

Cursul VIII

TUBERCULOZA PULMONARĂ

Rezumat. Definiție. Epidemiologie. Etiologie. Ciclul de transmitere al tuberculozei. Patogenie și imunitate. Leziuni morfologice în tuberculoză.

Dr. Olimpia NICOLAESCU

doctor în medicină

medic primar pneumolog

medic specialist hematologie clinică

șef de secție, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” (București)

REZUMAT. După o creștere temporară în perioada 1980-1990, incidența tuberculozei este acum în declin în toate cele 6 regiuni ale OMS. Tuberculoza omoară mai multe persoane decât orice altă boală infecțioasă, exceptând infecția HIV și, deoarece afectează în special adulții tineri în perioada lor productivă are un impact economic important. În plus, tuberculoza cu germeni chimiorezistenți este în creștere iar în unele zone ale globului aceasta nu poate fi tratată cu succes datorită costului ridicat al drogurilor de linia a 2-a. În ciuda acestor probleme, există strategii care s-au dovedit eficiente în prevenția și controlul tuberculozei. În țările unde există un suport politic aceste programe au fost implementate. Tuberculoza este o boală care poate fi atât tratată cât și prevenită, chiar și la persoanele infectate HIV. Totuși, pentru a avea un impact semnificativ asupra incidenței globale a bolii, sunt necesare noi teste diagnostice, noi droguri, și un vaccin mai eficient. Până când nu se va ajunge la un control global al tuberculozei, cunoștințele asupra acestei boli vor continua să rămână importante pentru medicii din orice parte a lumii. .

DEFINIȚIE

Tuberculoza (TB) este o *infecție bacteriană endemică, specifică, transmisibilă, cu evoluție cronică și cu o largă răspândire în populație*; netratată sau tratată incorect, are o *fatalitate importantă* (mortalitate peste 50% în primii 5 ani de la debut). Afectează practic *toate vârstele și orice parte a corpului*. TB pulmonară este forma cea mai frecventă a bolii (cca. 80% din cazuri) și practic singura formă susceptibilă de a fi contagioasă; TB extrapulmonară afectează cel mai frecvent pleura, ganglionii limfatici, coloana vertebrală, articulațiile, căile genito-urinare, sistemul nervos sau abdomenul. Alte două caracteristici importante sunt reprezentate de marcatul *polimorfism lezional* (leziuni infiltrative, exudative, necroză de cazeificare) și de *disjunctia infecție-boală*. Dintre subiecții infectați, cea mai mare parte, 80-90%, nu se vor îmbolnăvi niciodată de TB; dintre persoanele infectate numai 5-10% vor face boala, și anume cei la care mecanismele lor de apărare antiinfecțioasă sunt serios compromise.

Din punct de vedere epidemiologic se operează cu noțiunile de infecție tuberculoasă, TB activă (boala) și caz de TB. *Infecția tuberculoasă* reprezintă infecția latentă cu *M. tuberculosis* (MTB), fără manifestări clinice, radiologice sau bacteriologice. *Tuberculoza activă* (boala) se caracterizează prin prezența de manifestări clinice și/sau radiologice determinate de multiplicarea MTB în organismul uman și de răspunsul acestuia. *Cazul de tuberculoză* este pacientul cu tuberculoză activă confirmată bacteriologic sau diagnosticată de un medic pneumolog, la care se decide inițierea tratamentului antituberculos.

EPIDEMIOLOGIE

Date generale. Conform ultimului raport al Organizației Mondiale a Sănătății (2012), în anul 2011 au fost estimate un număr de 8,7 milioane de cazuri noi de TB (dintre care 13% coinfectate cu HIV) și 1,4 milioane de persoane au decedat cu diagnosticul de TB (dintre care 430 000 erau HIV-pozitive). Din punct de vedere geografic cele mai multe cazuri au fost diagnosticate în Asia și în Africa. India și China numără aproape 40% din totalul cazurilor diagnosticate pe glob, iar Africa 24%, cu cea mai mare rată de decese însă. Aproape 80% dintre bolnavii cu dublă infecție TB/HIV locuiesc în Africa.

Cu toate acestea, *incidența anuală a TB și mortalitatea sunt acum în scădere* în toate cele 6 regiuni ale OMS, vizând în mod special 22 de țări cu incidența cea mai crescută în lume, în care sunt notificate 80% din totalul cazurilor de TB. Incidența a scăzut cu 2,2% între 2010 – 2011, iar mortalitatea a scăzut cu 41% din 1990.

Particularitățile epidemiologice ale perioadei pe care o traversăm sunt reprezentate de apariția formelor de TB cu chimiorezistență și de coinfecția TB/HIV. MDR-TB este o formă de tuberculoză non-responsivă la regimurile standardizate utilizate actual (incluzând Rifampicină și Isoniazidă) și se întâlnește în toate țările supravegheate de OMS într-o proporție de 3,7% pentru cazurile noi și de 20% pentru recidive. Cea mai mare proporție de pacienți cu MDR-TB sunt în țările Europei estice și în Asia Centrală. India, China, Federația Rusă și Africa de Sud au aproape 60% din cazurile cu MDR-TB. *Chimiorezistența extinsă (XDR-TB)* se definește prin rezistența la drogurile de linia a II-a; este extrem de dificil de tratat și au fost raportate în 2011 cazuri în 84 de țări într-o proporție medie de 9%.

Indicatori epidemiologici în România.

Pentru cei neobișnuiți cu datele de epidemiologie, scoaterea din context a unei singure date nu are relevanță, ba mai mult, poate să confere o imagine falsă asupra fenomenului în ansamblul lui. Din acest motiv, este necesară aprecierea datelor în evoluție, și încadrarea lor într-un context global (pe care am încercat să îl schițăm mai sus). Pentru a explica evoluția endemiei TB în România am ales doi indicatori care ni s-au părut mai ilustrativi: mortalitatea și incidența.

Mortalitatea este definită ca numărul de decese datorate tuberculozei în decurs de un an raportat la 100.000 de locuitori. Înainte de apariția medicamentelor antituberculoase circa 50% din bolnavii de tuberculoză mureau.

În România după o primă perioadă de scădere rapidă de la aproape 200‰ în 1947, la valori sub 100‰ începând cu anul 1953 și sub 50‰ din anul 1954, mortalitatea a înregistrat o scădere lentă dar relativ constantă până în anul 1982 când s-a înregistrat cea mai redusă valoare (3,7‰) atinsă în țara noastră. În perioada 1989 - 2002 mortalitatea a reînceput să crească, fiind în 1997 de 11,8‰ (cea mai mare incidență înregistrată în această perioadă). Această valoare a reprezentat 66,7% din totalul deceselor prin boli infecțioase și parazitare, în condițiile în care tuberculoza este considerată cea mai vindecabilă boală infecțioasă respiratorie. În 2002 se înregistrează o scădere la 10,8‰, iar începând cu anul 2007 mortalitatea a scăzut sub 8‰, realizând astfel un prim obiectiv impus de OMS. În 2011 mortalitatea a fost de 6‰.

Incidența (morbiditatea) este definită ca numărul de cazuri de tuberculoză nou diagnosticată în decurs de un an raportat la 100.000 de locuitori.

În România endemia tuberculoasă a înregistrat după al doilea război mondial același curs descendent caracteristic țărilor europene, atribuit în parte creșterii progresive a nivelului de trai, în parte introducerii și aplicării la scară generală a chimioterapiei specifice. Incidența a scăzut constant și amplu între anii 1950 și 1987: de la 492,7‰ la 53,2‰ (valoarea minimă înregistrată în România după al doilea război mondial). După 1985, tuberculoza a început să înregistreze o creștere progresivă, *situând în 2002 România pe primul loc în Europa și pe locul 28 în lume, în ceea ce privește incidența cazurilor noi și recidivelor*, la o valoare de 142,2‰. Anul 2003 a fost primul în care s-a observat o scădere a numărului de cazuri (135,7‰), această tendință menținându-se și în anii următori și ajungând în anul 2011 la 82,6‰. S-a înregistrat astfel o scădere cu 42% între 2003 - 2011.

Această evoluție favorabilă a incidenței se datorează creșterii ratei de succes terapeutic la cazurile noi, pulmonare, confirmate bacteriologic, de la 78,8% în anul 2002 la 86% în 2009.

Tuberculoza cu germeni sensibili are un trend descendent și la noi în țară, o atenție din ce în ce mai mare fiind necesar să se acorde formelor de TB cu MDR și XDR.

Prevalența MDR-TB (numărul de cazuri care necesită tratament pe parcursul unui an), este de aproximativ 1500 cazuri, cu o notificare (stabilită în urma unei anchete epidemiologice efectuate în perioada iulie 2003 – iunie 2004) de 2,9% la cazurile noi și de 10,7% la retratamente. Într-un studiu retrospectiv de chimiorezistență pentru tulpinile MDR izolate în România în 2007, rezistența XDR în rândul cazurilor MDR a fost de 11,4%: 9,9% pentru cazurile noi și 11,9% la cazurile tratate anterior.

Impactul infecției HIV asupra endemiei tuberculoase.

Indivizii cu coinfecție TB/HIV au un risc mult mai mare de a dezvolta tuberculoză activă decât populația generală. Riscul este de 8-10% pe an și 50% pe durata întregii vieți.

În România, în decembrie 2010 se înregistrau 16.697 cazuri cumulate TB/HIV-SIDA. Anual în România sunt notificate peste 200 cazuri cu această comorbiditate.

Întrucât până în prezent, în România nu a fost efectuat niciun studiu de evaluare a prevalenței co-infecției TB/HIV, amploarea fenomenului nu este cunoscută cu exactitate.

ETIOLOGIE

Micobacteriile (ce constituie genul *Mycobacterium*) sunt bacili mici, 0,5-3 μm , aerobi, imobili și nesporulați. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sau *bacilul Koch* (bK) constituie agentul etiologic al tuberculozei la om. Complexul *Mycobacterium tuberculosis* cuprinde *Mycobacterium tuberculosis* și alte specii strâns înrudite bacteriologic: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* (cel mai puțin virulent și rar întâlnit) și *M. canettii* (foarte rar izolat în Africa). *M. tuberculosis*, *M. bovis* și *M. africanum* determină o boală clinic similară, dar au importanță epidemiologică inegală. Raritatea *M. bovis* (prin controlul TB bovinelor și pasteurizarea laptelui) și a *M. africanum* (restrâns la arealul Africii Centrale și Occidentale) contrastează cu răspândirea mondială a *M. tuberculosis*.

O particularitate a micobacteriilor se întâlnește la nivelul peretelui celular care este gros și bogat în lipide, spre deosebire de alte bacterii care au peretele bacterian format din proteine. Această structură lipidică îi conferă următoarele proprietăți: 1) rezistență la colorarea obișnuită (colorarea cu fuxină poate fi realizată prin încălzire) și la decolorarea cu acid-alcool (sunt bacili acid-alcoolo-rezistenți = BAAR), proprietăți care stau la baza metodelor de colorare specifică prin care sunt puse în evidență micobacteriile în microscopie (vezi „Examenul bacteriologic”); 2) permeabilitate foarte redusă a peretelui celular la antibiotice, scăzând eficacitatea acestora; 3) facilitarea supraviețuirii *M. tuberculosis* în macrofage.

Genomul *M. tuberculosis* este format din ≈ 4000 de gene, cu un conținut ridicat de guanină și citozină, cea mai mare parte dintre ele fiind implicate în metabolismul peretelui celular. Au fost identificate unele gene în genomul micobacterian care sunt legate de virulență, protecția împotriva lizei oxidative, multiplicare, transmisie și rezistență la antibiotice.

Crește lent, având un timp de generație în jur de 24 ore; astfel sunt necesare minim 3 săptămâni pentru apariția coloniilor vizibile pe mediile solide de cultură cum este mediul Löwenstein-Jensen. Este un germen obligatoriu aerob, țesuturile bogate în oxigen fiind cele mai susceptibile de a fi invadate. Este un parazit intracelular facultativ, virulența lui fiind în mare măsură legată de capacitatea de a supraviețui și de a se multiplica în macrofage. Bacilii sunt rapid distruși în mediul ambiant de radiațiile ultraviolete (lumina soarelui).

CICLUL DE TRANSMITERE AL TUBERCULOZEI

Surse de infecție. Sursa principală a infecției tuberculoase o reprezintă omul bolnav de tuberculoză pulmonară, cavitară, intens bacilifer, încă netratat. Majoritatea acestor bolnavi elimină prin spută până la 10^5 bacili/ml cu chimiosensibilitate și virulență intacte. Chimioterapia eficientă anihilează rapid contagiozitatea, reducând la proporții minime riscul îmbolnăvirilor în focar. După 2 săptămâni de tratament sputa conține în medie de 1000 ori mai puțini bacili decât inițial, atingând deseori pragul negativității microscopice. După 2 luni de tratament marea majoritate a bolnavilor corect tratați au sputa negativă la cultură ceea ce echivalează cu anularea contagiozității sursei.

Tuberculozele extrapulmonare (forme deschise, fistulizate de tuberculoză urogenitală, osteoarticulară, ganglionară, etc.) sunt surse rare, atât datorită scăderii prevalenței tuberculozelor extra-respiratorii, cât și paucibacilarității.

Animalele bolnave de tuberculoză (bovideele pot răspândi infecția prin lapte, urină, fecale) precum și produsele patologice bacilifere (privește personalul laboratoarelor specializate) sunt de asemeni surse rare de tuberculoză.

Bolnavii cu sputa pozitivă bK la examenul microscopic contaminatează de 3-4 ori mai frecvent pe cei din jur față de contaminatorii eliminatorii de germeni evidențiați exclusiv prin cultură. Se acceptă că tuberculoza este o boală puțin infecțioasă deși infecția este posibilă și prin inhalarea unei singure particule infectante. Experiența practică demonstrează însă că este necesară o perioadă relativ lungă de contact cu o

sursă eliminatoare de bacili pentru a se realiza infectarea contactilor. Durata contactului poate fi prelungită prin întârzierea depistării și/sau prin cronicizarea bolii ca urmare a insuccesului chimioterapiei. Bacilii rezistenți sunt la fel de contagioși și de virulenți ca și cei sensibili.

Transmiterea infecției. În peste 90% din cazuri, contaminarea se realizează prin inhalarea particulelor bacilifere cu diametrul mic. Bolnavii elimină în spațiul înconjurător unități infectante minuscule, care sunt împrăștiate rapid în încăpere și plutesc aproape permanent în spațiul respectiv. Cea mai mare parte a lor sunt reținute de filtrul nazal și eliminate prin mecanismele de epurare bronșice; cele care pătrund în alveole și determină infecția au diametrul sub 10μ și conțin cca 3000 bacili pentru fiecare unitate infectantă. Ventilația reduce numărul de particule infectante iar expunerea la radiații ultraviolete (lumina soarelui) distruge MTB. Asocierea acestor metode reduce considerabil riscul de transmitere a tuberculozei.

Transmiterea tuberculozei se poate produce și cu *M. bovis*, preponderent pe cale digestivă, prin intermediul laptelui animalelor bolnave de mastită tuberculoasă (bovine). Răspândirea infecțiilor cu *M.bovis* s-a redus însă drastic odată cu introducerea obligativității pasteurizării laptelui.

Calea de transmitere *cutaneo-mucoasă* este rară, descrisă la cei ce manipulează produse patologice provenite de la bolnavi de tuberculoză: anatomopatologi, laboranți, necropsieri, iar cea *transplacentară* excepțională.

Factori de risc. Grupele de risc sunt acele grupuri la care fie riscul de a contracta infecția tuberculoasă este mai mare decât în populația generală, fie probabilitatea de a evolua spre boală odată infectați este mai mare.

Gradul de receptivitate al populației dintr-un teritoriu depinde de: factori de mediu intern (rezistența imună, sex, vârstă, boli asociate) și factori de mediu extern (naturali, economico-sociali, culturali).

Răspunsul imun al speciei umane la infecțiile micobacteriene este global foarte eficace. Rezistența naturală (nativă) este în primul rând o caracteristică de specie, determinată genetic. Astfel MTB este patogen pentru om, cobai și maimuță și nepatogen pentru cal, capră și păsările domestice; mai mult chiar, în interiorul aceleiași specii există indivizi cu grade diferite de rezistență.

În condiții de infecție și de mediu echivalente, *bărbații* prezintă un risc de îmbolnăvire și un risc letal de 2-4 ori mai mare decât femeile.

În funcție de *vârstă* copiii 0-4 ani au o receptivitate crescută și prezintă forme diseminative de boală cu prognostic sever. Pubertatea predispune la tuberculoză, în special pentru sexul feminin. Adulții tineri (20-25 ani) reprezintă în țările cu endemie ridicată "vârsta ftiziogenă". Vârșnicii (peste 50 de ani) au o rezistență relativ scăzută datorită uzurii biologice și numeroaselor boli asociate. În țările cu nivel redus al endemiei, "vârsta ftiziogenă" este întâlnită la această grupă de vârstă.

Accelerarea progresiei infecției spre boală se produce și în *situațiile de reducere a mecanismelor de apărare ale organismului prin existența unor comorbidități*: infecție HIV, tratamente imunosupresoare, limfoame, transplant de organe, diabet, boli maligne, boli psihice, silicoză, etc. *Infecția HIV este cel mai potent factor de risc pentru tuberculoză cunoscut până în prezent.*

Factorii socio-economici și socio-culturali influențează major receptivitatea populației la tuberculoză, între nivelul economic și gravitatea endemiei tuberculoase existând o relație de proporționalitate inversă.

Malnutriția, foamea și subnutriția cronică (în special în proteine) favorizează atât menținerea endemiei tuberculoase la un nivel ridicat, cât și existența unor forme extinse, cașectizante de tuberculoză.

Calitatea locuințelor, locuințele insalubre și aglomerate, lipsa totală a locuinței pentru cei care locuiesc sub cerul liber favorizează răspândirea tuberculozei prin promiscuitatea și facilitarea contaminărilor intrafamiliale. Putem să îi includem aici și pe cei care trăiesc în penitenciare sau aziluri.

De *nivelul igienico-cultural* depinde înțelegerea și aplicarea măsurilor de profilaxie și tratament, ca și a celor vizând diminuarea expunerii la contaminare.

Factorii profesionali joacă un rol relativ limitat în tuberculoză. În general incidența tuberculozei este mai ridicată în profesiunile care implică o expunere crescută la infecție sau suprainfecție și/sau o flectare a rezistenței antituberculoase. În această situație se află personalul medico-sanitar din unitățile antituberculoase la care incidența TB este în medie de 6 ori mai mare decât în populația generală, aproape la fel de mare ca incidența tuberculozei în penitenciare.

Tuberculoza în mediul rural continuă să prezinte și astăzi unele caracteristici proprii de gravitate în funcție de condițiile particulare ale acestui mediu: asistență mai puțin calificată, luptă în focar mai puțin eficace, nivel cultural și de educație sanitară mai sumare, munci intensive în anumite perioade ale anului, etc.

Față de populația autohtonă *imigranții* au un risc tuberculos de câteva zeci de ori mai mare constituind pentru țările gazdă o problemă epidemiologică dificilă. Pun această problemă mai ales imigranții și refugiații din țări cu incidență mare a tuberculozei, riscul fiind dat atât de probabilitatea ca aceștia să fi fost deja infectați în țara de origine, cât și de pauperitatea acestor grupuri. La scară mai redusă, *navetismul și transmigrările sezoniere* de populație reprezintă de asemenea în unele zone factori de risc tuberculen.

Istoria naturală a infecției tuberculoase. Istoria naturală a tuberculozei la nivelul comunității este spre menținerea bolii în populație (caracterul endemic) prin închiderea ciclului de transmitere a bolii. Tuberculoza pulmonară pozitivă în microscopie constituie veriga esențială în transmiterea tuberculozei și închiderea acestui ciclu. Istoria naturală a tuberculozei pulmonare *în absența tratamentului* presupune vindecarea spontană a unei minorități dintre bolnavi și pentru majoritatea o evoluție mai mult sau mai puțin îndelungată (ani) cu eliminarea constantă de bacili în spută, constituind surse de infecție. Aproape o treime dintre bolnavii netratați mor în primul an de la diagnostic, și până la jumătate în primii 5 ani. Mortalitatea la 5 ani a bolnavilor bK pozitivi la microscopie este de 65%. Boala evoluează în puseuri, cu aparente remisiuni, fiecare nou puseu fiind mai grav decât precedentul și adaugă noi leziuni celor deja existente.

Tuberculoza extrapulmonară evoluează în mod natural spre deces sau vindecare spontană, uneori cu sechele invalidante, dar nu constituie o verigă importantă în ciclul de transmitere a tuberculozei.

PATOGENIE ȘI IMUNITATE

Cea mai utilizată clasificare a tuberculozei este cea care ține seama de momentul infecției: tuberculoza primară și tuberculoza secundară. Aceasta respectă principiul evoluției ciclice a TB, este bistadială și are un caracter explicativ (patogenic) urmând să stabilească legătura dintre formele bolii și mecanismul apariției lor.

Primoinfecția. Istoria naturală și aspectul anatomoclinic al infecției tuberculoase sunt determinate, ca pentru orice boală infecțioasă, de raportul dintre multiplicarea și diseminarea MTB și mecanismele de apărare ale gazdei. Două tipuri de celule sunt esențiale: macrofagele, care fagocitează în mod direct bacilii, și limfocitele T (în special de tip CD4) care induc protecția prin producerea de limfokine (IFN- γ).

Inhalarea uneia sau mai multor particule infectante de către o gazdă neinfectată este urmată de fagocitarea nespecifică a MTB de către macrofagele alveolare. Balanța dintre activitatea bactericidă a macrofagelor și numărul și virulența bacililor (virulență și rezistență conferită de conținutul bogat în lipide al peretelui celular și de capsula glicolipidică) este determinantă pentru evenimentele ce urmează. Fagocitoza are una din două consecințe posibile: distrugerea MTB (infecția nu se produce) sau supraviețuirea și multiplicarea intracelulară a MTB, fenomen care este *primum movens* al infecției tuberculoase.

La 2-4 săptămâni de la infecție, multiplicarea intracelulară a MTB determină *activarea răspunsului imun* care are două componente:

- Un *răspuns mediat celular* constând în activarea imunologică a macrofagelor, (prin limfocitele T-CD4⁺ sau T helper) ce are drept consecință creșterea activității bactericide contra MTB.
- Un răspuns de tip *hipersensibilitate de tip întârziat* la variate antigene bacilare ce constă în distrugerea macrofagelor parazitare și tolerante față de MTB (prin limfocite T-CD8⁺ sau T citotoxice) pentru a fi înlocuite cu macrofage bactericide.

Variatele citokine produse de macrofage (IL-1, IL-6, TNF- α) și limfocite (IFN- γ și IL-2) determină răspunsul gazdei: febră, scădere ponderală, hiperglobulinemie (cu rol redus în apărarea împotriva tuberculozei, dar intens studiate în scopul identificării unui marker serologic pentru diagnosticul pozitiv), uciderea micobacteriilor, formarea de granuloame, promovarea imunității mediate celular.

Imunitatea celulară și hipersensibilitatea de tip întârziat sunt două fațete ale aceluiași fenomen mediat de limfocitele T cu memorie. Markerul acestui fenomen este hipersensibilitatea („alergia”) tuberculinică ce apare la un interval de 4-6 săptămâni de la infecție, uneori mai târziu. Ea explică reacția la tuberculină (v. „Metode de diagnostic”) și particularitățile morfologice caracteristice tuberculozei.

Imunitatea (rezistența) are un caracter relativ deoarece nu exclude îmbolnăvirea sau reîmbolnăvirea, poate fi depășită de contaminările masive și repetate, poate suferi fluctuații importante sub influența condițiilor nespecifice de teren sau de mediu iar prezența ei este condiționată de persistența infecției în organism.

Hipersensibilitatea și imunitatea au o dinamică deseori neparalalelă. Astfel, reactorii la tuberculină pot fi purtători de infecții oculte (cu imunitatea eficientă) sau bolnavi cu tuberculoze severe (cu imunitatea deficitară), iar anergia sau hipoergia tuberculinică (depresie a hipersensibilității) din unele boli sau condiții fiziologice nu antrenează în mod obligatoriu îmbolnăvirea tuberculoasă (depresie a imunității).

Histopatologic, multiplicarea MTB determină un focar inflamator (prin atragerea de macrofage și monocite la nivelul multiplicării bacilare) denumit *șancru de inoculare* sau *afect primar*, situat cel mai frecvent în 2/3 inferioare pulmonare și subpleural. Bacilii și antigeneliberate de aceștia sunt drenați de către macrofage prin vasele limfatice în ganglionii sateliți, determinând apariția *limfangitei și adenopatiei satelite* ce împreună cu afectul primar constituie *complexul primar*. Ulterior, din aceste focare, se poate produce diseminare hematogenă, cu extensie variabilă, frecvent în plămâni, rinichi, oase și meninge. Predilecția pentru aceste regiuni se datorează presiunii parțiale crescute a oxigenului la nivelul acestor organe. Orice sediu de multiplicare a MTB poate constitui o viitoare localizare a bolii tuberculoase, fie în continuarea multiplicării inițiale (prin progresia primoinfecției sau a reinfecției exogene), fie la distanță în timp, după oprirea multiplicării inițiale (reactivare endogenă).

La peste 95% din persoanele imunocompetente mecanismele de apărare ale gazdei predomină asupra populației micobacteriene astfel încât focarele de multiplicare bacilară din perioada primară involuează, vindecarea producându-se cu fibroză și calcificare. Populația micobacteriană se reduce treptat, fiind fie complet eradicată, fie persistând un număr redus de bacili ce pot supraviețui o perioadă îndelungată (chiar zeci de ani) și denumiți bacili „dormanți” (cu metabolism foarte redus și multiplicare la intervale foarte mari). Bacilii „dormanți” constituie punctul de plecare al unei eventuale reactivări endogene ulterioare. Sechelele infecției sunt reduse, este prezentă hipersensibilitatea tuberculinică izolată, uneori și anomalii radiologice: calcificări parenchimotoase pulmonare (focar primar calcificat) și/sau hilare (adenopatie satelită calcificată), fibronoduli apicali (leziuni minime).

Tuberculoza boală. Tuberculoza ca boală se dezvoltă în cursul vieții la 5-10% din indivizii imunocompetenți infectați. Constituirea bolii se poate produce prin unul din următoarele mecanisme:

- **Primoinfecție ftiziogenă (la adulți).** Apare mai ales la adulții tineri neinfecțați în copilărie. Ponderea acestui mecanism a crescut în ultimele decenii de când declinul endemiei tuberculoase a deplasat vârsta primoinfecției spre grupele adulte. În unele țări avansate aceste forme de îmbolnăvire apar și după vârsta de 40 de ani.
- **Reactivare endogenă (a focarelor vindecate ale primoinfecției)** presupune *vindecarea* infecției primare. Îmbolnăvirea este rezultatul reactivării reziduurilor lezionale ale etapei primoinfecției, leziuni în care germenii supraviețuitori („dormanți”) și-au reluat multiplicarea. Pornindu-se de la ideea persistenței indefinite a bK în focarele tuberculoase, reactivarea endogenă a fost considerată multă vreme mecanismul ftiziogenetic esențial. Sediul reactivării este reprezentat de leziunile minime (fibrotice) apico-subapicale cu un potențial ftiziogen variabil, afectul primar (rar) și focarele adeno-bronhogene (reactivare ganglionară cu perforație ganglio-bronșică). Riscul ftiziogen este redus în cazul focarelor vechi, fibrocalcificate și maxim în cel al focarelor mai recente și mai puțin remaniate.
- **Suprainfecție (reinfectie exogenă).** Presupunând deasemeni *vindecarea* infecției primare, constă în implantarea de germeni exogeni, diferiți de cei ai primoinfecției. Caracteristica esențială a îmbolnăvirilor prin suprainfecții exogene este prezența în leziuni a cel puțin două populații bacilare distincte (de origine endogenă și exogenă) care pot fi diferențiate prin studiul unor markeri cu specificitate de tip. Acest mecanism explică riscul mărit de îmbolnăvire la contactii alergici ai bolnavilor contagioși: tuberculoza conjugală, tuberculozele cu germeni chimiorezistenți la contactii alergici ai cazurilor cronice eliminatoare de bacili cu caracteristici identice, frecvența chimiorezistenței primare la cei îmbolnăviți tardiv, care și-au făcut primoinfecția în era pretuberculostatică.

Concluzii - în țările cu declin marcat al endemiei tuberculoase majoritatea ftiziilor provin fie din primoinfecții ftiziogene, fie din reactivări endogene, ultimele mai frecvente la grupele de vârstă avansate, primoinfectate într-o perioadă în care în întreaga Europă riscul de infecție era foarte ridicat. Dimpotrivă, în țările cu endemie încă severă (ex. România) este de presupus că suprainfecțiile intervin frecvent în ftiziogeneză.

Indiferent de mecanismul implicat, imunitatea dobândită în cursul primoinfecției este insuficientă pentru a preveni multiplicarea bacilară ce conduce la constituirea leziunilor caracteristice tuberculozei.

LEZIUNI MORFOLOGICE ÎN TUBERCULOZĂ

Leziuni macroscopice. Macroscopic este caracteristic *aspectul cazeumului* (material necrotic). Cazeumul reprezintă zone de necroză specifică leziunii tuberculoase, relativ omogene, de culoare alb-gălbuie, bogate în lipide și proteine provenind din bacilii și celulele distruse. Cazeumul este avascular iar vasele adiacente sunt trombozate. Are un pH acid, concentrații foarte joase de oxigen și, probabil, conține produși de metabolism toxic, ceea ce explică de ce în cazeum numărul de bacili este foarte redus și multiplicarea lor este aproape abolită. Confluarea zonelor de necroză cazeoasă și eliminarea materialului necrotic (prin bronșii la nivel pulmonar) conduce la apariția cavitaților, leziuni caracteristice pentru tuberculoză (**Figura 13**). Focarele de necroză cazeoasă se pot calcifica sau chiar osifica.

Evoluția naturală a leziunilor, sau în cazul unui tratament inefficient este de regulă progresivă, prin extensie contiguă, bronșică, limfogenă, hematogenă "in situ" sau la distanță, și/sau lichefierea cazeumului, fapt ce conduce la apariția cavernelor.

Evoluția sub tratament eficient este regresivă, fie spre resorbția infiltratelor, reducerea în dimensiuni a cavitaților și închiderea lor, fie spre reparație (țesut de granulație, fibroză, calcificare). Mai rar se produce persistența cavitații cu pereți subțiri și epitelizați, fără inflamație în jur. Leziunile distructive extinse se vindecă cu fibroză extensivă ce se însoțește în timp de disfuncție ventilatorie importantă cu insuficiență respiratorie cronică și hipertensiune pulmonară.

Leziuni microscopice. Bimorfismul imunologic se exprimă și pe plan tisular prin existența concomitentă, la același bolnav, atât a leziunilor exsudative - alterative (hipersensibilitate), cât și a celor nodular-proliferative (rezistență).

Leziunile exsudativ-alterative, mai mult sau mai puțin extinse, au ca substrat alveolita fibrino-celulară: aglomerarea de macrofage, limfocite și un număr redus de PMN în spațiile alveolare umplute de un exsudat mai mult sau mai puțin bogat în fibrină. În aceste zone se găsesc bacili în număr mare cu multiplicare activă. În cazeumul lichefiat bacilii găsesc un mediu favorabil și se multiplică extracelular. Se produce astfel o expunere antigenică extinsă care duce la distrugerii tisulare cu tendință marcată la extensie și necroză de cazeificare, cu posibila lichefiere și eliminarea cazeumului (ulcerare/ cavernă).

Leziunile nodular-proliferative (rezistență) se constituie în foliculi Koester și țesut de granulație tuberculos.

Foliculii Koester au un aspect "în cocardă", cu un centru cazeos, înconjurat concentric de celule gigante Langhans, coroană de macrofage / epitelioid, coroană de limfocite, plasmocite și fibroblaști. Celulele Langhans sunt celule epitelioid multinucleate care au fuzionat una cu alta,



Figura 13. Multiple granuloame cazeoase de etiologie bacilară în diferite stadii evolutive

cel mai frecvent în jurul unui mic fragment de țesut necrozat cazeos. Nucleii lor sunt dispuși ca o coroană la periferia celulei. Celulele epitelioidale sunt macrofage activate, uneori organizate într-o structură asemănătoare celei epiteliale. ADN-ul lor nuclear are o transcripție foarte activă și implică o activitate susținută de sinteză; aceasta explică rolul lor în inhibarea sau distrugerea micobacteriilor fagocitate și în limitarea progresiunii bolii.

Țesutul de granulație tuberculos este un țesut reacțional activ format prin proliferarea difuză a celulelor mezenchimale din jurul ariilor necrotice sau sever modificate; structura sa este de țesut conjunctiv vascular. La gazda imunocompetentă poate opri prin încapsulare progresia leziunilor, iar la gazda imunodeficientă, dimpotrivă, poate favoriza extensia acestora prin necroza stratului intern granulativ și înlocuirea lui proliferativă la periferie.

Cele două tipuri de leziuni se întâlnesc cel mai adesea concomitent, sub forma unor *leziuni mixte*, exudativ – proliferative, localizate în diferite zone ale plămânului sau constituind mozaicuri în cadrul unei aceleiași leziuni, cu preponderența unuia sau a altuia din cele două tipuri de modificări și cu posibila transformare dintr-un tip în celălalt, în funcție de echilibrul delicat dintre bacil și organismul gazdă.