

IMPLEMENTAREA STRATEGIEI DOTS
DE CONTROL AL TUBERCULOZEI
ÎN ROMÂNIA

TUBERCULOZA
CURS
PENTRU STUDENȚI

ROMÂNIA, 2005

Lucrare apărută în cadrul programului „**Combaterea tuberculozei: un răspuns cuprinzător, coordonat, multisectorial în România**” finanțat din fonduri nerambursabile acordate României de către Fondul Global de Combatere a SIDA, Tuberculozei și Malariei, prin acordul bilateral dintre Guvernul României și această instituție de finanțare.

Material realizat de:

Dr. Dragoș BUMBĂCEA (UMF Carol Davila, București)
Dr. Lucica DIȚIU (Biroul OMS Balcani, București)
Dr. Claudia TOMA (UMF Carol Davila, București)
Dr. Cornelia TUDOSE (UMF Carol Davila, București)

Cu contribuția:

Prof. Ioan Paul STOICESCU (Institutul de Pneumologie Marius Nasta, București)
Prof. Emil CORLAN (UMF Carol Davila, București)
Prof. Miron Alexandru BOGDAN (UMF Carol Davila, București)
Prof. Traian MIHĂESCU (UMF Gr.T. Popa, Iași)
Prof. Voicu TUDORACHE (UMF Victor Babeș, Timișoara)
Prof. Cristian DIDILESCU (Institutul de Pneumologie Marius Nasta, București)
Prof. Marcel POPESCU (UMF Lucian Blaga, Sibiu)
Prof. Gabriela JIMBOREAN (UMF Târgu Mureș)
Conf. Constantin MARICA (UMF Carol Davila, București)
Conf. Monica POP (UMF Iuliu Hațieganu, Cluj Napoca)
Conf. Mimi NIȚU (UMF Craiova)
Dr. Oana ARGHIR (Universitatea Ovidius, Constanța)
Dr. Irina STRÂMBU (UMF Carol Davila, București)
Dr. Anca MACRI (UMF Carol Davila, București)
Dr. Domnica CHIOTAN (Institutul de Pneumologie Marius Nasta, București)
Dr. Antonela DRAGOMIR (UMF Carol Davila, București)
Dr. Victor SPÎNU (UMF Carol Davila, București)
Dr. Ștefan MIHĂICUȚĂ (UMF Victor Babeș, Timișoara)
Dr. Doru CIOBANU (Universitatea Transilvania, Brașov)
Dr. Marilena CRIȘAN (Universitatea Oradea)
Dr. Gheorghe NINI (Universitatea de Vest Vasile Goldiș, Arad)
Dr. Olimpia NICOLAESCU (Universitatea „Titu Maiorescu”)



I. ELEMENTE GENERALE	5
1. Definiție	5
2. Scurt istoric	5
3. Etiologie	5
4. Transmiterea infecției tuberculoase	6
a. Surse de infecție	6
b. Transmiterea infecției	6
5. Istoria naturală a infecției tuberculoase	7
a. Primoinfecția	7
b. Tuberculoza boală	8
c. Istoria naturală a tuberculozei în populație	8
6. Leziuni morfologice în tuberculoză	9
a. Leziuni microscopice	9
b. Leziuni macroscopice	10
II. METODE ÎN DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI	11
1. Examenul bacteriologic	11
a. Probe clinice	11
b. Examenul microscopic	11
c. Cultura micobacteriilor	13
d. Testarea sensibilității la medicamente antituberculoase	13
e. Metode moleculare de detecție a MTB	13
2. Examenul histopatologic	13
3. Testarea cutanată tuberculinică	14
a. Tehnică	14
b. Citire	14
c. Interpretare	14
d. Limitele interpretării	15
III. TUBERCULOZA COPILULUI	16
1. Tuberculoza primară	16
a. Manifestări	16
b. Diagnostic	17
c. Evoluție. Complicații	17
2. Tuberculoza pulmonară	17
3. Forme grave de tuberculoză	18
a. Meningita tuberculoasă	18
b. Tuberculoza miliară	18
4. Alte forme de tuberculoză extrapulmonară	18
5. Diagnosticul tuberculozei copilului	19
IV. TUBERCULOZA PULMONARĂ A ADULTULUI	20
1. Manifestările clinice	20
2. Semne radiologice	20
3. Diagnosticul tuberculozei pulmonare	22
4. Diagnosticul diferențial al tuberculozei pulmonare	22
a. Tusea persistentă	22
b. Imagine cavitară	23
5. Evoluția tuberculozei pulmonare	23
V. TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ (TBEP)	24
1. Tuberculoza diseminată	24
a. Tuberculoza miliară	24
b. Tuberculoza diseminată areactivă	25
2. Meningita tuberculoasă	25
3. Pleurezia tuberculoasă	27



4. Tuberculoza ganglionară	28
5. Tuberculoza osteoarticulară	28
a. Spondilita tuberculoasă (morbil lui Pott)	28
b. Tuberculoza articulară	29
6. Tuberculoza urogenitală	29
a. Tuberculoza renală	29
b. Tuberculoza genitală	29
7. Pericardita tuberculoasă	29
8. Alte localizări	30
a. Tuberculoza peritoneală	30
b. Tuberculoza laringiană	30
c. Localizări foarte rare	30
VI. TUBERCULOZA ȘI INFECȚIA HIV	31
1. Diagnostic	31
a. Circumstanțe de diagnostic	31
b. Aspecte clinice	31
2. Evoluția tuberculozei	32
3. Concluzii	32
VII. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI	33
1. Principii de tratament în tuberculoză	33
a. Populații micobacteriene	33
b. Medicamente antituberculoase	34
c. Regimuri antituberculoase	34
2. Managementul tratamentului pacientului	35
a. Evaluarea inițială	35
b. Prescrierea chimioterapiei antituberculoase	36
c. Monitorizarea tratamentului antituberculos	36
d. Tratamente adjuvante	37
3. Concluzii	37
VIII. PREVENȚIA TUBERCULOZEI	38
1. Grupele de risc	38
a. Persoane expuse surselor de infecție	38
b. Persoane imunodeprimite	38
c. Persoane marginalizate social	38
d. Imigranți și refugiați din țări cu incidență mare a tuberculozei	38
2. Măsuri de prevenție	38
a. Depistarea și tratarea surselor de infecție	38
b. Tratarea infecției tuberculoase latente (chimioprofilaxia)	38
c. Măsuri de reducere a transmiterii nosocomiale a infecției tuberculoase	39
d. Vaccinarea BCG	39
IX. EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI	41
1. Definiții	41
2. Evoluția naturală a tuberculozei în populație	41
3. Indicatori epidemiologici în tuberculoză	41
a. Mortalitatea	41
b. Morbiditatea	42
c. Infecția tuberculoasă	45
4. Impactul infecției HIV asupra endemiei tuberculoase	45
X. CONTROLUL TUBERCULOZEI ÎN COMUNITATE	46
1. Principiile Programului Național de Control al Tuberculozei	46
2. Organizarea tratamentului antituberculos	46
3. Organizarea depistării	47
4. Prevenția tuberculozei și infecției tuberculoase	47
5. Concluzii	48



I. ELEMENTE GENERALE

1. DEFINIȚIE

Tuberculoza (TB) este boala infecto-contagioasă, cu caracter endemic produsă de *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch), caracterizată prin formarea de granuloame, cu inflamație și distrucție tisulară importante, localizare obișnuit pulmonară și evoluție naturală (adică în absența unui tratament corect) cronică, consumptivă și deseori fatală.

În același timp tuberculoza este o problemă de sănătate publică întrucât interesează comunitatea în ansamblu (vezi capitolul X).

2. SCURT ISTORIC

Cele mai vechi dovezi ale prezenței tuberculozei la om sunt cele legate de mumiile egiptene, având deci o vechime de cel puțin 3000 de ani.

Boala a fost bine caracterizată în secolul al XIX-lea cu trei momente importante: individualizarea clinică a bolii de către Laennec, demonstrarea naturii transmisibile de către Villemain și în fine identificarea *Mycobacterium tuberculosis* de către Robert Koch, care pune bazele diagnosticului bacteriologic al tuberculozei.

Secolul al XX-lea aduce o revoluție terapeutică în tuberculoză cu apariția vaccinării BCG, urmată de descoperirea secvențială a antituberculoaselor de primă linie: streptomycină, izoniazidă, etambutol, rifampicină și pirazinamidă; ulterior au fost descoperite și alte medicamente antituberculoase, ultima grupă fiind cea a fluorochinolonelor. Sfârșitul secolului XX a fost marcat de ideea integrării chimioterapiei antituberculoase într-un context de măsuri socio-economice, ceea ce a condus la constituirea unor strategii cuprinse în Programe Naționale de Control al Tuberculozei.

3. ETIOLOGIE

Micobacteriile (ce constituie genul *Mycobacterium*) sunt bacili mici, 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* și *M. microti*. *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*.

Peretele celular micobacterian este gros și bogat în lipide și, ca urmare, relativ impermeabil pentru moleculele polare (coloranți hidrosolubili, acizi, alcooli). Drept consecință micobacteriile sunt rezistente la colorarea obișnuită (colorarea cu fuxină poate fi realizată prin încălzire) și la decolorarea cu acid-alcool (i.e. sunt bacili acid-alcool-rezistenți = BAAR). Aceste două proprietăți stau la baza metodelor de colorare specifică prin care sunt puse în evidență micobacteriile în microscopie (vezi examenul bacteriologic).

M. tuberculosis (ca și majoritatea micobacteriilor) 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.

M. tuberculosis este un germe 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 mediul intracelular al fagocitelor mononucleare. Bacilii sunt rapid distruși în mediul ambiant de radiațiile ultraviolete (lumina soarelui).

Mycobacterium tuberculosis, agentul etiologic al tuberculozei, este un bacil aerob, acid-alcoolo-rezistent, cu multiplicare relativ lentă și care este distrus de razele ultraviolete.

4. TRANSMITEREA INFECȚIEI TUBERCULOASE

A. SURSE DE INFECȚIE

Spre deosebire de alte micobacterii care sunt ubicuitare în natură, bK nu se multiplică în afara organismelor, iar infecțiile naturale la animale sunt foarte rare. Astfel bK este extrem de adaptat la organismul uman și, drept consecință, rezervorul de germeni este aproape exclusiv uman (persoane infectate sau bolnavi), iar transmiterea infecției este practic exclusiv interumană, pe cale aeriană.

Sursa de infecție o reprezintă bolnavul cu TB pulmonară (TBP). Gradul de contagiozitate al unei surse de infecție este dependent de densitatea MTB în spută și de frecvența tusei. TBP cavitară este prototipul de sursă înalt contagioasă datorită densității enorme de MTB din spută (10^6 - 10^9 /ml de spută) și tusei în general frecvente. Examenul microscopic al sputei este pozitiv în cazul unei densități a MTB în spută de minim 5000-10000/ml; astfel microscopia sputei separă cazurile pozitive (M+), considerate contagioase, de cele negative (M-) considerate puțin sau deloc contagioase.

B. TRANSMITEREA INFECȚIEI

Transmiterea este realizată prin intermediul **nucleilor de picătură mică**, ce au un diametru cuprins între 1-5 mm, ideal pentru a rămâne suspendate în aer timp îndelungat (ore) și, odată inhalate, pentru a ajunge și a se depune în alveole. Generarea acestor particule de către surse (bolnavii cu TBP) cuprinde două etape: aerosolizarea secrețiilor respiratorii contaminate ale sursei prin manevre expiratorii forțate (tuse, strănut și chiar vorbire), urmată rapid de deshidratare cu reducerea dimensiunilor particulelor rezultate. 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.

Inhalarea particulelor infectante de către o gazdă susceptibilă este urmată de depunerea acestora în alveole și fagocitarea MTB de către macrofagele alveolare. Supraviețuirea și multiplicarea intracelulară a MTB constituie primum movens al infecției tuberculoase. **Riscul unei persoane sănătoase de a se infecta** cu MTB depinde în primul rând de numărul și gradul de contagiozitate al surselor cu care vine în contact și de durata și proximitatea contactului cu acestea.

La nivelul unei populații **riscul mediu de infecție** este dependent în special de densitatea surselor de infecție (în special TBP/M+) și de condițiile de conviețuire (de ex. supraaglomerare), și în mai mică măsură de virulența tulpinilor de MTB și de rezistența indivizilor la infecție.

Transmiterea nosocomială a tuberculozei (inclusiv a TB polichimiorezistente = MDR-TB, multi-drug resistance tuberculosis) a fost descrisă în spitale și azile, atât la personal cât și la pacienți, constituind o problemă epidemiologică și medico-legală.

Alte căi de transmitere sunt foarte rare, inclusiv transmiterea *M. bovis* pe cale digestivă de la laptele contaminat provenit de la vaci cu mastită TB.



Transmiterea tuberculozei se face aproape exclusiv pe cale aeriană și este interumană. Sursa de infecție este reprezentată aproape exclusiv de bolnavii cu tuberculoză pulmonară, și în special de cei cu microscopie pozitivă a sputei. Densitatea surselor de infecție, precum și durata și gradul de intimitate al contactului cu acestea sunt factorii determinanți ai riscului de infecție pentru persoanele sănătoase.

5. ISTORIA NATURALĂ A INFECȚIEI TUBERCULOASE

A. PRIMAINFECȚIA

Istoria naturală și aspectul anatomoclinic ale infecției tuberculoase sunt determinate de raportul dintre multiplicarea și diseminarea MTB și mecanismele de apărare ale gazdei. Inhalarea uneia sau mai multor particule infectante de către o gazdă neinfectată este urmată de fagocitarea MTB de către macrofagele alveolare virgine imunologic, cu 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.

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 antigenele eliberate 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 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 (inclusiv după diseminare) 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).

Multiplicarea intracelulară a MTB determină activarea răspunsului imun. Prezentarea antigenului este realizată prin interacțiuni complexe și biunivoce între fagocitele mononucleare și limfocitele T, urmată de expansiunea clonală a unei subpopulații de LT activate, antigen-specifice, ce determină:

- Activarea imunologică a macrofagelor (prin LT-CD4⁺ sau LT helper) cu creșterea activității bactericide contra MTB (imunitate mediată celular); simultan se produce o activare a răspunsului imun umoral (anticorpic), cu rol marginal în apărarea împotriva tuberculozei, dar intens studiat în scopul identificării unui marker serologic pentru diagnosticul tuberculozei.
- Distrugerea macrofagelor parazitare și tolerante față de MTB (prin LT-CD8⁺ sau LT citotoxice) pentru a fi înlocuite cu macrofage bactericide (hipersensibilitate de tip întârziat).

Imunitatea celulară și hipersensibilitatea de tip întârziat sunt două fațete ale aceluiași fenomen mediat de limfocite T cu memorie. Markerul acestui fenomen este hipersensibilitatea („alergie”) tuberculinică ce apare la un interval de 4-6 săptămâni de la infecție, uneori mai târziu. Testarea sensibilității la tuberculină se face prin intradermoreacția la tuberculină (vezi metode de diagnostic).

La peste 95% din persoanele imunocompetente mecanismele de apărare ale gazdei predomină asupra populației micobacteriene. Multiplicarea și diseminarea MTB sunt cu atât mai importante (extinse) cu cât intervalul necesar instalării răspunsului imun este mai lung. Focarele de multiplicare bacilară din perioada primară (focarul primar, adenopatia satelită, eventual alte focare) involuează sau suferă procesul de necroză caseoasă (caracteristică tuberculozei), urmate de evoluția spre 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 minime, de obicei hipersensibilitate tuberculinică izolată, uneori și anomalii radiologice: calcificări parenhimatoase pulmonare (focar primar calcificat) și/sau hilare (adenopatie satelită calcificată), fibronoduli apicali.

B. 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:

- progresia afectului primar în cursul primoinfecției (rareori)
- reactivare endogenă a bacililor dormanți după infecția primară; în absența tratamentului infecției latente riscul este de 5-10%, majoritatea cazurilor survenind în primii 2 ani; acest mecanism este dominant în țările cu endemie tuberculoasă joasă.
- reinfecție exogenă la o persoană anterior infectată; este dominant în țările cu endemie tuberculoasă înaltă (i.e. cu densitate mare a surselor de infecție).

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

C. ISTORIA NATURALĂ A TUBERCULOZEI ÎN POPULAȚIE

Istoria naturală a tuberculozei la nivelul comunității (vezi fig. 1) este spre menținerea bolii în populație (caracterul endemic) prin închiderea **cicluului 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 și pentru majoritate o evoluție îndelungată (ani) cu deces uneori după mulți ani, și eliminarea constantă de bacili în spută, constituind **surse de infecție**. 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.

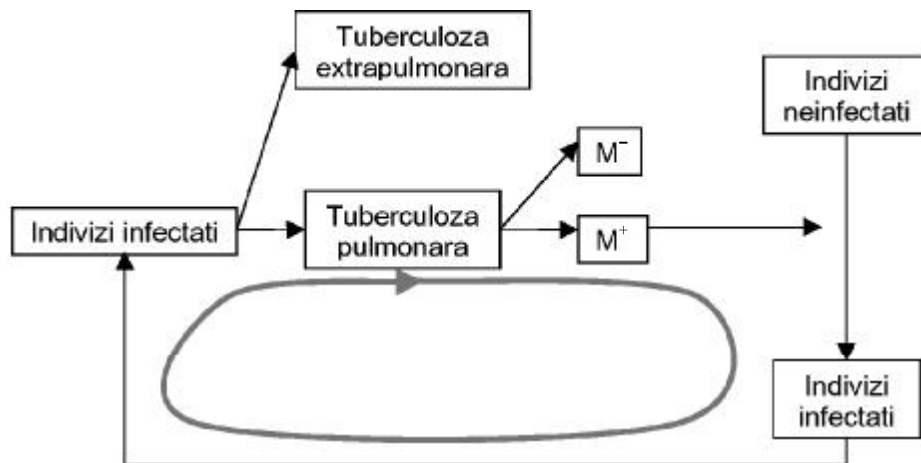


Figura 1. Ciclul de transmitere a tuberculozei

Istoria naturală a bolii poate fi modificată printr-o serie de factori.

Creșterea riscului de infecție la indivizii neinfecțiați este determinată de aglomerarea asociată cu ventilația insuficientă: spațiu de locuit insuficient, închisori, muncitori emigranți în dormitoare colective sau azile de emigranți, refugiați; în aceste situații diagnosticul este de obicei tardiv, ceea ce prelungeste contactul cu sursele de infecție și crește și mai mult riscul de infecție.



Factori ce **scad riscul de infecție** (care desfac ciclul de transmitere a bolii):

- Reducerea numărului de surse de infecție din comunitate. **Tratamentul precoce (i.e. diagnosticul precoce), corect și complet al surselor de infecție (TBP/M+) constituie cea mai eficientă metodă de scădere a riscului de infecție în comunitate**
- Reducerea riscului de infecție prin ameliorarea condițiilor de locuit și a nutriției

Accelerarea progresiei infecției spre boală se produce în situațiile de reducere a mecanismelor de apărare ale organismului: vârste extreme (< 4 ani sau vârstnici), malnutriție, infecție HIV, tratamente imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi), transplant de organe, etc. Infecția HIV joacă un rol important întrucât riscul de apariție a bolii tuberculoase a fost estimat la 5-8% pe an și la 50% (unul din doi) pe perioada întregii vieți (prin comparație cu 5-10% pe perioada întregii vieți la indivizi imunocompetenți). Riscul indus de anumiți factori în producerea bolii tuberculoase poate fi estimat prin incidența bolii în prezența acestora (vezi tabelul 1).

Tabelul 1.

Incidența tuberculozei active la persoanele cu reacție pozitivă la testarea cutanată tuberculinică în funcție de anumiți factorii de risc

Factor de risc	Incidența tuberculozei (la 100.000 locuitori)
Infecție tuberculoasă recentă < 1 an	2.000-8.000
Infecție tuberculoasă recentă 1-7 ani	200
Infecție HIV	3.500-14.000
Toxicomanie intravenoasă + infecție HIV	4.000-10.000
Toxicomanie intravenoasă fără infecție HIV	1.000
Silicoză	3.000-7.000
Anomalii radiologice compatibile cu antecedente TB	200-400
Subponderal cu > 5% față de standard	200-260
Greutate la < 5% de standard	110
Supraponderal > 5% față de standard	70
Diabet zaharat	300
Insuficiența renală	400-900
Absența tuturor factorilor de mai sus	100

Prevenirea riscului de boală se poate realiza prin vaccinarea BCG la naștere și mai ales prin **tratamentul infecției tuberculoase latente**.

6. LEZIUNI MORFOLOGICE ÎN TUBERCULOZĂ

A. LEZIUNI MICROSCOPICE

În fazele inițiale ale multiplicării MTB într-un focar se produce o **reacție exsudativă** dominată de celule mononucleare (monocite, macrofage, limfocite) în jurul bacililor, într-un exsudat sero-fibrinos. Această leziune, nespecifică pentru tuberculoză, poate evolua spre o necroză de cazeificare prost



delimitată. Liza bacililor cu eliberarea fosfolipidelor din perete determină apariția leziunilor foliculare (granulomatoase) caracteristice tuberculozei (**leziuni proliferative**), fără a fi însă specifice (apar și în alte granulomatoze: sarcoidoză, berilioză, lepră tuberculoasă, sifilis, micoze endemice, boli de colagen, unele vasculite etc.).

Granulomul giganto-epitelioid. Leziunea are formă rotundă (sferică) și conține în interior numeroase celule epitelioid și celule gigante Langhans (celule multinucleate, cu citoplasmă eozinofilică bogată și margini neprecizate) iar la periferie o coroană de limfocite. Celulele epitelioid și cele gigante provin din monocite sub influența limfokinelor eliberate de LT.

Granulomul necrozant. Apariția necrozei cazeoase (necroză eozinofilică omogenă, fin granulară) în centrul foliculului epitelioid conferă specificitate pentru tuberculoză leziunii granulomatoase.

În evoluție granulomul tuberculos prezintă fibroză la periferie și ulterior completă, iar în final poate deveni complet calcificat.

B. LEZIUNI MACROSCOPICE

Macroscopic este caracteristic aspectul cazeumului (material necrotic). Cazeum-ul recent are aspect alb-gălbui cu consistență brânzoasă; ulterior devine cenușiu și cu consistență de cretă. Confluarea zonelor de necroză cazeoasă și eliminarea materialului necrotic (prin bronșii la nivel pulmonar) conduce la apariția cavităților, leziuni caracteristice pentru tuberculoză.

Vindecarea spontană a leziunilor tuberculoase este posibilă doar pentru cele minime (condensări mici, izolate) și este de obicei incompletă, persistând riscul unei reactivări ulterioare. Evoluția sub tratament eficient este favorabilă cu resorbția infiltratelor, reducerea în dimensiuni a cavităților și închiderea lor, cu fibroză limitată. Mai rar se produce persistența cavității 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.



II. METODE ÎN DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

Suspiciunea diagnosticului de tuberculoză se bazează pe:

- elemente epidemiologice – prezența contactului cu bolnavi confirmați cu TB pulmonară
- elemente clinice – simptome generale și simptome specifice în funcție de localizare
- elemente paraclinice, deseori imagistice; radiografia toracică ocupă un rol central în suspiciunea de tuberculoză pulmonară

Indiferent cât de sugestive pot fi aceste elemente, ele singure nu pot stabili diagnosticul de tuberculoză.

Confirmarea diagnosticului de tuberculoză se face prin izolarea MTB în culturi din probe clinice specifice localizării tuberculozei. Evidențierea BAAR la examenul microscopic pe frotiuri de spută sau mai rar din alte probe clinice crește foarte mult probabilitatea diagnosticului de tuberculoză fără a fi absolută. Examenul microscopic al sputei are un rol important epidemiologic, întrucât identifică pacienții cei mai contagioși (TB pulmonară BAAR+).

Evidențierea leziunilor histopatologice caracteristice tuberculozei în țesuturile afectate poate constitui un surrogat de confirmare diagnostică în absența izolării MTB în culturi, dar cu o precizie mai mică.

Testarea cutanată tuberculică permite diagnosticul infecției tuberculoase latente cu o precizie relativă; în schimb nu permite inferențe asupra diagnosticului de tuberculoză boală.

1. EXAMENUL BACTERIOLOGIC

Examenul bacteriologic este metoda de referință pentru diagnosticul tuberculozei.

A. PROBE CLINICE

➤ Tuberculoza pulmonară

Sputa spontană sau indusă (cu aerosoli de soluție salină izo- sau hipertona) este produsul de elecție. Colectarea se realizează în flacoane de spută curate (nu obligatoriu sterile) întrucât secrețiile respiratorii sunt deja contaminate cu bacterii din orofaringe. Recoltarea sputei trebuie efectuată în spații special amenajate, depozitarea la frigider (4°C) și transportul trebuie să fie cât mai rapid.

➤ Tuberculoza extrapulmonară

Se prelevează lichid din seroase, lichid cefalorahidian, urină, punctat ganglionar sau articular, fragmente bioptice. Recoltarea se face în condiții sterile stricte pentru a evita contaminarea produselor și a permite efectuarea culturilor fără decontaminare prealabilă. Fragmentele bioptice nu trebuie puse în formol (care omoară bacilii) decât după însămânțarea culturilor pentru bK.

B. EXAMENUL MICROSCOPIC

Examenul microscopic se practică pe frotiu din proba clinică respectivă și identifică micobacteriile punând în evidență proprietatea de acid-alcool-rezistență. Frotiul se prepară steril (ansă bacteriologică), se usucă la aer și se fixează prin încălzire.

Colorația Ziehl-Nielsen este standardul de referință și constă din mai multe etape:

- Colorarea cu fuxină la cald pentru a permite pătrunderea colorantului prin peretele micobacterian; astfel micobacteriile se colorează în roșu



- Decolorarea cu acid-alcool (alcool 70° și acid sulfuric) până la dispariția macroscopică a colorației roșii; se decolorează toate structurile cu excepția micobacteriilor care rămân colorate în roșu
- Recolorare cu albastru de metilen (pentru contrast)

Examenul se face la microscopul optic cu obiectiv cu imersie 100x, micobacteriile apărând ca niște bastonașe subțiri, roșii, ușor incurbate, mai mult sau mai puțin granulare, izolate sau grupate în perechi sau grupuri, pe fond albastru (vezi figura 2). Se numără bacilii acid-alcoolo-rezistenți (BAAR) de pe 100 de câmpuri microscopice. Rezultatele se exprimă semicantitativ în funcție de densitatea bacililor de pe lamă (tabelul 2). Metoda este ieftină, rapidă (1-2 ore), relativ specifică (în special pentru rezultatele net pozitive), dar relativ puțin sensibilă. Sensibilitatea examenului microscopic este relativ mică, fiind necesară prezența în proba clinică respectivă (de ex. spută) a minim 10.000 bacili / mL pentru ca rezultatul să fie pozitiv. Probele clinice recoltate în tuberculoza extrapulmonară sunt de obicei paucibacilare, fiind deci negative la examenul microscopic. Prelevarea mai multor probe clinice și concentrarea probelor clinice prin centrifugare sunt două metode ce cresc semnificativ sensibilitatea examenului microscopic.

Tabelul 2
**Exprimarea semicantitativă a rezultatelor examenului microscopic al sputei
 pentru prezența de BAAR.**
Examenul microscopic se face cu obiectivul cu imersie (1000x)

Numărul BAAR	Rezultat
Absenți	0
1-9 BAAR / 100 câmpuri cu imersie	Număr exact al BAAR
10-99 BAAR / 100 câmpuri cu imersie	+
1-9 BAAR / câmp cu imersie	++
≥ 10 BAAR / câmp cu imersie	+++

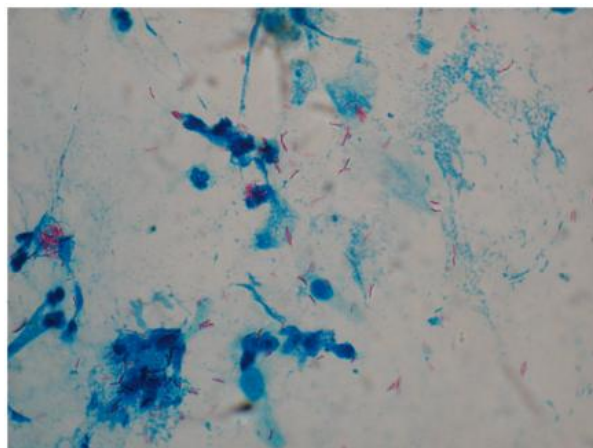


Figura 2. Frotiu de spută colorat Ziehl-Nielsen, 1000x.
 Se observă bastonașe roșii (bacili acid-alcoolo-rezistenți = BAAR) pe un fond albastru

C. CULTURA MICOBACTERIILOR

Este metoda de referință pentru diagnosticul tuberculozei, având sensibilitatea și specificitatea cea mai mare. În plus permite identificarea tulpinii de micobacterie și ulterior testarea sensibilității acesteia la medicamentele antituberculoase.

Probele clinice contaminate (în special sputa) trebuie decontaminate cu antiseptice obișnuite și omogenizate. Ulterior se centrifughează și respectiv neutralizează cu un acid slab. Produsul astfel preparat, sau direct în cazul probelor clinice sterile, se inoculează pe mediile de cultură.

Cultura pe medii solide (de ex Löwenstein-Jensen) constituie standardul de referință pentru izolarea MTB. Perioada necesară pentru identificarea creșterii micobacteriilor pe aceste medii este de 4-6 săptămâni. Cultura pe medii lichide cu detecție radioactivă / fluorescență a creșterii micobacteriilor permite detectarea creșterii micobacteriilor după 1-2 săptămâni, dar este mai scumpă și mai puțin disponibilă.

Coloniile de MTB pe medii solide sunt rotunde, galben palid, conopidiforme, cu suprafață rugoasă, izolate sau confluențe în funcție de densitatea bacililor din inoculul inițial. Exprimarea rezultatelor se face semicantitativ în funcție de densitatea coloniilor. Identificarea speciei se realizează prin teste biochimice.

D. TESTAREA SENSIBILITĂȚII LA MEDICAMENTE ANTITUBERCULOASE

Oferă informații asupra sensibilității/rezistenței tulpinii izolate de la pacientul respectiv la medicamente antituberculoase. Este dificilă, poate fi grevată de erori și relativ scumpă.

Rezistența unei tulpini de MTB la un antituberculos este definită cantitativ, atunci când există o proporție semnificativă de mutații rezistenți în populația micobacteriană respectivă. Testarea sensibilității este obligatorie la pacienții aflați la retratament la care este posibilă instalarea unei rezistențe dobândite, precum și la pacienții contacti cu cazuri de tuberculoză chimiorezistentă la care este posibilă o rezistență inițială. Se face cel puțin pentru HIN și RMP. În plus este utilă în supravegherea la nivel național a rezistenței tulpinilor de MTB la antituberculoase.

Efectuarea culturilor și a testelor de sensibilitate la medicamente antituberculoase trebuie efectuată numai de către laboratoare cu expertiza în acest domeniu și care fac parte dintr-un sistem de control de calitate al diagnosticului bacteriologic.

E. METODELE MOLECULARE DE DETECȚIE A MTB

Există o serie de metode moleculare ce permit identificarea unor secvențe specifice de acizi nucleici într-o probă clinică, cea mai folosită fiind PCR (reacția în lanț a polimerazei). Ele pot identifica cu precizie specia de micobacterie sau anumite caracteristici ale acesteia, inclusiv rezistența la antituberculoase. Aceste metode sunt scumpe și, de aceea, destul de puțin folosite în practica curentă.

2. EXAMENUL HISTOPATOLOGIC

Leziunile histologice întâlnite în tuberculoză pot constitui un mijloc adjuvant în diagnosticul pozitiv, atunci când examenul bacteriologic este neconcludent (i.e. în produse paucibacilare). Izolarea MTB dintr-o probă clinică este metoda ideală de diagnostic; de aceea orice probă clinică, inclusiv fragmente tisulare, trebuie cultivate pentru izolarea MTB. Această cerință are prioritate în fața examenului histopatologic, fiind necesară evitarea plasării fragmentului în formol (care omoară bacilii) înaintea însămânțării pentru cultura MTB.

Probele clinice recoltate depind de localizarea bolii; cel mai frecvent utilizate și modalitatea de recoltare sunt:

- pleură (puncție-biopsie oarbă pe ac, mai rar toracoscopie)
- ganglion (biopsie chirurgicală)
- pericard sau peritoneu (biopsie chirurgicală)
- os / membrană sinovială (tratament chirurgical)



- rar perete bronșic, laringian (biopsie endoscopică) sau plămân (biopsie chirurgicală)
- foarte rar alte localizări

Prezența granulomului necrozant este relativ specifică pentru tuberculoză, fiind însă mai puțin specifică decât cultura MTB. Prezența granuloamelor giganto-epitelioide fără necroză este însă mai puțin specifică, întrucât acestea pot apărea și în alte boli granulomatoase: sarcoidoză, berilioză, lepră tuberculoasă, sifilis, micoze endemice, boli de colagen, unele vasculite etc.

3. TESTAREA CUTANATĂ TUBERCULINICĂ

Constă în injectarea intradermică de antigene din MTB (derivat de proteine purificate = purified protein derivative, PPD), care provoacă o reacție de hipersensibilitate întârziată ce constă în acumularea locală de celule mononucleare (limfocite și fagocite mononucleare) exprimată macroscopic printr-o zonă de indurație la locul injectării. Este folosită numai pentru diagnosticul infecției tuberculoase; nu poate face diferența între prezența infecției latente și prezența bolii tuberculoase active. PPD este standardizată la nivel internațional.

A. TEHNICĂ

- Seringă de 1 ml gradată din 0,01 sau 0,02 ml cu un ac intradermic subțire (5/10) și scurt (1 cm)
- PPD standardizată în concentrație de 20 U / ml (2 U / 0,1 ml)
- Injectarea trebuie făcută pe fața anterioară a antebrațului, la unirea 1/3 superioare cu 2/3 inferioare, la distanță de leziuni cutanate sau cicatrici
- Dezinfectia pielii în zona respectivă cu alcool sanitar
- Injectarea strict intradermică de 0,1 ml din soluția de 20 U/ml
- Injectarea corectă este urmată de apariția unei papule albe „în coajă de portocală”; lipsa papulei indică injectarea subcutanată și impune reluarea manevrei în altă zonă (la antebrațul opus).

B. CITIRE

- La 72 de ore de la injectare
- Identificarea marginilor laterale ale INDURATIEI prin palpate, eventual prin trecerea unui pix / creion peste margini cu presiune foarte ușoară
- Măsurarea cu precizie (cu rigla transparentă) a diametrului transversal al INDURATIEI și exprimarea în mm
- Nu măsurați diametrul longitudinal și Nu măsurați eritemul!!

C. INTERPRETARE

În populațiile vaccinate BCG testarea tuberculinică este dificil de interpretat.

➤ În funcție de diametrul reacției:

- Reacție tuberculinică ≥ 10 mm este considerată pozitivă; diagnosticul este de infecție tuberculoasă prezentă
- Reacție tuberculinică < 10 mm este considerată negativă; diagnosticul este de infecție tuberculoasă absentă
- Reacție tuberculinică ≥ 5 mm este considerată pozitivă la cei cu risc mare de progresie spre boală prin imunodepresie: infectați HIV, transplant de organe, tratament imunosupresor (minim 15 mg/zi de prednison timp de minim o lună)



➤ **În funcție de testări consecutive (la 2 luni interval):**

- Viraj tuberculinic = trecerea de la o reacție negativă (< 10 mm) la una pozitivă (≥ 10 mm); este diagnostic pentru infecție tuberculoasă recentă.
- Salt tuberculinic = creșterea diametrului reacției tuberculince cu peste 10 mm față de testarea anterioară; semnificație incertă.

D. LIMITELE INTERPREȚĂRII

➤ **Reacții fals pozitive**

- Erori de injectare sau citire
- **Vaccinarea BCG** este principala cauză de reacții fals pozitive și limitează semnificativ aportul informațional al testării cutanate tuberculince în diagnosticul infecției tuberculoase. Limita nu este absolută întrucât reacția de hipersensibilitate întârziată indusă de BCG este mai puțin intensă decât cea indusă de MTB (reacția fiind deseori < 10 mm) și diminuează în timp dispărând în câțiva ani.
- **Contactul cu micobacterii atipice**, ubicuitare în mediul ambiant în anumite zone geografice. Reacția este de obicei < 10 mm.

➤ **Reacții fals negative**

- Erori de injectare (insuficientă, reflux) sau citire
- Sarcoidoză activă, boli hematologice maligne, infecții virale acute (varicelă, oreion) sau vaccinări recente cu virus viu, infecția HIV
- Tratamente imunosupresor, inclusiv corticoterapie cronică
- Etapa inițială a infecției tuberculoase (înaintea constituirii răspunsului imun)



III. TUBERCULOZA COPILULUI

Tuberculoza copilului este dificil de diagnosticat, chiar și pentru localizarea pulmonară. Copiii expectorează rar iar produsele sunt paucibacilare, deci examenul microscopic al sputei nu poate fi utilizat pentru a obține o dovadă bacteriologică, așa cum se obține la adult. De aceea, diagnosticul se realizează printr-o abordare sistematică cu coroborarea mai multor date clinice și paraclinice. Pragul de suspiciune este mic în special în formele acute severe de tuberculoză. Diagnosticul tuberculozei copilului poate pleca fie de la statusul de contact cu un caz contagios de tuberculoză, fie cu ocazia consultației unui copil simptomatic.

Tuberculoza copilului poate îmbrăca mai multe forme clinice:

- Tuberculoza primară
- Tuberculoza pulmonară
- Formele grave de tuberculoza (meningita tuberculoasă și tuberculoza miliară)
- Alte forme de tuberculoză extrapulmonară

1. TUBERCULOZA PRIMARĂ

Primoinfecția tuberculoasă este asimptomatică în majoritatea cazurilor și trece neobservată. Aceasta trebuie deosebită de boală, denumită tuberculoză primară.

A. MANIFESTĂRI

Tuberculoza primară se caracterizează prin manifestări clinice și radiologice ce apar în cursul primoinfecției; ea apare la 10% din cazurile de primoinfecție și este mai frecventă sub vârsta de 5 ani, dar poate apărea și la adulți tineri în țările cu endemie joasă.

- **Simptomele generale** sunt adesea insidioase și nespecifice: febră ușoară, scădere în greutate, apatie și indiferență, transpirații nocturne, inapetență; uneori pot fi mai intense: febră înaltă (39-40°C), letargie. Rareori, se pot asocia poliartralgii difuze fără semne de artrită.
- **Manifestările cutanomucoase**, deși relativ rare, sunt foarte caracteristice:

Eritemul nodos apare sub formă de noduli dureroși la nivelul pielii din regiunea dorsală a brațelor sau pe fața anterioară a gambelor, mai rar cu alte localizări, în 2-3 valuri explozive. Ei sunt dureroși, roșii și pot devenii purpurii și lua aspect de echimoză. Prezența eritemului nodos impune un diagnostic diferențial cu cel de etiologie streptococică și respectiv din reacțiile medicamentoase.

Conjunctivita flictenulară începe cu o durere generalizată și iritație a unui ochi însoțită de lăcrimare și fotofobie. La examenul clinic se evidențiază leziuni gri sau gălbui la joncțiunea corneei cu sclera, leziuni în care intră vase de sânge, dând un aspect de dilatație vasculară a conjunctivei. Fiecare leziune persistă în jur de o săptămână, după care dispare și este înlocuită cu altele. În cazuri severe corneea se poate ulcera.
- **Semnele radiologice** ale tuberculozei primare sunt caracteristice. Ele pot apărea și în absența semnelor clinice (descoperire întâmplătoare). Pe radiografia toracică posteroanterioră și laterală pot fi observate:
 - **complexul primar tipic** este cea mai frecventă anomalie; constă în apariția unei mici condensări acinare (opacitate alveolară cu dimensiuni de 3-10 mm) cu orice localizare la nivelul parenchimului pulmonar (afectul primar), însoțită de o adenopatie hilară și/sau paratraheală homolaterală. Uneori, această opacitate nodulară este înconjurată de o opacitate mai puțin densă, cu margini neregulate. Pe incidența de profil, adenopatia poate apărea ca o opacitate rotundă sau ovalară latero-traheală sau hilară.



- Uneori, poate apărea o **adenopatie hilară/mediastinală izolată**, fără modificări vizibile la nivelul parenchimului pulmonar;
- Ocazional, poate apărea o **condensare segmentară (sau lobară) asociată cu adenopatie hilară/mediastinală**. Această condensare (de obicei la nivelul lobului mijlociu sau lingulei) este bine delimitată și nu prezintă bronhogramă aerică, fiind cauzată de compresia bronșiei de către adenopatia mediastinală. Existența atelectaziei poate masca focarul primar și chiar adenopatia care a determinat-o.

B. DIAGNOSTIC

Diagnosticul tuberculozei pulmonare primare se bazează pe asocierea anomaliilor radiologice cu test cutanat pozitiv la tuberculină și contact recent cu o persoană cu tuberculoză pulmonară activă. Vaccinarea BCG limitează valoarea testării cutanate la tuberculină, din cauza rezultatelor fals pozitive pe care le induce. În același timp un rezultat negativ la testarea cutanată la tuberculină nu exclude diagnosticul și necesită retestarea ulterioară pentru diagnosticul unui eventual viraj tuberculinic.

Examenul endoscopic bronșic confirmă prezența adenopatiei hilare. Diagnosticul diferențial este al adenopatiei hilare și/sau mediastinale și trebuie făcut cu hipertofia de timus care apare la copiii sub 2 ani și cu limfomul malign la copiii mai mari.

C. EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Evoluția tuberculozei primare este, de obicei, benignă, cu vindecare indiferent de administrarea tratamentului, dar cu riscul de a dezvolta ulterior tuberculoză pulmonară după o perioadă de latență.

Complicațiile locale imediate ale tuberculozei primare sunt rare.

- ✓ **Fistulizarea ganglionului limfatic** se produce prin erodarea peretelui bronșic adiacent. Eliminarea acută de cazeum poate produce obstrucție bronșică acută la copii mici, dar de cele mai multe ori produce doar tuse. Uneori se produce diseminare bronhogenă masivă cu apariția unor forme (bronho)pneumonice de tuberculoză pulmonară.
- ✓ **Tuberculoza pulmonară cavitară primară** este o complicație neobișnuită ce rezultă prin necroza ce apare la nivelul condensării pulmonare și evacuarea materialului necrotic.

Întrucât până la vârsta de 6 ani copilul este de obicei incapabil de a produce spută, este recomandată efectuarea unui tubaj gastric sau bronhoscopie cu aspirat bronșic pentru **evidențierea bacililor acid-alcool-rezistenți la examinarea microscopică** și cultivarea pentru izolarea MTB. La copii peste 6 ani se poate încerca inițial recoltarea unui eșantion de spută.

Complicațiile locale tardive sunt rezultatul sechelelor. Adenopatia poate produce fenomene de compresie pe o bronhie lobară sau segmentară, determinând tulburări de ventilație la nivelul unui lob sau segment. Ulterior pot apărea **bronșiectazii** ce se pot suprainfecta și genera hemoptizii repetitive. **Sindromul de lob mediu**, ce constă în asocierea atelectaziei cu calcificare hilară și hemoptizii repetitive, este cel mai caracteristic tablou al acestui tip de sechele. Radiografia toracică posteroanterioră și laterală arată opacități sugestive de atelectazie (sistematizate, dense și cu caracter retractil, cu marginile concave) asociate cu câteva imagini de transparență (bronșiectazii) și calcificări hilare în centru.

2. TUBERCULOZA PULMONARĂ

Tuberculoza pulmonară este apanajul adultului, dar poate apărea la copilul mare sau adolescent, în special în condiții de malnutriție. Manifestările clinice și radiologice sunt similare cu cele de la adult, iar diagnosticul este confirmat prin examenul bacteriologic pentru MTB (microscopie și cultură) din spută. În cazul în care sputa spontană nu poate fi obținută, se recoltează spută indusă sau se practică aspirație gastrică (prin tubaj) sau bronșică (prin endoscopie). Cazurile cu microscopie negativă vor fi abordate similar cu cele de la adult, în funcție de context, luând în considerare:



- Istoricul de contact cu un caz de tuberculoză pulmonară
- Reacție pozitivă cutanată la tuberculină
- Absența leucocitozei în sângele periferic
- Absența ameliorării clinice și/sau radiologice după tratament antibiotic cu spectru larg.

Tratamentul este similar cu cel al tuberculozei pulmonare a adultului.

3. FORME GRAVE DE TUBERCULOZĂ

Acestea sunt complicații imediate ale tuberculozei primare ce apar prin diseminarea hematogenă a bacililor de la locul infecției primare, putând fi prezente la orice vârstă, dar cel mai frecvent la copiii foarte mici (sub 2 ani), mai ales dacă nu au fost vaccinați BCG. Aceste forme grave sunt adesea letale dacă sunt diagnosticate tardiv.

A. MENINGITA TUBERCULOASĂ

Tabloul clinic al meningitei tuberculoase este similar cu cel al adultului (vezi subcapitolul de la V. Tuberculoza Extrapulmonară). Debutul este insidios și manifestările inițiale sunt nespecifice cu lipsă de interes pentru joacă, iritare, cefalee, vărsături. Ulterior, se dezvoltă manifestările clinice tipice până la comă cu rigiditate a membrelor. **Radiografia toracică** poate fi normală sau poate evidenția un aspect caracteristic tuberculozei primare sau imagine miliară. **Examenul fundului de ochi** este dificil de realizat la copil, dar poate evidenția tuberculi coroizi. **Examenul LCR** obținut prin puncție lombară este esențial pentru diagnostic (vezi meningita tuberculoasă). Întrucât mortalitatea este mare (15-30%), pragul de suspiciune diagnostică trebuie să fie mic, iar **tratamentul** instituit rapid, fără a aștepta rezultatele culturilor LCR sau testării cutanate la tuberculină (frecvent negativă), mai ales în cazul existenței contactului cu un caz de tuberculoză pulmonară activă și în absența altei etiologii confirmate.

B. TUBERCULOZA MILIARĂ

Aceasta apare adesea în primele luni după primoinfecție, ca o formă severă de boală cu debut brusc, cu alterarea stării generale, febră înaltă (39-40°C în platou), inapetență, torpoare, varsături și diaree. Copilul este tahicardic, dar fără disociație între puls și temperatură. Se asociază dispnee, cianoză, ocazional insuficiență respiratorie și hepatosplenomegalie. **Radiografia toracică** postero-anterioară evidențiază adesea imaginea miliară. Pot exista și alte semne precum adenopatie hilară și/sau mediastinală. **Examenul fundului de ochi** sau **al LCR** aduc aproape întotdeauna argumente diagnostice (vezi tuberculoza miliară din capitolul V. Tuberculoză Extrapulmonară) întrucât la copii există întotdeauna diseminare extensivă în alte organe. Reacția pozitivă la **testarea cutanată tuberculinică** este un argument puternic pentru diagnostic, dar este rareori prezentă. Diagnosticul este deseori bazat pe suspiciunea clinică ce include prezența contactului cu un caz de tuberculoză pulmonară activă. Tratamentul trebuie instituit rapid odată ce alte cauze de miliară febrilă au fost excluse (virală,).

4. ALTE FORME DE TUBERCULOZĂ EXTRAPULMONARĂ

Tuberculoza ganglionară este forma cea mai frecventă, atingând peste 50% din cazurile de tuberculoză extrapulmonară la copii.

Tuberculoza vertebrală și a articulațiilor reprezintă a doua localizare ca frecvență și poate apare în primii ani consecutivi primoinfecției.

Tuberculoza seroaselor: pleurezia și peritonita tuberculoasă sunt rare la copiii mici, dar frecvente la adolescenți. Peritonita cu ascită este relativ mai frecventă, în special la fetițele de 10-14 ani. Formele localizate în pelvis sau pelvipertonite pot cauza sterilitate prin obstrucția trompelor uterine.

Formele clinice de tuberculoză extrapulmonară sunt tratate pe larg la capitolul respectiv.



5. DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI COPILULUI

Diagnosticul de tuberculoză la copil presupune analiza rațională a unui număr de elemente cheie, incluzând:

- existența contactului cu o persoană cu tuberculoză pulmonară activă,
- semne și simptome (care variază după locul afectării)
- izolarea și evidențierea ocazională a bacililor din probele clinice
- reacție pozitivă la testarea cutanată la tuberculină sau viraj tuberculinic la retestare
- existența unor modificări histologice caracteristice.

În cele mai multe cazuri, tuberculoza la copil este o boală ușoară și se poate vindeca singură fără tratament. Există, cu toate acestea, un risc substanțial de dezvoltare a bolii ulterior în cursul vieții. Într-o minoritate din cazuri, copiii pot prezenta tuberculoză diseminată, care este adesea fatală sau poate determina complicații grave, dacă tratamentul nu este administrat rapid.



IV. TUBERCULOZA PULMONARĂ A ADULTULUI

Este cea mai frecventă manifestare a tuberculozei la adult. În același timp este forma clinică cu importanță epidemiologică, întrucât constituie sursa de infecție. Boala afectează de obicei doar plămânul, rareori diseminează în ganglionii regionali sau hematogen la distanță.

Diagnosticul precoce și tratamentul corect și complet constituie, prin eliminarea surselor de infecție, cea mai eficientă metodă de profilaxie a tuberculozei la nivelul comunității.

1. MANIFESTĂRILE CLINICE

Debutul este cel mai frecvent insidios, dominat de simptome și semne generale. Deseori însă este acut, cu hemoptizie sau cu aspect pseudogripal sau pseudopneumonic. Uneori, depistarea este radiologică la indivizi asimptomatici. Tabloul clinic este nespecific.

Manifestările generale sunt deseori pe primul plan: astenie fizică, anorexie, scădere ponderală (semnificativă la > 10% din masa inițială), transpirații predominant nocturne și senzație de febrilitate cu temperatură variabilă. La femei poate apărea amenoreea recentă nejustificată.

Simptomele respiratorii sunt dominate de obicei de tusea persistentă; tusea ce persistă peste 3 săptămâni impune o investigație radiologică și/sau bacteriologică pentru TBP. Expectoratia este de obicei mucopurulentă, în cantitate mică, dar poate fi absentă, în special la femei. Hemoptizia este relativ frecventă, uneori inaugurală (și motiv de consult medical). De obicei este mică (chiar doar spute hemoptoice), dar poate fi și masivă, amenințând viața pacientului.

Examenul fizic toracic este relativ sărac (în special în formele incipiente sau localizate) și este nespecific. Pot fi prezente raluri crepitante localizate, în special după tuse, localizate supraclavicular, suprascapular sau interscapulovertebral; în formele cu afectare endobronșică pot apărea raluri sibilante sau ronflante localizate. Rareori este prezent sindromul complet de condensare și, excepțional, suflu amforic (cavernă mare, situată superficial).

De reținut: Manifestările clinice sunt nespecifice și uneori absente. Tusea persistentă (> 3 săptămâni) este cel mai important semn de apel pentru tuberculoza pulmonară.

2. SEMNE RADIOLOGICE

Radiografia toracică este elementul central al demersului diagnostic în tusea persistentă și un element important în demersul diagnostic în majoritatea bolilor respiratorii. Ea nu permite însă stabilirea diagnosticului pozitiv în tuberculoza pulmonară (ca și în multe alte boli pulmonare), fiind un element mai degrabă de orientare decât de certitudine diagnostică. Radiografia toracică trebuie să îndeplinească o serie de criterii de calitate pentru a permite un diagnostic corect.

Leziunile radiologice ce pot fi prezente în tuberculoza pulmonară sunt numeroase și foarte diferite:

- Noduli cu mărimi diferite:
 - micronoduli (< 3mm) cu margine bine definită, presupuși a rezulta prin diseminare hematogenă; prezența diseminată în ambele câmpuri pulmonare definesc imaginea miliară, caracteristică tuberculozei diseminate;
 - noduli acinari (dimensiuni de 4-10 mm sau mai mari dacă rezultă prin confluența mai multor acini) ce constituie condensarea unuia sau mai multor acini vecini; au marginea relativ imprecisă, contur relativ neregulat și structură ușor neomogenă (bronhiogramă aerică); sunt presupuși a rezulta prin diseminare bronhogenă.
 - macronodul (> 10 mm, deseori cu diametrul de câțiva centimetri), de obicei unic, bine delimitat, uneori cu calcificări vizibile.



- Opacitate alveolară (condensare acinară) de formă neregulată, deseori cu structură neomogenă (cu zone transparente în interior), de mărime diferită (subsegmentare până la lobare sau chiar pulmonare);
- Imagine cavitară (vezi figura 3), tipic cu pereți relativ subțiri (3-5 mm), fără nivel lichidian (evacuată), uneori cu bronșie de drenaj (opacități liniare paralele spre hil), uneori în interiorul unor condensări extinse; pot fi multiple, localizate în lobi sau plămâni diferiți.
- Sechele ale primoinfecției: complex primar sechelar (vezi tuberculoza primară), fibronoduli apicali; sunt stabile în timp și nu constituie un argument pentru etiologia tuberculoasă a altor leziuni radiologice;
- Opacități de natură fibroasă: opacități în bandă sau extinse, uneori cuprind un întreg lob sau chiar hemitorace și se însoțesc de reducerea uneori importantă a volumului pulmonar, vizibilă prin deplasarea structurilor adiacente (scizuri, hiluri, mediastin, diafragm, perete toracic); apar în tuberculoza cu evoluție îndelungată, extinsă, chiar vindecată;
- Complicații: pneumotorax sau piopneumotorax, pleurezie de însoțire.



Figura 3

Imagine cavitară la nivelul câmpului pulmonar superior drept, situată în lobul superior drept; tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic

Leziunile radiologice enumerate nu oferă certitudinea diagnosticului de tuberculoză, indiferent de experiența medicului care interpretează radiografiile. Suspiciunea de tuberculoză este crescută de următoarele argumente:

- localizarea preferențială a leziunii dominante în segmentele apical și posterior ale lobilor superiori și segmentul apical (superior) al lobului inferior; localizarea dominantă în jumătățile inferioare se întâlnește doar în 15% din cazuri;
- asocierea de leziuni diferite pe aceeași radiografie
- asocierea de leziuni la distanță, în doi lobi sau chiar în ambii plămâni
- dinamica lentă în timp a leziunilor radiologice (de ex. la 2 săptămâni mărirea cavităților, înmulțirea și/sau confluența nodulilor acinari, apariția unei cavități în interiorul unei condensări).



3. DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI PULMONARE

Diagnosticul tuberculozei pulmonare (care presupune decizia administrării unui tratament antituberculos) se bazează pe o combinație de argumente clinice, epidemiologice și radiologice la care se adaugă rezultatele examenului microscopic al sputei pentru prezența de bacili acid-alcoolo-rezistenți (BAAR).

Recoltarea a minim trei eșantioane de spută, cu examen bacteriologic pentru MTB, este obligatorie înainte de începerea tratamentului antituberculos, întrucât chimioterapia eficientă inhibă creșterea MTB, în special în produsele paucibacilare.

Diagnosticul tuberculozei pulmonare presupune microscopie pozitivă pentru minim un eșantion în condițiile unui aspect clinico-radiologic compatibil sau aspect clinico-radiologic sugestiv în condițiile în care 3-6 eșantioane de spută au fost negative la examenul microscopic. Diagnosticul tuberculozei pulmonare cu microscopie negativă este apanajul medicului pneumolog și trebuie să fie pus pe date consistente și necontradictorii; altfel, leziunile cavitare și/sau extinse cu microscopie negativă ridică suspiciunea unei alte etiologii.

Confirmarea diagnosticului se realizează prin izolarea MTB din spută în cultură; metoda clasică de cultură pe medii solide oferă un rezultat tardiv în 3-9 săptămâni; metodele rapide de cultură pe medii lichide pot furniza rezultate în câteva zile, dar sunt puțin disponibile. În absența izolării MTB din spută diagnosticul de tuberculoză pulmonară este mai puțin cert și presupune o evoluție sub tratament compatibilă cu cea a unei tuberculoze și absența unui diagnostic alternativ.

Este de dorit ca instituirea unui tratament antiTB să fie bazat pe un argument bacteriologic; în mod excepțional, în absența acestui argument medicul pneumolog poate lua decizia instituirii acestuia pe baza unor aspecte compatibile. În practică, reevaluarea cazurilor microscopic negative la aproximativ două luni de tratament, având rezultatele culturilor, permite luarea unei decizii: culturi pozitive pentru MTB sau evoluție compatibilă cu TB sub tratament eficient și absența altei etiologii permit continuarea tratamentului. În lipsa acestor argumente medicul pneumolog este cel ce trebuie să decidă oprirea tratamentului antituberculos.

4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL TUBERCULOZEI PULMONARE

Doă situații frecvente necesită un diagnostic diferențial ce include tuberculoza pulmonară: tusea persistentă și imaginea cavitară pe radiografia toracică. Mai rar, diagnosticul diferențial este al unui nodul solitar pulmonar (tuberculom) sau al unei condensări masive de tip pneumonic.

A. TUSEA PERSISTENTĂ

Majoritatea pacienților cu tuse persistentă nu au tuberculoză, fiind importantă diferențierea de alte cauze de tuse.

➤ Tuse < 3 săptămâni

Este mai degrabă determinată de infecții acute comunitare ale căilor aeriene inferioare (sindrom gripal, traheobronșită acută, pneumonie comunitară) și mai rar de tuberculoză. Absența ameliorării sau rezoluției manifestărilor clinice după administrarea timp de 5-7 zile a unui antibiotic (altul decât quinolone și rifampicina) indicat în infecțiile comunitare acute ale căilor respiratorii inferioare crește probabilitatea unei tuberculoze pulmonare. Majoritatea cazurilor nu necesită investigații specifice pentru TBP.

➤ Tuse > 3 săptămâni

Diagnosticul tusei persistente (> 3 săptămâni) presupune o investigație clinică atentă (anamneză, inclusiv context epidemiologic, și examen fizic) și o radiografie toracică posteroanterioră.

- Tusea persistentă cu radiografie toracică normală și fără alte anomalii are drept cauze principale **astmul, rinoreea posteroară** (în patologii rinosinusale cronice), **refluxul gastroesofagian**



și **administrarea de inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei**. Tuberculoza pulmonară se asociază foarte rar cu radiografie pulmonară normală.

- **Bronșiectazii** – de obicei cu bronhoree mucopurulentă cronică (> 50 mL/zi), cu episoade repetate de exacerbari infecțioase; examenul bacteriologic este repetat negativ pentru MTB; examenul CT pune în evidență dilatațiile bronșice.
- **Bronșita cronică** sau **Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC)** – istoric de mare fumător, dispnee progresivă la efort, episoade de exacerbare, spirometrie cu sindrom obstructiv ireversibil. Examenul bacteriologic pentru MTB nu este necesar în majoritatea cazurilor.
- **Cancer pulmonar** – istoric de mare fumător, hemoptizii mici, simptome generale, opacitate sugestivă pe radiografia toracică, necesită explorare endoscopică bronșică și examen CT.
- **Pneumoconioză**
- **Stenoză mitrală, insuficiență cardiacă stângă**

B. IMAGINE CAVITARĂ

Prezența unei imagini cavitare pe radiografia toracică impune un demers diagnostic diferențial cu:

- **Abcesul pulmonar** (de obicei cu germeni anaerobi) – debut insidios, cu simptome generale importante, tuse și expectorație cronică, eventual vomică unică sau fracționată, dar prezintă fetiditatea sputei, localizare frecventă în piramidele bazale, imagine hidroaerică;
- **Cancerul pulmonar** excavat – istoric de mare fumător, cavitate cu perete gros, anfractuos, asociată frecvent cu adenopatii hilare și mediastinale.
- **Chistul hidatic** evacuat – istoric de vomică cu lichid clar, cavitate cu perete subțire, prezența unei opacități neregulate la interfața aer-lichid (membrana proligeră).

5. EVOLUȚIA TUBERCULOZEI PULMONARE

Evoluția naturală a tuberculozei pulmonare este spre agravare progresivă, cu extensia leziunilor și deces într-un număr semnificativ de cazuri. Persistența eliminării de germeni contribuie la creșterea numărului de persoane infectate și la persistența bolii în populație.

Evoluția TBP sub tratament este lentă cu rezorbția infiltratelor, reducerea în dimensiuni până la închiderea cavităților, deseori fibroză pulmonară localizată, rareori extinsă. Rareori persistă cavitate deschisă cu pereți subțiri (histologic epitelizați).

Complicațiile care pot apărea în cursul tratamentului:

- Hemoptizie masivă (prin eroziunea unui perete arterial bronșic) este rară dar potențial fatală;
- Pneumotorax produs prin ruperea unei cavități în spațiul pleural, cu infectarea acestuia cu bacili din cavitate și piopneumotorax secundar; necesită drenaj chirurgical;
- Pleurezia de vecinătate poate însoți TBP; nu necesită tratament separat.

După vindecarea tuberculozei pot persista **sechele** cu complicații consecutive:

- Hemoptizie prin ruperea anevrismelor cicatriciale; tratamentul este prin embolizare și/sau excizie chirurgicală a leziunii incriminate
- Bronșiectazii secundare fibrozei cicatriciale; pot determina episoade infecțioase repetitive și/sau hemoptizii
- Insuficiență respiratorie cronică secundară distrucției extensive și fibrozei extensive consecutive și bronșiectaziilor
- Aspergilom prin colonizarea *Aspergillus fumigatus* într-o cavitate restantă; poate produce hemoptizii și necesită rezecție chirurgicală.



V. TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ (TBEP)

Tuberculoza extrapulmonară include toate localizările cu excepția plămânului și reprezintă 1/6 din cazurile de TB la adulții neinfecțați HIV. Poate afecta orice organ și nu constituie decât excepțional o sursă de infecție. Originea tuberculozei extrapulmonare se află de cele mai multe ori în focarele de diseminare hematogenă din cursul primoinfecției; acestea pot evolua în continuarea unei infecții recente sau ulterior (chiar după zeci de ani) prin reactivare endogenă. Simptomele generale sunt mai rar prezente, iar scăderea ponderală semnificativă mult mai rară decât în TBP. Leziunile extrapulmonare sunt în mod caracteristic paucibacilare ceea ce îngreunează diagnosticul bacteriologic. Diagnosticul de certitudine se pune deseori pe examenul bacteriologic și/sau histopatologic al fragmentelor biotice. Tuberculoza extrapulmonară este mai frecventă în cadrul infecției HIV, ceea ce impune testarea HIV în aceste cazuri.

1. TUBERCULOZA DISEMINATĂ

Este produsă prin diseminarea hematogenă în cursul primoinfecției sau plecând de la un focar reactivat, mai frecvent extrapulmonar decât pulmonar. Este o formă gravă, cu mortalitate ridicată. IDR la tuberculină este frecvent negativă, probabil datorită infecției recente sau depresiei imunitare ce permite dezvoltarea bolii; ca urmare o reacție tuberculinică negativă nu constituie un argument împotriva tuberculozei. Reacția se pozitivează în cursul tratamentului în cazul unei evoluții favorabile (argument retrospectiv).

A. TUBERCULOZA MILIARĂ

Este forma clasică și de departe cea mai frecventă de tuberculoză diseminată și este caracterizată prin prezența a numeroase leziuni tuberculoase active mici (sub 3 mm) răspândite în întregul organism, cel mai frecvent la nivelul plămânilor, ficatului și splinei, uneori la nivelul măduvei osoase, seroaselor (inclusiv meninge), rinichilor, sistemului nervos central, suprarenalelor. În cazul în care afectarea este difuză (și nu predominant pulmonară) se mai folosește termenul de granulie. Clinic se prezintă sub o formă acută sau cronică.

➤ Tuberculoza miliară acută

Este rapid progresivă și invariabil fatală în absența tratamentului eficient; mortalitatea rămâne ridicată (până la 28%) și în ciuda tratamentului eficient. Este frecventă la copil și adult tânăr, dar poate fi prezentă la orice vârstă.

Simptomele generale sunt intense, domină tabloul clinic și sunt nespecifice: febră mare (38-40⁰), frisoane, astenie fizică intensă, anorexie, scădere ponderală importantă și relativ rapidă. Se asociază tusea neproductivă și ulterior dispnee progresivă până la insuficiență respiratorie severă, uneori cu tablou de sindrom de detresă respiratorie acută ce necesită suport ventilator. Simptome ale altor localizări pot fi prezente. **Examenul fizic** arată tahicardie, hepatomegalie și mai rar splenomegalie. **Radiografia toracică**, efectuată de preferință cu raze de intensitate mai mică, arată aspectul tipic de miliară: opacități micronodulare diseminate bilateral, difuz (vezi figura 4); poate fi normală la debutul bolii.





Figura 4.
 Imagine miliară la un pacient febril, cu evoluție favorabilă și viraj tuberculinic
 sub tratament antituberculos

Diagnosticul este dificil de confirmat întrucât sputa și prelevările din cursul bronhoscopiei (inclusiv lavajul bronhoalveolar) sunt paucibacilare (și deci negative la examenul microscopic). Biopsia pulmonară transbronșică este diagnostică dar dificil de efectuat. Biopsia hepatică arată deseori granuloame gigante-epitelioide, dar este nespecifică. Biopsia de măduvă osoasă poate fi diagnostică. Din cauza gravității bolii și importanței vitale a precocității tratamentului, pragul de suspiciune diagnostică trebuie să fie foarte mic, iar tratamentul antituberculos început rapid. **Diagnosticul diferențial** este cel al miliarei și cuprinde alte cauze infecțioase (citomegalovirus, Pn. carinii), carcinomatoza miliară, pneumonita de hipersensibilitate și sarcoidoza.

➤ Tuberculoza miliară cronică

Este o formă clinică insidioasă, ce apare mai frecvent la vârstnici și se manifestă ca febră de origine neprecizată asociată cu sindrom consumptiv. Radiografia toracică arată imaginea miliară. Diagnosticul este dificil, confuzia este frecventă cu pneumopatii interstițiale difuze sau carcinomatoză pulmonară și de multe ori este stabilit postmortem.

B. TUBERCULOZA DISEMINATĂ AREACTIVĂ

Este o formă rară de tuberculoză diseminată, care apare mai frecvent în cadrul infecției HIV sau în alt context de imunodepresie. Histologic se observă arii întinse de necroză foarte bogate în MTB, înconjurate de țesut normal, cu semne minime de inflamație și fără formare de granuloame. Tabloul clinic poate fi acut fulminant sau cronic, cu evoluție de câteva luni. Prognosticul este foarte rezervat chiar cu tratament antituberculos eficient.

2. MENINGITA TUBERCULOASĂ

Este produsă plecând de la focarele de diseminare hematogenă din cursul primoinfecției, prin evoluție directă spre boală sau mai rar prin reactivare endogenă ulterioară. Este frecventă la copilul mic și deseori apare în cadrul unei tuberculoze diseminate miliare.



Manifestările clinice sunt adeseori insidioase, fiind cel puțin inițial nespecifice. Rareori debutul este subacut și excepțional acut. Febra și alterarea stării generale se însoțesc inițial de iritabilitate sau astenie, cefalee, eventual vărsături. Ulterior, se completează tabloul sindromului meningian prin alterarea stării de conștiență, redoare a cefei, semne de paralizie a nervilor cranieni (ex. strabism). Tardiv pacientul prezintă fotofobie, poziție antalgică „în cocoș de pușcă”, apoi comă și rigiditate extremă.

Radiografia toracică poate fi normală sau poate arăta o imagine miliară sau un aspect caracteristic bolii primare. **IDR la tuberculină** este frecvent negativă inițial dar se pozitivează ulterior. **Examenul fundului de ochi** (dificil la copii) poate arăta prezența de tuberculi coroizi (zone supradenivelate, rotunde, alb-gălbui, cu diametrul de 1-3 mm, la nivelul retinei) ce rezultă prin diseminare hematogenă.

Examenul lichidului cefalorahidian (LCR) obținut prin puncție lombară este principalul mijloc diagnostic. LCR este clar sau ușor opalescent, cu presiune crescută, cu glucoză scăzută (< 40 mg/dL), cloruri crescute, proteine crescute (0,6-2 g/dL), număr de celule moderat crescut, cu predominanța limfocitelor (inițial pot predomina neutrofilele). Examenul microscopic al LCR pentru BAAR este frecvent negativ, dar culturile pentru MTB sunt deseori pozitive. Sensibilitatea examenului bacteriologic este cu atât mai mare cu cât cantitatea de lichid recoltat este mai mare. Metodele noi de detecție a ADN micobacterian cresc foarte mult sensibilitatea diagnostică.

Diagnosticul meningitei TB este unul de probabilitate având în vedere necesitatea insituirii cât mai rapide a unui tratament antituberculos eficient. Astfel, prezența unei meningite limfocitare cu lichid clar și proteine crescute trebuie considerată de origine TB în absența altei etiologii demonstrate (bacteriene) și urmată de instituirea tratamentului antiTB, în special în contextul unei evoluții insidioase, și mai ales la copii sub 5 ani nevaccinați BCG și/sau cu contact cu o persoană cu tuberculoză pulmonară activă.

Diagnosticul diferențial se face cu meningitele bacteriene insuficient tratate (lichid clar și predominanța neutrofilelor), meningite virale (evoluție acută în context de boală virală, lichid clar cu numeroase limfocite, proteine normale), meningism în cadrul unei infecții (celule și proteine normale în lichid) și mai rar cu meningita criptococică la pacienți infectați HIV. Examenul LCR este important în diferențierea acestor entități (vezi tabelul 3).

Etiologia meningitei	Celule	Proteine	Bacteriologie
Tuberculoasă	30-300 / mm ³ limfocite	> 0,6 g/L	Rareori BAAR+, culturi frecvent +
Bacteriană insuficient tratată	Celularitate mare (sute – mii/mm ³) Neutrofile alterate	> 0,6 g/L (< 0,5 g/L în cea meningococică)	Uneori bacterii (frotiu Gram, culturi)
Virală	> 300 / mm ³ Limfocite	< 0,5 g/L	Negativ
Meningism (copii)	< 10 / mm ³	< 0,5 g/L	Negativ
Criptococică (adult HIV+)	Numeroase Neutrofile, limfocite	Crescute	Prezența fungilor în colorații specifice

Tabelul 3. Examenul LCR în meningitele cu lichid clar



Tratamentul este similar cu alte forme de tuberculoză.

3. PLEUREZIA TUBERCULOASĂ

Este cea mai frecventă formă de tuberculoză extrapulmonară. Apare în special la adolescenți și adulți tineri (în continuarea unei infecții recente) și mai rar la vârstnici (prin reactivare). Este mai probabil secundară ruperii unui nodul pulmonar subpleural decât unei diseminări hematogene. Infectarea pleurei este urmată de declanșarea unui fenomen de hipersensibilitate cu reacție inflamatorie granulomatoasă intensă, în mare măsură responsabilă de manifestările clinice. Pleurezia tuberculoasă poate însoți TBP (pleurezie tuberculoasă secundară, uneori empiem tuberculos) ca o complicație a acesteia din urmă. În cele ce urmează vom descrie pleurezia TB izolată.

Manifestările clinice prezintă de obicei un debut acut cu durere intensă cu caracter pleural (junghi), febră, tuse neproductivă, uneori dispnee cu polipnee (secundar acumulării lichidului pleural). Anamneza atentă poate identifica simptome generale ce au precedat debutul acut: astenie fizică, fatigabilitate, scădere ponderală. Uneori, și în special la adulți sau vârstnici, debutul este insidios, cu durere toracică, fatigabilitate, inapetență, scădere ponderală, tuse seacă. **Examenul obiectiv** evidențiază un sindrom lichidian pleural unilateral (rar bilateral) liber în marea cavitate cu matitate intensă, deplasabilă cu schimbarea poziției, asociată cu abolirea murmurului vezicular și a vibrațiilor vocale, eventual suflu pleuretic în partea superioară a matității. În pleureziile mici se constată absența sonorizării primului spațiu mat în inspirul profund (semnul Hirtz pozitiv).

Radiografia toracică posteroanterioră evidențiază opacitatea de tip lichidian. În pleureziile mici se observă obturarea sinusului costodiafragmatic. În pleureziile în cantitate medie se observă aspectul tipic de opacitate de intensitate mediastinală, omogenă, întinsă, ce ocupă 1/3-2/3 inferioare din câmpul pulmonar, cu marginea superioară concavă spre medial și superior, și eventual deplasarea mediastinului spre partea opusă (vezi figura 5). În pleureziile masive se observă o opacitate intensă omogenă ce ocupă (aproape) întreg hemitoracele respectiv, cu împingerea importantă a mediastinului de partea opusă.



Figura 5. Pleurezie tuberculoasă dreaptă în cantitate medie, confirmată prin biopsie pleurală



IDR la tuberculină poate fi negativă, dar se pozitivează ulterior în cursul tratamentului (argument diagnostic retrospectiv).

Examenul lichidului pleural extras prin puncție pleurală arată un lichid serocitrin, cu caractere de exsudat (proteine > 3g/L și > 1/2 din proteinele plasmatic, LDH pleural > 2/3 LDH plasmatic), glicopleurie variabilă, citologie dominată de limfocite (> 90%) deși în stadiile inițiale pot predomina neutrofilele; examenul bacteriologic pentru MTB este excepțional pozitiv în microscopie și rareori în cultură. Adenozin-dezaminaza (ADA) este crescută în lichidul pleural. Aceste modificări sunt frecvente în pleurezia tuberculoasă, fără a fi specifice.

Examenul fragmentului pleural, obținut prin biopsie pleurală oarbă pe ac sau uneori prin toracoscopie, este diagnostic în 70-80% din cazuri, randamentul diagnostic fiind și mai mare atunci când se combină cultura pe medii specifice pentru MTB cu examen histopatologic.

Diagnosticul diferențial presupune diferențierea pleureziei tuberculoase de alte cauze de pleurezie izolată. Deși există criterii de probabilitate pentru diferențierea de pleurezii neoplazice primitive sau secundare, pleurezii infecțioase și alte etiologii, confirmarea diagnosticului prin biopsie pleurală este recomandată în toate cazurile.

Evoluția naturală a pleureziei TB este de obicei favorabilă, cu rezorbție spontană și vindecare cu sau fără sechele (pahipleurită, de obicei limitată), dar există riscul apariției unei TBP în următorii 5 ani. Tratamentul antituberculos previne acest risc și vindecă pleurezia în toate cazurile. Corticosteroizii nu aduc beneficii în tratamentul pleureziei TB. Tratamentul chirurgical al sechelelor este rareori necesar.

4. TUBERCULOZA GANGLIONARĂ

Este o formă frecventă de TBEP, în special la copii și adulți tineri de sex feminin. Apare de obicei prin diseminare limfohematogenă și se localizează cel mai frecvent la nivelul ganglionilor laterocervicali și supraclaviculari (2/3), mai rar la nivelul altor grupe ganglionare periferice și mult mai rar la nivelul mediastinal sau abdominal.

Clinic apare ca o adenopatie nedureroasă localizată, de consistență elastică sau fermă, cu tegumente supraiacente nemodificate, de obicei neaderentă de țesuturile adiacente, rareori însoțite de manifestări generale. Evoluția este nedureroasă, cu apariția fluctuenței și ulterior fistulizare cu eliminare cronică de cazeum.

IDR la tuberculină este frecvent pozitivă. **Examenul bacteriologic** pentru MTB din cazeum-ul exteriorizat, punctatul ganglionar sau fragment ganglionar (obținut prin biopsie chirurgicală) certifică diagnosticul. **Examenul histologic** al ganglionului excizat completează diagnosticul.

Diagnosticul diferențial se face cu adenopatiile abcedate (în cazul adenopatiilor fluctuente sau fistulizate) și cu cele din sarcoidoză, neoplasme și limfoame maligne.

Evoluția este favorabilă sub tratament antituberculos, uneori fiind necesar tratamentul chirurgical.

Alte micobacterii (*M. scrofulaceum* și *M. Intracellulare*) pot produce limfadenită la copii mici, cu aspect identic cu cel al limfadenitei TB. Identificarea tulpinei de micobacterie în cultură semnează diagnosticul. Aceste micobacterii sunt rezistente la antituberculoasele obișnuite. Evoluția este progresivă dar cu rezoluție spontană la pubertate, tratamentul chirurgical fiind rareori necesar.

5. TUBERCULOZA OSTEOARTICULARĂ

Se poate localiza la orice nivel al sistemului osteoarticular, cu frecvență mai ridicată la nivelul coloanei vertebrale (1/2 din cazuri).

A. SPONDILITA TUBERCULOASĂ (MORBUL LUI POTT)

Se întâlnește atât la copii cât și la adulți. Apare prin diseminare hematogenă în cursul primoinfecției la nivelul corpurilor vertebrale sau mai rar prin diseminare limfatică de la cavitatea pleurală în ganglionii limfatici paravertebrale. Se localizează de obicei în regiunea toracică inferioară sau lombară, uneori alternând cu vertebre normale. Inițial apare eroziunea anterioară a corpurilor vertebrale afectați, urmată



de tasare vertebrală anterioară (vertebre cuneiforme) și cifoză angulară (gibozitate). Ruptura leziunilor în țesuturile moi paravertebrale este relativ frecventă și conduce la apariția abceselor „reci” paravertebrale, uneori fuzate de-a lungul fasciilor și exprimate la distanță (de ex. inghinal).

Manifestările clinice depind de localizarea bolii, cu durere localizată la nivelul afectat agravată de palpare și de solicitările mecanice, rareori manifestări generale. Ulterior apare gibozitatea și eventual abcese reci palpabile. Semnele de compresie medulară și/sau radiculară sunt semne de gravitate.

Radiografia laterală arată eroziunea anterioară a corpurilor vertebrale și eventual tasarea acestora cu aspect cuneiform. Abcesele reci paravertebrale creează o opacitate fuziformă suprapusă pe coloana vertebrală pe radiografia posteroanterioară, sau ce împinge anterior esofagul pe radiografia cervicală de profil. Tomografia computerizată și rezonanța magnetică furnizează informații mai precise asupra leziunilor.

Diagnosticul se pune pe examenul bacteriologic pentru MTB din cazeum-ul exteriorizat, punctat sau biopsia prin chiuretarea osului afectat. **Diagnostic diferențial** se face cu spondiloza, alte spondilite infecțioase (bacteriene sau fungice), metastaze osoase.

Tratamentul constă din antituberculoase asociat cu imobilizarea și osteosinteza coloanei vertebrale afectate în cazul în care semnele neurologice sugerează instabilitatea coloanei vertebrale.

B. TUBERCULOZA ARTICULARĂ

Este de obicei monoarticulară, afectând în special articulațiile mari. Sinovita TB izolată este paucisimptomatică (limitarea mișcării) fiind diagnosticată tardiv. Artrita TB se asociază cu un grad de osteită și se manifestă prin tumefacție nedureroasă, fără semne inflamatorii evidente. Ulterior apar amiotrofie progresivă a grupelor musculare adiacente și distrucție ireversibilă a articulației și chiar fistulizare la piele. Radiografia arată leziunile epifizare și mărirea spațiului articular. Diagnosticul este pus pe examenul bacteriologic pentru MTB din lichidul sinovial sau examenul histopatologic din biopsia sinovială asociate cu IDR pozitivă la tuberculină. Evoluția este favorabilă sub tratament antituberculos asociat cu imobilizarea articulației.

6. TUBERCULOZA UROGENITALĂ

Este relativ frecventă, în special la vârstnici.

A. TUBERCULOZA RENALĂ

Este rară la copii și se produce prin reactivarea focarelor de diseminare hematogenă din corticala renală din cursul primoinfecției. Afectarea ulterioară a ureterelor și vezicii urinare este secundară diseminării tubulare a MTB. Manifestările sunt locale: durere lombară până la colică ureterală, disurie, tumefacție (abces rece), leucociturie cu urini sterile, hematurie. Manifestările generale sunt rare. Complicațiile sunt stricturile ureterale și insuficiența renală cronică. IDR la tuberculină este de obicei pozitivă. Diagnosticul se pune prin identificarea MTB în cultură din urină, rareori în microscopie. Chimioterapia antituberculoasă este eficientă, rareori fiind necesară nefrectomia sau dezobstrucția ureterală chirurgicală.

B. TUBERCULOZA GENITALĂ

Are evoluție insidioasă și se poate complica cu sterilitate prin salpingită la femei și epididimită la bărbați. Diagnosticul este bacteriologic (urină sau sânge menstrual) sau histologic.

7. PERICARDITA TUBERCULOASĂ

Este rară, fiind mai frecventă în cursul infecției HIV, și apare probabil prin reactivarea focarelor de diseminare hematogenă din cursul primoinfecției. Manifestările clinice sunt febra, durerea toracică, frecătura pericardică și dispneea progresivă. Apar frecvent semne de revărsat lichidian pericardic: diminuarea zgomotelor cardiace, lărgirea siluetei cardiace pe radiografie cu ștergerea arcurilor cardiace și uneori contur dublu, hipovoltaj și modificări difuze de fază terminală pe ECG. Uneori apare tablou de



tamponadă cardiacă cu semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Pericardita cronică constrictivă este o complicație tardivă a bolii. Diagnosticul este dificil, necesitând deseori biopsie pericardică. Asocierea unei pleurezii TB, de obicei stângă, ușurează diagnosticul. Tratamentul antituberculos standard este eficient, asocierea corticoterapiei fiind probabil benefică pentru prevenirea constrictiei tardive. Pericardiotomia este indicată în tamponada cardiacă și are indicație discutabilă în alte situații.

8. ALTE LOCALIZĂRI

A. TUBERCULOZA PERITONEALĂ

Are evoluție insidioasă și se manifestă prin ascită fără hepatosplenomegalie; uneori se prezintă cu un tablou de abdomen acut. Diagnosticul este deseori pus prin laparotomie exploratorie cu examen histologic și eventual bacteriologic al fragmentelor peritoneale prelevate.

B. TUBERCULOZA LARINGIANĂ

Este o formă rară, ce apare de obicei asociată cu tuberculoza pulmonară extinsă, prin expunere cronică a laringelui la o cantitate mare de bacili. Se manifestă prin disfonie și este intens contagioasă. Evoluția este favorabilă sub tratament antituberculos. Rareori produce obstrucție laringiană cu necesitatea unei traheostomii temporare.

C. LOCALIZĂRI FOARTE RARE

- tuberculoame cerebrale
- cutanată
- intestinală
- hepatosplenică
- auriculară
- oculară
- tiroidiană
- suprarenaliană – cauză de insuficiență corticosuprarenală



VI. TUBERCULOZA ȘI INFECȚIA HIV

Infecția HIV este cel mai mare factor de risc pentru apariția tuberculozei la o persoană infectată în prealabil cu *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculoza asociată infecției HIV este inclusă în definiția SIDA. Din acest motiv trebuie recunoscute aspectele clinice specifice ale tuberculozei, în special în populația cu vârstă cuprinsă între 15 și 49 de ani cu coinfecție HIV-tuberculoză.

1. DIAGNOSTIC

A. CIRCUMSTANȚE DE DIAGNOSTIC

➤ Pacient cunoscut cu infecție HIV

Infecția este cunoscută, fie pentru că există un test HIV pozitiv, fie pentru că anumite semne clinice sunt prezente și sunt înalt sugestive pentru prezența SIDA:

- Cașexie sau pierdere în greutate mai mult de 10kg;
- Diaree cronică, cu sau fără stare febrilă prelungită, ce durează de cel puțin o lună;
- Tuse de mai mult de o lună;
- Dermatită pruriginoasă generalizată;
- Depozite pe mucoasa orală sau esofagiană producând odinofagie;
- Infecție cu herpes simplex cronic-progresivă sau diseminată;
- Istoric de herpes-zoster;
- Adenopatii generalizate cu durată de minim 3 luni;
- Senzație de arsură la nivelul picioarelor, sugerând neuropatie periferică;
- Tulburări neurologice severe fără asociere cunoscută cu o altă condiție, alta decât SIDA.
- **Alte semne caracteristice SIDA** precum sarcom Kaposi sau meningită criptococică.

Tusea persistentă mai mult de o lună și pneumoniile recurente pot fi asociate și cu alte complicații ale infecției HIV. Cu toate acestea, dacă o persoană care prezintă semne sugestive pentru SIDA sau este seropozitivă HIV și care asociază tuse persistentă trebuie sistematic investigată pentru eventualitatea prezenței unei tuberculoze pulmonare.

➤ Tuberculoza ca prim semn al infecției HIV

Tuberculoza pulmonară sau extrapulmonară poate fi evenimentul revelator al unei infecții HIV. În țările cu prevalență înaltă, infecția HIV poate fi suspectată în următoarele situații:

- Indivizi cu risc (toxicomani, transfuzați cu sânge netestat, pacienți tratați pentru boli cu transmisie sexuală);
- Pacienți sub tratament antituberculos care prezintă scădere în greutate sau dezvoltă semne clinice de SIDA.

B. ASPECTE CLINICE

Caracteristicile clinice ale tuberculozei sunt stâns legate de gradul deficitului imun al pacientului infectat HIV. Pe măsură ce scade nivelul limfocitelor CD4⁺, aspectele tuberculozei se modifică de la forme tipice, localizate la forme atipice, diseminate.

➤ Tuberculoza pulmonară

Într-un stadiu precoce al deficitului imun, când numărul de limfocite CD4⁺ este mai mare de 200/mm³, semnele clinice și radiologice ale tuberculozei pulmonare sunt similare cu cele ale pacienților fără infecție HIV, predominând cazurile cu frotiu pozitiv (75-80%). În țările cu endemie înaltă, tuberculoza este adesea o complicație foarte precoce a infecției HIV și apare frecvent când nivelul imunității celulare este relativ mare. Ea are astfel același aspect ca în cazul indivizilor HIV-negativi.

Într-un stadiu avansat al deficitului imun, când numărul de limfocite CD4⁺ este mai mic de 200/mm³, apar alte simptome și tuberculoza pulmonară prezintă forme atipice, precum tuberculoza miliară, fără leziuni cavitare, asociată unei adenopatii mediastinale și/sau pleurezii.



MANIFESTĂRI	DEFICIT IMUN	
	STADIU PRECOCE (>200 CD4/ mm^3)	STADIU AVANSAT (<200 CD4/ mm^3)
Clinice	Tuberculoză pulmonară	Tuberculoză pulmonară severă
Radiologice	Afectarea lobilor superiori Cavități	Afectare interstițială, miliară, adenopatii, pleurezie Absența cavităților
Bacteriologice	Frotiu frecvent pozitiv	Frotiu frecvent negativ IDR negativ

Întrucât pacienții HIV pozitiv prezintă frecvent pneumonii recurente cu alți germeni patogeni, trebuie să se aibă întotdeauna în vedere că la acești pacienți prezența simptomelor respiratorii asociate cu anomalii radiologice nu presupune obligatoriu existența unei tuberculoze pulmonare. Diagnosticul de tuberculoză pulmonară trebuie să se pună și în aceste cazuri pe criterii la fel de riguroase ca și în cazul pacienților seronegativi.

➤ Tuberculoza extrapulmonară

Tuberculoza extrapulmonară este mai frecventă la indivizii HIV pozitivi, mai ales în stadiile avansate de imunodepresie:

Tuberculoza ganglionară

Etiologia tuberculoasă a acestei boli trebuie precis stabilită și nu trebuie confundată cu adenopatiile generalizate prezente în stadiul SIDA.

Tuberculoza seroaselor

Toate exudatele (pleurezie, ascită, pericardită) trebuie tratate ca fiind de etiologie tuberculoasă atunci când apar la indivizii HIV pozitivi.

Meningita tuberculoasă

Meningita cu LCR clar care apare la indivizii HIV pozitivi trebuie suspectată imediat ca fiind de etiologie tuberculoasă, după excluderea etiologiei criptococice.

2. EVOLUȚIA TUBERCULOZEI

Evoluția tuberculozei sub tratament antituberculos standardizat de scurtă durată la indivizii HIV pozitivi este similară cu cea observată în cazul pacienților seronegativi. Efectele adverse sunt însă mult mai frecvente.

Thioacetazona nu trebuie administrată **niciodată**, din cauza riscului mare de intoleranță severă manifestată prin toxicitate cutanată generalizată.

De asemenea, datorită interacțiunilor medicamentoase cu inhibitorii de protează, trebuie evitată administrarea rifampicinei, aceasta putând fi înlocuită cu rifabutin.

Succesul tratamentului este afectat de rata mare a mortalității prin complicații legate de prezența SIDA.

3. CONCLUZII

Tuberculoza este o complicație frecventă a infecției HIV. Ea poate fi primul semn al infecției sau poate apărea la indivizi cunoscuți ca fiind infectați HIV. Pacienții cu HIV sau SIDA care prezintă semne compatibile cu tuberculoza trebuie investigați și diagnosticați la fel de riguros ca și în cazul pacienților HIV negativi.

Regimurile standardizate folosite în tratamentul tuberculozei sunt la fel de eficiente în cazul pacienților HIV pozitivi ca și în cazul pacienților HIV negativi; cu toate acestea rata mortalității este mai mare printre pacienții HIV pozitivi, din cauza complicațiilor legate de prezența SIDA.



VII. TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

1. PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN TUBERCULOZĂ

Tratamentul tuberculozei constă în administrarea unor antibiotice particulare cu efect asupra MTB (chimioterapie antituberculoasă). Decizia administrării tratamentului antituberculos se ia pe baza unei asocieri de date epidemiologice, clinice, radiologice, și paraclinice (inclusiv examenul microscopic al sputei), fără un diagnostic definitiv, conferit de izolarea MTB în cultură. Pragul de suspiciune este variabil, el trebuind să fie mic în formele grave (meningita tuberculoasă și tuberculoza diseminată).

Parametrii chimioterapiei antituberculoase au fost stabiliți plecând de la caracteristicile populațiilor micobacteriene din leziunile tuberculoase și statuati pe baza studiilor controlate randomizate asupra rezultatelor tratamentului efectuate în ultimii 30 de ani.

A. POPULAȚII MICOBACTERIENE

Leziunile tuberculoase conțin populații micobacteriene cu caracteristici diferite în funcție de:

- localizare: intracelulare și extracelulare
- ritm de multiplicare: multiplicare rapidă, multiplicare lentă și cu multiplicare intermitentă (dormanți).

Efectul bactericid intens asupra populațiilor cu multiplicare rapidă este important pentru rapiditatea diminuării populațiilor micobacteriene (și dispariția contagiozității) și astfel scurtarea duratei tratamentului. Medicamentele intens bactericide stimulează trecerea micobacteriilor în faza de multiplicare lentă sau dormanți (mai puțin vulnerabili). Efectul bactericid asupra populațiilor cu multiplicare lentă sau dormanți poartă numele de **efect sterilizant** și este important în prevenția recidivelor. Medicamentele cu efect sterilizant trebuie administrate de la început pentru a preveni trecerea micobacteriilor în faza de multiplicare lentă. Medicamentele cu efect sterilizant de asemenea pot contribui la scurtarea duratei tratamentului.

Indiferent de tipul de populație, dinamica creșterii micobacteriene este suficient de lentă, astfel încât combinată cu postefectul antibiotic al medicamentelor antituberculoase, permite administrarea acestora în priză unică zilnică și chiar de 2-3 ori pe săptămână.

Chimiorezistența MTB la medicamente antituberculoase apare prin mutație genică spontană în populațiile sălbatice, cu o frecvență variabilă între 1 la 10^5 și 1 la 10^8 diviziuni. Mecanismele de rezistență la diferite antituberculoase sunt distincte genetic și se produc independent unul de celălalt, astfel încât șansa de apariție a unui mutant rezistent la două antituberculoase într-o populație sălbatică este egală cu produsul șanselor apariției rezistenței la fiecare medicament în parte (între 1 la 10^{10} și 1 la 10^{13} diviziuni). Cele mai numeroase populații micobacteriene sunt prezente în leziunile pulmonare cavitare (10^8 - 10^9); ele sunt suficient de numeroase pentru a permite apariția mutațiilor monorezistenți, dar nu suficient pentru a permite în mod spontan apariția celor multirezistenți. Administrarea în monoterapie a unui antibiotic antituberculos, în special în leziunile cu populații micobacteriene numeroase, determină selecția și multiplicarea mutațiilor rezistenți la antibioticul respectiv și apariția chimiorezistenței **dobândite** (**după** administrarea de medicamente antituberculoase în monoterapie pentru cel puțin câteva săptămâni).

Chimiorezistența **inițială** (**înaintea** administrării unui tratament antituberculos) apare prin infectare cu o tulpină deja rezistentă.

Ca urmare a acestor caracteristici, tratamentul antituberculos trebuie să conțină inițial asocierea de **minim** trei antibiotice antituberculoase eficiente (pentru prevenirea apariției rezistenței) care să combine efectul **bactericid și sterilizant**, asupra populațiilor **extracelulare și intracelulare**, pe o **durată suficientă** care să asigure **sterilizarea organismului** și astfel **prevenirea recidivelor**. În cazul prevalenței mari a chimiorezistenței (fie tratamente antituberculoase anterioare, fie prevalență mare a chimiorezistenței inițiale) se asociază mai multe antituberculoase, pentru evitarea monoterapiei mascate (i.e. administrarea unei combinații de antituberculoase dintre care doar unul este activ).



B. MEDICAMENTE ANTITUBERCULOASE

Medicamentele antituberculoase se împart în cele de primă linie și de rezervă. Cele de primă linie sunt cele mai eficiente și mai puțin toxice și de aceea sunt incluse în regimurile antituberculoase standard. Medicamentele de rezervă sunt mai puțin eficiente și mai toxice și se folosesc doar în tratamentul individualizat al tuberculozei chimiorezistente.

Izoniazida (sau hidrazida acidului izonicotinic) (INH,H) are activitatea bactericidă cea mai intensă, în special pe populațiile cu multiplicare rapidă și extracelulare. **Rifampicina** (RMP,R) este de asemenea intens bactericidă dar prezintă și un efect sterilizant potent și este activă pe toate populațiile micobacteriene. Asocierea celor două medicamente denumite majore pe durata a 9 luni permite vindecarea tuberculozei cu germeni sensibili, prevenind apariția chimiorezistenței și a recidivelor.

Pirazinamida (PZM,Z) este modest bactericidă dar are efect sterilizant potent, în special pe germeni intracelulari la pH acid. Asocierea pirazinamidei în primele două luni de tratament permite reducerea duratei de tratament la 6 luni.

Streptomicina (SM,S) și **etambutolul** (EMB,E) au efecte bactericid și respectiv bacteriostatic modeste și nu au efect sterilizant. Asocierea unuia sau ambelor la combinația HRZ în tratamentul tuberculozei cu germeni sensibili nu aduce beneficii suplimentare în sensul creșterii ratei de vindecare sau scurtării duratei tratamentului. Asocierea lor se face doar în cazul riscului existenței chimiorezistenței la începutul tratamentului (secundară sau inițială) pentru prevenirea instalării chimiorezistenței la al doilea antituberculos major.

Dozele pentru medicamentele antituberculoase de primă linie folosite în tratamentul tuberculozei sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Dozele medicamentelor antituberculoase de primă linie în funcție de ritmul de administrare

	Administrare zilnică (7/7)			Administrare intermitentă		
	Doza uzuală copil (mg/kgc/priză)	Doza uzuală adult (mg/kgc/priză)	Doza maximă (mg)	Doza uzuală copil (regim 2/7) (mg/kgc/priză)	Doza uzuală adult (regim 3/7) (mg/kgc/priză)	Doza maximă (mg)
Izoniazidă	10	5	300	20-30	15	900
Rifampicină	10-20	10	600	10-20	10	600
Pirazinamidă	15-30	25	2000	50 (max 2g)	35-40	3000
Etambutol	15-20 (max 1g)	15-25	1600	50 (max 2,5g)	25-30	2400
Streptomicină		20	1000		20	1000

C. REGIMURI ANTITUBERCULOASE

Plecând de la caracteristicile populațiilor micobacteriene din leziunile tuberculoase și ale medicamentelor antituberculoase de primă linie, au fost construite mai multe regimuri antituberculoase, confirmate prin studii randomizate controlate.

Principiile de tratament antituberculos sunt:

- **Asocierea** de medicamente antituberculoase active
- Administrarea în două faze: **inițială intensivă** cu reducerea rapidă a populației micobacteriene și **de continuare** în care sunt omorâte micobacteriile restante.
- **Durata** tratamentului trebuie să fie suficient de lungă pentru a permite sterilizarea organismului și, astfel, prevenirea recidivelor
- Administrarea medicamentelor se face **zilnic sau intermitent** (de 3 ori pe săptămână) în **priză zilnică unică, a jeun.**



Tratamentul tuberculozei a constituit unul din primele domenii clinice importante în care s-au realizat studii randomizate controlate ce au comparat diferite regimuri terapeutice. Acest lucru a permis dovedirea eficienței unor regimuri terapeutice și în același timp a impus standardizarea tratamentului, adică administrarea unor regimuri standard la marea majoritate a pacienților.

Administrarea de HIN + RMP pe durata a 6 luni asociată cu PZM în primele două luni (2HRZ+4HR) este suficientă pentru a vindeca > 95% din cazurile de tuberculoză cu germeni chimiosensibili. Ca urmare, acest regim terapeutic constituie baza construcției regimurilor de tratament antituberculos.

Asocierea SM și/sau EMB protejează față de monorezistența inițială.

Regimurile antituberculoase aplicate în România se bazează pe aceste principii și sunt figurate în tabelul 6.

Tabelul 6.
Regimuri terapeutice folosite în tratamentul tuberculozei în România

Regim	Tipuri de cazuri*	Regim terapeutic**	
		Faza de atac	Faza de continuare
1	TBP BAAR+, caz nou TBEP severă	2 HRZE / 2 HRZS	4 HR
2	TBP BAAR+, retratament	2 HRZSE + 1 HRZE	5 HRE
3	TBP BAAR—, caz nou TBEP nonseveră	2 HRZ	4 HR
4	TBP BAAR+, cu eșecul unui retratament	Regim individualizat	

* tipul de caz se referă la tratamentele anterioare pentru tuberculoză:

- Caz nou = fără tratament anterior pentru tuberculoză
- Retratament = un singur tratament pentru tuberculoză în antecedente
- Eșecul unui retratament = minim două tratamente pentru tuberculoză în antecedente, dintre care ultimul retratament a eșuat

** Regimurile terapeutice sunt prescurtate astfel: cifra din față arată numărul de luni pe durata căruia se administrează tratamentul, iar literele arată asocierea de medicamente. Astfel 2HRZE + 4 HR înseamnă administrarea asocierii de patru medicamente pe durata a 2 luni urmată de administrarea izoniazidei și rifampicinei timp de 4 luni.

2. MANAGEMENTUL TRATAMENTULUI PACIENTULUI

A. EVALUAREA INIȚIALĂ

Constă din identificarea factorilor ce ar putea influența prescrierea și urmărirea tratamentului:

- tipul de boală tuberculoasă în funcție de localizare (pulmonară / extrapulmonară), severitate și rezultate bacteriologice
- istoricul tratamentelor antituberculoase anterioare (inclusiv documente medicale)
- factori ce pot complica boala sau tratamentul:
 - sarcină
 - medicație concomitentă (anticoncepționale, anticoagulante orale)
 - boli concomitente: diabet, insuficiență renală, hepatopatie cronică activă, SIDA



B. PRESCRIEREA CHIMIOTERAPIEI ANTITUBERCULOASE

Se administrează un regim standard în funcție de categoriile de tratament (vezi tabelul 6). Adap-tarea regimului terapeutic trebuie să constituie o excepție, care să fie foarte bine susținută:

- streptomina este interzisă în sarcină (risc de ototoxicitate la făt)
- dozele de contraceptive, anticoagulante orale, etc. trebuie ajustate (crescute) datorită efectului inductor hepatic al rifampicinei
- pirazinamida este interzisă în bolile hepatice cronice active
- doza și ritmul de administrare trebuie adaptate pentru SM și EMB în insuficiența renală cronică

C. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ANTITUBERCULOS

Este necesară pentru aprecierea aderenței la tratament, eficacității tratamentului și efectelor adverse.

➤ **Aderența la tratament**

Constituie elementul esențial al succesului tratamentului antituberculos. Două intervenții majore au fost folosite pentru ameliorarea aderenței la tratament și prevenirea emergenței chimiorezistenței la antituberculoase: terapia sub directă observare (DOT = directly observed therapy) și folosirea comprimatelor ce conțin combinații fixe de medicamente antituberculoase.

DOT constituie modalitatea de elecție a administrării tratamentului antituberculos și presupune observarea directă a pacientului în momentul înghițirii medicamentelor anti tuberculoase. Această observare trebuie făcută de preferință de către un cadru medical dar poate fi făcută și de către orice altă persoană agreată de către pacient, responsabilizată față de medicul în grija căruia se află pacientul. Administrarea intermitentă (3 ori pe săptămână) în faza de continuare favorizează folosirea DOT. Combinațiile fixe de antituberculoase (HR și HRZ) împiedică monoterapia antituberculoasă, putând contribui la prevenirea emergenței chimiorezistenței.

➤ **Monitorizarea eficienței tratamentului**

Monitorizarea clinică a TBP oferă primele indicii asupra eficienței tratamentului prin scăderea/dispariția febrei, revenirea apetitului și creșterea în greutate, ameliorarea tusei. Ameliorarea imaginii radiologice este relativ tardivă (săptămâni-luni) și poate constitui un argument diagnostic retrospectiv în cazurile neconfirmate bacteriologic.

Monitorizarea tratamentului în TBP este în primul rând bacteriologică prin efectuarea examenului microscopic și culturi din spută la intervale regulate. Rezultatele examenelor bacteriologice efectuate pe durata tratamentului, la intervale foarte bine stabilite, sunt esențiale pentru conduita terapeutică.

Parametrii unui tratament eficient sunt:

- negativarea sputei în microscopie la sfârșitul fazei intensive; absența negativării la 2 luni de tratament impune prelungirea fazei intensive până la 3 luni
- negativarea persistentă în culturi a sputei în cursul tratamentului (începând de la sfârșitul a 4 luni de tratament) și după tratament până la 1 an de la începutul tratamentului, care definește vindecarea bolii.

Completarea certă a întregului tratament este considerată, de asemenea, o opțiune favorabilă chiar în absența examenelor bacteriologice care să confirme negativarea persistentă în culturi.

Lipsa de eficacitate a tratamentului este definită prin: examen bacteriologic al sputei pozitiv (microscopie sau cultură) după încheierea a 4 luni de tratament sau alternativ prin oprirea prematură a tratamentului.

Reluarea tratamentului (i.e. retratament) trebuie să fie justificată obligatoriu printr-un examen bacteriologic pozitiv din spută și însoțită de punerea în lucru a unei antibiografe pentru a depista o eventuală chimiorezistență.

Monitorizarea TBEP este în primul rând clinică și, deseori, necesită urmărire specializată.



➤ Monitorizarea efectelor adverse

Este un parametru esențial pentru asigurarea complianței și consecutiv a succesului tratamentului antituberculos. Identificarea efectelor adverse este, în primul rând, clinică, prin monitorizarea atentă a pacientului.

Hepatita medicamentoasă este principalul efect advers sever și poate fi produs de izoniazidă, rifampicină și/sau pirazinamidă. Asocierea acestora crește riscul față de administrarea separată. Este mult mai frecventă la cei cu hepatopatie cronică (alcoolism, hepatită cronică activă inclusiv cu infecție cronică cu virus B sau C, ciroză hepatică). Monitorizarea enzimelor hepatice (TGO și TGP) nu este necesară decât la cei cu istoric de boală hepatică sau cu nivele crescute ale enzimelor hepatice la debutul tratamentului. Apariția hepatitei medicamentoase (creșterea TGP și TGO de peste 5 ori valoarea superioară a normalului, asociată de obicei cu semne clinice de durere abdominală, greață, vărsături și icter) impune oprirea completă a celor trei medicamente responsabile până la normalizarea enzimelor hepatice (sau atingerea valorilor inițiale) urmată de reintroducerea pe rând a acestor medicamente sub monitorizarea biochimică hepatică. În perioada opririi terapiei se administrează SM + EMB în cazurile intens contagioase sau grave. Identificarea medicamentului responsabil este urmată de stabilirea unui regim individualizat. Rifampicina poate determina o creștere temporară a bilirubinei (cu sau fără icter) reversibilă spontan sau după oprirea și reluarea medicamentului. Nu necesită oprirea definitivă a RMP.

Erupțiile cutanate sunt rare dar pot fi severe. Pruritul izolat fără leziuni cutanate necesită administrarea unui antihistaminic care permite de cele mai multe ori continuarea tratamentului. Reacțiile cutanate evidente impun oprirea tratamentului până la dispariția leziunilor cutanate și reintroducerea pe rând a medicamentelor începând cu doze mici. Identificarea medicamentului responsabil impune oprirea definitivă a acestuia și administrarea unui regim individualizat. Cel mai frecvent responsabile sunt SM și EMB.

Neuropatia periferică, manifestată de obicei prin parestezii la membrele inferioare, este secundară izoniazidei și necesită administrarea de piridoxină 50 mg/zi.

Surditatea și vertijul sunt secundare streptomycinei și necesită oprirea definitivă a acesteia. **Nevrita optică retrobulbară** poate fi o complicație a etambutolului și necesită o monitorizare lunară a acuității vizuale pentru identificarea ei precoce. **Purpura trombocitopenică, anemia hemolitică și insuficiență renală acută** sunt complicații foarte rare dar extrem de severe ale rifampicinei, ce apar mai frecvent la reluarea tratamentului, și care impun oprirea definitivă a RMP la acești pacienți.

D. TRATAMENTE ADJUVANTE

Corticoterapia 0,5 mg/kgc/zi timp de 3-6 săptămâni este eficientă în meningita tuberculoasă și pericardita tuberculoasă, precum și în tuberculoza laringiană. Nu are efecte pe termen lung în tuberculoza pulmonară, pleurezia TB și tuberculoza primară.

Tratamentul chirurgical este indicat în tratamentul complicațiilor tuberculozei cu germeni sensibili, și mai ales în tratamentul complex al TB cu germeni polichimiorezistenți, în care poate crește șansa de vindecare.

3. CONCLUZII

Tratamentul tuberculozei constă din administrarea unui regim standard de medicamente antituberculoase, în funcție de tipul și categoria de pacienți, pe durata necesară, asigurând aderența la tratament, monitorizarea eficienței și a efectelor adverse.



VIII. PREVENȚIA TUBERCULOZEI

Prevenția primară a tuberculozei este asigurată prin izolarea și tratarea bolnavilor cu tuberculoză pulmonară activă. Prevenția secundară este realizată prin prevenirea evoluției spre boală a persoanelor deja infectate și cuprinde două măsuri: vaccinarea BCG și chimioprofilaxia pentru persoanele din grupele de risc.

1. GRUPELE 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..

A. PERSOANE EXPUSE SURSELOR DE INFECȚIE

- **Cercul familial al cazurilor index.** Riscul cel mai mare îl au contacții pacienților cu tuberculoză activă (mai ales a celor cu M+), în special cei care trăiesc în aceeași locuință.
- **Instituții medicale.** În această grupă sunt incluse persoane imunodeprimăte spitalizate în același timp cu pacienți cu tuberculoză activă cât și personalul medical ce lucrează în unități sanitare de îngrijire a pacienților cu tuberculoză sau în laboratoare de bacteriologie unde se efectuează culturile pentru MTB.

B. PERSOANE IMUNODEPRIMATE

- Persoane infectate HIV sau care au SIDA
- Pacienți cu alte boli: silicoză, limfoame, diabet zaharat
- Persoane imunodeprimăte, mai ales cei cu transplant de organ.

C. PERSOANE MARGINALIZATE SOCIAL

- Persoane fără locuințe
- Persoane ce trăiesc în penitenciare sau aziluri

D. IMIGRANȚI ȘI REFUGIAȚI DIN ȚĂRI CU INCIDENȚĂ MARE A TUBERCULOZEI

Riscul este dat atât de probabilitatea ca aceștia să fi fost deja infectați în țara de origine, cât și de pauperitatea acestor grupuri.

2. MĂSURI DE PREVENȚIE

A. DEPISTAREA ȘI TRATAREA SURSELOR DE INFECȚIE

Depistarea și tratarea surselor de infecție, adică a cazurilor de tuberculoză pulmonară activă (mai ales a celor cu M+) reprezintă cea mai eficientă metodă de prevenție. Aceasta reprezintă obiectivul principal al controlului TB într-un anumit teritoriu și se poate realiza prin îmbunătățirea accesului la asistența sanitară a întregii populații.

B. TRATAREA INFECȚIEI TUBERCULOASE LATENTE (CHIMIOPROFILAXIA)

Depistarea infecției tuberculoase latente se face prin testul tuberculinic și este dificilă în țările în care vaccinarea BCG este obligatorie.

Tratamentul infecției tuberculoase latente (asimptomatice) este efectuat cu intenția de a preveni evoluția spre tuberculoză activă a persoanelor infectate.



Este cu atât mai indicată cu cât riscul de a face boala este mai mare:

- **contactă ai unui bolnav de tuberculoză** care au fost (sau pot fi) infectați recent și la care s-a înfirmat boala tuberculoasă. Se recomandă în primul rând chimioprofilaxia tuturor copiilor sub 5 ani, aparent sănătoși, ce trăiesc în aceeași casă cu un bolnav recent diagnosticat cu tuberculoză M+.
- **persoanele infectate HIV.** Studii clinice controlate au demonstrat eficiența chimioprofilaxiei în diminuarea riscului de tuberculoză la indivizii infectați HIV.
- în funcție de situație, chimioprofilaxia se poate extinde și la alte grupe de risc în funcție de resursele disponibile.
Chimioprofilaxia standard constă din administrarea izoniazidei în doză de 5 mg/kgc/zi (maxim 300 mg/zi) zilnic timp de 6 luni. Regimuri alternative pot fi folosite în cazurile de suspiciune de infecție cu germeni chimiorezistenți.

C. MĂSURI DE REDUCERE A TRANSMITERII NOSOCOMIALE A INFECȚIEI TUBERCULOASE

Aceste măsuri se aplică în funcție de resursele disponibile. Ele trebuie să se bazeze pe următoarele principii:

- camerele unde sunt spitalizați pacienții cu tuberculoză trebuie să fie însoțite și să aibe o ventilație eficientă;
- nu trebuie spitalizați în același loc pacienți cu tuberculoză și pacienți cu SIDA; de asemenea, trebuie să se asigure separarea cazurilor cu tuberculoză, mai ales confirmata bacteriologic, de cazurile cu alte afecțiuni respiratorii.
- este necesară o ventilație adecvată a laboratoarelor de bacteriologie unde se efectuează culturile MTB și a spațiilor unde se recoltează sputa sau se efectuează bronhoscopia.

În general, după două săptămâni de tratament, bolnavii cu tuberculoză activă M+ nu mai sunt contagioși, dacă MTB ce a determinat boala este sensibil la antituberculoasele administrate. Dacă pacienții au MDR-TB există riscul de infecție cu germeni rezistenți, de aceea trebuie luate măsuri de izolare a acestora.

D. VACCINAREA BCG

Vaccinul BCG (bacilul Calmette-Guerin) este un vaccin viu, o sușă atenuată de *M. bovis*. Injectarea vaccinului produce aceleași reacții imune ca și infecția primară cu MTB, dar nu determină boala tuberculoasă. Fiind un vaccin viu, efectul lui depinde de imunitatea celulară a fiecărui individ.

Studii controlate au evidențiat că vaccinarea BCG conferă o protecție parțială, care variază între 20% și 60%. Efectul principal al vaccinului este prevenirea formelor severe de tuberculoză (miliară sau meningită) la sugari și copiii mici.

Indicații. În țările cu incidență mare a tuberculozei (și deci prevalență mare a surselor de infecție), vaccinarea BCG trebuie efectuată imediat după naștere deoarece acești copii au risc mare de infecție la vârstă mică. Dacă aceasta nu este posibilă, sugarii trebuie vaccinați în primul an de viață. Revaccinările ulterioare nu au eficiență dovedită.

Vaccinul BCG se injectează strict intradermic la nivelul regiunii deltoide a brațului stâng. Dacă injectarea este corectă, la locul acesteia apare o papulă cu aspect de „coajă de portocală”. Papula dispare în aproximativ o jumătate de oră. După 3-4 săptămâni apare o mică indurație de culoare roșie, cu diametru de 6-8mm, ce persistă 1-2 luni. Poate ulceră, eliminând un lichid purulent (cazeum). După 2-8 săptămâni se formează o crustă care, după ce se desprinde, lasă o cicatrice rotundă, ușor depresibilă, cu un diametru de circa 5mm. Părinții trebuie informați că această evoluție este normală, iar locul vaccinării nu trebuie dezinfectat.



Complicațiile vaccinării sunt foarte rare în cazul unei vaccinări corecte. Excepțional de rar pot apărea adenopatii axilare sau epicondiliene, care pot fistuliza. Tratamentul constă în incizia și drenajul ganglionului și aplicarea de pansamente uscate până la vindecare. Cu totul excepțional bacilul Calmette-Guerin poate disemina hematogen, determinând BCG-ita, care are aspect de tuberculoză miliară la examenul radiologic.

Contraindicațiile vaccinării BCG

- Nou-născuți cu imunodeficiențe congenitale
- Nou-născuți cu SIDA. Cei care sunt doar HIV pozitivi trebuie vaccinați BCG, deoarece riscul de a face tuberculoză este mai mare decât riscul de complicații ale vaccinării. Nou-născuți din mame HIV pozitive trebuie de asemenea vaccinați.

Cea mai eficientă metodă de prevenire a infecției tuberculoase (și implicit a bolii tuberculoase) este depistarea și tratarea cazurilor de tuberculoză pulmonară activă. În țările cu prevalență crescută a tuberculozei toți nou-născuții trebuie vaccinați BCG în cadrul Programului de Imunizare.



IX. EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI

Tuberculoza este cea mai răspândită și mai persistentă **boală infecțioasă** la om. Aproximativ o treime din populația globului este infectată cu MTB. OMS estimează anual circa 8 milioane de cazuri noi de tuberculoză activă și aproximativ 3 milioane de decese prin tuberculoză.

1. DEFINIȚII

Infecția tuberculoasă = infecția latentă cu MTB, fără manifestări clinice, radiologice sau bacteriologice.

Tuberculoza activă (boala) = prezența de manifestări clinice și/sau radiologice determinate de multiplicarea MTB în organismul uman și de răspunsul acestuia.

Cazul de tuberculoză = pacientul cu tuberculoză activă confirmată bacteriologic sau diagnosticată de un medic pneumolog, la care se decide inițierea tratamentului antituberculos.

2. EVOLUȚIA NATURALĂ A TUBERCULOZEI ÎN POPULAȚIE

Tuberculoza este o **boală contagioasă**, ce se transmite pe cale aeriană, de la un bolnav de tuberculoză pulmonară la o persoană neinfectată, susceptibilă. Boala are infecțiozitate redusă (numai o parte din persoanele ce vin în contact cu un bolnav de tuberculoză fac infecția). Tuberculoza se manifestă ca o **boală endemică**, numărul de îmbolnăviri fiind relativ constant pe parcursul unui an și variind puțin de la un an la altul.

Infecția tuberculoasă nu conferă imunitate absolută.

Persoanele infectate au 5-10% risc de a face tuberculoză activă în decursul întregii lor vieți. Riscul este mai mare în primii doi ani după infecție. Dintre cei care fac tuberculoză activă, doar 50% fac forme contagioase. Se estimează că un bolnav contagios infectează circa 10-15 de persoane pentru a produce un nou caz de tuberculoză contagioasă și a menține aceeași incidență într-o populație.

Perioada de latență a bolii este lungă și poate varia de la ani la zeci de ani, astfel încât persoanele infectate la un moment dat asigură rezervorul de infecție pe o perioadă foarte lungă de timp.

La persoanele imunodeprimăte, riscul de evoluție a unei infecții tuberculoase latente spre tuberculoză activă este mai mare. Infecția HIV este cel mai important factor de risc pentru progresia spre tuberculoză activă.

3. INDICATORI EPIDEMIOMETRICI ÎN TUBERCULOZĂ

Studiul epidemiologiei tuberculozei permite măsurarea amplitudinii bolii și evoluția ei în timp, spontan sau ca urmare a aplicării Programelor Naționale de Control a Tuberculozei.

A. 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. OMS estimează circa 1,7 milioane de decese prin tuberculoză în anul 2004 tuberculoza fiind principala cauză de deces datorat unui singur agent infecțios.



În România mortalitatea a scăzut rapid după introducerea tratamentului antituberculos (vezi figura 6).

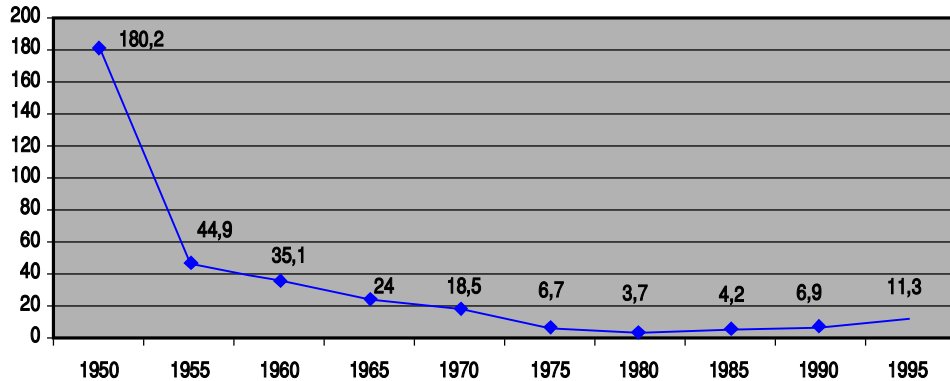


Figura 6.
Mortalitatea prin tuberculoză în România între anii 1950 și 1995

B. MORBIDITATEA

Amplorarea îmbolnăvirilor prin tuberculoză este exprimată prin doi indicatori majori: prevalența și incidența.

➤ Incidența

Este definită ca numărul de cazuri de tuberculoză nou diagnosticată în decurs de un an raportat la 100.000 de locuitori.

OMS estimează că în anul 2003 erau 8,8 milioane de cazuri noi de tuberculoză în lume, ceea ce reprezintă o rată de notificare de 140/100 000 locuitori. Dintre aceștia, 4 milioane au fost cazuri de tuberculoză pulmonară pozitivă la examenul microscopic.

Incidența tuberculozei în lume în anul 2003 este evidențiată în figura 7. Incidența tuberculozei variază de la o țară la alta, în funcție de densitatea populației, distribuția geografică, calitatea și extensia Programului Național de Tuberculoză.

Marea majoritate a cazurilor de tuberculoză activă (95%) și a deceselor prin tuberculoză (98%) se înregistrează în țările în curs de dezvoltare. Incidența tuberculozei în țările industrializate este, în medie, 30/100 000 locuitori. Majoritatea acestora au o incidență mai mică de 20/100 000 locuitori. Incidența tuberculozei a scăzut treptat în aceste țări începând din a doua jumătate a secolului XX, mai accentuat după introducerea chimioterapiei antituberculoase, cu un minim în jurul anului 1980. Astăzi se înregistrează creșteri în special la nivelul minorităților, imigranților și persoanelor infectate HIV.



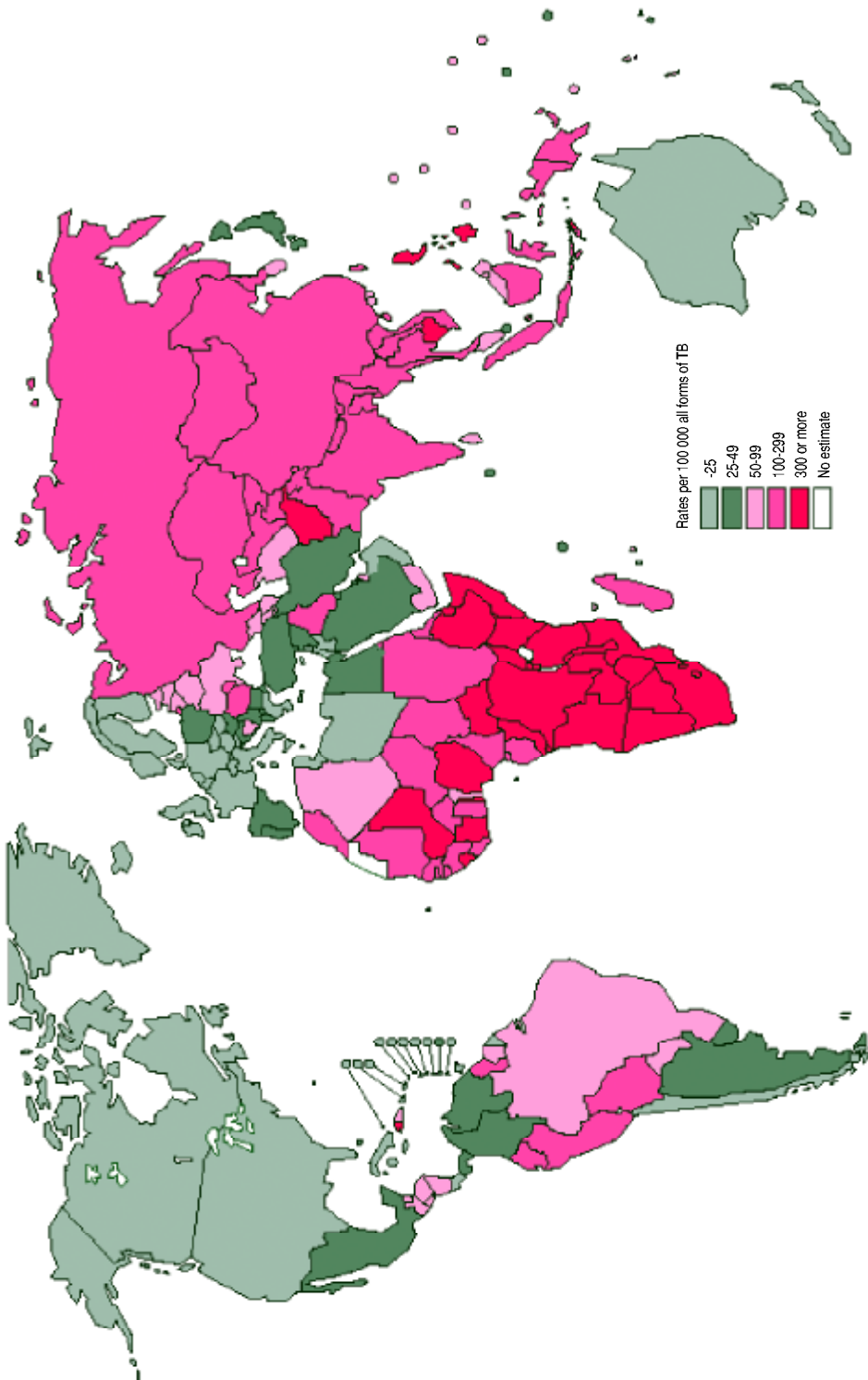


Figura 7. Incidența tuberculozei în lume în anul 2003



În **România** incidența tuberculozei a scăzut progresiv începând cu 1950, odată cu introducerea tratamentului tuberculostatic, atingând un minim în 1987 (53,2‰) (figura 8). Ulterior incidența a crescut progresiv atingând nivelul de 142,2/100 000 în 2002. 2003 a fost primul an în care s-a observat o stagnare în creșterea numărului de cazuri cu tuberculoză, stagnare care s-a menținut și în anul 2004.

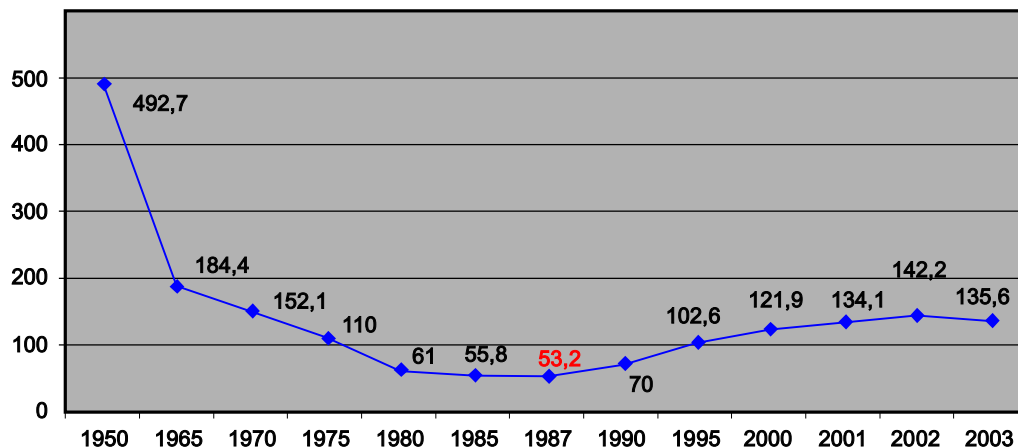


Figura 8. Incidența tuberculozei în România între anii 1950 și 2003

Distribuția în funcție de vârstă și sex a tuberculozei (vezi figura 9)

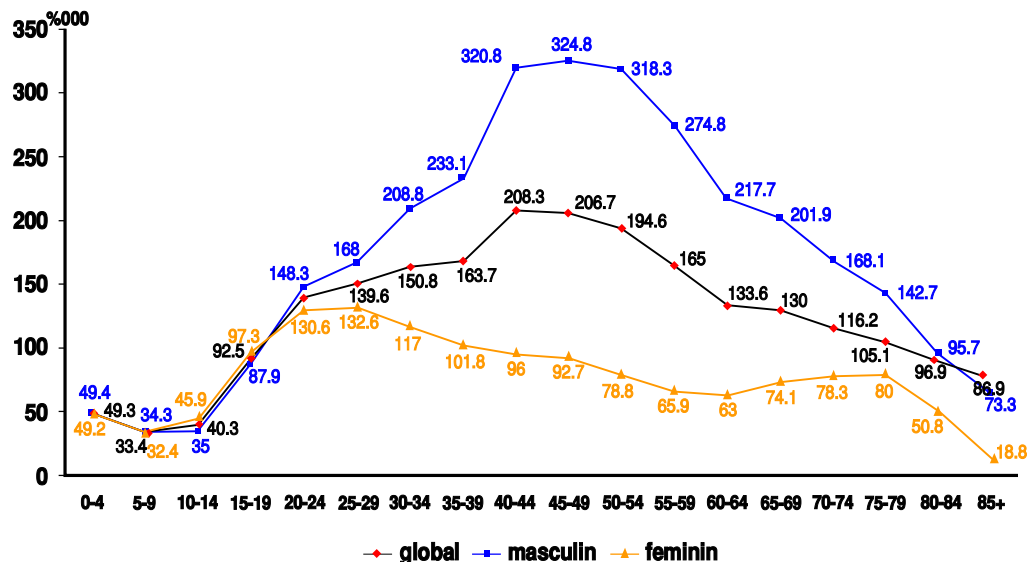


Figura 9. Distribuția incidenței tuberculozei în funcție de vârstă și sex

În țările cu **creștere populațională mare** tuberculoza afectează în special adulții tineri, economic activi în timp ce în cele cu **creștere populațională mică** grupele de vârstă cele mai afectate sunt adulții de peste 55 ani, deoarece tuberculoza era o boală frecventă în aceste țări atunci când aceste persoane erau tinere. Sexul feminin predomină la vârsta sub 20 de ani în timp ce bărbații predomină la restul categoriilor de vârstă și în general. În România, incidența este mai mare la bărbați și la grupele de vârstă 25-29 ani până la 60-64 ani.



➤ Prevalența

Este definită ca numărul de cazuri de tuberculoză existente în comunitate la un moment dat raportate la 100.000 de locuitori. Prevalența poate fi determinată doar prin studii costisitoare și dificile, efectuate pe eșantioane reprezentative din populația generală. Prevalența surselor de infecție (tuberculoză pulmonară M+) constituie un indicator important al gravității endemiei tuberculoase într-un teritoriu.

C. INFECȚIA TUBERCULOASĂ

➤ Prevalența infecției

Este procentul din populație infectată cu tuberculoză la un moment dat. Este greu de stabilit într-o zonă în care se practică vaccinarea BCG (reacție tuberculinică fals pozitivă). Persoanele infectate în orice moment al vieții lor cu bacilul tuberculos rămân infectați toată viața, chiar dacă nu manifestă nici un semn sau simptom de boală. În 2003 OMS estima că o treime din populația globului este infectată cu *M. tuberculosis*. Proporția persoanelor infectate în populație, la toate categoriile de vârstă, variază de la o țară la alta.

➤ Incidența infecției

Denumită și **riscul anual de infecție**, este procentul din populație nou infectată în decursul unui an. Este expresia cea mai precisă a tendinței evolutive a endemiei tuberculoase într-un teritoriu, dar este imposibil de calculat în populațiile vaccinate BCG.

4. IMPACTUL INFECȚIEI HIV ASUPRA ENDEMIEI TUBERCULOASE

În 1997 UNAIDS estima la 15,3 milioane numărul de persoane co-infectate cu HIV și MTB, din care 11,7 milioane în Africa Sub-Sahariană (zonă în care prevalența infecției HIV la pacienții cu tuberculoză variază între 20% și 67%).

Indivizii cu co-infecție HIV-tuberculoză 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 țările cu prevalență crescută a tuberculozei, tuberculoza este o manifestare precoce a infecției HIV și apare în majoritatea cazurilor ca tuberculoză cu frotiu pozitiv. Tuberculoza extrapulmonară este mai frecventă la pacienții HIV pozitivi (mai ales pleurezia tuberculoasă, tuberculoza ganglionară și cea pericardică).

În țările cu un număr mare de pacienți co-infectați, există o creștere a numărului total de cazuri de tuberculoză, deoarece infecția HIV apare la grupele de vârstă la care majoritatea indivizilor sunt deja infectați cu bacilul tuberculos.

În țările cu prevalență scăzută a tuberculozei tuberculoza nu este principala infecție oportunistă observată la pacienții HIV pozitivi, deoarece infecția HIV apare la grupele de vârstă la care majoritatea indivizilor nu au fost infectați în prealabil cu bacilul tuberculos.



X. CONTROLUL TUBERCULOZEI ÎN COMUNITATE

Prioritățile politicii globale de control al tuberculozei sunt reducerea mortalității prin tuberculoză, scăderea incidenței bolii și, în final, reducerea transmiterii infecției.

1. PRINCIPIILE PROGRAMULUI NAȚIONAL DE CONTROL AL TUBERCULOZEI

Bazându-se pe experiența internațională și pe rezultatele de bună practică dobândite în controlul tuberculozei în SUA, țări din Africa și Asia, în 1994 OMS și IUATLD au propus o strategie de control al tuberculozei, recomandată la nivel internațional, denumită DOTS, care reprezintă o combinație între componentele medicale, tehnice și manageriale și care s-a dovedit a fi cea mai eficientă strategie pentru controlul epidemiei de tuberculoză.

Această strategie include cinci *componente* cheie:

1. angajamentul guvernului de a sprijini activitățile de control al tuberculozei;
2. detectarea cazurilor prin examenul microscopic al sputei la pacienții simptomatici care se prezintă la examenul medical;
3. tratamentul standardizat, direct observat, cu durata între 6 și 8 luni;
4. aprovizionarea regulată, neîntreruptă, cu toate medicamentele antituberculoase esențiale;
5. un sistem standardizat de evidență și raportare care să permită evaluarea rezultatelor tratamentului pentru fiecare pacient în parte și pentru întreg programul de control al tuberculozei.

Strategia s-a dovedit eficientă în egală măsură, în țări mari sau mici, mai bogate sau mai sărace, adresându-se deja milioane de pacienți din întreaga lume.

Implementată corect, această strategie are următoarele *rezultate*:

- rata de succes a tratamentului poate atinge 95% chiar și în cele mai sărace țări;
- previne apariția unor noi infecții prin vindecarea pacienților contagioși;
- previne dezvoltarea tuberculozei rezistente la medicamente prin urmarea unui tratament corect.

Strategia OMS/IUATLD de control al TB poate preveni decese și invalidități la persoane din grupele de vârstă cele mai productive și, în același timp, poate utiliza în mod eficient resursele financiare limitate prin reducerea duratei de spitalizare, a numărului de paturi ocupate și a altor intervenții costisitoare.

Efectul final al aplicării corecte a strategiei DOTS este reducerea constantă a ratei de incidență a tuberculozei.

În România, aplicarea strategiei DOTS a fost începută în 1998, printr-un Proiect pilot implementat în județul Iași. Extinderea aplicării acestei strategii a fost făcută apoi treptat, acoperind din ce în ce mai multe județe astfel încât, începând cu luna aprilie 2005 întreaga populație a țării este inclusă în această strategie de control al tuberculozei.

Trei dintre componentele importante ale unui PNCT sunt organizarea tratamentului antituberculos, organizarea depistării tuberculozei și prevenția tuberculozei și a infecției tuberculoase.

2. ORGANIZAREA TRATAMENTULUI ANTITUBERCULOS

Trebuie să permită asigurarea administrării regimurilor standardizate de scurtă durată în funcție de istoricul terapeutic al pacientului și de tipul de boală, prin folosirea de preferință a combinațiilor medicamentoase și sub directă observare. Protecția rifampicinei prin administrarea medicamentelor combinate și sub directă observare constituie un element central al recomandărilor OMS.

Pentru realizarea acestor obiective este necesară inițierea mai multor măsuri:

- **Creșterea accesibilității pacienților**
 - Plasarea centrelor de tratament în mijlocul comunității



- Implicarea medicilor de familie în urmărirea pacienților
- Rezolvarea problemelor de transport
- Necesitatea elaborării de ghiduri pentru pacienți
- **Îmbunătățirea organizării centrelor de tratament**
- **Îmbunătățirea comunicării cu pacientul:**
 - Oferirea de informații despre boală și tratament (cale de transmitere, necesitatea administrării corecte a tratamentului, reacțiile adverse ale tratamentului)
 - Antrenarea personalului în perfecționarea tehnicilor de comunicare cu pacientul

Tratamentul trebuie evaluat în cazul fiecărui pacient care trebuie să fie încadrat în una din categoriile:

Vindecat:	pacienții confirmați bacteriologic cu tratament corect efectuat care au cel puțin două controale bacteriologice de spută negative (unul la sfârșitul fazei intensive și altul în timpul ultimei luni de tratament).
Tratament încheiat:	pacienții cu tratament corect efectuat, dar care nu au toate controalele bacteriologice ale sputei.
Eșec terapeutic:	pacienții care sunt încă pozitivi la sfârșitul lunii a patra de tratament.
Deces:	pacienții decedați din orice cauză în timpul tratamentului antituberculos.
Abandon:	pacienții care au întrerupt tratamentul cel puțin 2 luni consecutive sau cumulate.
Pierdut:	pacienții care nu au toate datele pentru a fi evaluați.

3. ORGANIZAREA DEPISTĂRII

Organizarea depistării trebuie să permită identificarea surselor de infecție din comunitate, adică a formelor de tuberculoză pulmonară. Cea mai eficientă metodă este cea **pasivă** și anume identificarea formelor de tuberculoză pulmonară printre simptomele ce se prezintă în unitățile sanitare din proprie inițiativă. În grupele populaționale cu risc crescut (penitenciare, persoane instituționalizate, toxicomani) este recomandată și depistarea **activă**.

Obiectivul principal îl reprezintă identificarea cazurilor de tuberculoză pulmonară M+ – cele mai importante surse de infecție – printre adulții peste 15 ani (copiii au de regulă forme negative în microscopie).

Suspiciunea de tuberculoză pulmonară trebuie întotdeauna avută în vedere atunci când un pacient prezintă simptome mai mult de 3 săptămâni, după ce a fost exclusă o boală respiratorie cronică. În cazul suspecțiilor, trebuie realizat un **examen bacteriologic al sputei** (minim 3 produse), aceasta fiind singura metodă care identifică sursele de infecție.

Examenul radiologic nu constituie un examen esențial în stabilirea surselor de infecție. El este utilizat în cazurile cu simptome sugestive pentru tuberculoză pulmonară și examen microscopic negativ, pentru luarea deciziei de instituire a tratamentului.

4. PREVENȚIA TUBERCULOZEI ȘI INFECȚIEI TUBERCULOASE

Depinde de contextul epidemiologic și de resursele disponibile. Metodele de prevenție constau în:

- **tratamentul corect și complet al surselor de infecție** (bolnavi cu tuberculoză pulmonară);
- prescrierea **chimioprofilaxiei** pentru infecția latentă (HIN 5 mg/kg zilnic, timp de 6 luni) pentru:
 - contactii cu pacienți cu tuberculoză pulmonară pozitivă în microscopie:
 - ✓ cu primoinfecție dovedită, identificați prin IDR: la subiecții nevaccinați
 - ✓ la toți copiii sub 5 ani indiferent de situația vaccinării.
 - ✓ selectiv la contactii de vârstă 5-35 ani (la această categorie beneficiul fiind inferior)
 - la indivizii HIV pozitivi



- **vaccinarea BCG** (care asigură prevenția formelor severe de tuberculoză extrapulmonară) trebuie efectuată imediat după naștere, inclusiv a copiilor proveniți din mame HIV+ (cu excepția celor cu semne de SIDA) și inclusă în programul național de vaccinare; practica revaccinării trebuie eliminată
- **evaluarea contactilor** este costisitoare și puțin eficientă în depistarea și prevenția tuberculozei; vor fi investigați în primul rând indivizii în contact strâns cu un caz index de tuberculoză pulmonară M+ (care locuiesc împreună). Suspecții vor fi examinați și radiologic și bacteriologic și cazurile identificate vor fi tratate.

5. CONCLUZII

- a) **Tuberculoza trebuie să constituie unul din domeniile prioritare de sănătate publică, întrucât afectează potențial întreaga comunitate și are implicații economice majore.**
- b) Controlul tuberculozei trebuie efectuat pe baza unui program național de control, care să cuprindă ținte și obiective clare precum și un plan de acțiune și un buget articulat pe acest plan.
- c) La îndeplinirea obiectivelor din program trebuie să fie implicat personal din multe departamente ale sistemului de sănătate

