

CASO CLÍNICO/CLINICAL CASE

Tuberculose multi-resistente. A propósito de um caso clínico de reinfeção exógena adquirida no meio prisional

Multidrug-resistant tuberculosis: a case of exogenous reinfection in a prison hospital

JOSÉ LEON BERNARDO¹, ANA GALIANO¹, LAURA BRUM², ISABEL PORTUGAL³

RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de tuberculose multi-resistente num doente recluso, toxicod dependente e com SIDA que se encontrava sob terapêutica antibacilar em virtude de anterior episódio de tuberculose "sensível".

Comentam alguns aspectos relacionados com o diagnóstico, tratamento e evolução clínica do doente. Recorrendo-se ao DNA "fingerprinting", foi possível demonstrar que se tratava de uma reinfeção exógena por estirpe multi-resistente.

Em conclusão, os autores salientam o interesse do DNA "fingerprinting" no diagnóstico e epidemiolo-

ABSTRACT

A case of multidrug-resistant tuberculosis in a drug-addicted and jailed patient with AIDS is reported. The patient was in anti-tuberculosis therapy, because a question of ongoing "sensitive" tuberculosis.

The authors comment some aspects of the clinical management of the patient. Exogenous reinfection with a multidrug-resistant strain was convincingly demonstrated with DNA fingerprinting.

The relevance of DNA fingerprinting in the diagnosis and epidemiology of multidrug-resistant tuberculosis is emphasized and the reformulation of the anti-tuberculosis programme in the prison

¹ Assistente Hospitalar de Infecção. Hospital Prisional S. João de Deus

² Assistente Hospitalar de Medicina Interna. Hospital Prisional S. João de Deus

³ Laboratório de Micobactérias do Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Lisboa

⁴ Laboratório de Microbiologia Molecular da Faculdade de Farmácia de Lisboa

Recebido para publicação: 98. 06. 02

Aceite para publicação: 98. 06. 08

gia da tuberculose multi-resistente e a necessidade de implementação de um efectivo programa de luta contra a tuberculose multi-resistente na comunidade prisional.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (3): 319-325

Palavras-chave: Tuberculose multirresistente; RFLP.

setting is warranted, in the face of ongoing transmission.

REV PORT PNEUMOL 1998; IV (3): 319-325

Key-words: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB); RFLP.

DESCRIÇÃO DO CASO

JASD, 25 anos, raça branca, toxicodependente, detido no Estabelecimento Prisional do Linho (Cascais) desde Janeiro de 1994. Ingressado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Prisional S. João de Deus em Julho de 1996 por febre, tosse e emagrecimento não quantificado. Cerca de 2 semanas antes instalou-se quadro de febre não quantificada, de predominância vespertina precedida de arrepios, sem calafrios, tosse essencialmente seca, por vezes acessual e emagrecimento não quantificado.

Nos antecedentes pessoais havia a referir provável episódio de tuberculose na infância. Tinha iniciado o consumo de drogas (heroína e cocaína via parentérica) aos 17 anos. Era fumador de 20 cigarros/dia e negava hábitos alcoólicos. Entre Novembro de 1991 e Novembro de 1993 havia estado preso, transitando por vários Estabelecimentos Prisionais (EP: Polícia Judiciária de Lisboa, EP: de Lisboa e E.P de Sintra).

Em 1990, tinha sido detectada infecção pelo vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH₁) (com confirmação pelo método de "Western-Blot"), passando a ser seguido de forma muito esporádica na Consulta de Doenças Infecciosas do Hospital Prisional de S. João de Deus. De 07/03/96 a 07/05/96, esteve internado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Prisional de S. João de Deus por tuberculose pulmonar e sépsis por *Salmonella enteritidis*, com crescimento cultural de ambos os agentes, (respectivamente a partir da expectoração e do sangue), passando a ter critérios de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). A contagem de linfócitos CD₄ era então

de 16/mm³. O antibiograma da estirpe de *Mycobacterium tuberculosis complex* isolada revelou que era sensível aos tuberculostáticos de 1ª linha testados (isoniazida, rifampicina, etambutol e estreptomina). Durante o internamento instituíram-se: terapêutica antibacilar quádrupla (isoniazida-300 mg/dia, rifampicina-600 mg/dia, pirazinamida-1500 mg/dia e etambutol-1200 mg/dia), antibioterapia com ampicilina (8 g/dia, por via parentérica) e terapêutica anti-retrovírica com zidovudina (500 mg/dia) e didanosina (400 mg/dia) além de profilaxia primária para a pneumocistose com cotrimoxazol - 960mg em dias alternados. Teve alta em Maio/96, com os exames bacteriológicos da expectoração negativos (directo e cultural), medicado com isoniazida e rifampicina e orientado para a Consulta Externa de Doenças Infecciosas do Hospital Prisional. Ao 3º mês de tratamento, os exames bacteriológicos de expectoração continuavam negativos, a contagem de linfócitos CD₄ tinha subido para 54/mm³ e afirmava cumprir a terapêutica. Ao 4º mês de tratamento foi reinternado. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

À entrada, o doente apresentava mau estado geral e de nutrição. Estava prostrado, mas consciente, lúcido e colaborante no interrogatório e na observação. A temperatura axilar era de 38°C. O pulso era de 100p/min, rítmico, regular, mas pouco amplo e a tensão arterial era de 90/60 mmHg. Estava desidratado e com as conjuntivas descoradas. Eram patentes candidíase oral pseudo-membranosa e tricoleucoplasia da língua. A auscultação cardíaca revelava tons puros e taquicardia. À auscultação pulmonar, o murmúrio vesicular era globalmente rude, com alguns ferveores

crepitanes dispersos no campo esquerdo. Palpava-se hepato-esplenomegalia moderada. Não havia outras alterações relevantes no exame objectivo sumário. A hemoglobina era de 10.4 g/l, a contagem de glóbulos brancos 3300/mm³ (com 70% de neutrófilos e 20% de linfócitos) e a de plaquetas -105000mm³. A velocidade de sedimentação era de 52 mm na primeira hora, as proteínas totais 7.9 g/dl com inversão da relação albumina/globulina (0.59), albumina-2.95 g/dl, α_2 globulina-0.955 g/dl e δ globulina-2.28 g/l. As "provas da função hepática" mostravam valores aumentados da δ GT(196 U) e da fosfatase alcalina (433 U). A radiografia tórax revelava provável adenopatia hilar direita e infiltrado difuso do lobo superior esquerdo (Fig. 1).

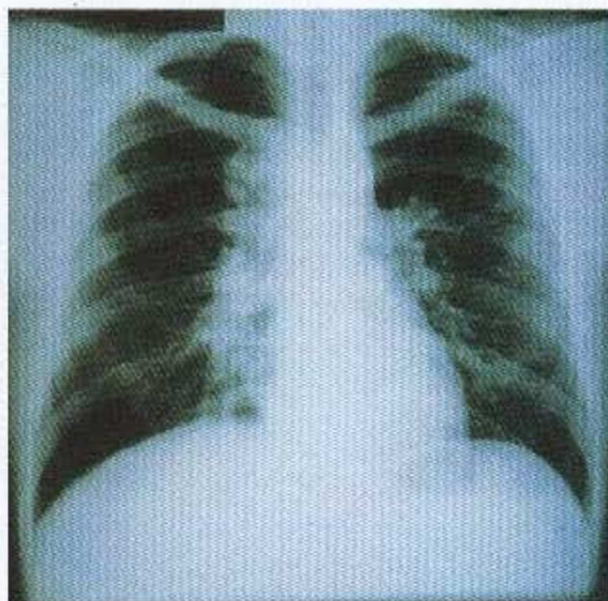


Fig. 1 - Radiografia de tórax à entrada: são patentes adenomegalias bilares à direita e infiltrado difuso do lobo superior esquerdo

As hemoculturas (inclusivé em meio de BACTEC) e as coproculturas foram negativas. A pesquisa de bacilos álcool-ácido-resistentes em 3 amostras da expectoração foi positiva, pelo que ao quarto dia de internamento se reinstituiu terapêutica antibacilar quádrupla com isoniazida, rifampicina, pirazinamida

e etambutol nas dosagens convencionais, mantendo-se a terapêutica anti-retrovírica e a profilaxia da pneumocistose pulmonar. Assistiu-se a melhoria sintomática gradual, aumento ponderal (8 kg ao fim de mês e meio de internamento) e apirexia ao fim da quinta semana de internamento. A contagem de linfócitos CD₄ era, então, de 4/mm³

Ao segundo mês de internamento, embora o doente estivesse melhorado, as baciloscopias da expectoração permaneciam positivas e as análises de rotina apresentavam valores idênticos aos iniciais. O ecocardiograma não revelava alterações e a tomografia axial computadorizada do abdómen mostrava hepato-esplenomegália homogénea e pequenos focos ganglionares. Foram efectuadas hemocultura e mielocultura em meio de BACTEC, que foram negativas. As culturas da expectoração em meio de Lowenstein-Jensen foram positivas, tendo sido enviadas para o Laboratório de Micobactérias do Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Lisboa para se efectuarem a identificação da espécie e teste de sensibilidade aos antibacilares.

Ao terceiro mês de internamento, o doente continuava bacilífero, pelo que, ao esquema antibacilar em curso se acrescentaram ciprofloxacina (750 mg *bid*, por via oral) e claritromicina (500 mg *bid*, por via oral), etionamida (500 mg *bid* por via oral), com boa tolerância clínica o laboratorial. Passado 1 mês, documentou-se a negativação das baciloscopias da expectoração, em 3 amostras.

Ao quinto mês de internamento, reapareceu a febre, não ultrapassando os 38.5°C acompanhada de cefaleias holocranianas persistentes, intensas e de vômitos alimentares. A pesquisa de sinais meníngeos era positiva e não havia sinais focais. Foi efectuada punção lombar que deu saída a líquido "em jacto" ligeiramente xantocrómico com os parâmetros citoquímicos seguintes: proteínas - 142mg/dl, glucose - 26 mg/dl, reacção de Pandy - 4+, células - 400/mm³, com predomínio de elementos mononucleados. A pesquisa do antígeno criptocócico no líquido e no sangue foi negativa, bem como os exames micológico (directo e cultural) e bacteriológico (directo e cultural). A pesquisa de bacilos álcool-ácido-resistentes foi

negativa e a cultura em meio de Bactec foi positiva, ficando a aguardar-se os resultados da identificação da espécie e do teste de sensibilidade aos antibacilares. A tomografia axial computadorizada crâneo-encefálica revelou ligeiro reforço meníngeo, sem lesões ocupando espaço.

Por volta do sexto mês de internamento, estavam disponíveis os resultados em falta, referentes às culturas da expectoração, tratando-se de estirpe de *Mycobacterium tuberculosis complex*, "multi-resistente", sensível ao etambutol e resistente à isoniazida, rifampicina e estreptomocina, pelo que se suspenderam a isoniazida e a rifampicina. Verificava-se a manutenção da febre e a instalação de coma, vindo o doente a falecer em 6 de Janeiro de 1997.

Já depois do óbito receberam-se os resultados da cultura do líquido em meio de Bactec, identificando-se estirpe de *Mycobacterium tuberculosis complex*, com o mesmo padrão de resistência.

O estudo do DNA "fingerprinting" (RFLP-restriction fragment length polymorphism, pelo método das inserções IS6110), efectuado no Laboratório de Microbiologia Molecular da Faculdade de Farmácia de Lisboa, demonstrou que as estirpes isoladas nos dois internamentos não apresentavam homologia, podendo concluir-se que tinham origem clonal distinta (Fig. 2).

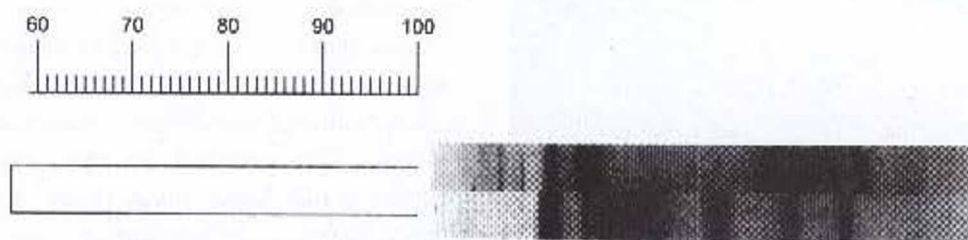


Fig. 2 - Dendrograma das estirpes isoladas nos dois internamentos (programa Gel Compar). A homologia entre ambas é de 60%

COMENTÁRIOS

A tuberculose multi-resistente (TB-MR) é definida pela Organização Mundial de Saúde como a provoca-

da por bacilos resistentes a pelo menos dois antibacilares, entre os quais estão obrigatoriamente incluídos a isoniazida e a rifampicina (1). Nalguns países, como por exemplo nos Estados Unidos da América, a luta contra a TB-MR passou a ser reconhecida como prioritária, o que foi consubstanciado em 1992, com a entrada em vigor de um programa específico (2). O reconhecimento desta realidade assentou na identificação de vários surtos de TB-MR entretanto ocorridos, os quais apresentavam algumas características em comum, entre as quais: em primeiro lugar, terem um cariz nitidamente institucional (Hospitais, Centros de Apoio a "sem abrigo", Centros de Atendimento a toxicod dependentes e Prisões); em segundo lugar envolverem predominantemente doentes co-infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e em menor grau os grupos classicamente considerados como de risco para a tuberculose (alcoólicos, indigentes, doentes com patologias crónicas e debilitantes), e numa proporção ainda menor trabalhadores de saúde afectos a estes doentes (alguns dos quais também incluídos naqueles grupos de risco, ou também eles seropositivos para o VIH); em terceiro lugar, estarem associados a uma alta mortalidade (3,4,5,6).

Sabe-se que os doentes infectados pelo VIH estão significativamente mais predispostos que a população em geral, à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*

e que o risco de virem a desenvolver a doença está, igualmente, muito aumentado (7,8).

De facto, em Portugal, a TB é a infecção oportunista "major" mais frequente nos doentes com síndrome

de imunodeficiência adquirida (SIDA).

No nosso país, a incidência de TB é bastante mais elevada que nos restantes países da Comunidade Económica Europeia, sendo de aproximadamente 50 casos/100000 (9).

Em Janeiro/98 existiam nas cadeias portuguesa, 15000 reclusos (para uma lotação teórica disponível de 10500), estimando-se que cerca de 70% sejam toxicodependentes e que 50% estejam infectados pelo VIH (Direcção-Geral dos Serviços Prisionais, não publicado).

Está ainda por caracterizar a dimensão real da TB-MR (10,11) em Portugal, embora, na literatura, existam alguns estudos institucionais, parecendo de destacar, para já, a enorme variação nas taxas de multi-resistência encontradas, o que poderá reflectir diferenças, não só de indole locorregional, mas também, das características e do tipo de doentes estudados (10,11,12). De qualquer forma, esta questão já mereceu a preocupação das nossas Autoridades Sanitárias que, recentemente, implementaram um programa específico de detecção da TB-MR denominado Projecto SARA (Sistema de Alerta Resposta Adequada-Tuberculose Multi-Resistente), em vigor desde 1997.

As cadeias, como um dos paradigmas de grande aglomeração humana em espaços fechados, constituem, portanto, meios ideais de propagação das doenças infecciosas de transmissão aérea, de que a tuberculose é, talvez, o exemplo mais marcante (13). Atendendo às características epidemiológicas da actual população prisional portuguesa, a perspectivação da TB-MR como uma clara ameaça sanitária emergente no sistema prisional, resulta, pois, claramente plausível. Ciente desta eventualidade, vem o Hospital Prisional S. João de Deus (HPSJD) desenvolvendo, desde finais de 1994, um protocolo de diagnóstico da TB-MR, em colaboração com o Laboratório de Micobactérias do Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Lisboa e com o Laboratório de Microbiologia Molecular de Lisboa, que engloba a caracterização da espécie de micobactéria, o teste de sensibilidade aos antibiáceos de primeira linha (no caso de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis complex*) e o DNA "fingerprinting" das

estirpes multi-resistentes, tal como preconizado por outros autores (14).

Desta forma, foi possível documentar o crescimento dos casos de TB-MR diagnosticados no HPSJD: 17% do total (de casos de TB) em 1995, 30% em 1996 e 43% em 1997 (dados não publicados). Estes números apontam para a urgente reformulação da estratégia de luta contra a TB no sistema prisional português, sendo prioritária, entre outras medidas, a promoção da toma observada directamente (TOD) dos antibiáceos, em todos os Estabelecimentos Prisionais.

O caso que descrevemos, traduz bem alguns dos considerandos expostos nesta breve introdução. Com efeito, tratava-se de um doente toxicodependente, seropositivo, com SIDA e em reclusão, características habitualmente descritas na maior parte dos casos de TB-MR (3,4,5,6,14,15). A primeira manifestação de SIDA tinha sido uma dupla infecção oportunista, situação frequente em doentes com acentuada depleção de linfócitos CD₄, como era o caso (16).

A atitude terapêutica inicial, quando o doente foi reinternado, que consistiu na reintrodução da terapêutica antibiácea quádrupla, parece-nos lógica, visto que assentou na presunção de que o doente, apesar de o negar, pudesse não estar, efectivamente, a cumprir o tratamento, até porque no Estabelecimento Prisional em que se encontrava detido a TOD não estava implementada. Assistiu-se a uma evolução clínica aparentemente favorável, traduzida, por exemplo, no desaparecimento da febre e numa significativa recuperação ponderal, embora persistissem a positividade das baciloscopias da expectoração e as alterações analíticas iniciais. Foram, então realizados mais alguns exames auxiliares, para despiste de qualquer outra patologia oportunista associada (tal como acontecera, aliás, no primeiro internamento). Face à negatividade destes exames, colocámos, então, a hipótese de TB-MR e, empiricamente, alargámos o espectro terapêutico, com a introdução de ciprofloxacina, etionamida e claritromicina. Esta opção parece-nos inteiramente válida, face ao mau prognóstico da TB-MR e ao seu considerável longo tempo de diagnóstico, que na nossa Instituição, anda à volta dos 5 meses. Este

procedimento é, igualmente, defendido por outros autores, ao partirem da constatação que a instituição atempada de terapêutica apropriada (a par da precocidade do diagnóstico) constitui uma das medidas de maior impacto na redução da mortalidade (17,18,19,20). Os mesmos autores postulam que, quando, empiricamente administrada, a terapêutica deverá obrigatoriamente contemplar o conhecimento prévio dos padrões de resistência mais frequentemente detectados na Comunidade ou Instituição em causa. No HPSJD a maior parte dos casos de TB-MR são provocados por estirpes resistentes à isoniazida, rifampicina e estreptomomicina e sensíveis ao etambutol (83 % do total, dados não publicados), sendo que a pirazinamida e a claritromicina, embora, apenas, pontualmente testadas, tenham dado mostras de eficácia "in vitro". Impõe-se um comentário adicional sobre a utilização da claritromicina, que alguns autores consideram ter fraca actuação sobre o *Mycobacterium tuberculosis* e cuja inclusão no protocolo terapêutico já foi justificada, a qual apresenta uma margem de toxicidade mínima, quando comparada à de outros antibacilares de segunda linha (20).

O antibiograma confirmou as suspeitas de TB-MR e a presença do perfil de resistência mais habitual nos nossos casos.

Com o esquema terapêutico instituído, houve alguma resposta inicial, mas o aparecimento de uma meningite (que, "a posteriori", se confirmou ser de etiologia tuberculosa), veio a precipitar o rápido falecimento do doente, o que está de acordo com a nossa experiência. Na verdade, os esquemas terapêuticos actualmente disponíveis, não são eficazes, visto que, dos antibacilares de segunda linha, apenas a etionamida atinge concentrações terapêuticas no sistema nervoso central (21).

Os resultados do DNA "fingerprinting" pelo método da pesquisa das inserções IS 6110, que é o mais correntemente usado, (22,23,24) foram decisivos

para o esclarecimento definitivo do presente caso clínico, na medida em que, permitiram:

1) Concluir que as estirpes isoladas nos dois internamentos não possuíam homologia genética, tendo, então, origem clonal distinta e assinando o diagnóstico definitivo de reinfeção exógena por estirpe multi-resistente, o que teria sido impossível sem o recurso a esta tecnologia.

2) Demonstrar a homologia genética existente entre as estirpes isoladas a partir do líquido e da expectoração, aquando do segundo internamento, e afastar a sempre possível hipótese de eventual contaminação laboratorial, como referido por alguns autores e, finalmente, estabelecer o diagnóstico de meningite tuberculosa multi-resistente.

Na literatura existem referências a vários casos de reinfeção exógena por estirpes multi-resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*, surgida em pleno tratamento tuberculostático, em doentes infectados pelo VIH (25,26).

Fica por esclarecer se a reinfeção teria ocorrido no HPSJD ou no Estabelecimento Prisional. Esta dúvida só poderia ser esclarecida mediante inquérito epidemiológico minucioso, cujo âmbito ultrapassa os objectivos do nosso trabalho.

Concluindo, ficam demonstrados:

1) O importante contributo do DNA "fingerprinting" no diagnóstico e na epidemiologia da TB-MR, tal como referido por outros autores (27,28).

2) A transmissão em curso da TB-MR na população prisional, o que aponta no sentido da urgente reformulação dos programas de luta contra a TB-MR no sistema prisional.

Correspondência:
José Leon Bernardo
Serviço de Doenças Infecciosas,
Hospital Prisional S. João de Deus, Caxias,
2780 Oeiras

BIBLIOGRAFIA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION (ed.). TB/HIV. A Clinical Manual, 1st edition, Geneve 1997.
2. CENTERS FOR DISEASES CONTROL. National Plan to Combat Multidrug-Resistant Tuberculosis. MMWR 1992; 41 (RR 11): 1-71.
3. GEINFINGER R, KEETIPUS C, GRABAN J et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system-New York 1991. MMWR 1992; 41 (28): 507-8.
4. FRIEDENT T, SHERMAN I, MAW K et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis. JAMA 1996; 276: 1229-35.
5. RITACCO V, DI LEONARDO M, REMIERO A et al. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. J Inf Dis 1977; 176: 637-42.
6. EDLIN B, TOKARKS J, GRIECO et al. An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalised patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992; 326: 1514-21.
7. HOPEWELL P. Tuberculosis in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Sande M, Volberding P, editors. The Medical Management of AIDS, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997; p. 311-25.
8. DAVID H. O ressuscitar do "capitão de todas as mortes" na convergência explosiva da toxicod dependência, SIDA e tuberculose (editorial). Rev Port Pneumol 1996; II (6): 358-9.
9. DIRECÇÃO-GERAL DE SAÚDE 1995. Tuberculose em Portugal.
10. PERES H, BICÓ J. Tuberculose multirresistente - um problema ignorado em Portugal. Rev Port Pneumol 1996; II (6): 381-5.
11. MOTA L, HENRIQUES J, VIEIRA L et al. Causas de morte de doentes internados por tuberculose. Rev Port Pneumol 1996; II (6): 359-63.
12. MENDES B, GOMES C, HENRIQUES J et al. Estudo da prevalência aos antibióticos. Rev Port Pneumol 1996; II (6): 375-380.
13. AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS AND AMERICAN THORACIC SOCIETY. Institutional control measures for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Chest 1995; 108: 1690-1710.
14. BIRANY P, PLIKAYTIS B, KAPIUS V et al. Origin and interstate spread of a New York City multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clone family. JAMA 1996; 275: 452-7.
15. WENGER P, BREEDEN A, OTTEN J et al. Control of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex among health care workers and HIV-infected patients. Lancet 1995; 345: 235-40.
16. DROBNIIEWSKY F. Is death inevitable with multiresistant TB plus HIV infection? (editorial). Lancet 1997; 349: 71-2.
17. DOOLEY S, JARVIS W, MARTONE W et al. Multidrug-resistant tuberculosis (editorial). Ann Intern Med 1992; 117: 257-8.
18. FISCHL M, UTTAMCHANDONI R, DAIKOS G et al. An outbreak of tuberculosis caused by multidrug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. Ann Intern Med 1992; 117: 177-83.
19. BLACH A, SIMONE P, MCHAY E et al. Preventing multidrug-resistant tuberculosis (editorial). JAMA 1996; 275: 487-9.
20. SEIBIGEL N. Macrolides and clindamycin. In: Mandell G, Benet J, Dolin R (editors). Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition. New York: Churchill Livingstone, 1995; p. 334-46.
21. HALFORD R, WALLACE R. Antimycobacterial Agents. Idem, p. 389-400.
22. PORTUGAL I. Epidemiologia molecular de estirpes *Mycobacterium tuberculosis* isoladas em Lisboa: descrição preliminar de um genotipo único em Portugal. Rev Port Pneumol 1996; II (6): 1446-52.
23. BRADEN C, TEMPLETON G, CAVE M et al. Interpretation of restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from a state with a large rural population. J Infect Dis 1997; 175: 1446-52.
24. BISHAI W, GRAHM N, HARRINGTON S et al. Brief report: rifampin-resistant tuberculosis in a patient receiving ributin prophylaxis. N Engl J Med 1996; 334: 1573-6.
25. NITTA A, DAVIDSON P, KONING M et al. Misdiagnosis of multidrug-resistant tuberculosis possibly due to laboratory-related errors. JAMA 1996; 276: 1980-3.
26. SMALL P, SHAFER R, HOPEWELL P et al. Exogenous reinfection with multidrug-resistant tuberculosis in patients with advanced HIV infection. N Engl J Med 1993; 328: 1137-44.
27. SMALL P, EMBDEN J. Molecular epidemiology of tuberculosis. In Bloom (editor) Tuberculosis. Pathogenesis, Protection and Control. Washington. American Society for Microbio-