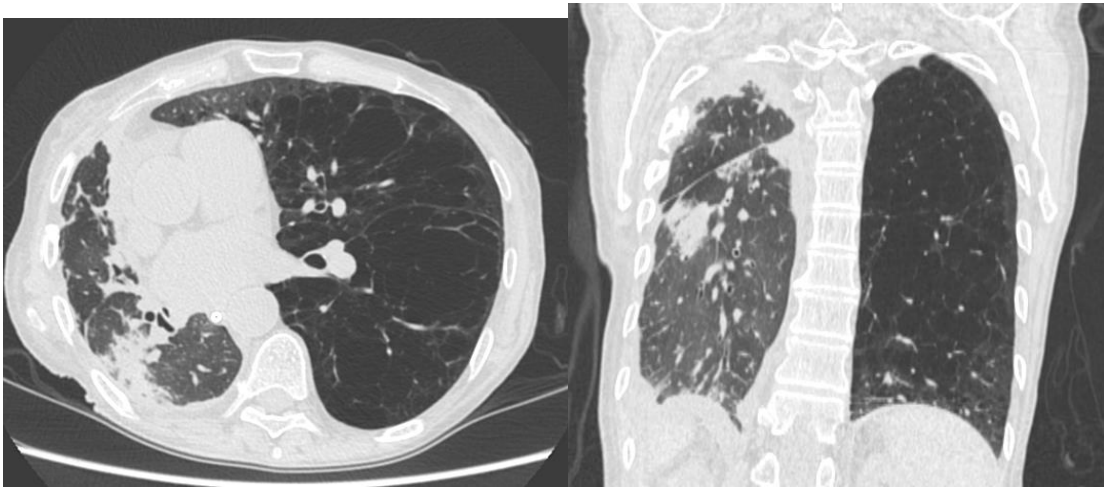


Figure 1. Pulmonary tuberculosis in a 48-year-old man with right lung transplant. (a) Axial and (b) coronal HRCT images, demonstrating a right lung with diffuse pleural thickening, peripheral linear opacities and consolidation in the superior segment of the right lower lobe. Left lung has an increased volume due to extensive panacinar emphysema.

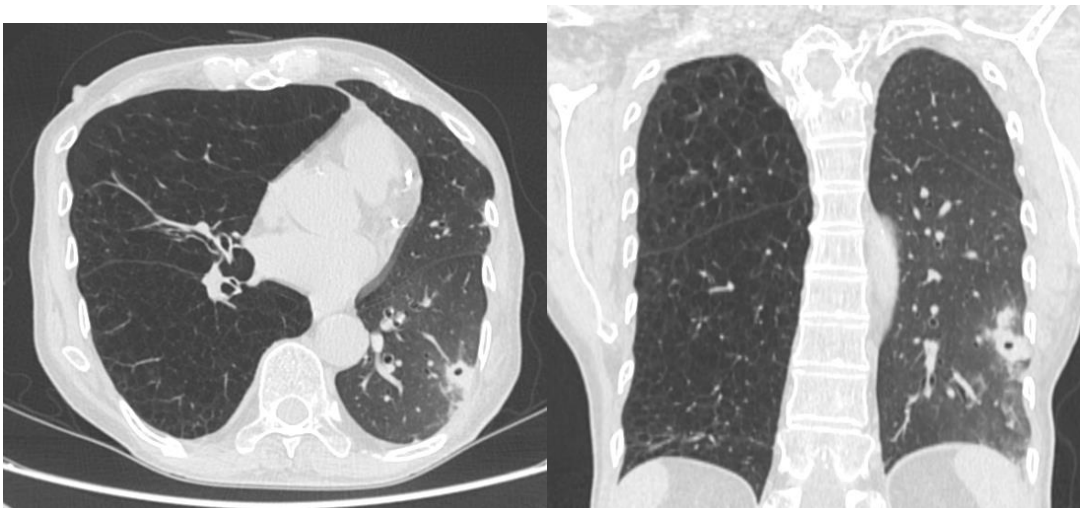


Figure 2. Pulmonary tuberculosis in a 54-year-old man with left lung transplant. (a) Axial and (b) coronal HRCT show a small irregular thick-walled cavity in the lateral-basal segment of the left lower lobe and adjacent satellite nodules. Extensive panacinar emphysema in right lung.

## References

- 1 - Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. N Engl J Med. 1986;314(18):1140-5.
- 2 - Hadjiliadis D, Chaparro C, Gutierrez C, Steele MP, Singer LG, Davis RD, et al. Impact of lung transplant operation on bronchiolitis obliterans syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Transplant. 2006;6(1):183-9.
- 3 - World Health Organization (2014) WHO Fact sheet N°104, Reviewed March 2014, available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
- 4 - Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. Clin Infect Dis 1998; 27:1266–1277.
- 5 - Subramanian A, Dorman S. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9 (Suppl. 4):S57–S62.
- 6 - Brasil. Ministério da Saúde. Manual de normas para o controle da tuberculose. 4a ed. Brasília, 1995.

7 - Lee KS, Im JG. CT in adults with tuberculosis of the chest: characteristic findings and role in management. *AJR Am J Roentegenol* 1995; 164:1361-1367.

8 - Hatipoglu ON, Osma E, Manisali M, Uçan ES, Balci P, Akkoçlu A, et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996;51:397-402.

9 - Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1657–1665.

10 - Krishnam MS, Suh RD, Tomasian A, Goldin JG, Brown CLK, et al. Postoperative complications of lung transplantation: radiologic findings along a time continuum *Radiographics* 2007;27: 957-974.

11 - Beigelman C, Sellami D, Brauner M. CT of parenchymal and bronchial tuberculosis. *Eur Radiol*2000;10:699–709..

12 - *Hemmert C, Ohana M, Jeung MY, Labani A, Dhar A, Kessler R, Roy C. Imaging of lung transplant complications. Diagnostic and interventional imaging* 2014; 95: 399-409.)

13 Jokerst C, Sirajuddin A, Mohammed T H. Imaging the complications of lung transplantation. *Radiol Clin North Am* 2016; 54: 355-373.)

14 - Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722.

15 - Yeh JJ, Chen SC, Chen CR, Yeh TC, Lin HK, Hong JB, et al. A high-resolution computed tomography-based scoring system to differentiate the most infectious active pulmonary tuberculosis from community-acquired pneumonia in elderly and non-elderly patients. *Eur Radiol.* 2014;24:2372-2384.

16 - Andreu J, Cáceres J, Pallisa E, Martinez-Rodriguez M. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2004;51:139-149.

17 - Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn JA, Han MC, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings – early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology* 1993;186:653-660.

18 - Saurborn DP, Fishman JE, Boiselle PM. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis in AIDS. *J Thorac Imaging.* 2002;17:28-33.

19 - Castañer E, Gallardo X, Mata JM, et al. Radiologic approach to the diagnosis of infectious pulmonary diseases in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Radiol.* 2004;51:114-29.

20 - ALMEIDA, LA et al .Aspectos tomográficos da tuberculose pulmonar em pacientes adultos com AIDS. *Radiol Bras* [online]. 2011, vol.44, n.1, pp.13-19

21 - Ho KJ. Galloping caseous pneumonia with miliary dissemination in a renaltransplant recipient: emphasis on pretransplant detection and prophylaxis. *Nephron* 1992;62:363–4.

#### **4. Considerações finais**

O presente estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), (Parecer N° 512.215/14). Deste projeto maior estão sendo desenvolvidos diversos outros trabalhos e projetos, com grande área de radiologia torácica, incluindo outras dissertações de mestrado e doutorado.

A revisão da literatura para a elaboração da introdução dessa dissertação e para a construção do artigo incluído nessa monografia resultou, igualmente, na elaboração de uma revisão sistemática, apresentada no anexo 5.1 (Achados de radiografia e tomografia computadorizada de tórax em pacientes transplantados de órgãos sólidos com Tuberculose pulmonar: uma revisão sistemática), submetido para o Jornal Brasileiro de Pneumologia, no último trimestre de 2016.

Foi incluído, nessa dissertação, o anexo 5.2 (High resolution CT findings of pulmonar *Micobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients), também efeito do grupo de pesquisa do autor e já publicado na *British Journal Radiology* em 2015.

O artigo elaborado nesse mestrado é a maior composição de pacientes com tuberculose pulmonar, e com achados de imagem e permitiu inferir que os padrões tomográficos predominantes foram: atenuação em vidro-fosco e consolidações seguidos por escavação e nódulos centrolobulares em “árvore-de-brotamento”. Esses achados são similares aos da população não quimicamente imunossuprimida e razoavelmente diferentes da população com

SIDA. Dessa forma, as conclusões preenchem um vácuo da literatura médica sobre informações de imagem dessa população.

Elaboração de estudos com número de indivíduos maiores e correlação dos achados, com dados clínicos são as próximas estratégias para expandir semelhante conhecimento.

## **5. Anexos**

### **5.1 Achados de radiografia e tomografia computadorizada de tórax em pacientes transplantados de órgãos sólidos com Tuberculose pulmonar: uma revisão sistemática**

Irai Luis Giacomelli, Roberto Schuhmacher Neto, Muhamad Mustafa Atieh, Artur Zanolli, Edson Marchiori, Marisa Pereira, Bruno Hochegger

#### **Resumo**

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática dos achados radiográficos e tomográficos do tórax, em pacientes que desenvolveram tuberculose pulmonar após transplante de órgãos sólidos (pulmão, rim e fígado), agrupando estes achados em um dentre os cinco padrões de imagem mais comuns. Os descritores utilizados foram: “tuberculosis”, “transplants”, “transplantation”, “mycobacterium” , "lung", “thorax” and “thoracic” Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados on-line: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram selecionados artigos em Inglês, Português e Espanhol, independentemente do ano de publicação, que possuíam no título, resumo ou corpo do artigo relacionado com o objetivo da pesquisa. Foram excluídos artigos que não continham informações sobre achados de radiografia, ou tomografia computadorizada do tórax, os que não estavam relacionados com transplante de órgão sólido ou que não tratavam sobre tuberculose pulmonar, chegando a um total de 27 textos selecionados para a revisão, somando 181 pacientes. As maiores amostras foram de estudos do Brasil e da Coréia do Sul, 40 e 35 pacientes, respectivamente. Demonstrou-se nesta revisão que os achados tomográficos nestes pacientes variaram em relação ao órgão transplantado, sendo mais comum o padrão de escavação e nódulos de árvore em brotamento nos transplantados de fígado e pulmão, similar ao acometimento da população em geral. Transplantados de rim apresentam maior número de casos de acometimento miliar e linfonodomegalia, um pouco mais similar aos co-infectados HIV e TB. Estudos

que avaliem dados clínicos como esquema farmacológico de imunossupressão são necessários para melhor entendimento da distribuição desses padrões de imagem.

Descritores: tuberculose, transplante, mycobacterium, pulmão.

### **Abstract**

The aim of this study was to conduct a systematic review of radiographic and tomographic findings of the chest in patients who developed pulmonary tuberculosis after solid organ transplantation (lung, kidney and liver), grouping these findings in one of five most common image patterns. The descriptors used were "tuberculosis", "transplants", "transplantation", "mycobacterium", "lung", "thorax" and "thoracic", according to the lists Descriptors in Health Sciences (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH). For research, we used the online databases PubMed and Biblioteca Virtual de Saude (BVS). We selected articles in English, Portuguese and Spanish, regardless of the year of publication, who had the title, abstract or body of the article related to the research objective. Articles were excluded if they did not contain information about radiographic findings, or computed tomography, those who were not related to solid organ transplant or not treated for pulmonary tuberculosis, reaching a total of 27 texts, and 181 patients selected for review. The larger samples were from studies of Brazil and South Korea, 40 and 35 patients, respectively. It was shown in this review that the tomographic findings in these patients varied in relation to the transplanted organ, the main image pattern of pulmonary tuberculosis in liver and lung transplant patients was cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules. Kidney transplant recipients have a higher number of cases of miliary involvement and lymphadenopathy, similar to co-infected with HIV and TB apresentation. Studies assessing clinical data as a pharmacological regimen of immunosuppression are needed to better understand the distribution of image patterns.

Descriptor: tuberculosis, transplant, transplantation, mycobacterium, lung.

## Introdução

A tuberculose pulmonar é uma infecção transmitida por via aérea, com grande impacto na morbimortalidade de diversos países. No ano de 2014 a incidência mundial era de aproximadamente 133 casos para cada 100.000 habitantes, sendo os países subdesenvolvidos os grandes responsáveis por essa elevada taxa, chegando a 281 casos para cada 100.000 habitantes na África, enquanto no Brasil esta incidência foi de aproximadamente 33/100.000 habitantes. (1,2)

O acometimento pulmonar ocorre por duas formas principais, o acometimento primário, que responde por apenas 5% dos casos, no qual o bacilo da tuberculose inalado infecta a via aérea e não é contido pela imunidade do paciente, neste primeiro instante e o acometimento pós-primário, 95% dos casos, no qual o foco primário de infecção pulmonar é contido pela imunidade do paciente com uma posterior reativação da doença.

No paciente transplantado de órgão sólido, a incidência de tuberculose pulmonar é ainda maior, podendo aumentar ainda 20 vezes em relação aos pacientes imunocompetentes em áreas não endêmicas.(3,4).

As manifestações clínicas de tuberculose pulmonar, no paciente imunossuprimido, incluindo pacientes transplantados de órgãos sólidos, podem muitas vezes ser atenuadas, não sendo identificados os sinais e sintomas de febre, tosse produtiva e sudorese noturna, dificultando e retardando o correto diagnóstico.

Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR), é a modalidade de imagem de escolha para estes pacientes imunossuprimidos com sintomas respiratórios de início agudo ou subagudo, muitas vezes sugerindo fortemente a hipótese diagnóstica de tuberculose pulmonar. Muitos achados radiológicos têm sido descritos nesta doença, incluindo o padrão miliar, consolidações, opacidades com atenuação em vidro fosco, lesão escavada com nódulos centrolobulares em árvore de brotamento, infiltrados pulmonares difusos, linfonodomegalias mediastinais ou hilares e derrame pleural. (4-6)

Existem poucos relatos dos achados tomográficos da tuberculose pulmonar em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, este estudo objetiva realizar uma revisão sistemática da literatura, com o intuito de identificar os principais padrões radiológicos da tuberculose nesta população.

## **Métodos**

### **Estratégias de pesquisa**

Para esta revisão sistemática, foram seguidos os preceitos do Cochrane Handbook, os quais envolvem a formulação da questão de pesquisa, a localização, a seleção dos artigos científicos e a avaliação crítica dos mesmos. A pergunta de investigação utilizada foi a seguinte: Quais são as apresentações da tuberculose pulmonar em radiografia e tomografia computadorizada de tórax nos pacientes transplantados de órgãos sólidos? A pesquisa foi desenvolvida por três pesquisadores, sendo que dois realizaram a busca dos artigos de forma independente e cega, enquanto o terceiro desempenhou papel de revisor, sendo consultado nos casos de dúvida para estabelecer uma concordância entre as ideias. Os descritores utilizados foram: tuberculosis, transplants, transplantation, mycobacterium, lung, thorax e thoracic. Estes foram selecionados de acordo com as listas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Os descritores e os termos booleanos foram utilizados da seguinte maneira ((transplantation) OR transplants) AND ((tuberculosis) OR (mycobacterium)) AND ((lung) OR thorax OR thoracic))

A pesquisa foi restringida a fontes partir do ano de 1980 e realizados com seres humanos.

Para a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados on-line: PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que engloba LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane e SciELO. A pesquisa foi realizada entre janeiro e outubro de 2016.

### **Critério de seleção**

Foram selecionados artigos em Inglês, Português e Espanhol, que possuíam no título, resumo ou corpo do artigo relação com o objetivo da

pesquisa. Foram excluídos os artigos repetidos, e os que não possuíam o resumo. Foram excluídos artigos que não continham informações sobre achados de radiografia ou tomografia computadorizada do tórax, os que não estavam relacionados com transplante de órgão sólido, ou que não tratavam sobre tuberculose pulmonar. Não foram aplicados filtros de pesquisa. O processo de seleção dos artigos está descrito como um fluxograma na Figura 1, conforme as recomendações do PRISMA. (7)

#### Análise dos dados

A partir da seleção dos resumos dos estudos encontrados, foi realizada a recuperação dos artigos em texto completo. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram extraídos os seguintes dados: nome dos autores, ano de publicação, país onde a pesquisa foi desenvolvida, tamanho da amostra, idade dos pacientes, sexo dos pacientes, tempo após transplante em que ocorreu tuberculose, órgão transplantado, achados da tomografia computadorizada, achados de radiografia.

Os artigos selecionados foram divididos em séries de casos e relatos de caso, conforme a apresentação realizada pelos mesmos.

Os resultados obtidos a partir da avaliação dos artigos selecionados serviram de base para avaliar dados demográficos dos pacientes, amostrados e dados de imagem do tórax. Estes últimos foram arrolados em cinco grupos de apresentação, conforme o achado predominante, sendo os quais: nódulos miliares; escavação e nódulos centrolobulares em árvore de brotamento; consolidação e atenuação em vidro fosco; linfonomegalia mediastinal; derrame pleural, segundo os critérios definidos na Fleischner Society's Glossary of Terms. (8)

Os artigos que discriminam somente como pulmonar, a apresentação da tuberculose, sem detalhes adicionais, foram considerados como apresentação típica de tuberculose e distribuídos no grupo escavação e nódulos centrolobulares em árvore de brotamento.

Nos casos em que foi descrito pequeno derrame pleural, o mesmo não foi contabilizado, uma vez que se optou pelo padrão predominante.

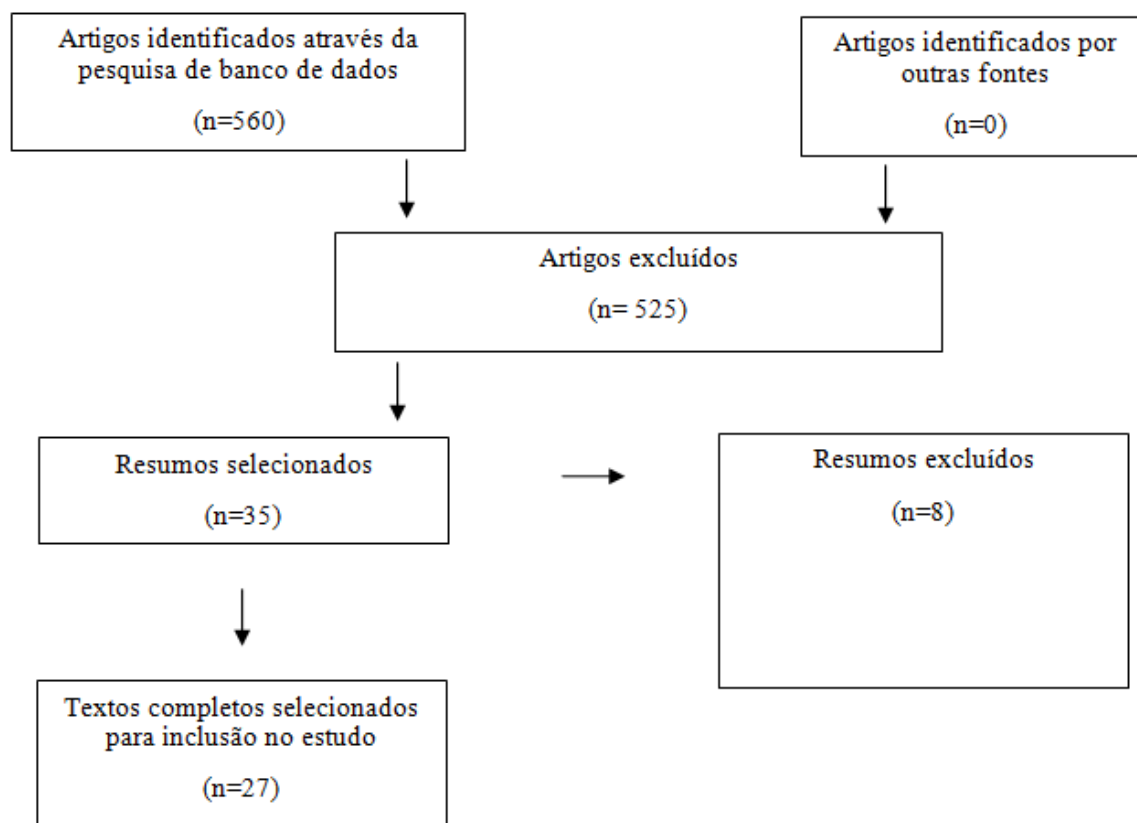
Foram, da mesma forma, excluídos três resumos, devido os pacientes apresentarem sarcoma de Kaposi pulmonar e infecções pulmonares,

concomitantes à tuberculose pulmonar. (9-11)

Quatro séries de casos foram excluídas, por generalizar os achados de imagem para transplantados de mais de um órgão sólido<sup>12- 15</sup>, e outra por generalizar achados de imagem em infectados por tuberculose e outras infecções pulmonares 16.

Não foram utilizados os dados demográficos que mesclavam grupos de interesse do artigo (patologia torácica) e os de não interesse (patologia não torácica) (17,18).

Figura 1 – Seleção dos artigos analisados nesta revisão



## Resultados

Foram selecionados 14 séries de casos (17-30) e 13 relatos de casos (31-43) de pacientes transplantados de órgãos sólidos com tuberculose pulmonar, e achados de imagem torácica, totalizando 181 pacientes. Obtiveram-se dados de países de todos os continentes. O maior número de pacientes incluídos nesses estudos possui origem no Brasil e na Coreia do Sul,

40 e 35 pacientes, respectivamente. (26, 29) (Tabela 1).

A tuberculose pulmonar ocorreu mais comumente em homens [65% e 72% dos casos nos estudos mais representativos (26, 29)]. A 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> décadas de vida foram as mais acometidas. O diagnóstico foi realizado entre 3 meses e 1 ano após o transplante (tabela 1).

A incidência de casos de TB em relação ao número de transplantados do mesmo órgão em cada instituição avaliada por seus artigos variou de 0,09% a 4,7% casos, com incidência média de 1,12%.

**Tabela 1. Série de casos**

| <b>Séries de casos</b>           | <b>País</b>   | <b>Órgão</b> | <b>Número de casos</b> | <b>Tempo de diagnóstico (meses)</b> |
|----------------------------------|---------------|--------------|------------------------|-------------------------------------|
| <b>Torre-Cisneros et al (18)</b> | Espanha       | pulmão       | 4                      |                                     |
|                                  |               | Rim          | 6                      |                                     |
|                                  |               | fígado       | 7                      |                                     |
| <b>Mortenses et al (20)</b>      | EUA           | pulmão       | 3                      | 3,7                                 |
| <b>Kesten et al (21)</b>         | EUA           | pulmão       | 2                      | 3                                   |
| <b>Schulman et al (22)</b>       | EUA           | pulmão       | 2                      | 3                                   |
| <b>Shreeniwas et al (24)</b>     | EUA           | pulmão       | 1                      | 3                                   |
| <b>Schulman et al (25)</b>       | EUA           | pulmão       | 2                      | 11                                  |
| <b>Malouf et al (27)</b>         | Austrália     | pulmão       | 12                     |                                     |
| <b>Aslani et al (17)</b>         | Irã           | Rim          | 16                     |                                     |
| <b>Kaaroud et al (19)</b>        | Tunísia       | Rim          | 6                      |                                     |
| <b>Ram et al (23)</b>            | Índia         | Rim          | 16                     |                                     |
| <b>Pereira et al (26)</b>        | Brasil        | Rim          | 40                     | 8,6                                 |
| <b>Jiang et al (28)</b>          | China         | Rim          | 7                      | 12                                  |
| <b>Lyu et al (29)</b>            | Coréia do Sul | fígado       | 35                     | 10                                  |
| <b>Meyers et al (30)</b>         | EUA           | fígado       | 9                      |                                     |

Foram encontrados 34 casos de transplantados de pulmão com TB pulmonar, ocorrendo predomínio do padrão escavação/árvore de brotamento

em 85% (29/34 casos).(tabela 2).

Tabela 2. Achados de radiografia e tomografia em pacientes transplantados de pulmão.

|   | <b>rx</b> | <b>Tc</b> | <b>todos</b> | <b>%</b>    |
|---|-----------|-----------|--------------|-------------|
| <b>Opacidade em vidro fosco/consolidações</b> | <b>1</b>  | <b>1</b>  | <b>2</b>     | <b>5,9</b>  |
| <b>Escavação/ árvore em brotamento</b>        | <b>24</b> | <b>5</b>  | <b>29</b>    | <b>85,3</b> |
| <b>Linfonomegalia mediastinal</b>             |           | <b>1</b>  | <b>1</b>     | <b>2,9</b>  |
| <b>Miliar</b>                                 |           |           | <b>0</b>     | <b>0</b>    |
| <b>Derrame pleural</b>                        | <b>2</b>  |           | <b>2</b>     | <b>5,9</b>  |
| <b>Total</b>                                  |           |           | <b>34</b>    | <b>100</b>  |

A maior amostra de pacientes obtida foi de transplantados de rim (96 pacientes), onde ocorreu o padrão de escavação e nódulos de árvore em brotamento em cerca de 1/3 dos casos, seguido por linfonomegalia e derrame pleural, que juntos também englobam 1/3 dos casos.

Tabela 3. Achados de radiografia e tomografia em pacientes transplantados de rim.

|   | <b>Rx</b> | <b>Tc</b> | <b>Total</b> | <b>%</b>    |
|---|-----------|-----------|--------------|-------------|
| <b>Opacidade em vidro fosco/consolidações</b> |           | <b>9</b>  | <b>9</b>     | <b>9,38</b> |
| <b>Escavação/ árvore em brotamento</b>        | <b>5</b>  | <b>29</b> | <b>34</b>    | <b>35,4</b> |
| <b>Linfonomegalia mediastinal</b>             | <b>6</b>  | <b>8</b>  | <b>14</b>    | <b>14,6</b> |
| <b>Miliar</b>                                 | <b>1</b>  | <b>22</b> | <b>23</b>    | <b>24</b>   |
| <b>Derrame pleural</b>                        | <b>11</b> | <b>5</b>  | <b>16</b>    | <b>16,7</b> |
| <b>Total</b>                                  |           |           | <b>96</b>    | <b>100</b>  |

Foram identificados 51 pacientes transplantados de fígado, sendo 62% dos casos com apresentação de escavação/árvore em brotamento. (Tabela 4).

Tabela 4. Achados de radiografia e tomografia em pacientes transplantados de fígado.

|   | Rx | Tc        | todos     | %           |
|---|----|-----------|-----------|-------------|
| <b>Opacidade em vidro fosco/consolidações</b> |    |           | <b>0</b>  | <b>0</b>    |
| <b>Escavação/ árvore em brotamento</b>        |    | <b>32</b> | <b>32</b> | <b>62,7</b> |
| <b>Linfonomegalia mediastinal</b>             |    | <b>8</b>  | <b>8</b>  | <b>15,7</b> |
| <b>Miliar</b>                                 |    | <b>11</b> | <b>11</b> | <b>21,6</b> |
| <b>Total</b>                                  |    |           | <b>51</b> | <b>100</b>  |

## Discussão

O presente estudo representa em nosso conhecimento a única revisão sistemática envolvendo achados de imagem torácica, em transplantados de órgãos sólidos com tuberculose pulmonar na literatura, com 181 casos analisados.

Identificaram-se 96 casos de transplantados de rim, 51 de fígado e 34 de pulmão. Essa relação de mais casos no rim, seguido de fígado e por último pulmão provavelmente está relacionado ao número de transplantes de cada órgão, que são realizados, uma vez que a prevalência de tais transplantes também segue essa ordem.

As prevalências apresentadas variaram de 0,09 a 4,7% e foram coletadas em artigos que continham achados de imagem, conforme os métodos do presente artigo, portanto não representam todos os casos, o que não é o propósito do presente estudo. Tais porcentagens permitem somente inferir um valor aproximado da prevalência real.

Os estudos com maior número de pacientes incluídos são de origem brasileira, sul-coreana, indiana e iraniana. É necessário ressaltar que a

tuberculose possui distribuição endêmica em determinados países, diferentes de outras doenças oportunistas de distribuição ubíqua. As incidências de transplantados com tuberculose pulmonar sempre estarão relacionadas à incidência de tuberculose na região que o paciente e o que o doador reside/residiam.

Ocorreu predomínio de homens, com uma relação aproximada de 2:1, porém é necessário avaliar que cerca de metade dos artigos não traziam dados demográficos, ou os extrapolavam para outras doenças além da tuberculose, e, portanto não foram incluídos. A idade dos pacientes foi em torno da 4<sup>a</sup>, 5<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> décadas de vida. Uma avaliação completa dos achados demográficos pode ser mais adequada obtida num estudo que avalie os artigos de transplantados de órgãos sólidos, e não somente os com achados de imagem torácica.

Obtivemos o tempo do diagnóstico após o transplante em cerca da metade dos estudos de pulmão e rim e na maior parte dos pacientes transplantados de fígado (79%). O momento do diagnóstico variou entre 3 e 11 meses para o pulmão, sendo na maioria dos mesmos de 3 a 4 meses (7/9 pacientes). Em relação aos transplantados de rim variou entre 8 e 12 meses, e entre os pacientes transplantados de fígado variou de 10 a 12 meses.

Cerca de 85% dos pacientes transplantados de pulmão, apresentaram padrão típico de acometimento pulmonar (escavações e árvore de brotamento), padrões atípicos ocorreram portanto em uma minoria dos casos, diferentemente dos transplantados de rim. A maior parte dos artigos envolvidos sobre esse órgão apresentam somente achados de radiografia (27/34), e não tomografia computadorizada, o que limitou sua avaliação.

A maior parte dos transplantados de rim possuem dados de tomografia computadorizada para avaliação (76%). Somente um terço (34/96) tiveram apresentação clássica de tuberculose pulmonar – escavação e padrão de árvore em brotamento. Cerca de 25% dos pacientes cursaram com apresentação miliar. A soma dos pacientes com predomínio de linfonodomegalia, e os com derrame pleural representaram também um terço.

Em todos os pacientes transplantados de fígado havia dados de tomografia de tórax. A maioria dos casos ocorreu com apresentação típica da doença pulmonar (62,7 %). Em nossa amostra de transplantados de fígado, não se encontrou apresentação predominante de opacidades em vidro

fosco/consolidações ou derrame pleural.

Em pacientes co-infectados com HIV, a infecção pulmonar por tuberculose cursa mais comumente com linfonomegalia e doença miliar (44). Linfonomegalia hilar e mediastinal ocorre em 60% dos pacientes dessa população (45,46).

Observando-se se nossos resultados, infere-se que transplantados de rim tendem a ter uma apresentação mais similar aos pacientes com TB e HIV, uma vez que apresentam mais casos de linfonomegalia e comprometimento miliar, porém isso não ocorre com transplantados de pulmão e fígado, que tendem a ter uma ocorrência mais similar à população em geral.

No levantamento de artigos para essa revisão observaram-se apresentações, outras em pacientes transplantados que não contidas nos métodos desse artigo. Robyn et al. (33) relataram um caso de tuberculose pulmonar com acometimento pericárdico associado. Há outros 2 casos relatados com apresentação de tuberculose pulmonar em forma de massas. (37,43).

Há relatos de tuberculose pulmonar em transplantados de órgãos sólidos, apresentando radiografia normal, assim como ocorre em pacientes hígidos, com incidências não concordantes nos estudos. Lyu et al., (29) também identificaram pacientes que desenvolveram tuberculose pulmonar com tomografia computadorizada normal. Portanto exames de imagem de tórax normais, não excluem tuberculose pulmonar em transplantados de órgãos sólidos. A incidência desse evento pode ser mais bem avaliada em estudos clínicos de tuberculose nessa população.

Carlsen et al., (40) afirma no seu relato de caso, que a presença de linfonodos mediastinais calcificados pode ajudar a incluir o diagnóstico de tuberculose como hipótese.

Em resumo, a maioria dos pacientes transplantados de pulmão e fígado cursa com tuberculose pulmonar de apresentação clássica, do tipo escavações e nódulos em árvore de brotamento, 85,2 e 62,7%, respectivamente, porém essa apresentação ocorre somente em um terço dos pacientes transplantados de rim. Pacientes transplantados tem apresentação similar aos pacientes co-infectados HIV e TB. O presente estudo demonstrou que transplantados de rim e fígado possuem tempos similares de apresentação da doença, após o

transplante, portanto sugere-se que esse é um dos fatores que não participa da diferença na apresentação de imagem da tuberculose. Estudos que avaliem diferenças sócio-demográficas e, em especial, no esquema de imunossupressão, podem trazer mais hipóteses para o predomínio da apresentação atípica da tuberculose pulmonar em transplantados de rim.

## Referências

1. Who.int/en/ [homepage na Internet]. Organização mundial de Saúde (OMS). Ficha técnica: Tuberculose. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/> (acesso em 07/08/2016).
2. Portalsaude.saude.gov.br [homepage na Internet]. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Volume 46 - nº 09 – 2015. Tuberculose - 2015: Detectar, tratar e curar: desafios e estratégias brasileiras frente à tuberculose. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/11955-boletins-epidemiologicos-arquivos/> (acesso em 10/06/2016).
3. Subramanian A, Dorman S. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(4):57–62.
4. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266–1277.
5. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid organ transplant :incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1657–1665.
6. Kiyono K, Sone S, Sakai F, Imai Y, Watanabe T, Izuno I, et al. The number and size of normal mediastinal lymphnodes: a post mortem study. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150:771-776.

7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097.

8 – Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society:Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697-722.

9 – Kalra V, Agarwal SK, Khilnani GC, Kapil A, Dar L, Singh UB et al. Spectrum of pulmonary infections in renal transplant recipients in the tropics: A single center study. *International Urology and Nephrology*. 2005;37:551–559.

10 – Rathi M, Gundlapalli S, Ramachandran R, Mohindra S, Kaur H, Kumar V, Hojli HS et al. A rare case of cytomegalovirus, scedosporiumapiospermum and mycobacterium tuberculosis in a renal transplant recipient. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:259.

11 – Krayem AB, Abdullah LS, Raweily EA, Wali SO, Rawas MM, Samman YS, et al. The diagnostic challenge of pulmonary Kaposi's sarcoma with pulmonary tuberculosis in a renal transplant recipient: a case report. *Transplantation*. 2001;1488-91.

12 – Tabarsi P. Farshidpour M, Marjani M, Baghaei P, Yoisefzadeh A, Najafizadeh K, et al. Mycobacterial Infection and the Impact of Rifabutin Treatment in Organ Transplant Recipients: A Single-Center Study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(1):6-11.

13 – Schultz V., Marroni CA, Amorim CS, Baethgen LF, Pasqualotto AC. Risk factors for hepatotoxicity in solid organ transplants recipients being treated for Tuberculosis. *Transplantation Proceedings*. 2014;46:3606-3610.

14- Singh N, Patterson DL. Mycobacterium tuberculosis Infection in Solid-

Organ Transplant Recipients: Impact and Implications for Management. *Clinical Infectious Diseases*. 1998;27:1266–1277.

15- Castilla DL, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. 2009;12:106–112.

16 – Eyuboglu FO, Kupeli E, Bozbas SS, Ozen ZE, Akkurt ES, Aydogan C, et al. Evaluation of pulmonary infections in solid organ transplant recipients: 12 years of experience. *Transplantation Proceedings*. 2013;45:3458-3461.

17 – Aslani J, Einolacchi B. Prevalence of Tuberculosis After Renal Transplantation in Iran. *Transplantation Proceedings*. 2001;33:2804–2805.

18 – Torre-Cisneros J, Doblaz A, Juan RS, Blanes M, Montejo M, Cervera C, et al. Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48:1657–1665.

19 – Kaaroud H, Beji S, Boubaker K, Abderrahim E, Hamida B, Abdallah TB et al. Tuberculosis After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2007;39:1012–1013.

20 – Mortensen E, Hellinger W, Keller C, Cowan LS, Shaw T, Hwang S, et al. Three cases of donor-derived pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients and review of 12 previously reported cases: opportunities for early diagnosis and prevention. *Transplant Infectious Disease*. 2014;16:67–77.

21 – Kesten S, Chaparro C. Mycobacterial Infections in Lung Transplant Recipients. *CHEST*. 1999;115:741–745.

22- Schulma LL, Htun T, Staniloae C, McGregor CC, Austin JHM. Pulmonary Nodules and Masses After Lung and Heart-Lung Transplantation. *Journal of*

Thoracic Imaging. 2000;15:173–179.

23 – Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurthy KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:97–101.

24 – Shreeniwas R, Schulman LL, Berkmen YA, McGregor CC, Austin JHM. Opportunistic bronchopulmonary infections after lung transplantation: clinical and radiographic findings. *Radiology.* 1996;200:349-356.

25 - Schulma LL, Scully B, McGregor CC, Austin JHM. Pulmonary Tuberculosis After Lung Transplantation. *CHEST.* 1997;111:1459-1462.

26 – Pereira M, Gazzoni FF, Marchiori E, Irion K, Moreira J, Giacomelli IL, Pasqualotto A, HochheggerB. High-resolution computed tomography findings of pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Br J Radiol.* 2016;89(1058):20150686.

27 – Malouf MA., Glanville AL. The Spectrum of Mycobacterial Infection after Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1611–1616.

28 – Jiang T, Xue F, Zheng X, Yu H, Tao XF, Xiao XS, et al. Clinical data and CT findings of pulmonary infection caused by different pathogens after kidney transplantation. *European Journal of Radiology.* 2012;81:1347– 1352.

29 – Lyu J, Lee SG, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, et al. Chest Computed Tomography Is More Likely to Show Latent Tuberculosis Foci Than Simple Chest Radiography in Liver Transplant Candidates. *Liver Transplantation.* 2011;17:963-968.

30 – Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, Emre S, Miller C. Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: increased toxicity of recommended agents; cure of disseminated infection with nonconventional regimens. *Transplantation.* 2000;69:64.

31 – Winthrop KL, Kubak BM, Pegues DA, Hufana C, Costamagna P, Desmond E, et al. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis Via Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2004;4:1529–1533.

32 – Ardalan MR, Shoja MM, Ghabili K. Concomitant pulmonary tuberculosis and tuberculous appendicitis in a recipient of a renal transplant: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2011;5:191.

33- Boedefeld RL, Eby J, Boedefeld II WM, Stanley D, Lau LC, Kerna JA, et al. Fatal Mycobacterium tuberculosis Infection in a Lung Transplant Recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1176–1178.

34 – Shitrit D, Bendayan D, Saute M, Kramer MR. Multidrug resistant tuberculosis following lung transplantation: treatment with pulmonary resection. *Thorax*. 2004;59:79–80.

35 – Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis In Lung Transplant Recipients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:374-376.

36 – Place S, Knoop C, Remmelink M, Baldassarre S, Van Vooren JP, Jacobs F, et al. Paradoxical worsening of tuberculosis in a heart-lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2007;9:219-224.

37 -Lee, J. Yew JJ, Wong CF, Wong PC, Chiu CSW. Multidrug-Resistant Tuberculosis in a Lung Transplant Recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:1168–1173.

38 – Kumar D, Budev M, Koval C, Hellinger WC, Gordon S M, Tomford JW. Donor-Derived Tuberculosis (TB) Infection in Lung Transplant Despite Following Recommended Algorithm. *American Journal of Transplantation*. 2013;13:2225–2226.

39 – Kukreja N, Cook GJ, Pattison JM. Positron-emission Tomography Used to Diagnose Tuberculosis in a Renal Transplant Patient. *American Journal of*

Transplantation. 2002;2:105-107.

40- Carlsen SE, Bergin CJ. Reactivation of tuberculosis in a donor lung after transplantation. *AJR*. 1990;154:495-497.

41- Wong KK, Lim STK, Yeung CK, Ng WL, Ong GB. Disseminated tuberculosis in a renal transplant recipient *Aust. N.Z. J. Surg*. 1983;53:173-175.

42- Duggal R, Rajwanshi A, Gupta N, Lal A, Singhal M. Polymicrobial Lung Infection in Postrenal Transplant Recipient Diagnosed by Fine-Needle Aspiration Cytology. *Diagnostic Cytopathology*. 2009;38(4):294-296.

43 – Tan BH, Cheah FK, Chew S, Ahmed Q. A renal transplant recipient with pulmonary nodules. *Transpl Infect Dis*. 2005;7:18-25.

44 Saurborn DP, Fishman JE, Boiselle PM. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis in AIDS. *J Thorac Imaging*. 2002;17:28-33.

45 - Castañer E, Gallardo X, Mata JM, Esteba L. Radiologic approach to the diagnosis of infectious pulmonary diseases in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Radiol*. 2004;51:114-129.

46- Almeida LA, Barba MF, Moreira FA, Bombarda S, Felice AS, Calore EE. Aspectos tomográficos da tuberculose pulmonar em pacientes adultos com AIDS. *RadiolBras* [online]. 2011;44(1):13-19.

Received:  
18 August 2015Revised:  
12 November 2015Accepted:  
25 November 2015

doi: 10.1259/bjr.20150686

Cite this article as:

Pereira M, Gazzoni FF, Marchiori E, Irion K, Moreira J, Giacomelli IL, et al. High-resolution CT findings of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients. *Br J Radiol* 2016; **89**: 20150686.

## FULL PAPER

# High-resolution CT findings of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients

<sup>1</sup>MARISA PEREIRA, MD, <sup>2</sup>FERNANDO F GAZZONI, MD, PhD, <sup>3</sup>EDSON MARCHIORI, MD, PhD, <sup>4</sup>KLAUS IRION, MD, PhD, <sup>1</sup>JOSE MOREIRA, MD, PhD, <sup>2</sup>IRAI L GIACOMELLI, MD, <sup>2</sup>ALESSANDRO PASQUALOTTO, MD, PhD and <sup>2</sup>BRUNO HOCHHEGGER, MD, PhD

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup>Labimed—Medical Imaging Research Lab, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)/Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup>Radiology Department, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>4</sup>Radiology Department, Liverpool Heart and Chest Hospital, Liverpool, UK

Address correspondence to: Dr Fernando F Gazzoni  
E-mail: [gazzoni4@gmail.com](mailto:gazzoni4@gmail.com)

**Objective:** Renal transplantation recipients are at increased risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection because of immunosuppression. The aim of this study was to assess high-resolution CT (HRCT) findings in renal transplantation recipients diagnosed with pulmonary tuberculosis (TB).

**Methods:** We reviewed HRCT findings from patients diagnosed with pulmonary TB, established by *M. tuberculosis* detection in bronchoalveolar lavage, sputum or biopsy sample. Two observers independently reviewed HRCT images and reached consensus decisions on the presence and distribution of: (i) miliary nodules, (ii) cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules, (iii) ground-glass attenuation and consolidation, (iv) mediastinal lymph node enlargement and (v) pleural effusion.

**Results:** The sample comprised 40 patients [26 males, 14 females; median age, 45 years (range, 12–69 years)]. The main HRCT pattern was miliary nodules (40%), followed by cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules (22.5%), ground-glass attenuation and consolidation (15%),

mediastinal lymph node enlargement (12.5%) and pleural effusion (10%). The distribution of findings in patients with miliary nodules was random. In patients with cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules, 66.6% of abnormalities were found in the upper lobes. Pleural effusion was unilateral in 75% of cases. The overall mortality rate was 27.5%. This rate was 50% in patients with miliary nodules, and 72.6% of all deaths occurred in this group. Thus, mortality was increased significantly in patients with miliary nodules ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The main HRCT finding in renal transplantation recipients with pulmonary TB was miliary nodules, followed by cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules. Miliary nodules were associated with a worse prognosis in these patients.

**Advances in knowledge:** We report the first series on HRCT findings of microbiologically confirmed pulmonary TB exclusively in renal transplantation recipients. The main HRCT finding was miliary nodules, and mortality was increased significantly in these patients.

## INTRODUCTION

Kidney transplantation is the treatment of choice for the majority of patients with end-stage renal disease.<sup>1</sup> However, post-transplantation tuberculosis (TB) is a life-threatening infection affecting long-term outcomes in kidney transplantation recipients. The incidence of TB is 20–74 times greater in kidney recipients than in the general population.<sup>2</sup> Immunosuppression in transplantation recipients accounts for progressive impairment in cellular immune function, allowing infection by *Mycobacterium tuberculosis*, an intracellular pathogen.<sup>3</sup>

With the emergence of new and potent immunosuppressive regimens, the incidence of TB among transplantation recipients may increase. Most transplantation patients with

TB manifest clinical pulmonary infection. Fever, night sweats and constitutional symptoms occur frequently, but the immunocompromised state can alter the clinical presentation and delay diagnosis.

Radiologic findings described in transplantation recipients include miliary nodules, pleural effusion, parenchymal cavitation, nodules, pulmonary infiltrate, and hilar or mediastinal adenopathy.<sup>4,5</sup> However, no study has described the high-resolution CT (HRCT) findings of TB developing exclusively after renal transplantation. The aim of this study was to assess HRCT patterns at presentation in renal transplantation recipients diagnosed with pulmonary TB.

## METHODS AND MATERIALS

Our Institutional Review Board approved this study and waived the requirement for informed patient consent. Data from all renal transplantation recipients with pulmonary TB treated in two Brazilian hospitals between 1995 and 2015 were reviewed retrospectively. All data used in this study were anonymized. Inclusion criteria were: positive *M. tuberculosis* culture from sputum, bronchoalveolar lavage or lung biopsy sample, and availability of HRCT images obtained at the diagnosis. All patients diagnosed with TB were followed for a minimum of 2 years, and only deaths related to infection or its treatment were considered in this analysis. Patients diagnosed with coexistent pulmonary infections due to other pathogens were excluded from our sample based on a review of clinical and laboratory data.

HRCT scans were carried out with a 64-multidetector CT scanner (LightSpeed® VCT; GE Healthcare, Waukesha, WI). The parameters used were: 250 mA; 120 kVp; pitch, 1.375; time, 0.8 s; and inspiratory volumetric acquisition with 1-mm collimation at 1-mm increments. We performed a high-spatial frequency reconstruction algorithm, and images were obtained with parenchymal (width: 1200–1600 HU; level: –500 to –700 HU) and mediastinal (width: 350–450 HU; level: 20–40 HU) window settings.

The Fleischner Society's Glossary of Terms<sup>6</sup> was used to assess the HRCT images. Findings were classified as: (i) miliary nodules, (ii) cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules, (iii) ground-glass attenuation and consolidation, (iv) mediastinal lymph node enlargement and (v) pleural effusion. A nodule was defined as a rounded or irregular opacity that was well or poorly defined and  $\leq 3$  cm in diameter. Nodules were classified as small (diameter  $\leq 10$  mm) or large (diameter  $> 10$  mm). The measure of 1.2-cm short-axis diameter of mediastinal lymph nodes was used as a threshold to define pathological lymph node enlargement. A cavity was defined as a gas-filled space, seen as a lucency or low-attenuation area, within a pulmonary consolidation, mass or nodule. The tree-in-bud pattern describes the appearance of multiple centrilobular nodules with a linear branching pattern. Ground-glass opacities refer to a hazy area of increased attenuation in the lung with preserved vascular markings. Consolidation is defined as increased attenuation of the parenchyma causing obscuration of pulmonary vessels. The distribution of CT findings was classified by site using the categories of upper, middle and lower lobes, and further categorized as focal (unilobar) or diffuse (more than one lobe).

Two chest radiologists with more than 12 years' of experience independently assessed HRCT scans. The HRCT images were then reviewed together with a third chest radiologist to reach final consensus decisions. All radiologists were blinded to the patients' clinical data, except *M. tuberculosis* infection. Mortality within 2 years was also evaluated and correlated with imaging findings. Data were entered into Excel® (2010; Microsoft® Corp., Redmond, WA) and then exported to SPSS® v. 15.0 (IBM Corp., New York, NY; formerly SPSS Inc., Chicago, IL) for statistical analysis. Quantitative variables were described using means, standard deviations, medians and variance. Qualitative variables were described using absolute and relative frequencies. The  $\chi^2$  test and Student's *t*-test were used to compare proportions, mean and median values. A *p*-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

Data from 4128 patients who underwent kidney transplantation between 1995 and 2015 were reviewed, and 47 patients diagnosed with pulmonary TB were initially included in the analysis. However, the final sample consisted of 40 patients because 5 patients were excluded because of pneumonia caused by other aetiological agents, including bacteria ( $n = 2$  patients), cytomegalovirus ( $n = 2$ ) and fungus ( $n = 1$ ); and 2 patients were excluded because they did not perform CT because of unavailability of a CT scanner. Of these, 26 patients were male and 14 were female (median age, 45 years; range, 12–69 years). The mean interval between transplantation and infection diagnosis was 8.6 months (standard deviation, 5.1 months); this interval was 3.3 months (standard deviation, 2.3 months) among patients presenting the miliary pattern.

Imaging findings are summarized in Table 1. The main HRCT pattern was miliary nodules (40% of patients; Figure 1), followed by cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules (22.5%; Figure 2), ground-glass attenuation and consolidation (15%; Figure 3), mediastinal lymph node enlargement (12.5%; Figure 4) and pleural effusion (10%). The distribution of findings in patients with miliary nodules was random. In patients with cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules, 66.6% of abnormalities were found in the upper lobes. Pleural effusion was unilateral in 75% of cases.

The overall mortality rate was 27.5% ( $n = 11$ ). The mortality rate was 50% ( $n = 8$ ) among patients with miliary nodules, and 72.6% of all deaths occurred in this group. Thus, mortality was increased significantly in patients with miliary nodules ( $p < 0.05$ ). In our sample of 40 patients, there were 4 (10%) other deaths unrelated to TB because of graft dysfunction ( $n = 2$  patients), stroke ( $n = 1$ ) and renal cell carcinoma in the native kidney ( $n = 1$ ).

## DISCUSSION

Renal transplantation recipients are at increased risk of contracting TB because of immunosuppression, particularly in countries where the disease is endemic. The reported prevalence of TB

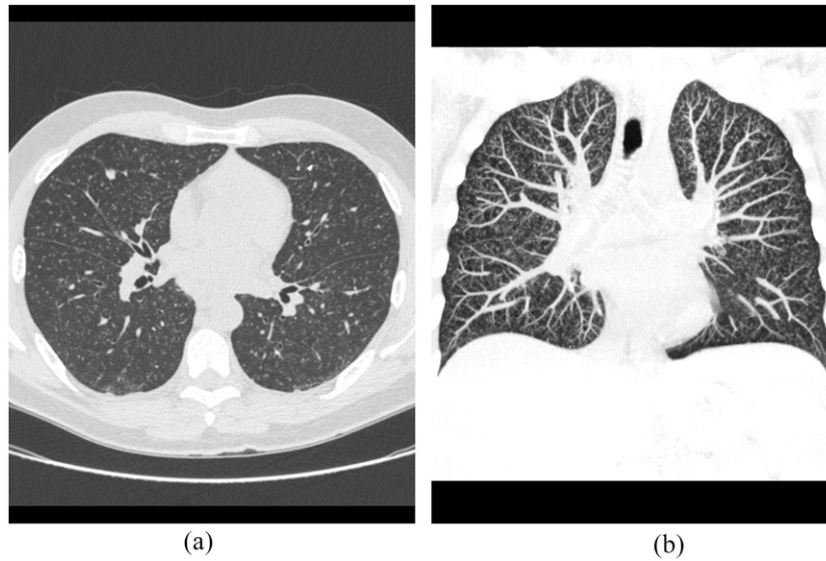
Table 1. Features of renal transplantation recipients with pulmonary tuberculosis ( $n = 40$ )

| Feature   | Data <sup>a</sup> |
|---|-------------------|
| Clinical characteristics  |                   |
| Sex (male)  | 26 (65%)          |
| Median age, years (range)   | 45 (12–69)        |
| Mean interval (months) between transplantation and infection diagnosis (SD) | 8.6 (5.1)         |
| HRCT findings   |                   |
| Miliary nodules   | 16 (40%)          |
| Cavitation/tree-in-bud nodules  | 9 (22.5%)         |
| Ground-glass/consolidation  | 6 (15%)           |
| Mediastinal lymph node enlargement  | 5 (12.5%)         |
| Pleural effusion  | 4 (10%)           |

HRCT, high-resolution CT; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Data are presented as the number (%) of patients unless otherwise indicated.

Figure 1. A 48-year-old renal transplantation recipient with asthenia and cough. (a) Axial CT image shows bilateral miliary nodules. (b) CT image with coronal reconstruction demonstrates the same findings.



in renal transplantation recipients ranges from 0.5% to 15%.<sup>3,7</sup> Differences in these values may be attributed largely to epidemiological factors in developed and developing regions. TB also presents particular challenges because of delayed diagnosis and side effects of therapy. The clinical features of TB can be unusual, and they may be masked by blunted response to infection. Common clinical abnormalities include pyrexia, pulmonary infiltrates, exudative pleural effusion and exudative ascites.<sup>3,7,8</sup>

The resurgence of TB since the 1980s due to the acquired immunodeficiency syndrome epidemic and increasing numbers of other immunocompromised individuals, including organ transplantation recipients, makes this disease a topic of universal concern.<sup>9</sup> Pulmonary TB can demonstrate a variety of CT

findings, including consolidation, cavities, features of endobronchial spread, pleural effusion, miliary nodules and adenopathy. Tubercular adenopathy typically shows low-density centres with prominent rim enhancement.<sup>9-13</sup> TB was classically divided into primary and post-primary (reactivated) disease. Primary TB typically manifests on CT as air-space consolidation, adenopathy, pleural effusion, miliary nodules and/or atelectasis. Post-primary disease results from the reactivation of a previously dormant infection in most cases. Classical CT findings in post-primary TB are patchy, ill-defined consolidations in the upper lobes, associated with cavitation. Cavities are often multiple and demonstrate thick and irregular walls. Endobronchial spread is a common complication that represents granulomatous infection in the airways, which manifests on HRCT as branching

Figure 2. A 52-year-old renal transplantation recipient with asthenia, cough and fever. Axial CT images show a thick-walled cavity in the left upper lobe (a, arrow) and bilateral centrilobular tree-in-bud nodules (b, arrows).

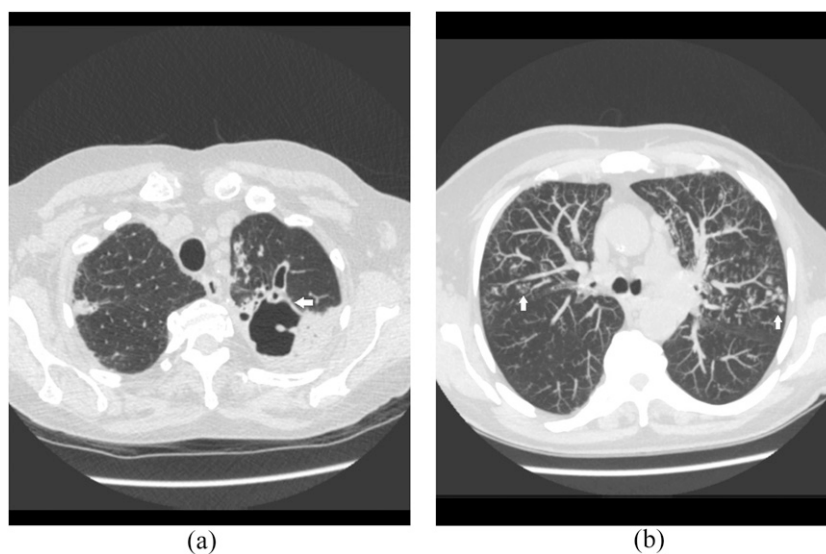
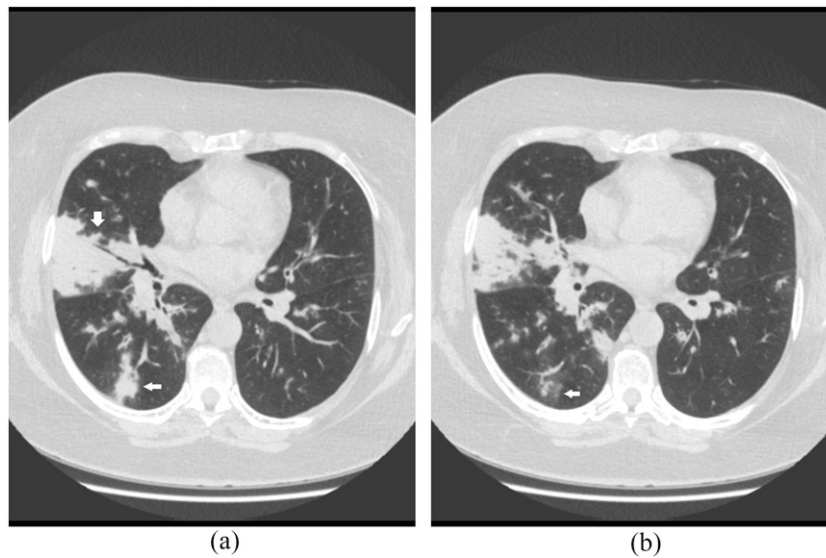


Figure 3. A 47-year-old renal transplantation recipient with dyspnoea and cough. Axial CT images shows consolidation (a, arrows) and ground-glass opacities (b, arrow) in the right inferior and middle lobes.

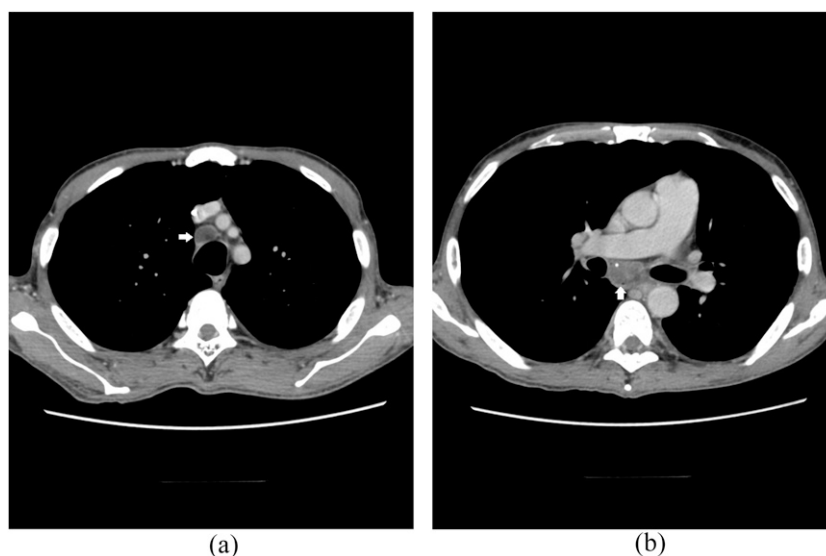


centrilobular nodules with the “tree-in-bud” appearance. Other findings indicating reactivated TB include bronchovascular structure distortion, fibrotic strands and bronchiectasis.<sup>9,12,13</sup> However, the advent of molecular epidemiology in the 1990s has led to the discovery that the radiographic appearance of TB depends on immune status and is independent of the time since infection. Upper-lobe cavitory disease is usually seen in infected immunocompetent hosts, whereas immunocompromised patients usually present with lower-lung disease, adenopathy and effusions, among other findings.<sup>13</sup> This revised classification correlates well with the findings of the present study. Renal transplantation recipients are immunosuppressed and thus might be expected to present with features of primary disease, regardless of whether they have had previous TB exposure. The miliary

pattern can be an indication of the severe immunocompromised state and is thus associated with a poorer prognosis.

Miliary nodules have been reported in 2.4–28.5% of TB cases after kidney transplantation.<sup>3,14–16</sup> Other radiographic findings in these patients include infiltrates (27.6–37.5%), cavities (6.2–20.7%), nodules (12.5%), lymph node enlargement (12.5%) and pleural effusion (31.2–41.4%).<sup>3,8,14–20</sup> However, most previous studies describing imaging findings in these patients have used conventional radiography. The sensitivity and specificity of chest radiography are limited in patients with diffuse lung disease, and chest radiography findings are normal in up to approximately 10% of immunocompromised patients with acute lung disease.<sup>21</sup> HRCT is more sensitive than chest

Figure 4. A 39-year-old renal transplantation recipient with asthenia and cough. Axial CT images obtained in the mediastinal window show lymphadenopathy in the right inferior paratracheal (a, arrow) and subcarinal chains (b, arrow).



radiography for the evaluation of acute and chronic lung disease.<sup>12</sup> Our analysis, which to our knowledge is the first study of HRCT findings exclusively in renal transplantation recipients with TB, revealed a greater prevalence of the miliary pattern.

Gulati et al<sup>12</sup> reported on HRCT findings in renal transplantation recipients with pulmonary infection. However, only 11 pulmonary TB cases were included in their sample, and TB diagnoses were based on the detection of thin-walled cavities and bronchiectasis ( $n = 4$  patients), lobular consolidation in the upper lobes ( $n = 3$ ), tree-in-bud nodules ( $n = 2$ ) and right paratracheal adenopathy ( $n = 1$ ). HRCT findings in the remaining patients were non-specific and included bilateral patchy areas of ground-glass attenuation, nodular opacities and lobar consolidation in the lower lobes. Sputum, blood culture and bronchoalveolar lavage were negative in 4 of these 11 patients, who were placed on an antitubercular regimen based on chest radiography and HRCT findings; all 4 patients responded favourably. The authors concluded that HRCT provided additional information in comparison with conventional radiography in 64.7% of renal transplantation recipients with pulmonary infection, particularly in TB cases with findings such as cavitation, bronchiectasis and endobronchial spread.<sup>12</sup>

Jiang et al<sup>22</sup> evaluated CT findings of pulmonary infection after kidney transplantation. TB infection was confirmed in only 7 of 89 (7.9%) cases for which HRCT images were available, and the miliary pattern was found in only 1 of these cases. The tree-in-bud sign, seen in 57% of TB cases, was a significant marker differentiating bacterial infection from TB in this series.<sup>22</sup>

Both of these studies were limited because they included few patients with TB. Thus, our evaluation only of cases of TB infection after renal transplantation complements the results of previous reports. The incidence of disseminated disease is higher in renal transplantation recipients than in the general population. Sustained depressed immunity offers a logical explanation for this phenomenon.<sup>23</sup> The increased frequency of the miliary pattern observed in this study underscores the importance of immune status in attempts to control this infectious disease.

Immunosuppressive therapy is the most important factor predisposing a patient to TB development after transplantation, and this therapy has changed substantially in the past two decades.<sup>18,19</sup> For many years, basic immunosuppression consisted of the combined use of three types of drugs: a glucocorticosteroid (prednisone), a purine antagonist (azathioprine

or mycophenolate mofetil) and a calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus). Because of numerous cases of potential glucocorticoid toxicity and calcineurin inhibitor toxicity, many new regimens that incorporate rapid glucocorticoid elimination or calcineurin inhibitor dose reduction or elimination have been developed. Sirolimus has been used as a substitute for calcineurin inhibitors. The choice of agents is often protocol driven but is usually adapted to each recipient's risk profile.<sup>24–26</sup> The immunosuppressive actions of these drugs are mediated through several pathways and particularly affect T-cells and phagocytes. Thus, transplantation recipients show progressive impairment of cellular immune function. T-cell-mediated immunity is crucial for TB control, and immunosuppressant agents may increase the risk of TB reactivation and dissemination. Neutropenia is not a major immunological defect in recipients of solid organ transplantations, as in other immunocompromised patients due to hematological malignancies, and those who have undergone haematopoietic stem-cell transplantation.<sup>15,19,24</sup>

The mortality rate observed in this study falls within the previously reported range of 12.5–32% among kidney transplantation recipients with post-transplantation TB.<sup>3,19</sup> Mortality is higher when TB develops in the first year after kidney transplantation among poorly nourished patients and hypoxic patients treated with steroids.<sup>3</sup> In our sample, most deaths occurred in the group of patients with miliary nodules, which showed a significant increase in mortality.

The limitations of this study include its retrospective design. In addition, we could not precisely exclude coexistent self-limited infections because of other organisms at the time of diagnosis, as in other immunocompromised individuals. However, we identified and excluded five patients diagnosed with concomitant infections potentially affecting the lungs. Despite these limitations, we report on HRCT findings in the largest published series of microbiologically confirmed pulmonary TB in renal transplantation recipients.

## CONCLUSION

In conclusion, predominant HRCT findings in renal transplantation recipients with TB infection were miliary nodules, followed by cavitation and centrilobular tree-in-bud nodules. Mortality was increased significantly in patients with miliary nodules. HRCT is an important examination tool for the early diagnosis of post-transplantation pulmonary TB, and it should be included in investigative protocols for renal transplantation recipients suspected of having pulmonary infection.

## REFERENCES

1. Akbar SA, Jafri SZ, Amendola MA, Madrazo BL, Salem R, Bis KG. Complications of renal transplantation. *Radiographics* 2005; **25**: 1335–56. doi: [10.1148/rg.255045133](https://doi.org/10.1148/rg.255045133)
2. Garcia-Gomez JF, Linares L, Benito N, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc* 2009; **41**: 2268–70. doi: [10.1016/j.transproceed.2009.06.080](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.080)
3. Boubaker K, Gargah T, Abderrahim E, Abdallah TB, Kheder A. *Mycobacterium tuberculosis* infection following kidney transplantation. *Biomed Res Int* 2013; **2013**: 347103. doi: [10.1155/2013/347103](https://doi.org/10.1155/2013/347103)
4. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for

- management. *Clin Infect Dis* 1998; **27**: 1266–77. doi: [10.1086/514993](https://doi.org/10.1086/514993)
5. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; **48**: 1657–65. doi: [10.1086/599035](https://doi.org/10.1086/599035)
  6. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; **246**: 697–722. doi: [10.1148/radiol.2462070712](https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712)
  7. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, Wang B, Liu C, Tian PX, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid organ transplant recipients: experience from a single center in China. *Transplant Proc* 2008; **40**: 1382–5. doi: [10.1016/j.transproceed.2008.01.075](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.01.075)
  8. Basiri A, Hosseini-Moghaddam SM, Simforoosh N, Einollahi B, Housseini M, Foirouzan A, et al. The risk factors and laboratory diagnostics for post renal transplant tuberculosis: a case-control, country-wide study on definitive cases. *Transpl Infect Dis* 2008; **10**: 231–5. doi: [10.1111/j.1399-3062.2007.00271.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2007.00271.x)
  9. Harisinghani MG, McLoud TC, Shepard JA, Ko JP, Shroff MM, Mueller PR. Tuberculosis from head to toe. *Radiographics* 2000; **20**: 449–70. doi: [10.1148/radiographics.20.2.g00mc12449](https://doi.org/10.1148/radiographics.20.2.g00mc12449)
  10. Padley SP, Adler B, Muller NL. High-resolution computed tomography of the chest: current indications. *J Thorac Imaging* 1993; **8**: 189–99. doi: [10.1097/00005382-199322000-00004](https://doi.org/10.1097/00005382-199322000-00004)
  11. Padley SP, Hansell DM, Flower CD, Jennings P. Comparative accuracy of high-resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol* 1991; **44**: 222–6. doi: [10.1016/S0009-9260\(05\)80183-7](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(05)80183-7)
  12. Gulati M, Kaur R, Jha V, Venkataramu NK, Gupta D, Suri S. High resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. *Acta Radiol* 2000; **41**: 237–41. doi: [10.1080/028418500127345415](https://doi.org/10.1080/028418500127345415)
  13. Rozenshtein A, Hao F, Starc MT, Pearson GD. Radiographic appearance of pulmonary tuberculosis: dogma disproved. *AJR Am J Roentgenol* 2015; **204**: 974–8. doi: [10.2214/AJR.14.13483](https://doi.org/10.2214/AJR.14.13483)
  14. Arslan H, Ergin F, Oner-Eyuboglu F, Akcay S, Karakayali H, Haberal M. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2003; **35**: 2680–1. doi: [10.1016/j.transproceed.2003.09.091](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.09.091)
  15. Chen SY, Wang CX, Chen LZ, Fei JG, Deng SX, Qiu J, et al. Tuberculosis in southern Chinese renal-transplant recipients. *Clin Transplant* 2008; **22**: 780–4. doi: [10.1111/j.1399-0012.2008.00878.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2008.00878.x)
  16. Sayiner A, Ece T, Duman S, Yildiz A, Ozkahya M, Kiliçaslan Z, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; **68**: 1268–71. doi: [10.1097/00007890-199911150-00009](https://doi.org/10.1097/00007890-199911150-00009)
  17. Canet E, Dantal J, Blanco G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicenter experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant* 2011; **26**: 3773–8. doi: [10.1093/ndt/gfr156](https://doi.org/10.1093/ndt/gfr156)
  18. Ghafari A, Makhdoomi K, Ahmadpoor P, Afshari AT, Fallah MM, Rezaee K. Tuberculosis in Iranian kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2007; **39**: 1008–11. doi: [10.1016/j.transproceed.2007.03.013](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.03.013)
  19. Ou SM, Liu CJ, Teng CJ, Lin YT, Chang YS, Chiang SC, et al. Impact of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis infection in kidney transplantation: a nationwide population-bases study in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2012; **14**: 502–9. doi: [10.1111/j.1399-3062.2012.00737.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00737.x)
  20. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurthy KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007; **9**: 97–101. doi: [10.1111/j.1399-3062.2006.00182.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2006.00182.x)
  21. Barloon TJ, Galvin JR, Mori M, Stanford W, Gingrich RD. High-resolution ultrafast chest CT in the clinical management of febrile bone marrow transplant patients with normal or nonspecific chest roentgenograms. *Chest* 1999; **99**: 928–33. doi: [10.1378/chest.99.4.928](https://doi.org/10.1378/chest.99.4.928)
  22. Jiang T, Xue F, Zheng X, Yu H, Tao X, Xiao X, et al. Clinical data and CT findings of pulmonary infection caused by different pathogens after kidney transplantation. *Eur J Radiol* 2012; **81**: 1347–52. doi: [10.1016/j.ejrad.2011.03.070](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.070)
  23. Lopez de Castilha D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010; **12**: 106–12. doi: [10.1111/j.1399-3062.2009.00475.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2009.00475.x)
  24. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. *Mycobacterium tuberculosis* infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006; **8**: 148–56. doi: [10.1111/j.1399-3062.2006.00147.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2006.00147.x)
  25. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2715–29. doi: [10.1056/NEJMra033540](https://doi.org/10.1056/NEJMra033540)
  26. Ahsan N, Hricik D, Matas A, Rose S, Tomlanovich S, Wilkinson A, et al. Prednisone withdrawal in kidney transplant recipients on cyclosporine and mycophenolate mofetil—a prospective randomized study. Steroid Withdrawal Study Group. *Transplantation* 1999; **68**: 1865–74.