

Genital tuberculosis as a cause of infertility

Tuberculose genital como causa de infertilidade

Carla Ferreira*, Evelin Pinto*, Ilda Rocha*, Marta Osório**, Eduarda Felgueira***
 Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia-Espinho EPE

Abstract

Tuberculosis (TB) remains a global health problem, especially in developing countries. Genital tuberculosis (GTB) corresponds to 15 to 20% of all extra-pulmonary forms of TB. We report a case of a 34-year-old healthy woman who presented with an 18 months primary infertility whose diagnostic workup revealed GTB.

Keywords: genital tuberculosis; infertility.

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma patologia infecciosa responsável por importante morbimortalidade.

A nível global, o número de casos tem vindo a aumentar, estimando-se que em 2009 tenham ocorrido 9,4 milhões de novos casos, sobretudo nos países em desenvolvimento. Atendendo ao aparecimento de resistências à terapêutica anti-bacilar, aos movimentos migratórios populacionais e à epidemia de SIDA (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida), assistiu-se ao recrudescimento recente da infecção, apesar da disponibilidade de terapêutica farmacológica eficaz e métodos diagnósticos adequados¹.

Em termos microbiológicos, o agente infeccioso mais comum é o *Mycobacterium tuberculosis*.

A doença pulmonar é a forma mais frequente de atingimento. A Tuberculose Genital (TBG) corresponde a 15 a 20% das formas extra-pulmonares, é maioritariamente assintomática e afecta predominantemente mulheres jovens. Nestas doentes, a incidência de infertilidade pode atingir os 85%². O diagnóstico é difícil, implicando um elevado grau de suspeição.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 34 anos, caucasiana, saudá-

vel, referenciada à consulta de Ginecologia por apresentar Infertilidade Primária com 18 meses de evolução.

A paciente apresentava-se assintomática, sem antecedentes pessoais relevantes, sem história pessoal ou familiar de TB.

Dos antecedentes ginecológicos, de referir menarca aos 16 anos, interlúnios regulares de 28 dias e cataménios de 3 dias. Utilização de contraceptivo oral combinado durante 3 anos, que suspendeu 18 meses antes.

O exame físico e ginecológico não apresentou alterações. A ecografia transvaginal revelou útero normodimensionado, antevertido, com endométrio linear regular; ovários sem alterações. A citologia cérvico-vaginal foi negativa para células neoplásicas (NILM).

O estudo hormonal não revelou alterações. A histerossalpingografia não foi realizada por impossibilidade de progressão do cateter no canal cervical, não se visualizando alterações na imagem radiológica inicial. O estudo do elemento masculino revelou-se normal.

Foi realizada histeroscopia e laparoscopia diagnósticas. Histeroscopicamente, verificou-se a presença de aderências no canal cervical, sendo a cavidade endometrial ampla e regular, com ostia tubares visíveis. Foi efectuada biópsia das aderências e biópsia endometrial. Intra-abdominalmente, apresentava útero e ovários sem alterações macroscópicas; trompa esquerda ectasiada na porção distal, com fímbrias aglutinadas; trompa direita ligeiramente ectasiada, com fímbrias de aspecto normal; presença de aderências finas entre a superfície hepática e a parede abdominal. A prova de percromotubação foi negativa bilateralmente, a nível distal.

*Interna da Especialidade de Obstetrícia e Ginecologia

**Assistente Hospitalar de Obstetrícia e Ginecologia

***Assistente Hospitalar Graduada de Obstetrícia e Ginecologia, Directora da Unidade de Medicina da Reprodução do CHVN Gaia-Espinho

O exame anátomo-patológico das biópsias endometrial e endocervical revelou a presença de granulomas de células epitelioides com células de Langerhans gigantes, sem necrose caseosa. Dado este resultado, foi realizada biópsia endometrial com sonda de Novak no 2º dia de cataménio, verificando-se a presença de bacilos álcool-ácido resistentes na coloração Ziel-Nielsen, e PCR positivo para ADN de *Mycobacterium tuberculosis*. A radiografia pulmonar não evidenciou sinais de doença pulmonar. Analiticamente, a pesquisa de anticorpos VIH 1 e 2 e VHC, AgHBs e VDRL, incluída no estudo inicial de infertilidade, foi negativa.

A paciente foi referenciada para o Centro de Diagnóstico Pulmonar da área de residência e iniciou terapêutica anti-tuberculose combinada.

DISCUSSÃO

Em 2010, Portugal apresentou uma incidência de TB de 22/100 mil habitantes, incluindo-se ainda na categoria de países de incidência intermédia. Cerca de 16% dos casos corresponderam a imigrantes, uma proporção que tem vindo a aumentar relativamente aos nacionais. A TB extra-pulmonar correspondeu a 28% dos casos¹.

Apesar de poder ser uma doença de transmissão sexual, a maioria dos casos de TBG resulta da disseminação hematogénea a partir de um foco pulmonar. A salpingite ocorre em 95-100% dos casos, seguido do atingimento endometrial (50-60%), ovárico (10-30%), colo do útero (5%), e vagina e vulva (<1%)^{2,3}.

A TBG apresenta-se, maioritariamente, de forma indolente e silenciosa. As formas de apresentação mais frequentes são a infertilidade (45-55%), dor pélvica (25-50%), metrorragia (18%), amenorreia (5%), leucorreia (4%), metrorragia pós-menopausa (2%) e, mais raramente, massa pélvica, ascite e abscesso tubo-ovárico^{2,3}.

A incidência de TBG como causa de infertilidade é variável nos diferentes estudos, estando implicada em 1-17% dos casos². A incidência de infertilidade nas mulheres afectadas por TBG varia entre 10-85%². Segundo um estudo prospectivo, a incidência de TBG nos casos de infertilidade foi de 3%, sendo de 41% nos casos de factor tubar. A incidência de infertilidade nas mulheres afectadas por TBG foi de 58%⁴. Num outro estudo retrospectivo desenhado para avaliar a taxa de diagnóstico de TBG em doentes com TB concluiu que 1,32% das doentes apresentava TBG, sendo que destas, 75,6% eram inférteis, confirmando a forte relação entre TBG e infertilidade⁵. Estudos mais recentes repor-

taram incidências de 8,2 e 40% de infertilidade em mulheres com TBG^{6,7}.

Os mecanismos envolvidos na infertilidade associada a TBG incluem: distorção anatómica resultante de aderências pélvicas originando obstrução tubar ou compromisso da sua normal função; alterações da implantação decorrentes do envolvimento endometrial, quer anatómico, pela presença de sinéquias uterinas, quer funcional; e falência ovulatória ou eventual compromisso da qualidade ovocitária decorrente do envolvimento ovárico ou mesmo pelo efeito citotóxico dos tuberculostáticos².

O diagnóstico de TBG é difícil, não existindo nenhum exame diagnóstico capaz de detectar todos os tipos de doença. Muitas vezes, surge inesperadamente no decurso do estudo de uma situação de infertilidade. Apenas 2% das doentes afectadas apresentam antecedentes conhecidos de TB e cerca de 75% apresenta radiografia pulmonar normal⁸. A prova de Mantoux (teste de tuberculina) pode ser útil como exame de rastreio, tendo um elevado valor preditivo negativo⁹. O exame pélvico é normal em até 43% das doentes, podendo existir dor à palpação uterina e anexial, massa anexial ou lesões *myoma-like*⁸. A ecografia transvaginal pode revelar a presença de massas anexiais, alterações tubares, líquido intra-uterino e espessamento endometrial. A histerossalpingografia revela frequentemente alterações, nomeadamente, microcalcificações lineares, obstrução tubar, hidrossalpinge, trompas em conta de rosário ou cachimbo, sinéquias uterinas e cavidade em dedo de luva ou em "T", alterações que são características mas inespecíficas¹⁰. No contexto de suspeita de TBG, a histeroscopia é, actualmente, um exame de primeira linha, sendo a presença de aderências intra-uterinas e cavidade intra-uterina pequena e pouco distensível as alterações mais frequentemente encontradas¹¹. A laparoscopia é um dos principais exames de diagnóstico na suspeita de TBG, permitindo a avaliação da cavidade pélvica e a recolha de material para diagnóstico histopatológico. As alterações mais sugestivas são aderências pélvicas, hidro/piossalpinge, tubérculos peritoneais, tubares ou ováricos, massas anexiais, nódulos granulomatosos, ascite e aderências peri-hepáticas (Fitz-Hugh-Curtis Syndrome)¹². No caso clínico descrito, a suspeita diagnóstica surgiu apenas aquando do resultado histológico da biópsia endometrial pelo que não foram efectuadas biópsias durante a laparoscopia.

As lesões histológicas características da TBG são os granulomas de células epitelioides com ou sem células

gigantes de Langerhans. A necrose caseosa central, característica do granuloma tuberculoso, é um achado tardio pouco frequente⁸. O padrão granulomatoso pode estar presente noutras doenças, nomeadamente a sarcoidose, pelo que a identificação do agente etiológico deve ser realizada sempre que possível. Uma vez que a tuberculose genital é, caracteristicamente, pauci-bacilar, a identificação do agente infeccioso, quer através da identificação de bacilos álcool-ácido resistentes com coloração Ziel-Nielsen, quer por métodos culturais, tem uma sensibilidade baixa^{9,12}.

Um importante avanço no diagnóstico desta doença foi a introdução de técnicas moleculares, acelerando o processo diagnóstico e aumentando a sua precisão. Actualmente, o teste de PCR para detecção de ADN bacilar é amplamente utilizado, apresentando elevada sensibilidade e especificidade⁹. De acordo com um estudo prospectivo observacional que incluiu 420 mulheres inférteis, achados laparoscópicos e biópsia directa apresentaram a maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de TBG (92 – 94%, respectivamente), seguidos pelo teste de PCR (83–85%) e biópsia endometrial (75–80%)¹³. Num outro estudo prospectivo, a sensibilidade da PCR para o diagnóstico de TBG foi de 57,1%, seguido da histopatologia (10,7%) e cultura (7,14%)¹⁴. No caso clínico apresentado, a coloração Ziel-Nielsen e o teste de PCR confirmaram a suspeita diagnóstica levantada pelo exame histológico.

Em 2009, a prevalência de VIH nos casos de TB em Portugal foi de 11%, sendo que os doentes com co-infecção TB/VIH apresentaram lesões extra-pulmonares em 47% dos casos¹. Assim, a co-infecção por VIH deve ser sempre excluída. Em Portugal, este rastreio está incluído no estudo do casal infértil.

O tratamento recomendado para a TBG é, primariamente, médico, com terapêutica anti-bacilar durante 9–12 meses, estando a terapêutica cirúrgica reservada para situações de doença persistente ou agravamento sintomático. Após 12 a 18 meses de terapêutica contínua, em situações de persistência de massa pélvica, metrorragia ou dor pélvica incapacitante recorrente, pode estar indicada a realização de histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral³.

Após o tratamento, o retorno da fertilidade não é animador, com uma taxa de concepção espontânea baixa (cerca de 19%) e uma taxa de nados vivos ainda menor (7,2%)^{4,9}. No entanto, na ausência de lesão tubar e endometrial, o retorno à fertilidade é precoce¹⁵. As técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) com transferência embrionária permanecem como o método mais efi-

caz de tratamento nos casos de infertilidade associada, apresentando uma taxa de gravidez de 9–28%^{2,16}. A realização de laqueação tubar ou salpingectomia nas situações de hidrossalpinge e a adesiólise histeroscópica de sinéquias uterinas poderão melhorar o sucesso das técnicas de FIV. Após a terapêutica anti-bacilar, deve ser confirmada a cura, nomeadamente através da realização de biópsia endometrial, uma vez que existem casos descritos de reactivação da TBG e de TB congénita após FIV^{17,18}.

Sendo o elevado grau de suspeição o factor diagnóstico mais importante, é fundamental que os clínicos permaneçam atentos à existência desta causa de infertilidade feminina, permitindo o diagnóstico e tratamento atempados, o que poderá melhorar a fertilidade.

REFERÊNCIAS

1. Araújo AT. In: Relatório do Observatório Nacional das Doenças Respiratórias 2011. Observatório Nacional das Doenças Respiratórias; 2011:180-208.
2. Ghosh K, Ghosh K, Chowdhury JR. Tuberculosis and female reproductive health. *J Postgrad Med* 2011;57(4):307-13.
3. Chowdhury NN. Overview of tuberculosis of the female genital tract. *J Indian Med Assoc* 1996;94(9):345-6, 361.
4. Tripathy SN, Tripathy SN. Infertility and pregnancy outcome in female genital tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76(2):159-63.
5. Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Ghane-Shirazi R. Female genital tuberculosis and infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75(3):269-72.
6. Türkmen IC, Başsüllü N, Comunoğlu C, Bağcı P, Aydın O, Comunoğlu N, Gezer A, Calay Z, Ilvan S. Female genital system tuberculosis: a retrospective clinicopathological study of 1,548 cases in Turkish women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(2):379-84.
7. Ali AA, Abdallah TM. Clinical presentation and epidemiology of female genital tuberculosis in eastern Sudan. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118(3):236-8.
8. Saracoglu OF, Mungan T, Tanzer F. Pelvic tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;37(2):115-20.
9. Khanna A, Agrawal A. Markers of genital tuberculosis in infertility. *Singapore Med J* 2011;52(12):864-7.
10. Sharma JB, Pushparaj M, Roy KK, Neyaz Z, Gupta N, Jain SK, Mittal S. Hysterosalpingographic findings in infertile women with genital tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101(2):150-5.
11. Sharma JB, Roy KK, Pushparaj M, Kumar S. Hysteroscopic findings in women with primary and secondary infertility due to genital tuberculosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(1):49-52.
12. Sharma JB, Roy KK, Pushparaj M, Kumar S, Malhotra N, Mittal S. Laparoscopic findings in female genital tuberculosis. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278(4):359-64.
13. Nezar M, Goda H, El-Negery M, El-Saied M, Wahab AA, Badawy AM. Genital tract tuberculosis among infertile women: an old problem revisited. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(5):787-91.
14. Thangappah RB, Paramasivan CN, Narayanan S. Evaluating PCR, culture & histopathology in the diagnosis of female ge-

nital tuberculosis. *Indian J Med Res* 2011;134:40-6.

15. Jindal UN, Verma S, Bala Y. Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis. *Hum Reprod* 2012;27(5):1368-74.

16. Aliyu MH, Aliyu SH, Salihu HM. Female genital tuberculosis: a global review. *Int J Fertil Womens Med* 2004;49(3):123-36.

17. Doudier B, Mosnier E, Rovey C, Uters M, D'Ercole C, Brouqui P. Congenital tuberculosis after in vitro fertilization. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(3):277-8.

18. Annamraju H, Ganapathy R, Webb B. Pelvic tuberculosis reactivated by in vitro fertilization egg collection? *Fertil Steril* 2008;90(5):2003.e1-3.
