

Ariadna Petronela FILDAN, Daniela HOMORODEAN,
Beatrice MAHLER, Ramona Elena NEDELCU,
Cristian George POPA, Gilda Georgeta POPESCU

TUBERCULOZA

MANUAL PENTRU
PROFESIONIȘTII DIN SĂNĂTATE

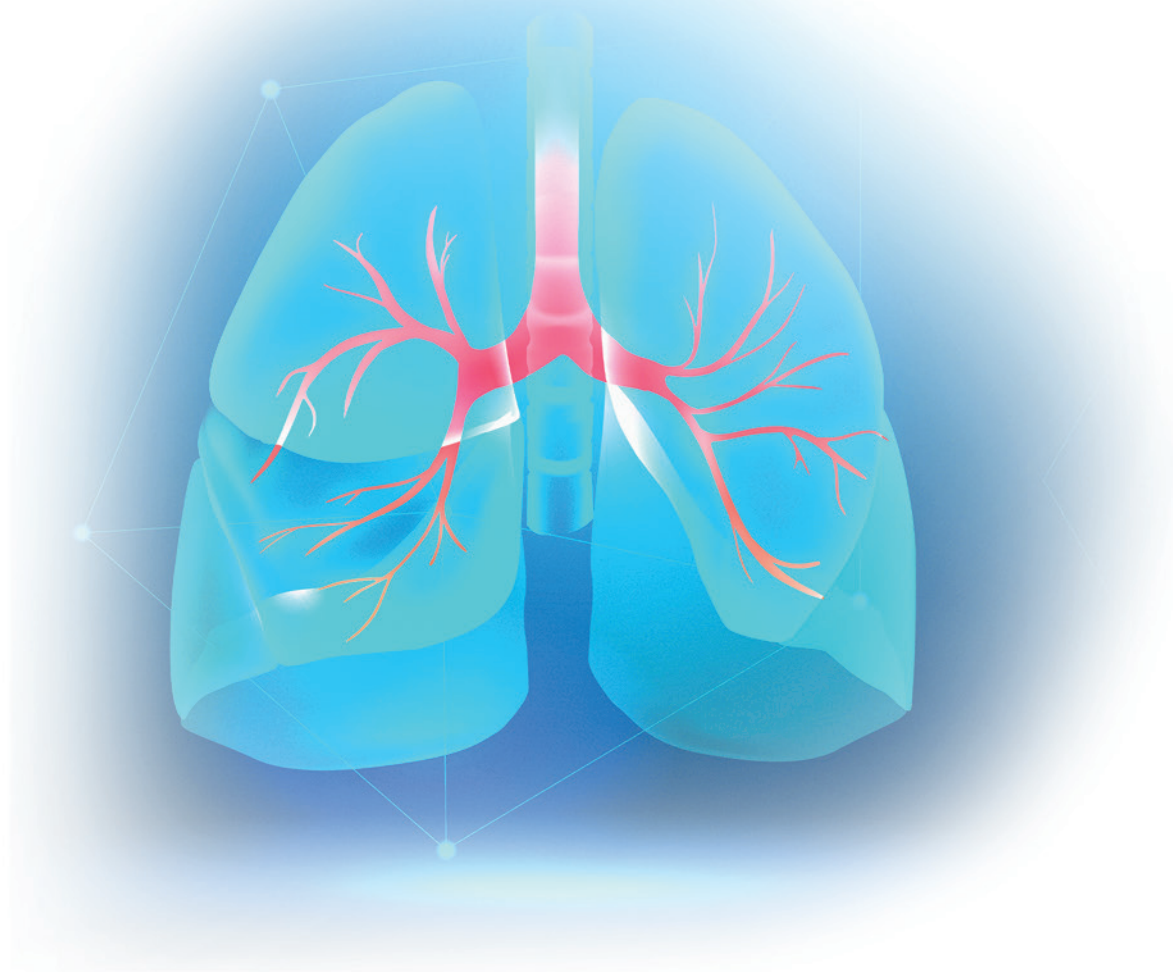


BUCUREȘTI, 2022

Ariadna Petronela FILDAN, Daniela HOMORODEAN,
Beatrice MAHLER, Ramona Elena NEDELCU,
Cristian George POPA, Gilda Georgeta POPESCU

TUBERCULOZA

MANUAL PENTRU
PROFESIONIȘTII DIN SĂNĂTATE



BUCUREȘTI, 2022



TUBERCULOZA

MANUAL PENTRU PROFESIONIȘTII DIN SĂNĂTATE

Autori: Ariadna Petronela FILDAN, Daniela HOMORODEAN, Beatrice MAHLER, Ramona Elena NEDELCU, Cristian George POPA, Gilda Georgeta POPESCU

București, 2022

Consolidarea controlului tuberculozei în România
prin creșterea competențelor profesioniștilor din domeniul TB
Aprilie 2021

Contract de finanțare nr. POCU 91/4/8/107488

Cod SMIS: 107488

Proiect finanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional
Capital Uman 2014-2020

Axa prioritară 4 Incluziunea și combaterea sărăciei

Prioritatea de investiții: Creșterea accesului la servicii accesibile, durabile
și de înaltă calitate, inclusiv asistență medicală și servicii sociale de interes
general

Beneficiar: Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”



Toate drepturile rezervate. Niciun material din această lucrare nu poate
fi total sau parțial reprodus, păstrat într-un sistem pentru modificări sau
transmis în orice formă electronică sau mecanică, fotocopiere, înregistrare
a materialului fără a fi obținut în prealabil acordul scris din partea
Institutului Marius Nasta

Conținutul acestui material nu reprezintă în mod obligatoriu poziția
oficială a Uniunii Europene sau a Guvernului României.

ISBN 978-973-0-36829-1

CUPRINS

PREFAȚĂ	5
CAPITOLUL I: EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI	10
I.1. Noțiuni generale	10
I.2. Procesul epidemiogen în tuberculoză (PET)	11
I.3. Ciclul natural al infecției TB	16
I.4. Istoria naturală a tuberculozei	19
I.5 Indicatorii epidemiometrici ai tuberculozei	20
I.6. Tuberculoza pe plan mondial	25
I.7 Tuberculoza în România	31
Referințe	38
CAPITOLUL II: ETIOPATOGENIA TUBERCULOZEI	40
II.1 Epidemiologia moleculară	40
II.2. Etiologia tuberculozei	44
II.3. Patogenia tuberculozei	48
Referințe	51
CAPITOLUL III: INFECȚIA TUBERCULOASĂ LATENTĂ, ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT	52
III.1 Diagnosticul infecției tuberculoase latente	52
III.2. Tratamentul infecției tuberculoase latente	59
Referințe	63
CAPITOLUL IV: DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI	64
IV.1. Diagnosticul clinic al tuberculozei pulmonare	64
IV.2. Diagnosticul radiologic al tuberculozei pulmonare	66
IV.3. Diagnosticul anatomopatologic al tuberculozei	72
IV.4. Diagnosticul bacteriologic al tuberculozei	74
IV.5. Controlul infecției în laboratoarele TB	89
IV.6. Echipamentul de laborator: caracteristici critice și întreținere	91
IV.7. Asigurarea calității examenului bacteriologic pentru tuberculoză	95
IV.8. Riscuri și aprecierea riscului pentru activitățile de laborator	98
IV.9. Registrul național al cazurilor de tuberculoză, modulul de laborator	101
Referințe	102
CAPITOLUL V: TUBERCULOZA PULMONARĂ	106
V.1. Tuberculoza primară	106
V.2. Tuberculoza secundară	106
V.3. Tuberculoza primosecundară	107
V.4. Recidiva în tuberculoză	108
V.5. Forme clinice particulare de ftizie	114
Referințe	119

CAPITOLUL VI: TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ	120
Referințe	131
CAPITOLUL VII: TUBERCULOZA ÎN SITUAȚII SPECIALE	132
VII.1. Tuberculoza la copil	132
VII.2. Tuberculoza la vârstnic	134
VII.3. Tuberculoza drogrezistentă – TB MDR/XDR	135
VII.4. Tuberculoza și infecția HIV/SIDA	138
VII.5. Tuberculoza și sarcina	140
VII.6. Tuberculoza și diabetul zaharat	141
VII.7. Tuberculoza și transplantul de organe solide	144
VII.8. Tuberculoza și bolile renale	146
VII.9. Tuberculoza și bolile hepatice	148
Referințe	150
CAPITOLUL VIII: TRATAMENTUL TUBERCULOZEI	152
VIII.4 Tratamentul chirurgical în tuberculoză	159
VIII.5. Tratamentul TB în condiții speciale	155
Referințe	171
CAPITOLUL IX: CONTROLUL TRANSMITERII TUBERCULOZEI	172
IX.1. Informații generale privind transmiterea tuberculozei	172
IX.2. Măsuri de control al transmiterii tuberculozei	172
IX.2.1. Măsuri de control al tuberculozei în unitățile sanitare	173
Referințe	176
CAPITOLUL X: CIRCUITUL INFORMAȚIONAL	177
X.1 Managementul cazului TB	177
Referințe	182
CAPITOLUL XI: POLITICI DE SĂNĂTATE PUBLICĂ PENTRU ASIGURAREA CONTROLULUI TUBERCULOZEI ÎN ROMÂNIA	183
XI.1 Strategia națională de control al tuberculozei 2015-2020	183
XI.2. Direcții de acțiune	185
XI.3. Monitorizare și evaluare	187
XI.4. Finanțarea strategiei naționale de control al TB 2015-2020	187
XI.5. Prevenția tuberculozei - metode de depistare a tuberculozei	188
Referințe	198

PREFAȚĂ

La aproape 140 de ani de la descoperirea de către cercetătorul german Robert Koch a agentului patogen, tuberculoza continuă să rămână o reală problemă de sănătate publică la nivel global.

De-a lungul evoluției, începând cu secolul al XIX-lea (anii 1801-1900), TB cunoaște patru momente importante: individualizarea clinică a bolii (Laennec), demonstrarea naturii transmisibile (Villemin), descoperirea *Mycobacterium tuberculosis* (Robert Koch), punând astfel bazele diagnosticului bacteriologic al tuberculozei și în fine, descoperirea razelor X de către Wilhelm Konrad von Roentgen, care completează diagnosticul radiologic al bolii.

Din punct de vedere terapeutic secolul al XX-lea (anii 1901-2000) produce o adevărată revoluție în tuberculoză odată cu descoperirea vaccinului BCG (Calmette Guérin - 1920), urmată de descoperirea secvențială a primelor medicamente antituberculoase: streptomycină (1943), acidul para-amino-salicilic (1943), izoniazida (1952), pirazinamida (1954), etambutolul (1961) și rifampicina (1967), iar numai după mulți ani descoperirea altor medicamente antituberculoase.

Rezultatele terapeutice cu aceste medicamente au fost încurajatoare, până când s-au semnalat cazuri de chimiorezistență la streptomycină (Payle 1950) după numai câțiva ani de utilizare.

Pe măsura conturării regimurilor terapeutice, medicamentele antituberculoase au fost clasificate din punct de vedere al tratamentului (1997) în medicamente de linia întâi: izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul și streptomycină, utilizate în cazul tuberculozei chimiosensibile și medicamente de linia a doua, utilizate pentru tuberculoza chimiorezistentă.

Medicamentele utilizate în tratamentul formelor rezistente de TB sunt mai scumpe, greu de procurat și adesea cu reacții adverse severe, iar din punct de vedere legal, frecvent „off label” (neînregistrate pentru terapia tuberculozei). Proveniența lor este diferită, fie că au fost evaluate ca antituberculoase, dar nu și-au probat eficiența din perspectiva schemelor standardizate, fie au fost sintetizate cu alte intenții, dar a fost observată eficiența lor și asupra *M. tuberculosis*.

Pentru un tratament eficient era însă nevoie de un diagnostic rapid și cu o sensibilitate mai mare în identificarea germenului patogen. Astfel, cercetările în domeniul bacteriologiei TB nu s-au oprit la anii '90, ele fiind completate cu metode genetice pentru detecția bacilului tuberculozei.

Descoperirea genomului micobacterian în 1998, la Centrul Sanger din Cambridge în colaborare cu Institutul Pasteur din Paris, a deschis era fascinantă a epidemiologiei moleculare, oferind noi posibilități de diagnostic și o abordare mai eficientă a fenomenelor epidemiologice pentru asigurarea controlului endemiei TB la nivel regional și mondial.

Din păcate, chimiorezistența a fost semnalată la toate medicamentele antiuberculoase generând cunoscutul fenomen al multidrogrezistenței, care asociat infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) au modificat profilul actualelor forme de tuberculoză. După mai bine de 50 de ani, anii 2000-2004 au adus sinteza unor substanțe noi în tratamentul tuberculozei: bedaquilina și delamanidul, medicamente recent poziționate (2019) în schemele terapeutice pentru tratarea formelor de TB rezistente.

Ne aflăm de fapt în fața unei „boli cu mulți mimi”, o veritabilă amenințare și un important semnal de alarmă pentru intensificarea măsurilor de control, mai ales în țările cu endemie medie și crescută, așa cum este și România.

Chiar dacă Organizația Mondială a Sănătății (OMS) aprecia că singura dintre bolile infectioase cronice posibil a fi controlate în acest secol este tuberculoza, prin valorile endemice pe care le înregistrează, boala încă rămâne o prioritate pentru sistemele de sănătate în multe regiuni ale globului.

Prezentul manual își propune să instruiască personalul medical din sănătate (medici și asistenți din domeniul pneumologiei, medicinei de familie și de laborator, etc.) pentru abordarea complexă a fenomenelor epidemiologice și socio-economice care alimentează actuala endemie prin tuberculoză din România, în acord cu Strategia Națională de Control al Tuberculozei 2015-2020, în strânsă corelație cu Strategia EndTB a OMS, în vederea obținerii controlului maladiei.

Autori*

Ariadna Petronela FILDAN

Șef lucrări, Universitatea Ovidius Constanța
Medic primar pneumolog, Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Constanța

Daniela HOMORODEAN

Medic primar microbiologie
Doctor în Științe Medicale

Beatrice MAHLER

Șef lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
Medic primar pneumolog, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București

Ramona Elena NEDELCU

Medic primar pneumolog, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București

Cristian George POPA

Formator în pneumologie
Membru UATM- PNPSCT
Medic primar pneumolog, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București

Gilda Georgeta POPESCU – coordonator științific

Șef lucrări, Universitatea Titu Maiorescu
Medic primar pneumolog, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta” București

* în ordine alfabetică

Acronime

ABG	Antibiograma
ADN	Acid dezoxiribonucleic
AE	Anchetă epidemiologică
AgI	Aminoglicozide
ANCR	Ancheta Națională de Chimioresistență
ARN	Acid ribonucleic
BAAR	Bacili acido-alcool-rezistenți
BCG	Bacili Calmette-Guérin
BQ	Bedaquilina
C	Cultura pentru micobacterii
CNC (CCM)	Comitetul Național de Coordonare
CI	Claritromicină
CN	Cazuri noi
Cs	Cicloserină
CMTB	Complex Mycobacterium tuberculosis
CPM	Cabinet de protecție microbiologică
DOT	Tratament direct observant
DLM	Delamanid
DPF	Dispensar de Pneumoftiziologie
DS	Drog sensibilitate la medicamentele antituberculoase
DR	Rezistență la medicamentele antituberculoase
ECDC	Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor Transmisibile
EMB, E	Etambutol
FQ	Fluoroquinolonă
GDF	Global TB Drug Facility
GFATM	Fondul Global de Luptă împotriva HIV/SIDA, Tuberculozei și Malariei
HIV	Virusul imunodeficienței umane
ICN	Incidența cazurilor noi
IG	Incidența globală
IGRAS	Interferon-Gamma Release Assays
IL	Interleukină
IMC	Imunitate mediată celular
INF-γ	Gamma interferon

INH, H	Isoniazidă
INHr	Rezistență la isoniazidă
IR	Incidența recidivelor
ITBL	Infecția tuberculoasă latentă
KM, K	Kanamycină
LNR	Laborator Național de Referință
LRR	Laborator Regional de Referință
M	Examenul microscopic pentru evidențierea BAAR
MA	Macrofag alveolar
MAC	Mycobacterium avium complex
MBM	Metode de biologie moleculară
MDR	Rezistență cel puțin la INH și RMP
MF	Medic de Familie
MP	Morfopatologie
MS	Ministerul Sănătății
MTB	Mycobacterium tuberculosis
NTM	Micobacterii netuberculoase (Non Tuberculous Mycobacterium)
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PAS	Acid paraaminosalicilic
PCR	Polymerase-Chain-Reaction (reacția de polimerizare în lanț)
PET	Procesul epidemiogen în tuberculoză
PNPSCT	Programul Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei
PNF	Pneumoftiziologie
QFT	QuantiferonTB
QFT GIT	QuantiferonTB Gold In Tube
RAI	Riscul anual de infecție
RMP, R	Rifampicină
RMPr	Rezistență la Rifampicină
RxCP	Radiografie cord pulmon
SIDA (AIDS)	Sindromul imunodeficienței umane dobândite
SM, S	Streptomycină
SNCRR	Societatea Națională de Crucie Roșie din România
SRP	Societatea Română de Pneumologie
TA	Tratați anterior (pacienți cu TB)

TB	Tuberculoza
TB DR	TB cu germeni rezistenți
TB DS	TB cu germeni chimiosensibili
TB MDR	TB cu microorganisme rezistente cel puțin la INH și RMP
TB XDR	TB cu rezistență cel puțin la HIN, RMP, Q și injectabil de linia a II-a
Tessy	The European Surveillance System
TME	Tuberculosis Monitoring and Evaluation – Raport anual către OMS
TCT	Testul cutanat la tuberculină
UATM	Unitatea de Asistență Tehnică și Management a PNPSCT
UE	Uniunea Europeană
ZN	Colorația Ziehl Neelsen
WHO (OMS)	World Health Organization (Organizația Mondială a Sănătății)

CAPITOLUL I EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI

I.1. Noțiuni generale

Tuberculoza este boală infecto-contagioasă a cărei transmitere și patogenie sunt profund intricate. Cercetarea epidemiologică a permis analiza și evaluarea procesului epidemiologic tuberculos, dar și a dinamicii endemiei tuberculoase la nivel global (apariție, evoluție, progresie sau limitare a extinderii bolii). [1,2]

Modelul folosit pentru analiza evoluției tuberculozei în timp a fost descris în 1958 de către Grigg (Histograma Grigg), incluzând trei curbe separate care analizează evoluția morbidității, mortalității și infecției TB. [1,3]

Histograma lui Grigg presupune un moment zero, de apariție a bolii într-o populație imaginară, fiind continuată de o curbă evolutivă estimabilă pentru următorii 300 de ani. Reprezentarea grafică relevă trei etape evolutive: prima corespunzând versantului ascendent, a doua reprezentată de o zonă în platou și ultima, aparținând brațului descendent al histogramei care, corespunde tendinței la scădere a endemiei TB. Atât morbiditatea cât și mortalitatea TB au inițial tendința să crească exponențial, după care urmează o perioadă de scădere lentă. Grigg consideră versantul ascendent al curbei morbidității mai scurt și mai abrupt decât cel descendent, corespunzând pe histograma vârfurilor morbidității bolii și al infecției TB „inaparente” și este devansat față de vârful mortalității cu aproximativ 50, respectiv 100 de ani, sau poate chiar mai mult.

Prin studii epidemiologice s-a evidențiat discrepanța dispunerii TB atât ca timp, dar și ca spațiu, cu diferențe de manifestare ale istoriei naturale pentru infecție și boală, sau de dezvoltare a unei rezistențe înăscute pentru unele populații sau etnii. Anumite populații au venit precoce în contact cu bacilul tuberculozei (ex. evreii, încă din antichitate), la altele se remarcă o susceptibilitate crescută la boală, mai ales pentru cele infectate mult mai târziu (ex. africanii și asiaticii, în ultimele două secole).

Descoperirea medicamentelor antituberculoase a schimbat major tabloul bolii la nivel global. Conform modelului Grigg, prin cercetările care au analizat evoluția procesului epidemiologic, s-a considerat că tuberculoza se află în prezent pe panta descendentă a evoluției, astfel încât putem lua în considerare controlul total al bolii pentru viitor.

Epidemia HIV/SIDA de la începutul anilor '90 și explozia îmbolnăvirilor TB în zonele geografice „virgine” ale globului (Asia de Sud Est, Africa Sub-Sahariană), au schimbat acest concept, procesului adăugându-i-se în prezent extinderea fenomenului chimioresistenței mycobacteriene și, în special, al tuberculozei multidrogrezistente TB MDR/XDR. [4]

În prezent este bine cunoscută inegalitatea de manifestare a TB pe plan mondial, însă extensia spectrului chimioresistenței față de medicamentele din grupul fluoroquinolonelor și aminoglicozidelor (TB-XDR) constituie un semnal de alarmă suplimentar asupra necesității intensificării supravegherii epidemiologice pentru cazurile noi apărute. dar și asupra corectitudinii instituirii și monitorizării regimurilor standard de tratament în tuberculoză.

I.2. Procesul epidemiogen în tuberculoză (PET)

Bolile infecțioase transmisibile sunt rezultatul unui complex de evenimente epidemiologice, a căror succesiune facilitează transmiterea și difuziunea infecției, precum și posibilitatea transformării infecției în boală [5,6]. Procesul presupune existența celor trei verigi obligatorii ale unui proces epidemiogen:

1. sursa de infecție sau agentul patogen;
2. căile și mecanismele de transmitere ale agentului patogen;
3. organismul receptor.

1.2.1. Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii eliminatori de micobacterii tuberculoase (baciliferi), iar rezervorul principal de transmitere al *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) este omul bolnav, animalele bolnave fiind mai rar surse de infecție. Persoanele infectate cu MTB pot deveni potențiale surse doar dacă sunt eliminatori de bacili tuberculoși. Metaforic vorbind, cei infectați reprezintă partea nevăzută a ice-bergului (rezervorul secundar), categorie importantă din punct de vedere epidemiologic, mai ales pentru zonele cu incidență scăzută a TB. În prezent ele reprezintă populația la risc, susceptibilă pentru a dezvolta TB în viitor.

Densitatea surselor de infecție se raportează numeric pe km² și exprimă riscul de infecție în teritoriul geografic analizat.

Prevalența baciliferilor este reprezentată de totalitatea surselor de infecție existente, raportate la 100.000 locuitori. Populația micobacteriană are caracteristici biologice și epidemiologice diferite, cu rol în desfășurarea procesului epidemiogen al tuberculozei, în care sursele de infecție au grade diferite de infectivitate și contagiozitate.

Caracteristicile epidemiologice ale MTB sunt:

- *Patogenitatea*, care reprezintă capacitatea germenului de a produce îmbolnăviri și care poate suferi modificări sub acțiunea chimioterapicelor anti-TB. Este o caracteristică a speciei.
- *Virulența sau agresivitatea*, este capacitatea de multiplicare a germenilor cu determinism genetic, nefiind constantă în timp și spațiu. Acest fapt a fost demonstrat pe tulpinile cu virulență atenuată din unele teritorii din Africa și India (Madras), precum și la tulpinile chimioresistente, prin lipsa de apărare la acțiunea peroxidilor tisulari datorată absenței catalazei. Este o caracteristică a tulpinii.
- *Sensibilitatea* la medicația anti-TB predomină în tulpinile sălbatice, care nu au venit în contact cu medicație anti-TB; există mutanți spontani de rezistență și în populațiile „sălbatice” sensibile, asupra cărora nu a acționat încă efectul selectiv al medicației.
- *Rezistența* la medicația anti-TB poate fi nativă (*M. bovis* este rezistent la pirazinamidă) sau dobândită (Canetti: o populație este rezistentă dacă există > 10.000 mutanți/ populație de 10.000.000 germeni; de asemenea, nu se pune problema dacă într-o populație sunt mutanți de rezistență, ci dacă proporția lor atinge pragul critic de relevanță clinică).

Caracteristicile epidemiologice ale MTB (virulența, patogenitatea și sensibilitatea la medicația antituberculoasă) sunt foarte variate. Tulpina tip hominis (bacilul Koch, *M. tuberculosis*) este patogenă pentru om (mămuță) și slab patogenă pentru iepure și unele animale domestice (câine, pisică); *Mycobacterium bovis* este patogen pentru bovidee, iepure, cobai, mămuță și mai puțin patogen pentru om și restul mamiferelor. [7,8]

Varianta atenuată a *M. bovis* din componența vaccinului BCG (Calmette-Guerin) este nepatogenă pentru om și animalele de experiență, dar poate fi patogenă pentru imunodeprimați (ex: pacienți seropozitivi HIV, cei aflați în terapie biologică).

Tulpinile micobacteriene chimiorezistente la izoniazidă pot deveni catalazo-negative și își pierd patogenitatea pentru șoarece, dar nu și pentru om.

Caracteristicile biologice ale MTB sunt:

- *Aerobioza*, manifestată prin tropism pentru zonele oxigenate;
- *Multiplicarea lentă*, cu timp de generație 16-18 ore.
- *Dormanța*, prin care se oprește multiplicarea bacteriană, cu păstrarea viabilității bacililor, aceștia supraviețuind cu un metabolism lent în leziunile cazeoase sau în cele încapsulate;
- *Acido-alcool-rezistența* coloranților de anilină sau unii fluorocromi (colorația Ziehl Neelsen și variantele sale)
- *Virulența, supraviețuirea și înmulțirea intracelulară*, sunt datorate conținutului crescut în lipide, tuberculofofatide și acizi micolici în peretele celular;
- *Rezistența crescută în mediu*, prin expunere la frig la -180°C, sau la căldură uscată, la acțiunea agenților fizici și chimici. Proprietatea este conferită de structura hidrofobă a peretelui bacilar (foarte bogat în lipide).

Distrugerea bacililor poate fi realizată cu ajutorul razelor ultraviolete, lumina solară, căldura umedă (fierbere, autoclavare), substanțe antiseptice (vapori de formol, cloramină 5-10%, clorură de var 20%, hipoclorit de sodium 0,5%, alcool 70%, etc).

În funcție de localizarea procesului bacilar, sursele de infecție pot fi reprezentate de:

- bolnavii cu tuberculoză respiratorie (contagioasă) sau,
- extrarrespiratorie (în cazul adenopatie fistulizată).

Din perspectiva modului în care este pus în evidență agentul etiologic, MTB, sursele pot fi: *bacilifere* (cele cu microscopie pozitivă) și *paucibacilare* (microscopie negativă, cultură pozitivă).

Prin *testarea chimiosensibilității* și, în funcție de caracteristicile epidemiologice, sursele pot fi cu *bacili chimiosensibili* sau *chimiorezistenți* (cu chimiorezistență primară sau dobândită).

Sursele cu riscul cel mai ridicat de contaminare sunt reprezentate de bolnavii cu TB pulmonară și laringiană cu microscopie pozitivă, dar și de cei cu TB extrapulmonară, dacă au leziuni active sau fistulizate, deschise la tegument. Un risc ridicat de diseminare al bolii îl prezintă și animalele bolnave de TB, în special bovinele care pot răspândi boala prin lapte (inocul necesar de 3000 ori mai mare decât cel respirator) sau prin dejecte (urină, materii fecale), și în cazul animalelor domestice câini, pisici, prin praful bacilifer.

Transmiterea infecției cu MTB este preponderent interumană, pe cale respiratorie, diferențierea fiind dată de infecțiozitatea și contagiozitatea surselor de infecție, dar și de receptivitatea gazdelor.

Gradul de infectivitate al sursei este dat de numărul de bacili tuberculoși eliminați în unitatea de timp, virulența și patogenitatea bacililor, continuitatea (ritmul) și durata eliminării acestora.

Indicele de contagiozitate depinde de intimitatea și durata de interacțiune între sursa de infecție și contactii acesteia, măsurile de profilaxie individuală aplicate în focarul de TB, instituirea chimioterapiei anti-TB.

În funcție de eficiența terapiei instituite, gradul de infectivitate și indicele de contagiozitate diminuează semnificativ prin distrugerea bacililor tuberculoși. Transmiterea infecției este posibilă dacă pacientul cu tuberculoză elimină picături infectante al căror număr este influențat de:

a) *unitățile formatoare de colonii de MTB* viabile din sputa cazului sursă;

Prezența bacililor TB evidențiați prin examenul microscopic pozitiv (peste 5.000 bacili acid-alcool-rezistenți - BAAR/1ml spută), dau caracterul de gravitate al surselor, pacienții fiind considerați baciliferi, cu mare potențial de infectare al contactilor apropiați, în timp ce pacienții cu microscopie negativă și cultură pozitivă (paucibaciliferi) infectează mai puțini contacti. Baciliferii sunt cel mai frecvent bolnavii cu tuberculoză pulmonară cavităară, endobronșică sau laringiană, dar cu toate acestea nu trebuie minimalizat rolul surselor paucibacilare.

b) *aerosolii produși prin tuse* sau alte mecanisme, pot proveni de la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu spută microscopic pozitivă.

Studiile efectuate de Wells și Riley privind transmiterea tuberculozei demonstrează heterogenitatea infecției la pacienții cu tuberculoză pulmonară cu spută microscopic pozitivă, în funcție de calitatea sputei aerosolizate. O spută vâscoasă conține aglomerări micobacteriene care nu produc la fel de multe particule infectante precum sputa mai puțin vâscoasă, mucoidă, care conține mai multe micobacterii dispersate. [9,10]

c) *comportamentul sursei*

Bolnavii cu tuberculoză pulmonară elimină în timpul unei respirații normale un număr redus de particule infectante. Într-un acces de tuse sunt eliminate până la 3.500 de particule potențial infectante, număr echivalent cu particulele eliberate în timpul a 5 minute de vorbit cu ton normal, iar prin strănut, până la 1 milion de particule (Loudon și Roberts G.D-Mycobacterium In: Balows A).

Factorii de mediu pot influența și ei numărul particulelor infectante prin:

- *Circulația și ventilația aerului.*

O concentrație mare de micobacterii viabile din aerul eliminat de o sursă baciliferă are șanse mari de a contamina persoanele expuse contactului în mediul închis, cu ventilație ineficientă și unde expunerea la radiația ultravioletă din spectrul solar este redusă.

Ventilația poate reduce semnificativ concentrația de particule infectante din aerul respirabil. La un schimb de aer/oră (un volum de aer proaspăt egal cu volumul încăperii în fiecare oră) sunt necesare 276 de minute pentru reducerea concentrației particulelor infectante până la 99%, în timp ce 6 schimburi de aer/oră necesită 46 de minute.

Șansele de contaminare cresc direct proporțional cu frecvența și durata tusei precum și intimitatea contactului cu sursa, până la izolarea și instituirea tratamentului antituberculos.

- Alți factori care pot influența transmiterea bolii sunt: *proximitatea sursei, circulația aerului în încăperile unde se situează sursa, gradul de aglomerare al camerei.*

1.2.2. Căile și mecanismele de transmitere a bacililor TB

Transmiterea micobacteriilor tuberculoase se realizează prin moduri diferite, însă cea mai

frecventă cale de transmitere este cea aeriană (1 bacil virulent este capabil să inducă infecția respiratorie, în timp ce infecția pe cale digestivă «necesită» un inocul de 3000 de ori mai mare).

a) *Calea respiratorie:*

De la sursa de contaminare, particulele de spută baciliferă sunt aerosolizate prin tuse, strănut sau vorbit, sub forma de: Picături bacilifere mari, cu diametrul > 10-500 nm, sau picăturile Flügge care pot conține între 1-100 bacili / picătură. Transmiterea se face direct, de la omul bolnav la cel sănătos, cu o viteză determinată de intensitatea accesului de tuse. Particulele infectante sunt proiectate pe o rază de aproximativ 1 m și doar o parte dintre ele sunt reținute de filtrul nazal (picăturile mai mari de 5 microni). Nucleii rezultați prin deshidratarea picăturilor bacilifere pot deveni intens contaminanți. În decurs de 100 secunde, un bolnav poate elimina mii de picături bacilifere mari, din care doar 6% rămân în aer, devenind nucleosoli.

Particulele cu dimensiuni mici (nucleosolii) se usucă rapid și doar cele cu diametrul de 5 până la 10 microni pot rămâne suspendate în aer timp de mai multe ore, putând fi vehiculate de curenții de aer la distanță de sursa de infecție.

În cele mai multe cazuri (90%), contaminarea se realizează prin inhalarea particulelor bacilifere cu diametru mai mic de 5 microni, capabile să formeze dispersii fine, stabile în atmosferă, care pot să pătrundă ușor în căile aeriene distale (periferice). Picăturile bacilifere de spută și alte produse infectate se depun pe sol, pe haine, iar prin pierderea componentei lichide se transformă în praf bacilifer, cu un potențial infectant înalt și virulența mare timp îndelungat. Pentru contaminarea indirectă este necesară o cantitate de aproximativ 2000 particule de praf bacilifer. [11,12]

Transmiterea infecției TB prin particule mici vehiculate de aer, a fost realizată de Riley prin experimentul de la Baltimore, care a demonstrat posibilitatea infectării la distanță a cobailor prin aerul ventilat dintr-un salon cu subiecți umani eliminători de bacili. Contaminarea s-a realizat printr-un sistem de conducte în care doar particulele cu dimensiuni mici, sub 10 μm puteau trece și ajunge în camera de expunere a cobailor. Cuști similare, cu cobai martori la experiment au fost puse și în saloanele bolnavilor, realizând o contaminare directă. Au fost testați la tuberculină toți cobaii lunar, iar cei tuberculino-pozitivi au fost sacrificați și înlocuiți cu animale neinfectate direct. Rezultatele experimentului au demonstrat că rata de infecție cu micobacterii a fost egală pentru ambele grupe de cobai, expuși direct sau indirect.

b) *Calea digestivă* este mai puțin incriminată în prezent datorită testării animalelor și introducerii metodei de pasteurizare a laptelui. Prin laptele contaminat, nepasteurizat (sau produse derivate) sau prin contact cu obiecte infectate duse la gură, infecția pe cale digestivă devine posibilă doar dacă doza de germeni ingerați este de 3.000 ori mai mare decât cea necesară unei infecții produse pe cale respiratorie.

c) *Calea cutanată* sau cutaneo-mucoasă, este extrem de rară și implică existența soluțiilor de continuitate la nivelul pielii, mucoasei nazofaringiene, conjunctivale (leziuni de grataj, plăgi).

d) *Contaminarea intrauterină pe cale transplacentară* a fătului de către mamă este posibilă dar, excepțional de rară în prezent.

e) *Calea instrumentală*, accidentală, de transmitere a TB nu mai este întâlnită în pre-

zent, ea fiind menționată istoric în experimentul de la Lübeck (1931). Contaminarea s-a realizat prin laptele infectat, administrat sugarilor prin gavaj, seringă. Procesul a fost descris prima dată de Rene Debre în 1951 și este asociat cu apariția complexelor primare de inoculare musculo-cutanată.

Factorii care pot favoriza transmiterea infecției sunt:

a) gradul de infectiozitate al sursei: cazurile cu microscopie pozitivă (M+), minim 5.000 bacili/1 ml spută, sunt mult mai contagioase comparativ cu cele cu microscopie negativă și cultură pozitivă pentru BAAR/CMTB (M- C+);

b) densitatea micobacteriilor în unitatea de timp este dependentă de tipul anatomo-clinico-radiologic al leziunii (este cunoscută contagiozitatea crescută a pacienților cu leziuni pulmonare cavitare, cu posibilitatea eliminării zilnice prin spută a peste 10 miliarde bacili patogeni);

c) intimitatea dintre contact și sursă: organism receptor - bolnav eliminator de bacili;

d) tipul contactului: intrafamiliar, extrafamiliar, de frecventare;

e) durata contactului: ocazional, intermintent, permanent;

f) chimiosensibilitatea bacililor TB la medicația anti-TB;

g) mediul în care are loc contactul infectant: aglomerări umane, spații neventilate, colectivități închise.

Analiza epidemiologică privind transmiterea tuberculozei a identificat factorii care pot influența procesul epidemiogen în producerea tuberculozei: gradul de infectivitate al sursei, indicele de contagiozitate, prevalența și densitatea surselor de infecție/100 km², măsurile de profilaxie aplicate (vaccinare BCG la nou-născuți, tratament profilactic al contactilor), neutralizarea precoce a sursei de infecție prin instituirea DOT, receptivitatea populației umane din teritoriu.

1.2.3. Organismul receptor

Comportarea organismului uman față de infecția și îmbolnăvirea tuberculoasă diferă, specia umană fiind mai receptivă față de infecție și relativ rezistentă față de îmbolnăvirea TB. Există comportamente reactive diferite de la o etapă istorică la alta, de la o vârstă la alta, în funcție de tulpina de micobacterie tuberculoasă, vechimea expunerii la infecția tuberculoasă, imunizarea prin vaccinare BCG, imunitatea încrucișată câștigată prin infecție nespecifică cu micobacterii nontuberculoase (NMT), amploarea factorilor de mediu cu acțiune defavorabilă asupra organismului uman, eficiența măsurilor de prevenire și combatere a TB în teritoriul respectiv.

Vaccinarea BCG conferă persoanelor imunizate aceeași rezistență la tuberculoză (80%), ca și a celor infectați pe cale naturală, dar cu un risc de reactivare endogenă redus. S-a demonstrat experimental că omul prezintă o receptivitate similară față de bacilul tuberculos uman și cel bovin, doar expunerea diferită în funcție de prevalența germenului determină tipul de îmbolnăvire (prezența preponderentă a surselor de bacili de tip uman).

Riscul de infecție sau de îmbolnăvire TB este condiționat de agentul patogen, modalitatea de contaminare și reactivitatea terenului individual. [13]

Rezistența înăscută și dobândită este determinată de factori genetici, dar și de mărimea infecției tuberculoase latente dintr-un teritoriu. Imunitatea individuală este condiționată genetic, dar și de actuala endemie prin tuberculoză, în timp ce terenul recep-

tiv este reprezentat de persoana expusă permanent influențelor mediului extern. Persoanele care trăiesc în zone cu valori crescute ale endemiei TB au un risc de infecție și îmbolnăvire ridicat. Procesul este dependent de modul de înlanțuire a verigilor procesului epidemio-gen al tuberculozei și de asocierea cu diverși factori de risc ai infecției și îmbolnăvirii, deveniți astfel *factori determinanți ai transmiterii și propagării infecției și bolii* în colectivitățile umane.

Pentru ca transmiterea infecției tuberculoase să aibă loc, este necesar ca durata expunerii să fie de obicei îndelungată (zile, luni sau chiar ani). Există studii în care și expunerile de scurtă durată au putut determina contaminarea și ulterior îmbolnăvirea contactului unui bolnav cu tuberculoză (*contactul unui bolnav TB* este persoana care stă în preajma acestuia, la distanța necesară unei conversații, pe o durată de minim 4 ore). Studiile genetice de detecție a ADN-ului aplicat izolatelor de *M. tuberculosis* au demonstrat că transmiterea se face majoritar la contactii foarte apropiați intradomiciliari ai cazului sursă, cât și a celor aparținând *grupelelor cu risc crescut* (Ex: SUA, marea majoritate a infecțiilor TB se produc într-o zonă restrânsă a populației, predominant în rândul indivizilor fără adăpost).

Factorii favorizanți ai infecției și îmbolnăvirii prin TB sunt: *vârsta* (prima copilărie, pubertatea și adolescența, vârsta ftiziogenă a adulților tineri, vârsta a III-a), *sexul* (feminin, doar în perioada pubertății), *tipul constituțional* (longilin astenic - tuberculinic), *rasa* (contact tardiv cu infecția tuberculoasă: ex. africanii și asiaticii au fost expuși preponderent la TB abia în secolul XX), *deficitele imune congenitale* (timice) sau dobândite (infecția HIV/SIDA), *bolile anergizante* (virale, bacteriene), *bolile asociate* (comorbidități precum: diabetul zaharat, etilismul cronic, psihopatiile, neoplaziile, silicoza, boala ulceroasă), tratamentele imunosupresoare, corticosteroizi, citostatice, dializa, *stările fiziologice speciale* (sarcina, lehuzia), denutriția gravă și cronică („tuberculoza de foame“), *fumatul*, consumul de *droguri intravenoase*, etilismul cronic (Landouzy: „Alcoolismul așterne patul tuberculozei“), stresul (Läennec: „Boala pasiunilor triste“). [14,15]

Populația de culoare are susceptibilitate crescută la tuberculoză versus caucazienii. Studiile genetice care au analizat sistemul HLA (human leucocyte antigen) au identificat asocieri între antigenele A10 și B8 din clasa I HLA și antigenul DR2 din clasa a II-a. Ele au permis afirmării precum existența unei variații a antigenelor HLA de la o zonă geografică la alta, de la o rasă la alta, asociind TB cu anumite configurații HLA: HLA-B12 la coreeni și HLA-B15 la negrii afroamericani, respectiv HLA-DR5 și HLA-DRw6 la indienii hinduși. Alți autori cum ar fi Al-Arif (1979), van Eden (1983), Hwang (1985), Singh, Lee, Ko și colaboratorii au arătat că multiple gene non-HLA controlează susceptibilitatea la TB, multe fiind boli moștenite genetic, bazate pe mutații ale genelor care sunt implicate în calea interferonului gamma (INF γ) și interleukinei 12 (IL12). Variațiile alelice la nivelul receptorului de vitamină D au fost de asemenea incriminate. La fel, locusul 17q al cromozomului uman e legat de apariția intrafamilială a TB, lucru evidențiat într-un studiu de screening genetic.

I.3. Ciclul natural al infecției TB

Infecția și îmbolnăvirea prin tuberculoză la om au o evoluție ciclică, fenomenele succedându-se într-o anumită ordine secvențială, dependentă de vechimea infecției și de reactivitatea gazdei la acțiunea agentului micobacterian. La om, ciclul infecției tuberculoase parcurge două etape distincte: *infecția TB* și *TB boală*. [16,17]

1. *Prima etapă*, infecția TB, este datorată expunerii la o sursă de infecție, cel mai frecvent baciliferă, cu apariția sau nu a infecției tuberculoase oculte (asimptomatice) sau simptomatică, manifestă;

2. *A doua etapă*, TB boală, este cea de trecere de la infecția inaparentă la îmbolnăvirea propriu-zisă, cu apariția formelor de TB primară, TB secundară sau forme de continuitate primo-secundare (descrise de Aschoff).

1.3.1 Prima etapă, datorată expunerii la sursa de infecție, echivalează cu riscul de infecție și este influențată mai ales de factorii exogeni reprezentați de:

- a) *tipul sursei de infecție*: pacienții cu baciloscopie pozitivă sunt mult mai contagioși decât cei paucibacilari, cu CMTB pozitiv doar în cultură și microscopie negativă;
- b) *intimitatea contactului*: între persoana expusă și sursă (bolnavul eliminator de bacili), este dependentă de tipul contactului, intrafamiliar sau extrafamiliar și de durata lui, contact ocazional sau permanent;
- c) *gradul de infectivitate* al sursei (TB cu spută negativă în microscopie, pozitivă în cultură);
- d) *chimiosensibilitatea germenilor*;
- e) *mediul în care are loc contactul*: aglomerări umane, spații neventilate, colectivități închise.

Riscul de infecție crește proporțional cu vârsta sau cu cea a apariției depresiei imunitare (la copilul mic, adolescent, adulții în vârstă, alte condiții de imunosupresie). Amplificarea și diversificarea contactelor sociale extrafamiliale sunt influențate de prezența și densitatea surselor de infecție.

După expunerea inițială la o sursă cu MTB, infecția poate fi evidențiată după un interval de 2-6 săptămâni (perioada antealergică), atestată prin pozitivarea TCT (testului cutanat la tuberculină) sau a unui test de detecție serică a gama interferonului (INF γ). Rezultatul testului este dependent de susceptibilitatea fiecărui individ care vine în contact cu MTB, cei fără expunere anterioară prezentând un risc de infecție mai mare după expunere.

1.3.2. Cea de a doua etapă (influențată de rezistența imună), este cea de apariție a bolii și are în vedere riscul de îmbolnăvire a persoanelor deja infectate cu bacili tuberculoși. Aproape 10% din persoanele infectate cu MTB își mențin riscul de îmbolnăvire pe tot parcursul vieții. Doar 5% din cei infectați pot prezenta îmbolnăviri precoce (3-5 ani), restul de 5%, putând face forme de îmbolnăvire tardivă la vârsta adultă, după o îndelungată perioadă de latență (aproximativ 10 ani de la primoinfecție).

Pentru restul de 90% dintre infectați, în leziunile reziduale bacili tuberculoși pot persista sub formă dormantă pe tot parcursul vieții, dar numai în lipsa coinfectării cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Riscul de îmbolnăvire este dependent, pe de o parte de factorii endogeni, dar și de acțiunea celor exogeni. Ei acționează asupra populației receptive căreia îi pot modifica rezistența față de infecție și îmbolnăvirea tuberculoasă. [18]

- *Factorii de risc endogen* sunt dependenți de: susceptibilitatea nativă individuală a celor receptivi la boală; nivelul de eficiență a imunității mediate celular; vârsta la care se produce primoinfecția tuberculoasă; bolile asociate cu TB (comorbiditățile cele mai frecvente sunt infecția HIV/SIDA, silicoza, diabetul zaharat, ulcerul gastroduodenal, etilismul cronic, psihopatiile);

- *Factorii de risc exogeni* (din mediul extern) sunt clasificați în socio-economici (inclusiv profesionali), așa cum este expunerea cronică profesională în staționare și ambulatorii TB, grupe profesionale periclitante (ex.profesorii) și grupe profesionale periclitate (navetiștii, șomerii), cei fără locuință (homeless), sau igiena defectuoasă, noncompliance la tratamentul antituberculos.

• *Riscul de îmbolnăvire și gravitatea îmbolnăvirilor sunt:*

- *maxime*, la copiii mici (0-3 ani), justificând necesitatea vaccinării BCG la naștere mai ales în țările cu incidența TB medie și înaltă (peste 100 cazuri la 100 000 locuitori),
- *scăzute*, la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani (vârstă de maximă rezistență la TB),
- *crescute*, la adolescenți, adulți tineri, dar și vârstnici, unde intervin și alți factori de risc, inclusiv comorbiditățile.

1.3.3 Grupele de risc reprezintă acea categorie a populației la care riscul de a contacta infecția tuberculoasă este mai mare decât în populația generală sau, este crescută probabilitatea de evoluție a infecției spre boală, la persoanele infectate. [19,20]

Grupele de risc din punct de vedere epidemiologic sunt reprezentate de:

- persoanele infectate cu HIV;
- deținuții din penitenciare;
- populația rromă;
- imigranții; refugiații;
- persoanele fără locuință;
- alcoolicii; toxicomani;
- persoanele instituționalizate (în case de îngrijiri, azile);
- persoanele din colectivități închise;
- personalul medical sanitar;
- persoanele cu leziuni fibroase pulmonare;
- contactii bolnavilor TB;
- minerii;
- turiștii și navigatorii care călătoresc în zone cu endemie TB crescută.

Dat fiind riscul de îmbolnăvire ridicat al acestor categorii (key population) prin Hotărârea de Guvern nr.829/2002 s-a legiferat care sunt principalele categorii sociale vulnerabile în România:

1. Populația aflată la risc ridicat de sărăcie și excluziune socială (în general cei de etnie rromă, familiile cu mulți copii, dezorganizate sau monoparentale, familiile cu persoane aflate în șomaj de lungă durată).

2. Populația cu condiții insalubre de locuit (pe străzi, în adăposturi improvizate, în parcuri, în apropierea gropilor de gunoi, în ghearele de gunoi, terenuri abandonate, copiii străzii care-și duc existența prin canale sau găuri, cei care părăsesc instituțiile de ocrotire după vârsta de 18 ani).

3. Tinerii cu posibilități financiare foarte reduse pentru achiziționarea unei locuințe. Studiile de supraveghere epidemiologică efectuate în România (anul 2000) în rândul grupurilor vulnerabile au evidențiat similitudinile existente între morbiditatea tuberculozei în rândul grupurilor vulnerabile cu cel al populației generale (N.C. Didilescu, 2008). Ele au oferit suportul pentru asigurarea controlului tuberculozei în România (depistare, anchetă epidemiologică, izolare, DOT, monitorizare, educație pentru sănătate) precum și a implementării programelor de protecție socială pentru a-și dirija activitățile asupra acestor „ținte”.

Echipa multidisciplinară este cea care poate identifica profilul și nevoile pacienților, cu abordarea individuală sau colectivă a persoanei sau grupului, implicând medicii de familie (MF), ONG-urile, societatea civilă, în vederea reducerii morbidității datorate tuberculozei.

I.4. Istoria naturală a tuberculozei

Cercetările legate de infecția naturală a tuberculozei și ciclul epidemiologic al bolii au fost analizate de către Styblo, care considera că fiecare sursă de infecție TB având microscopie pozitivă poate infecta în medie alte 20 de persoane înainte de a fi diagnosticată. Pe parcursul unui an, din cei 20 de contacți, 10% pot să se îmbolnăvească, iar unul din doi poate deveni la rândul său eliminator de bacili, cu riscul de infectare a altor persoane și de întreținere a ciclului natural al infecției TB. [21,22]

Receptivitatea individuală permite ca o expunere potențial generatoare a unei infecții TB să capete diferite modele de manifestare:

1. *absența infecției TB*, prin eliminarea sau distrugerea germenilor înainte de multiplicarea în țesuturi și diminuarea intensității reacțiilor imune.
2. *Fenomenul*, presupune o apărare nativă eficientă (neimunologică) și este demonstrată prin negativitatea testului tuberculinic (TCT) sau INF γ ;
3. *infecția asimptomatică, ocultă* (latentă) prin apărare imună eficientă, elimină riscul transformării infecției în boală;
4. *infecție urmată de îmbolnăvire*, se produce în caz de depresie imună, cu apariția imediată a TB primare sau la distanță în timp, TB secundară, transformând infecția în îmbolnăvire.

Se apreciază că 5-10% din persoanele infectate cu MTB prezintă risc de îmbolnăvire pe tot parcursul vieții. Riscul cel mai ridicat de îmbolnăvire este înregistrat în primii doi ani după infecția tuberculoasă, însă perioada de latență (între infecție și boală) este mult mai lungă, în medie 15 ani.

Îmbolnăvirile precoce reprezintă 5% din totalul primoinfecțiilor TB și apar, în special în primii 2 ani de la virajul tuberculinic. Locul de elecție al leziunilor tuberculoase poate fi pulmonar sau extrapulmonar (seroase, ganglioni periferici, oase și articulații, piele, etc). La persoanele cu imunosupresie, riscul de evoluție al unei infecții tuberculoase latente spre TB activă este mai mare cu 8-10% / an de viață, din momentul atestării infecției HIV. De aceea, se consideră că *infecția HIV este marker pentru tuberculoză, fiind cel mai important factor de risc pentru progresia infecției spre tuberculoză boală*.

Atunci când vorbim despre tuberculoză trebuie luate în considerare două paradigme:

- a) infecția tuberculoasă nu conferă imunitate absolută;
- b) îmbolnăvirea tuberculoasă nu este unică;

Pornind de la cele două afirmații, în tuberculoză trebuie făcută disjunctia între infecție și TB boală. Dacă luăm în considerare și posibilitatea existenței unei perioade mari de latență între infecție și îmbolnăvire, boala poate apărea la distanță de câțiva ani de la infecție. Îmbolnăvirea presupune infectarea, cu mențiunea că nu orice infecție este urmată de îmbolnăvire așa cum se întâmplă în alte boli transmisibile infecto-contagioase și că, 80-95% dintre cei infectați nu se vor îmbolnăvi niciodată pe tot parcursul vieții.

1.4.1 Infecția tuberculoasă constă într-un ansamblu de modificări clinice și biologice ale unui organism uman indemn de orice contact anterior, urmare a unui prim contact cu o sursă eliminatoare de bacili CMTB. [23,24]

Primoinfecția poate fi asimptomatică (latentă, ocultă) în 85% din cazuri; ea este consi-

derată determinantă pentru riscul ulterior de a dezvolta TB și totodată o măsură de protecție împotriva reinfecției potențiale, în special la persoanele imunocompetente. Protecția conferită de primoinfecție a fost însă infirmată de unele studii care au demonstrat posibilitatea ca în zonele cu risc endemic crescut (Africa de Sud) reinfecția persoanelor imunocompetente cu tendință de a dezvolta boala, să fie mare. În țările cu endemie TB crescută, reinfecția este posibilă, favorizând dezvoltarea bolii.

La pacienții HIV seronegativi cu imunodepresie produsă ca urmare a consumului de droguri injectabile sau prin malnutriție, dar și pentru cei HIV seropozitivi, reinfecția cu bacili TB se poate produce din surse diferite, chiar în prezența unei tuberculoze active.

Vaccinarea BCG, rămâne însă pentru țările cu incidență TB înaltă și medie, una din modalitățile cele mai eficiente de protecție împotriva îmbolnăvirilor prin TB, precum și împotriva apariției formelor grave, așa cum sunt meningita și miliara TB.

Conform studiilor epidemiologice furnizate de Public Health England (PHE) și publicate în British Medical Journal în august 2014, prin testele serice de detectare a interferonului γ s-a demonstrat faptul că vaccinarea BCG ar putea preveni infecția și totodată ar scădea riscul progresiei spre TB boală.

În țările cu endemie TB crescută, boala manifestă clinic apărută imediat după infectare este mai frecvent întâlnită la copii sub forma tuberculozelor primare. Infecția TB dobândită la o vârstă mai mare creează posibilitatea ca sistemul imun să fie eficient și să limiteze extinderea sa. Pentru populația infectată, riscul de îmbolnăvire este maxim în primii 2 ani după infecție. Infecția dobândită la pubertate favorizează apariția formelor de îmbolnăvire primo-secundare, descrise în literatura de specialitate de către Aschoff. Bacilii ramași dormanți pot persista mai mulți ani sub aceasta formă, reactivarea putând să apară mult timp după, determinând apariția formelor de TB secundară care, în funcție de tipul leziunilor, pot avea un grad înalt de contagiozitate.

I.5. Indicatorii epidemiometrici ai tuberculozei

Etimologic, epidemiologia reprezintă „știința despre populație“ *care permite să se studieze frecvența bolilor în diverse grupe populaționale, să urmărească evoluția și să emită ipoteze asupra etiologiei și prevenirii bolilor respective*“ (Roquette, Schwartz, 1970, citați de Constantin Anastasatu, Tratat de Ftiziologie 1977).

Epidemiologia este știința de bază a medicinei preventive și a sănătății publice care interesează pe toți cei implicați în practica clinică, în cercetare și în politicile de sănătate publică.

Epidemiologia tuberculozei are ca obiect de activitate „studiul răspândirii TB în populația umană (și animală) și al corelațiilor complexe dintre infecția tuberculoasă, colectivitatea umană (respectiv animală) și condițiile de mediu în vederea stabilirii cauzelor acestei răspândiri (respectiv a factorilor de risc), precum și a elaborării măsurilor celor mai adecvate de luptă împotriva lor“ (Constantin Anastasatu, 1966). Pentru a măsura amploarea endemiei de tuberculoză dintr-un teritoriu și pentru compararea acesteia cu endemia din alte teritorii, sau pentru determinarea dinamicii ei în timp, se folosesc anumiți indicatori epidemiometrici. [3,19,20]

În evaluarea endemiei de TB s-au căutat de-a lungul anilor indicatorii cei mai fideli și sugestivi. Aceștia trebuie să aibă un *conținut clar, bine precizat și să fie simpli, pertinenti, sensibili, compleți, disponibili și repetabili* (Compendiu de tuberculoza, prof. Constantin Marica 2011).

Se preferă ca aceștia să fie utilizați în metodologia de supraveghere și a altor boli pentru ca informația obținută să fie uniformă în toate țările care au dezvoltat sistemele de supraveghere epidemiologică.

Clasic, pentru tuberculoză cei mai importanți indicatori sunt:

- incidența și prevalența infecției;
- incidența (morbiditatea) și prevalența bolii;
- mortalitatea și fatalitatea (rata de deces).

1.5.1. Incidența infecției

Incidența infecției (riscul anual de infecție) indică procentul din populația neinfectată care se infectează pe parcursul unui an. Incidența infecției depinde de prevalența surselor de infecție (a cazurilor de tuberculoză pulmonară microscopic pozitive).

Incidența infecției este un indicator foarte relevant care exprimă penetrația infecției în populație.

Infecția nouă este măsurată prin *rata reacțiilor pozitive la tuberculină, nou apărute într-un an*. Se calculează în dinamică, urmărindu-se evoluția sa *anuală*. Se mai numește *riscul anual de infecție (RAI)*, care reprezintă cel mai important indicator al tendințelor de extindere sau limitare a endemiei TB și a evaluării eficienței unui program. [25]

Este totuși un indicator dificil de calculat în condițiile în care vaccinarea BCG este obligatorie. La nivel mondial, *RAI este estimat la 1%*, ceea ce înseamnă aproximativ 38 de milioane de noi infectați pe an.

1.5.2. Prevalența infecției

Reprezintă numărul persoanelor infectate (cu reacție pozitivă la tuberculină) la un moment dat, raportat la 100 de indivizi testați. *Prevalența infecției măsoară de altfel, rezervorul persoanelor infectate într-o populație și constituie procentul infectaților prin tuberculoză din populație, la un moment dat.*

Indicatorul 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, WHO estima că o treime din populația globului este infectată cu *M. tuberculosis*, însă proporția persoanelor infectate în populație, la toate categoriile de vârstă, variază de la o țară la alta.

1.5.3. Incidența tuberculozei

Exprimă numărul de cazuri noi de îmbolnăvire și de recidive care se înregistrează în cursul unui an într-o populație. Se exprimă prin raportare la 100.000 de locuitori.

Este un indicator al probabilității ca o persoană neafectată să dezvolte respectiva boală. În practică este folosită **incidența cumulativă**, care reprezintă, proporția de indivizi care s-au îmbolnăvit într-o perioadă specificată de timp.

Incidența globală a TB: număr de cazuri noi și recidive TB înregistrate într-un an calendaristic $\times 100.000$ / număr locuitori din teritoriul respectiv la 1 iulie.

Este important să se calculeze separat incidența globală a cazurilor noi și cea a recidivelor.

Incidența cazurilor noi cu localizare pulmonară și pozitive BAAR la microscopie reprezintă incidența surselor de infecție, cazurile respective având cel mai înalt grad de contagiozitate.

WHO apreciază că incidența reală nu poate fi calculată cu exactitate într-un teritoriu, dar poate fi estimată pe baza înregistrării cazurilor și a modelelor epidemiologice. Din acest calcul se deduce *incidența estimată, precum și rata de detecție care apreciază procentul cazurilor înregistrate (notificate) față de numărul cazurilor estimate (existente).*

Un program este apreciat ca fiind eficient dacă rata de detecție a cazurilor de TB este de cel puțin 70% și rata de vindecare a cazurilor noi pulmonare pozitive la microscopie este de peste 85%.

1.5.4. Prevalența TB

Reprezintă numărul total de cazuri noi și retratamente existente la un anumit moment într-o populație. Indicatorul permite:

- estimarea probabilității sau riscului ca cineva din populația respectivă să devină bolnav la un moment dat;
- evaluarea severității problemei respective;
- planificarea serviciilor de sănătate (personal, aparatură, etc.).

$$\text{Prevalența periodică} = \frac{\text{nr. bolnavi TB înregistrați în perioada analizată}}{\text{nr. locuitori din teritoriul respectiv la 1 iulie a anului respectiv}} \times 100.000$$

$$\text{Prevalența instantanee} = \frac{\text{nr. bolnavi TB înregistrați în perioada analizată}}{\text{nr. locuitori din teritoriul respectiv la 1 iulie a anului respectiv}} \times 100.000$$

NB. Procentul cazurilor noi microscopic pozitive din cazurile noi înregistrate, oferă relații despre calitatea diagnosticului bacteriologic, tratamentele efectuate și depistarea cazurilor dintr-un teritoriu.

Este important să se analizeze și prevalența co-infecției TB-HIV, precum și incidența și prevalența cazurilor de MDR-TB, respectiv XDR-TB.

1.5.5. Mortalitatea

Exprimă numărul de decese datorate TB pe parcursul unui an, raportat la 100.000 locuitori.

$$\text{Mortalitatea} = \frac{\text{nr. decese prin TB}}{\text{nr. locuitori din teritoriul respectiv la 1 iulie a anului respectiv}} \times 100.000$$

1.5.6. Fatalitatea

Este procentul pacienților care decedează din totalul cazurilor de tuberculoză înregistrate într-o anumită perioadă.

Atât *mortalitatea*, cât și *fatalitatea* sunt indicatori prin care se poate aprecia eficiența detectării și a tratamentului cazurilor de TB în cadrul unui program.

Indicatorii epidemiometrici se calculează din datele aflate în sistemul informațional computerizat și care sunt utilizate ca bază de lucru în elaborarea și optimizarea programelor naționale de control al TB.

Monitorizarea și evaluarea unui program sunt activități care se fac *periodic*, prin calcularea unei serii de *indicatori standard*.

1.5.7. Alți indicatori

Indicatorii recomandați de Organizația Mondială a Sănătății pentru activitatea de elaborare și optimizare a programelor au fost grupați în mai multe categorii:

1. *Indicatori de raportare globală:*

- Rata de detectare a cazurilor de TB;
- Rata de succes terapeutic;
- Gradul de acoperire a teritoriului cu strategia privind tratament de scurtă durată direct observant (DOTS);
- Supravegherea MDR-TB;
- Seroprevalența HIV printre pacienții TB.

2. *Indicatori de rezultate ale programului:*

- Rata de notificare a cazurilor;
- Rata de notificare a cazurilor noi pulmonare pozitive la microscopie;
- Procentul cazurilor noi pulmonare care nu au rezultatul microscopiei sputei;
- Procentul cazurilor noi pulmonare pozitive la microscopie - adulți;
- Procentul cazurilor cu retratament;
- Procentul cazurilor noi extrapulmonare;
- Procentul cazurilor noi pulmonare fără rezultatul conversiei sputei;
- Procentul de conversie a sputei la sfârșitul fazei inițiale a tratamentului;
- Rata de vindecare;
- Rata de tratamente complete;
- Rata de deces;
- Rata de eșec;
- Rata de abandon;
- Rata de transfer;
- Rata de retratament a eșecurilor retratamentelor (rata de TB cronică).

3. *Angajamentul politic:*

- Controlul TB este una dintre prioritățile de stat;
- Politica națională TB;
- Existența unui manual al PNPSCT;
- Existența unui plan de dezvoltare și a unui buget pe termen mediu al PNPSCT;
- Existența unui plan de lucru și a unui buget anual al PNPSCT;
- Numărul unităților periferice cu un plan de lucru și un buget;
- Resursele financiare aprobate de către guvern pentru PNPSCT;
- Bugetul anual alocat de PNPSCT pentru implementarea DOTS așa cum este cerut prin planul de dezvoltare pe termen mediu;
- Gradul de ocupare cu personal a pozițiilor cheie în PNPSCT;
- Coordonarea interinstituțională a controlului TB;

- Existența și diseminarea raportului anual al PNPSCT;
- Preocuparea politicii naționale de control al TB pentru legătura între TB și HIV.

4. *Diagnostic bacteriologic al TB:*

- Existența unei rețele naționale de laboratoare;
- Gradul de acoperire cu examene prin microscopie;
- Numărul de unități de microscopie cu un grad adecvat de încărcare a activității;
- Numărul de unități de microscopie care trimit lame pentru verificare;
- Procentul de suspecți pozitivi la microscopie;
- Procentul de cazuri negative la microscopie care sunt corect diagnosticate;
- Procentul de cazuri pozitive la microscopie înregistrate pentru tratament (inversul ratei de abandon precoce).

5. *Managementul cazului și al tratamentului:*

- Procentul cazurilor cu tratament sub directă observare;
- Procentul cazurilor noi cu tratament prescris corect.

6. *Managementul medicamentelor:*

- Existența unui sistem de asigurare a calității pentru managementul medicamentelor;
- Procentul medicamentelor anti-TB care întrunesc standardele minime internaționale de calitate;
- Existența stocurilor-tampon în unitățile de la nivel central, regional și periferic;
- Acuratețea înregistrărilor pentru stocurile de medicamente anti-TB;
- Timpul cât depozitele nu au avut stocuri de medicamente anti-TB;
- Numărul de unități de management primare în care există stocuri-tampon de medicamente anti-TB;
- Procentul de eșantioane de medicamente anti-TB care nu au trecut testele de control al calității.

7. *Înregistrarea și raportarea:*

- Gradul în care datele raportate către PNPSCT sunt complete;
- Acuratețea datelor raportate către PNPSCT.

8. *Supervizarea:*

- Supervizarea implementării strategiei DOTS;
- Existența ghidurilor pentru supervizare.

9. *Dezvoltarea resurselor umane:*

- Numărul laboratoarelor de microscopie care au cel puțin un tehnician de laborator instruit în microscopia TB (BAAR);
- Numărul unităților de îngrijire a sănătății cu cel puțin o persoană instruită în depistarea și tratarea cazurilor de TB;
- Angajarea cu personal suficient la toate nivelele pentru implementarea strategiei DOTS.

10. *Sistemul de sănătate:*

- Distribuția echitabilă a strategiei DOTS în teritoriu.

Analiza endemiei de TB și a modului de aplicare a PNPST într-un teritoriu (al unui dispensar, al unui județ sau al întregii țări), într-o anumită perioadă de timp (trimestru, an), se poate face atât numeric, cât și prin raportare la întreaga populație existentă în acel teritoriu sau la cohorta de pacienți înregistrați (în funcție de tipul de indicator), în perioada de timp analizată.

NB. Un pacient se numără o singură dată într-un an, în funcție de prima înregistrare din anul respectiv, chiar dacă are două sau mai multe declarații, pentru două sau mai multe episoade de îmbolnăvire / tratamente. [19,26]

I.6. Tuberculoza pe plan mondial

E1.6.1. Epidemiologia TB pe plan mondial

Tuberculoza (TB), boală cu o răspândire geografică diferită, a cărei prezență a fost semnalată în țările europene cu mult mai devreme (aproximativ 400 de ani în urmă) comparativ cu alte zone ale globului (Africa, Asia, Indonezia, sfârșitul secolului XIX - începutul secolului XX), continuă să rămână în atenția serviciilor de sănătate publică la nivel mondial. [27,28]

Curba distribuției incidenței globale a TB a evidențiat, cel puțin după anul 1945, un declin semnificativ și constant al morbidității în multe țări dezvoltate ale lumii, argumentând convingerea că TB poate reprezenta doar o boală istorică, la fel ca alte maladii infecțioase precum variola, ciuma, pentru care eradicarea a fost posibilă.

În perioada 1880-1900, în epoca sanatorizării (primul sanatoriu TB în Germania în 1857), circa 50% din bolnavii cu TB mureau. Descoperirea medicației anti-TB și aplicarea regimurilor standardizate au dus la creșterea ratei de vindecare și, implicit, la scăderea importanței a mortalității prin TB.

Conform estimărilor WHO, evidențiate în rapoartele globale anuale, aproximativ 25% (1.7 bilioane) din populația globului este infectată cu MTB, constituind rezervorul secundar de infecție. (Figura nr.1). Cei mai mulți dintre cei infectați provin din țările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, alimentând astfel numărul celor care în următorii ani se vor îmbolnăvi de TB.

O parte a cazurilor cu tuberculoză rămân nedepistate astfel încât apar neconcordanțe între numărul cazurilor notificate comparativ cu cele estimate (Figura nr.1).

$$\text{Rata de detecție} = \frac{\text{Nr. cazuri înregistrate}}{\text{Nr. cazuri estimate}}$$

- Indicator de eficiență al programului (>70%)
- În România, rata de detecție = 87% (2016)

Figura nr. 1 Situația estimărilor comparativ cu cea a notificărilor

Sursă: *Curs TUBERCULOZA, Autori Oana Arghir, Gilda Popescu, Constantin Marica*

Prevalența infecției și a tuberculozei boală, de altfel și mortalitatea cauzată de această boală, sunt în relație direct proporțională cu supraaglomerarea, nivelul igienico-sanitar redus, sărăcia, la care s-au adăugat după 1980 infecția HIV-SIDA și fenomenul chimiorezistenței micobacteriene. [29,30]

La începutul anilor '90, WHO raporta anual aproximativ 9,9 milioane de cazuri noi TB, 95% (9 milioane) din cazurile noi de îmbolnăvire raportate fiind semnalate în țările lumii a III-a. În 2002, același organism internațional raporta cu aproximativ 1 milion de cazuri noi TB (8,8 milioane) mai puține și aproximativ 3 milioane de decese prin TB.

În raportul global TB publicat în 2018 de WHO pentru anul 2017 era înregistrată o incidență globală de 133 cazuri la 100 000 locuitori, echivalentă unei medii de 10 milioane cazuri (6.726.769 notificate), din care 6.462.119 CN și 264.650 R, 90% adulți și 10% copii (Figura nr.2).

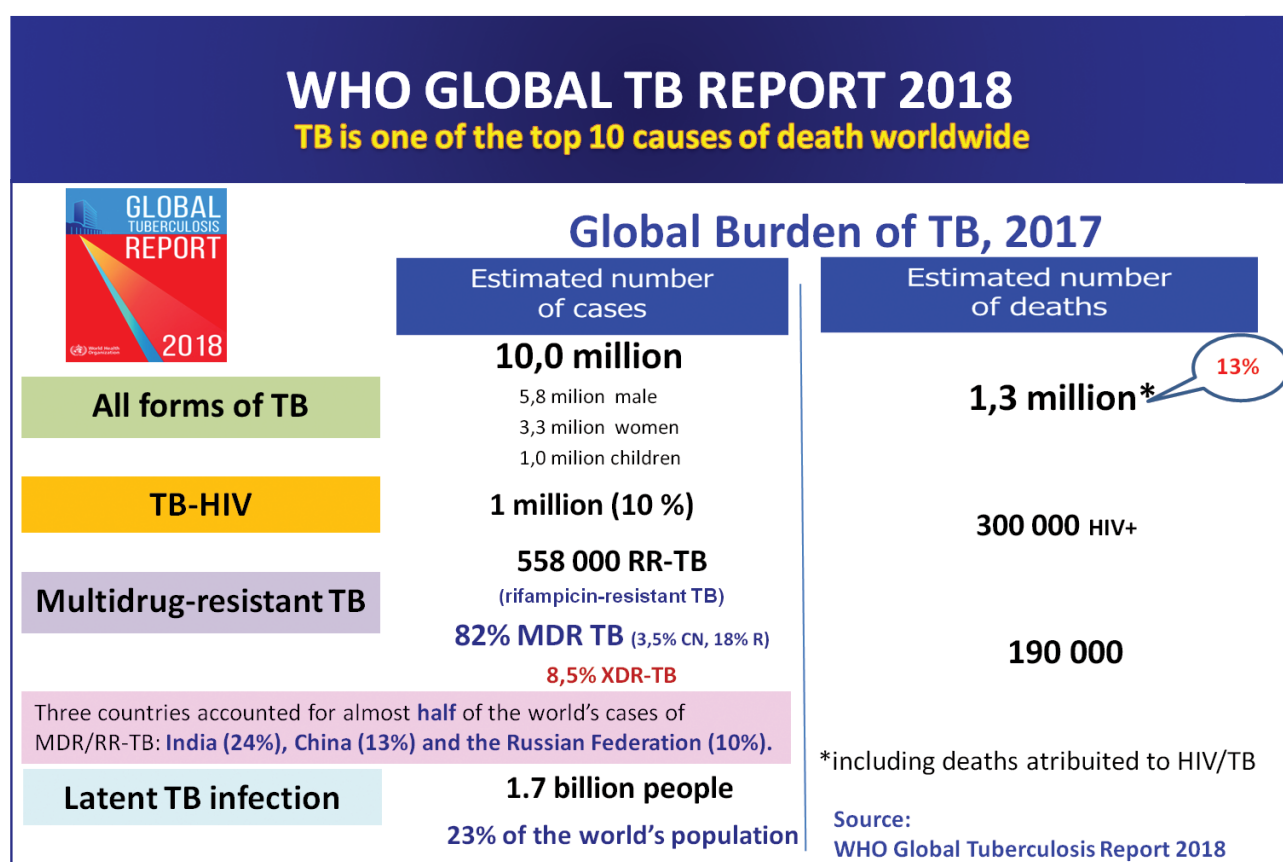


Figura nr. 2 Raportul global anual al WHO din anul 2018

Sursă: *WHO Global Tuberculosis Report 2018*

Deși tendința evolutivă a endemiei TB la nivel mondial după anul 2000 a fost lent descendentă, grație intervențiilor diagnostice și terapeutice, WHO a raportat salvarea a 38 milioane vieți până în anul 2018 (Figura nr.3).

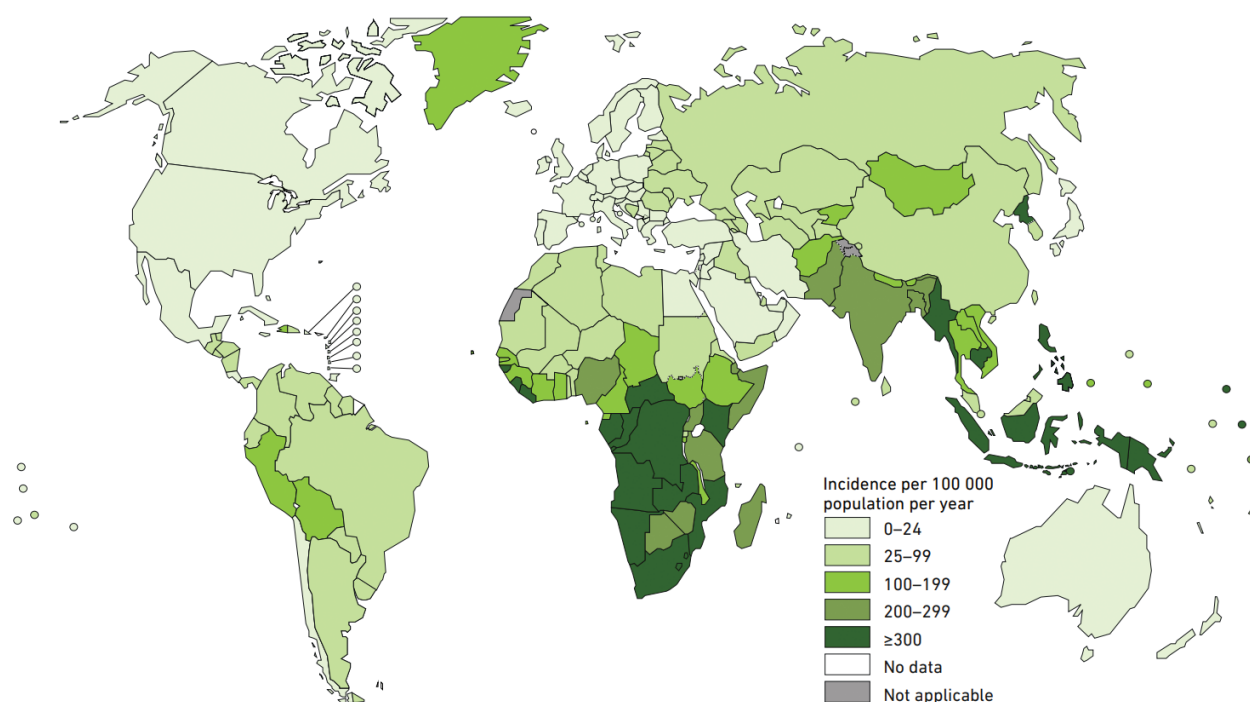


Figura nr. 3 Incidența tuberculozei estimate de WHO pentru anul 2017 pe plan mondial
Sursă: *WHO Global Tuberculosis Report 2018*

Același raport evidențiază existența a 202 țări care contribuie prin raportările lor statistice (99% din cazurile TB la nivel mondial) la notificarea cazurilor, țări având cea mai mare incidență (în ordine descrescătoare, Swaziland, Lesotho, Africa de Sud) (Figura nr.4).

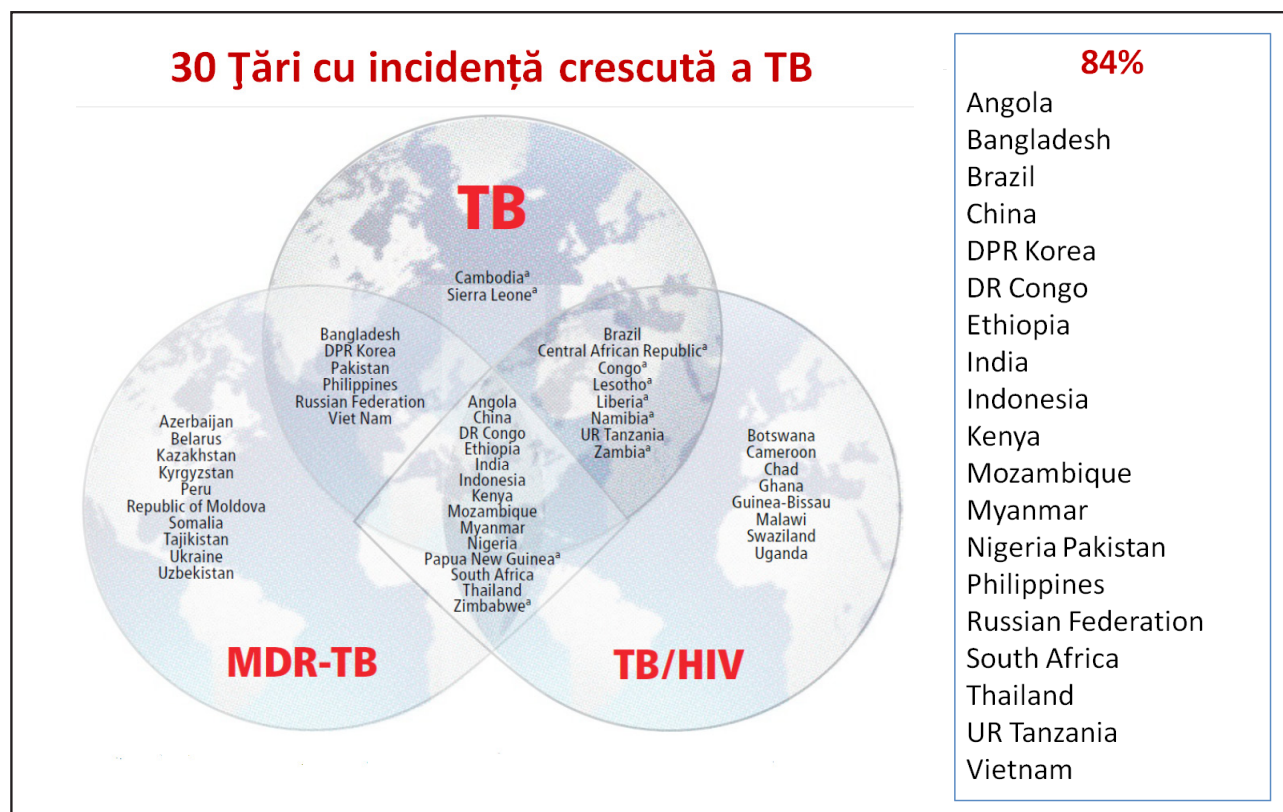


Figura nr. 4 Primele 30 țări cu incidență TB crescută
Sursă: *WHO Global Tuberculosis Report 2018*

Din totalul cazurilor de îmbolnăvire TB la nivel global, 56% au fost raportate în țările din zona de Sud Est a Asiei și Vestul Pacificului, iar alte 29% de țările din Africa. Rata de succes terapeutic înregistrată în aceste țări pentru cazurile noi a fost de 86%, în timp ce în zona Europeană a WHO se menține mai scăzută (cu valori în platou) de 75%. [31,32,33]

Un al doilea indicator epidemiometric fidel în aprecierea gravității unei endemii, mortalitatea, conform raportului OMS, a scăzut în 2018 față de 1990 cu aproximativ 47 procente, dar ținta de 50% propusă a fi realizată până în 2015 potrivit Stop TB Partnership nu a fost atinsă încă. O treime din decesele TB înregistrate pe plan mondial sunt raportate de India și Nigeria, 24% din cazurile de îmbolnăvire și 11% din decese aparțin Indiei și Chinei, 60% dintre cazurile de TB boală și decese se înregistrează în rândul bărbaților (Figura nr. 5).

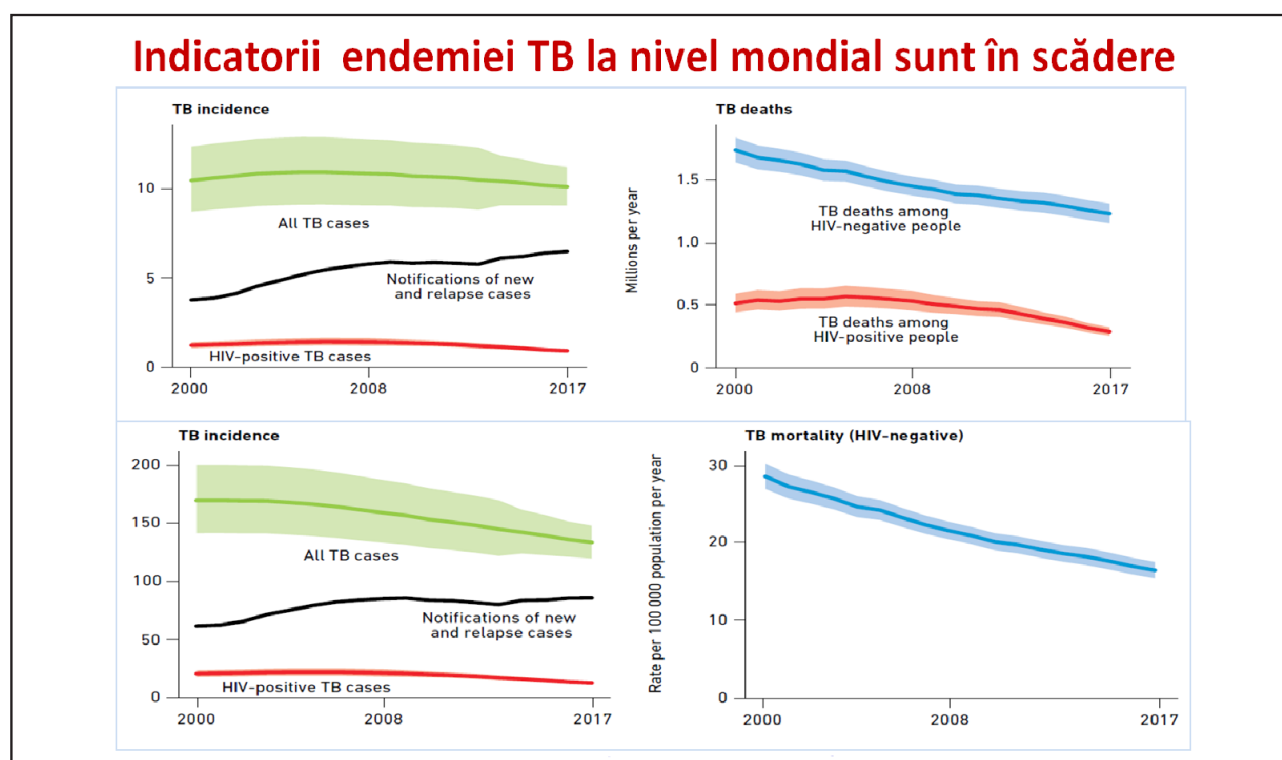


Figura nr. 5 Principali indicatori ai endemiei TB la nivel global

Sursă: *WHO Global Tuberculosis Report 2018*

1.6.2. Epidemiologia TB MDR/XDR

Adevărata amenințare la adresa omenirii și totodată un semnal de alarmă asupra necesității intensificării supravegherii epidemiologice, în special al țărilor cu recrudescență crescută a endemiei TB, o constituie formele de TB cu germeni rezistenți.

Suplimentul la raportul WHO din anul 2018 „Drug Resistance Surveillance“, menționează:

- Frecvența TB MDR estimată în 2017 a fost de 2,5% pentru cazurile noi și 18.5% la cele tratate anterior;
- Cazurile TB-RR estimate, 558.000 iar dintre ele, 82% sunt TB MDR și 8.3% TB-XDR (peste jumătate din acestea fiind în zona Indiei, Chinei și Federației Ruse).
- Cele 160.684 din cazurile TB MDR notificate în 2017- reprezintă doar 25% din cele estimate.
- Aproximativ 87% (139.795) dintre pacienți au primit tratament de linia a-II-a în 2017.

La cohorta pacienților cu TB MDR incluși în tratament în anul 2015 și evaluați în 2017, în țări precum Etiopia, Kazakstan, Myanmar, Pakistan și Vietnam, rata de succes terapeutic a fost de $\geq 70\%$.

Media cazurilor TB-XDR estimată în rândul celor MDR înregistrate a fost de 8,5%. Țările aflate pe primele 10 poziții ale clasamentului TB MDR pe plan mondial sunt, în ordine descrescătoare (Figura nr. 6):

- *Cazuri noi TB-MDR*: Belarus, Kyrgystan, Kazakstan, Republica Moldova, Uzbekistan, Federația Rusă, Estonia, Ucraina, Azerbaijan, Tajikistan;
- *Recidive TB-MDR* (cazuri prealabil tratate): Republica Moldova, Uzbekistan, Tajikistan, Kyrgystan, Kazakstan, Belarus, Federația Rusă, Estonia, Lituania, Armenia.

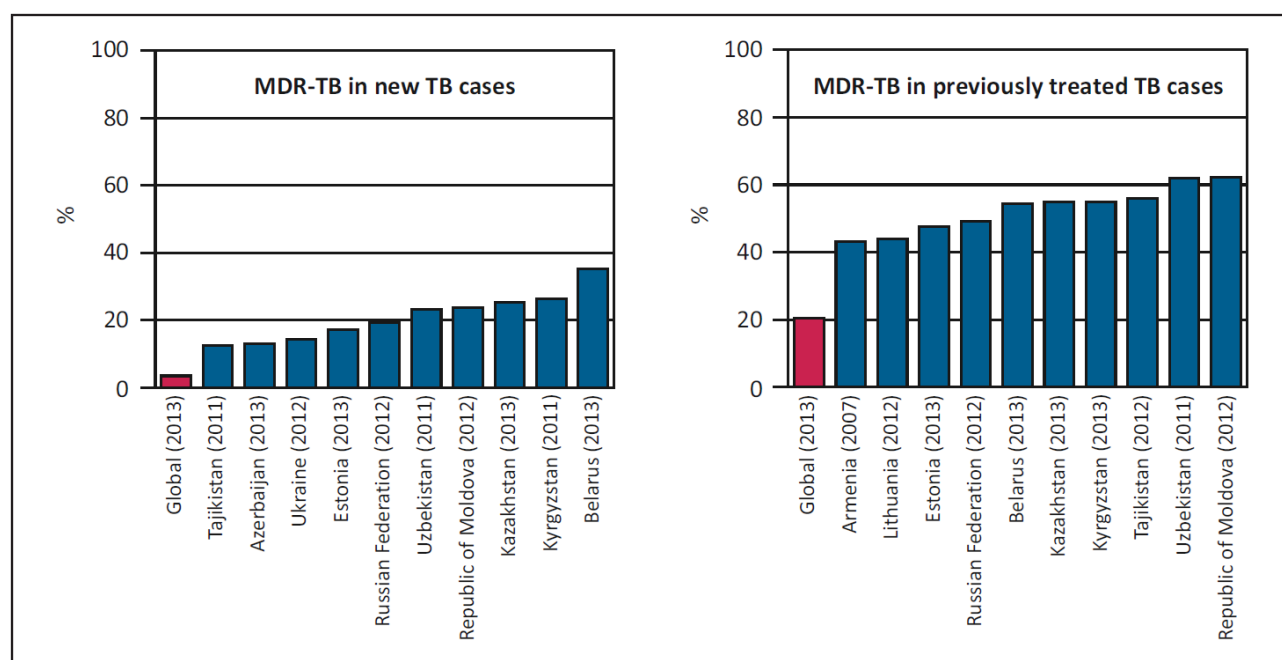


Figura nr. 6 Clasamentul țărilor cu cea mai mare proporție a TB MDR depistate la cazurile noi, respectiv recidive TB

Sursă: *Supplement WHO Global TB Report, 2017 - Drug Resistant TB Surveillance & Response*

1.6.3. Epidemiologia HIV-TB

Pandemia HIV/SIDA la nivel global a reușit să modifice profilul multor maladii, însă fenomenul nu ar fi putut fi înțeles fără acceptarea interacțiunii în plan epidemiologic cu endemia TB. Cea mai veche dovadă a infecției HIV la om a fost evidențiată prin identificarea unei tulpini de HIV dintr-o probă de sânge recoltată în anul 1959 în Kinshasa. În Congo, în anul 1969 în serurile prelevate de la un băștinaș, s-a identificat prezența aceluiși virus (HIV). În 1976 a fost descoperit virusul HIV și în prelevatele recoltate de la un marinar norvegian. În anul 1980 în SUA, investigațiile efectuate unui pacient simptomatic cu imunodepresie severă, au demonstrat prezența aceleiași infecții cauzate de virusul imunodeficienței umane. [34,35]

Sindromul imunodeficienței umane dobândite - Boala SIDA

Recunoscut pentru prima dată în Statele Unite ale Americii la 5 iunie 1981, când Michael Gottlieb a raportat la Centers for Disease Control (CDC), Centrul pentru controlul și prevenirea bolilor, apariția neexplicată a pneumoniei cu *Pneumocystis carinii* la 5 bărbați din

Los Angeles homosexuali, anterior sănătoși și a sarcomului Kaposi, la 26 bărbați homosexuali anterior sănătoși, din New York și Los Angeles.

Îmbolnăvirea TB a fost relatată mai târziu la bolnavii cu SIDA, prima informație datând din anul 1984, la haitienii din Florida, apoi în 1986 la toxicomanii utilizatori de droguri injectabile din New York.

Perioada anilor 1982-1992 pentru Statele Unite ale Americii se caracterizează prin creșterea alarmantă a îmbolnăvirilor prin TB, lucru datorat în primul rând apariției și difuziunii cazurilor de HIV/SIDA. Caracterul pandemic al infecției HIV a transformat tuberculoza anilor '90 dintr-o boală endemică într-una epidemică în multe arii geografice, afectând cu predicție populația cu vârsta sexuală activă (15-49 de ani), în special în țările cu nivel socio-economic scăzut.

Conform raportului global UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) 2017, numărul total al persoanelor diagnosticate cu coinfecție TB-HIV era de 1 milion (10%) persoane, din care 300.000 au decedat. Același raport menționează că 2/3 din totalul cazurilor se află în Africa Subsahariană. [36,37]

Introducerea terapiei înalt antiretrovirale HIV (HAART), conform estimărilor WHO, a redus la nivel mondial morbiditatea și mortalitatea HIV, însă nu a influențat morbiditatea TB-HIV. Infecția HIV este considerată de lumea medicală ca cel mai mare factor de risc de îmbolnăvire prin TB. Din totalul celor 10 milioane de cazuri noi de TB estimate de WHO pentru anul 2017, 1 milion sunt HIV seropozitivi.

Triajul (screening-ul) HIV trebuie să fie efectuat sistematic la toți bolnavii TB. În 2013 doar 48% din pacienții cu TB diagnosticați au fost testați HIV (în Africa procentul este superior, 76%). Seroprevalența HIV estimată în 2017 la cazurile noi și recidivele TB, de asemenea au valori crescute în Africa (78% din totalul cazurilor HIV TB) (Figura nr. 7);

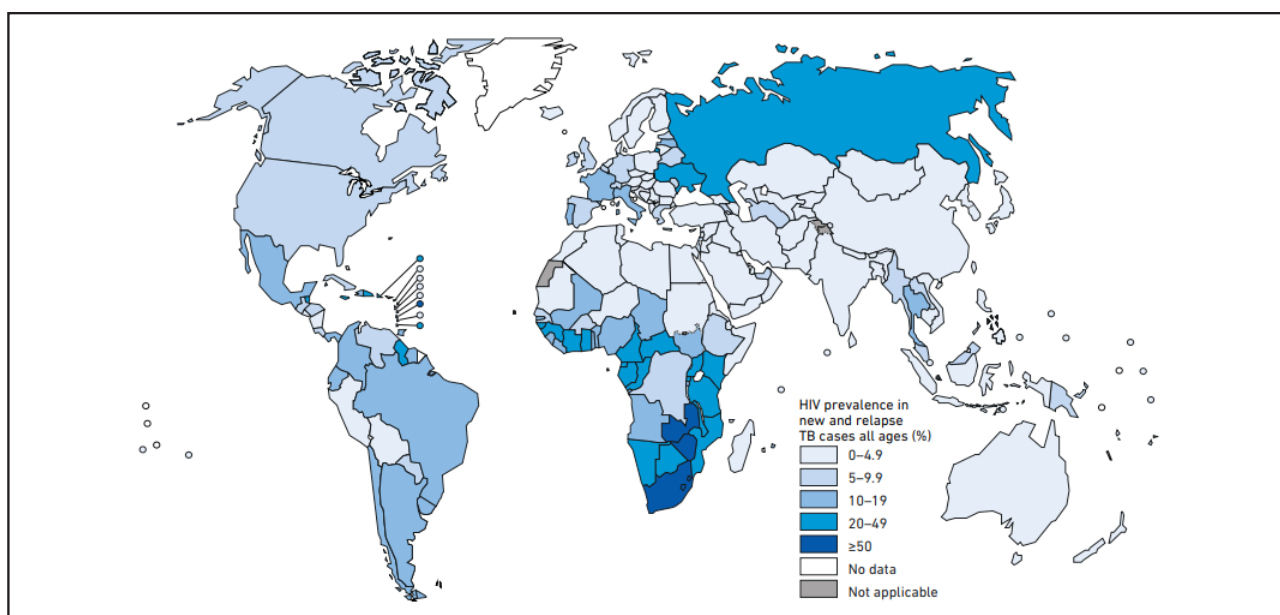


Figura nr. 7 Prevalența HIV estimată la cazurile noi și recidive TB la nivel mondial, 2017
Sursă: *WHO Global Tuberculosis Report 2018*

Mortalitatea pe glob în 2017 a totalizat numeric 1,3 milioane persoane, conform raportului WHO. Dintre acestea, 300.000 au fost atribuite infecțiilor HIV, 190.000 formelor TB MDR și 70.000 TB infantile, HIV negative.

I.7. Tuberculoza în România

Primele cazuri diagnosticate cu tuberculoză pe teritoriul României ar putea fi încă din antichitate, precizarea fiind făcută de scriitorul Irimescu în 1931 în unele notari ale sale, în care menționează că poetul latin Publius Ovidius Naso ar fi suferit de ftizie pe meleagurile Constanței de astăzi, unde fusese exilat.

Studii arheologice și antropologice efectuate lângă Curtea de Argeș au confirmat existența TB în jurul secolului al XIV-lea, chiar printre membrii unei dinastii voievodale. Unele scrieri din secolul al XVIII-lea, aparținând domnitorului Dimitrie Cantemir (1673-1723), menționează existența tuberculozei la una dintre ficele sale, care ar fi murit de TB, boală pe care a numit-o „oftică” sau „hectică”. [1,38]

Primele informații privind datele statistice sunt consemnate începând cu anii 1866, iar primul indicator epidemiologic studiat a fost cel al mortalității. Estimarea a fost făcută pentru București care înregistra la aceea vreme valori cuprinse între 400- 500 decese la 100.000 locuitori. În timpul primului război mondial (1918), mortalitatea a atins valori alarmante, de 672 la 100 000 locuitori și numai după cel de al II-lea război mondial, în 1950 a reușit să scadă la 180,2 la 100.000 de locuitori.

În primul deceniu al secolului al XX-lea, în România existau două Sanatorii de tuberculoză, în București - Filaret și Bisericieni – Neamț, înființate în 1905, respectiv în 1907.

Controversata vaccinare BCG a fost adusă în țară în anul 1926 de către doctorul Ioan Cantacuzino, care inițiază și efectuarea ei, organizând totodată prepararea vaccinului la Institutul de seruri și vaccinuri, actualul Institut I. Cantacuzino București.

1.7.1. Evoluția endemiei TB în România

Organizarea rețelei de ftiziologie în România (1948), începe odată cu introducerea medicației antituberculoase bactericide (izoniazida după 1952, rifampicina în 1970), cu realizarea sectorului de epidemiologie și statistică a Institutului de Ftiziologie Filaret-București (1964).

Evoluția endemiei TB în România începe să fie progresiv favorabilă, cu evoluție descendentă a mortalității și morbidității, atingând un minim istoric în anul 1980 (mortalitatea, 3,7 la 100 000 locuitori) și o morbiditate de 55,8 la 100 000 locuitori în 1985 (Figura nr. 8).

Legiferarea vaccinării și revaccinării BCG începând cu anul 1948, cu aplicarea intradermică a vaccinului (15 decembrie 1965) și generalizarea vaccinării (1967), la care s-au adăugat implementarea schemelor de tratament strict supravegheat în regim discontinu 2/7 începând cu anul 1974, au permis asigurarea controlului bolii într-o perioadă în care terapia nu putea asigura sterilizarea leziunilor tuberculoase.

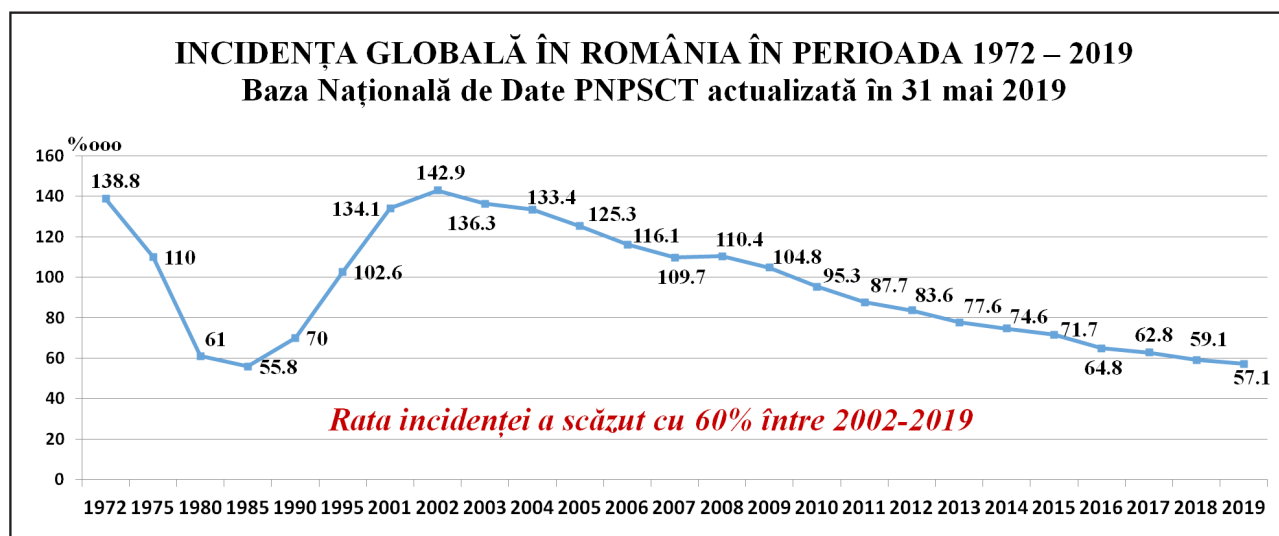


Figura nr. 8 Incidența globală a tuberculozei în România în perioada 1972- 2019

Sursă: Baza Națională de date PNPSCT actualizată la 31 mai 2019

Deteriorarea continuă a nivelului de trai în România începând cu anul 1985, și mai ales relaxarea notificării cazurilor de tuberculoză după 1989 au contribuit la o inversare a curbei evolutive de tip "fall and rise" (scade și crește) (Figura nr. 8), cu atingerea celei mai mari prevalențe (200,2 la 100 000 locuitori) și incidențe TB din Europa, în 2002 (IG = 142,9 la 100 000 locuitori, iar la copiii 0-14 ani, de 48,1 la 100 000 locuitori din această grupă de vârstă). [27,39]

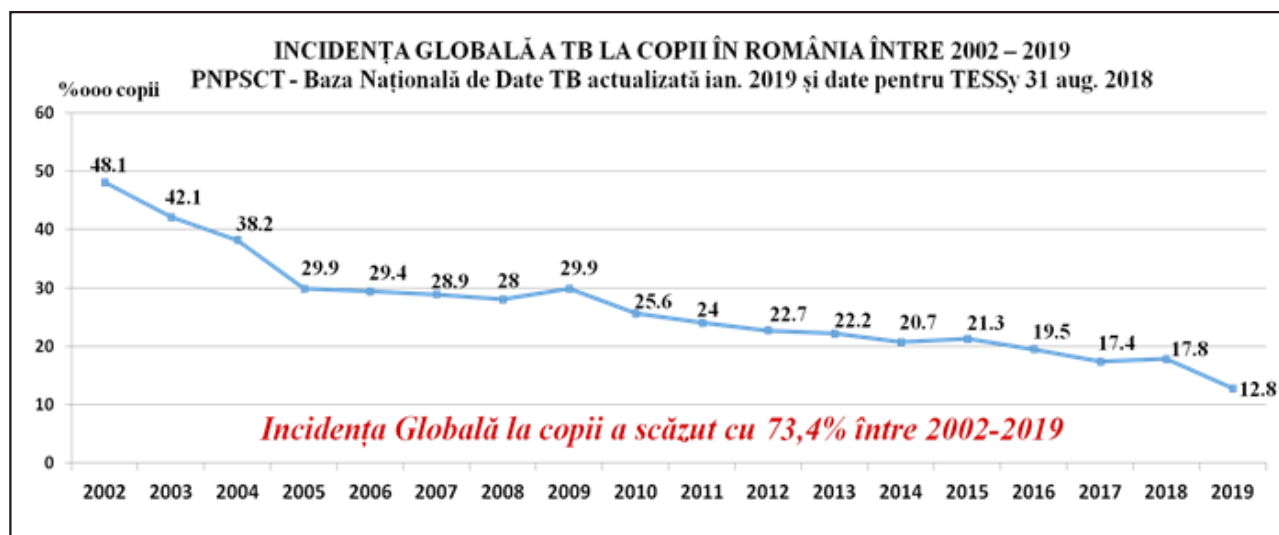


Figura nr. 9 Incidența globală a tuberculozei la copii în România între anii 2002-2019

Sursă: Baza Națională de date PNPSCT actualizată la ianuari 2019 și date pentru TESSy, 31 august 2018

Strategia pentru tratament de scurtă durată direct observant (DOTS) a WHO a fost aplicată în România începând cu 1998 (primul județ pilot Iași), cu acoperire de 100% abia în 2005, an în care indicatorii epidemiologici ai TB încep constant să scadă. Astfel, în perioada 2002-2019, se remarcă scăderea incidenței globale cu 60% (Figura nr. 8), incidenței la 0-14 ani cu 73.4% (de la 48,2‰ la 12.8 ‰) (Figura nr. 9), prevalenței cu 54.5% (de la 182,2 la 91.1‰) (Figura nr. 10).

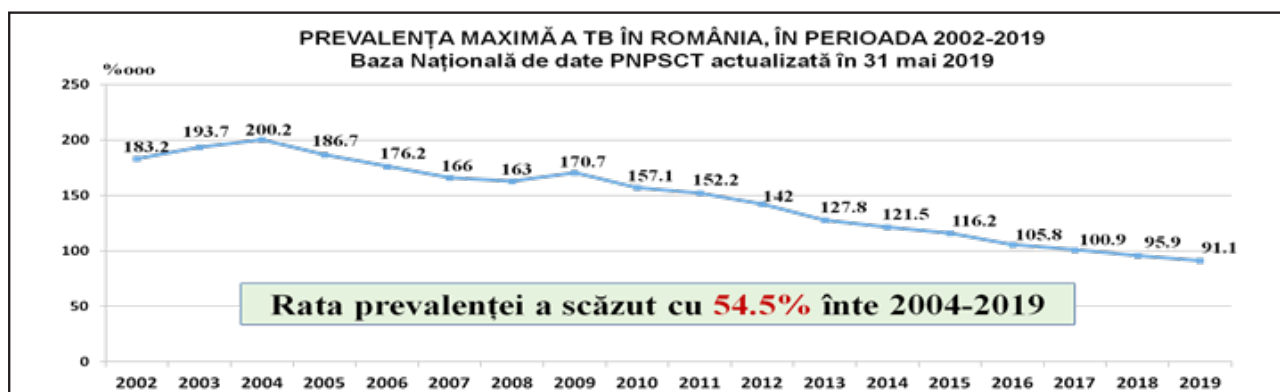


Figura nr. 10 Prevalența tuberculozei în România în perioada 2002-2019

Sursă: Baza Națională de date PNPSCT actualizată la 31 mai 2019

Și mortalitatea urmează același trend, înregistrând o scădere de 60.95% (de la 10,8%000 la 4.1%000) (Figura nr. 11).

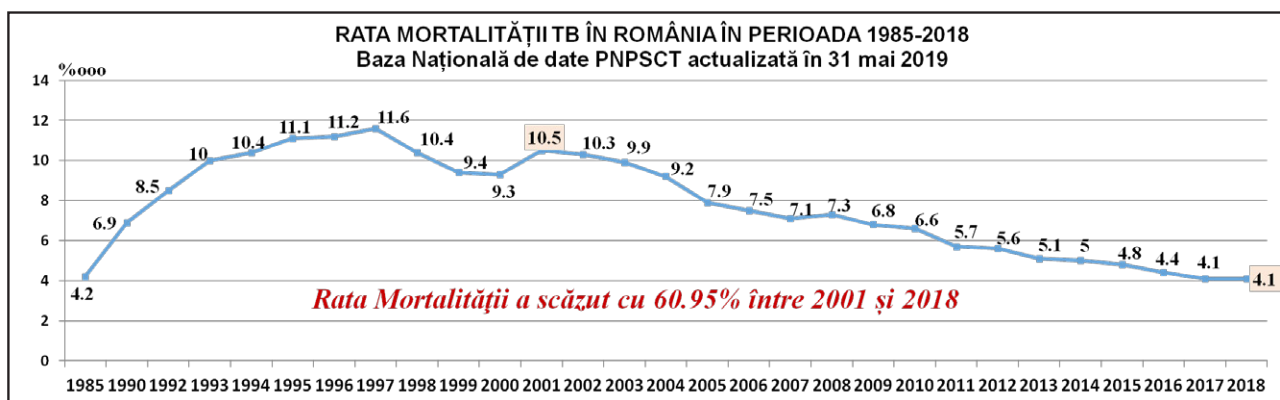


Figura nr. 11 Rata mortalității tuberculozei în România în perioada 1985-2018

Sursă: Baza Națională de date PNPSCT actualizată la 31 mai 2019

Numărul de cazuri noi TB notificate în România a scăzut cu 16199 (de la 26567, la 9368), ca de altfel și numărul recidivelor cu 26,69 (de la 4418, la 1749) (Figura nr. 12), dând actualul aspect al histogramei. Valoarea morbidității înregistrate pentru cazurile de TB în 2018 evidențiază un vârf juvenil la 20-25 ani și altul la 50-55 ani, dar și creșterea numărului de îmbolnăviri la vârsta 65-75 ani.

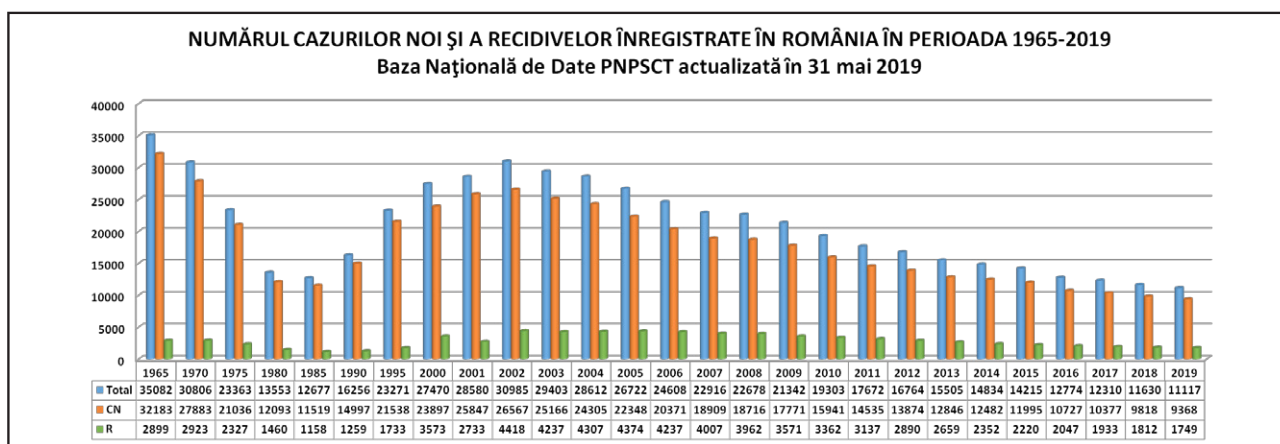


Figura nr. 12 Numărul cazurilor noi și al recidivelor înregistrate în România în perioada 1965-2019

Sursă: Baza Națională de date PNPSCT actualizată la 31 mai 2019

Analiza comparativă între datele de incidență din anii 2014 și 2019 arată că județele din sudul și sud-vestul României sunt cu IG TB peste media pe țară. În județele Mehedinți, Dolj, Teleorman, Galați, Olt, Caraș Severin, Bacău și Arad au fost raportate în primele 9 luni ale anului 2019 creșteri semnificative ale incidenței. La valori extreme (la polul opus), sunt județele din centrul țării, Harghita, Covasna, Brașov, Cluj, cu cea mai redusă valoare, față de valoarea medie națională de 57.1 la 100 000 locuitori (Figura nr. 13). IG la copii are o dispoziție a valorilor în teritoriu, similară celei înregistrate la adulți (Figura nr. 14).



Figura nr. 13 Incidența globală a TB pe județe în anul 2019

Sursă: *Departamentul de supraveghere epidemiologică UATM- PNPST*



Figura nr. 14 Incidența globală a TB la copii pe județe în anul 2019

Începând cu anul 2002, datorită endemiei TB ridicate, România a fost încadrată în grupul celor 18 țări cu prioritate crescută pentru TB din zona europeană WHO, necesitând o supraveghere activă a bolii, asistență tehnică din partea WHO și ECDC, precum și alocarea de fonduri pentru procurarea de medicamente antituberculoase prin intermediul unor structuri internaționale, precum GDF.

1.7.2. Epidemiologia TB MDR/XDR în România

Reală problemă de sănătate publică la nivel global și în România o reprezintă chimioresistența MTB, a cărei evidență clară se regăsește începând cu anul 2000, existând informări sporadice încă din anul 1965. [40,41]

În vederea estimării corecte a cazurilor de TB cu germeni rezistenți, în România au fost derulate începând din anul 1965 mai multe Anchete Naționale de Chimioresistență (ANCR) în anii 1965, 1974, 1979, 1986, 1995, 2003-2004, 2009-2010, 2014-2015. Totuși, datorită informațiilor lacunare referitoare la protocoalele de testare și eșantionare ale primelor ANCR, vom discuta doar rezultatele celor organizate în anii 2003-2004 la medicamentele anti-TB de linia I, în anii 2009-2010 la medicamentele anti-TB de linia a II-a, în anii 2013-2014 la medicamente anti-TB de linia I și a-II-a. Aceste ANCR au avut acoperire la nivel național, cu eșantionare care să asigure reprezentarea corectă a tuturor categoriilor de bolnavi, ținând seama de numărul cazurilor din fiecare teritoriu, cu includerea exclusivă a cazurilor cu TB localizată pulmonar.

Ancheta din anii 2003-2004 a evidențiat prezența TB MDR la 2,9% din CN și la 11% din cazurile tratate anterior (TA).

Ancheta națională din anii 2009-2010 a avut drept scop determinarea rezistențelor față de medicația anti-TB de linia a doua la bolnavii cu TB MDR. Au fost analizate rezultatele pentru 756 cazuri MDR selectate conform criteriilor din protocolul anchetei, astfel încât să fie reprezentative la nivel național. S-a identificat rezistență doar la INH și RMP la 394 pacienți (52,1%) cazuri, rezistență la INH, RMP, KM la 210 (27,8%) cazuri, rezistență la INH, RMP, OFL pentru 66 pacienți (8,7%) cazuri, iar 86 (11,4%) cazuri sunt TB XDR. Orice rezistență la KM este aproape dublă față de orice rezistență la OFL (296 față de 152). Cele mai numeroase cazuri TB MDR aparțin categoriei cronic (285), urmate de recidivă (191), caz nou (101), eșec (92) și abandon (80).

Ancheta din 2013-2014 a avut ca obiective determinarea proporției cazurilor cu TB DR și a profilului lor de rezistență la substanțele anti-TB de linia I (RH) la CN și TA; determinarea proporției și a profilului de rezistență la FQ și AGL/Cap în rândul cazurilor TB MDR / DR. Au fost colectate și analizate tulpini de la 1975 cazuri TB pulmonară (1494 CN și 481 TA). TB MDR a fost de 2,5 % la CN și 10,8% la cazurile TA. Dintre cazurile TB MDR (90), 38 sunt CN și 52 TA. Cazurile TB XDR sunt într-o proporție de 14,4% (15,8% CN, 13,5% TA), în creștere comparativ cu cele din ancheta precedentă. [42,43]

Datele furnizate de Departamentul de Supraveghere Epidemiologică al Unității de Asistență Tehnică și Management (UATM) a Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al Tuberculozei (PNPSC) au arătat că în România numărul cazurilor TB MDR a fost într-o scădere lentă, de la 792 în anul 2008, la 215 cazuri în 2019. De asemenea pentru cazurile TB XDR statisticile consemnează scădere importantă comparativ cu datele raportate în anul 2008, în care se înregistrau 53 cazuri față de 27 în 2019. Rămâne incert dacă acest număr de cazuri TB MDR/XDR reflectă corect realitatea românească, în condițiile în care numai 79,2% din cazurile noi cu examen pozitiv CMTB (complex *Mycobacterium tuberculosis*) au fost testate prin ABG, respectiv 92,8% dintre cei cu recidivă la retratament (tabelul nr. 1) (Figura nr. 15).

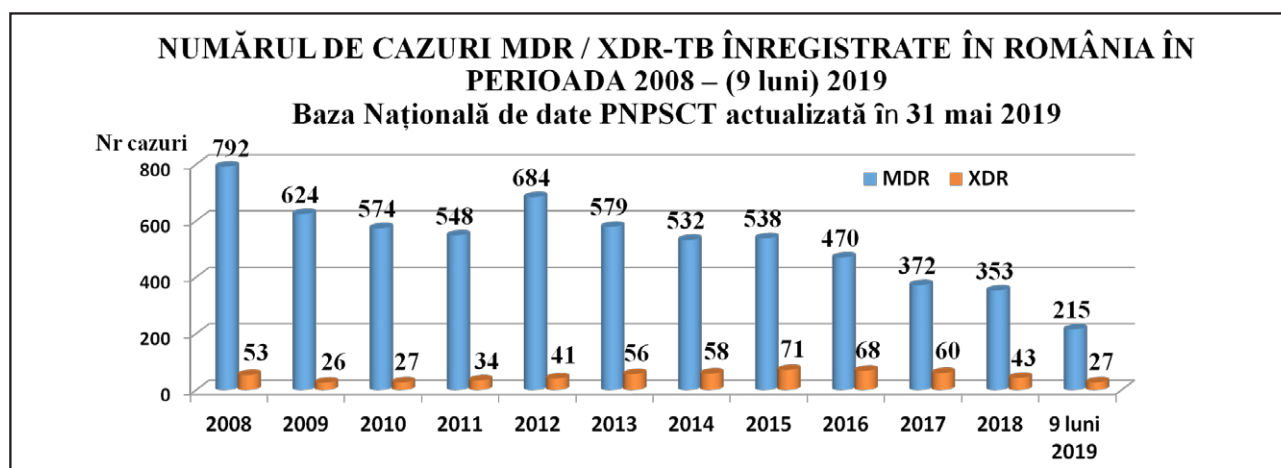


Figura nr. 15 Numărul cazurilor TB MDR/XDR înregistrate în România în perioada 2008-2019

Sursă: Baza Națională de date PNPSC actualizată la 31 mai 2019

La analiza repartizării în teritoriu a cazurilor TB MDR constatăm că în anul 2019 au fost raportate între 10-25 cazuri în 6 județe și în municipiul București, mai puțin de 5 cazuri în aproape jumătate din județe, iar în 2 județe nu au fost raportate cazuri TB MDR (Figura nr. 16).

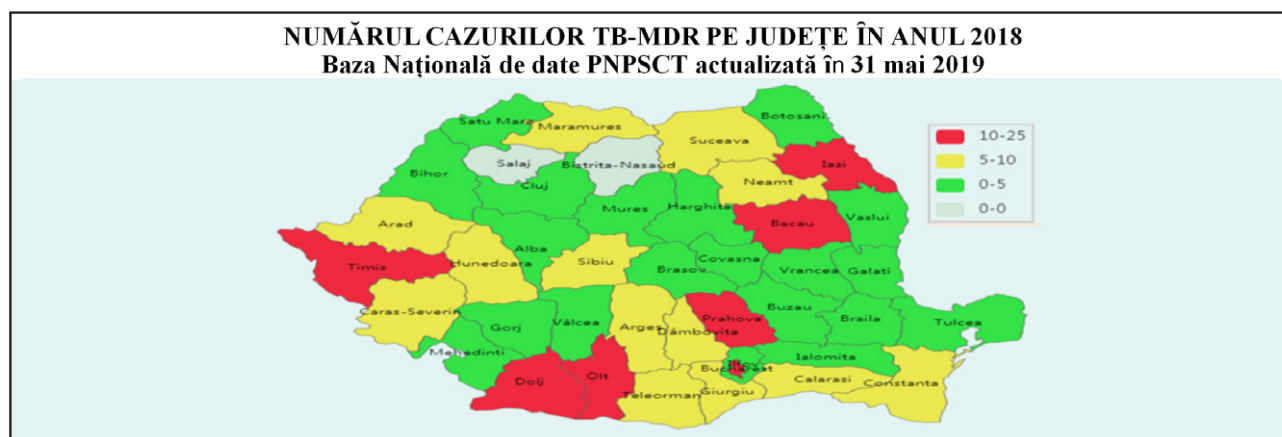


Figura nr. 16 Numărul cazurilor TB MDR raportate de județe în anul 2019

Sursă: Baza Națională de date PNPST actualizată la 31 mai 2019

Numărul cazurilor TB MDR și TB XDR reprezintă un indicator de alarmă privind controlul TB într-un teritoriu. Introducerea testelor moleculare în laboratoarele de bacteriologie mărește șansa identificării precoce a cazurilor și a chimiorezistenței MTB (Tabelul nr. 1).

PACIENȚI CU TB CARE AU FOST TESTAȚI PRIN METODE GENETICE LA MOMENTUL DIAGNOSTICULUI

Baza Națională de date PNPST actualizată în 31 mai 2019

Perioada	Numărul cazurilor TB notificate	Numărul cazurilor TB cu teste genetice la momentul diagnosticului	% cazurilor TB cu teste genetice la momentul diagnosticului
Anul 2017	13004	3441	26.5
Anul 2018	12205	2876	23.6
9 luni 2019	9070	2185	4.1

Tabelul nr. 1 Pacienți testați prin metode genetice la momentul diagnosticului.

Rezultatele la tratament ale cazurilor pulmonare confirmate prin cultură în anul 2017, respectiv 2016 (Tabelul nr. 2) arată succes terapeutic la 86,2% din CN, 77,5% la recidive, în timp ce la cazurile TB MDR în doar 47,3% s-a obținut succes terapeutic.

REZULTATUL LA TRATAMENT AL CAZURILOR PULMONARE CONFIRMATE (C + și M + cu NUCLA), ÎNREGISTRATE ÎN ANUL 2017 (CU EXCEPȚIA MDR) ȘI A CAZURILOR MDR-TB PULMONARE ÎNREGISTRATE ÎN ANUL 2016

Baza Națională de Date PNPST actualizată în 31 mai 2019

	V	S	V+S	D	E	A+P	Continuă
CN	75.8%	10.4%	86.2%	7.9%	1.5%	3.8%	0.4%
R	66.4%	11.1%	77.5%	9.5%	5.5%	6.8%	0.7%
ALTELE	36.4%	9.4%	45.7%	11.5%	18.1%	24.5%	0.2%
TB-MDR	44.3%	3%	47.3%	20.4%	22.2%	9.7%	0.4%

Tabelul nr. 2 Rezultatul terapeutic la cazurile pulmonare confirmate prin cultură 2016, 2017

Sursă: Baza Națională de date PNPST actualizată la 31 mai 2019

1.7.3. Epidemiologia HIV-TB în România

Conform estimărilor Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2018, în România numărul estimat al pacienților seropozitivi HIV a fost cuprins între 14.000 și 21.000, în timp ce, numărul cazurilor noi înregistrate lunar a fost mai scăzut (total 237 cazuri în ianuarie 2013). Seroprevalența HIV estimată pentru cazurile noi TB este scăzută în România, fiind estimată la 1,9%, în 2012 (limite: 1,5–2,8%).[4,34]. Cazurile noi TB-HIV notificate în 2019 = 145, reprezintă rezultatul testării a 84,4% din totalul cazurilor TB notificate. (Tabelul nr. 3).

SITUAȚIA TESTĂRIILOR HIV PRINTRE CAZURILE TB, ÎN PERIOADA 2010-2019 ȘI ANUL 2005
Baza Națională de date PNPSCT actualizată în 31 mai 2019

Anul	Nr. Cazuri TB notificate	Nr. Cazuri TB testate HIV	% cazurilor TB testate pentru HIV	Nr. de cazuri HIV(+) între cazurile cu TB	% cazurilor HIV(+) între cazurile cu TB
2005	29,288	10,860	37.1	160	1.5
2010	21,059	7,833	37.2	241	3.1
2011	19,202	9,623	50.1	244	2.5
2012	18,190	10,402	57.2	237	2.3
2013	16,689	10,403	62.3	271	2.6
2014	15,879	11,178	70.4	314	2.8
2015	15,183	11,533	75.8	308	2.7
2016	13,601	10,844	79.7	305	2.8
2017	13,004	10,760	82.7	232	2.2
2018	12,205	10,201	83.5	254	2.4
2019	9070	7653	84.4	145	1.9

Tabelul nr. 3 Testări HIV la pacienții cu TB în România: 2005-2018

Referințe

1. Arghir O.C.; Gilda Georgeta Popescu, Constantin Marica- Tuberculoza- Curs . Ed.Bucuresti 2015.
2. Didilescu C., Marica C.- Tuberculoza- Trecut, Prezent, Viitor.Ed. Universitară Carol Davila, București, 2004:1-38.
3. Macavei C.T., Crișan E., Gilda Georgeta Popescu, Daniela Homorodean.- Diagnostic și tratament în tuberculoză. Ed Universității „Transilvania“ 2013:1-100;
4. Socaci Adriana, Popescu Georgeta Gilda, Marica Constantin. Infecția tuberculoasă latentă- Întrebări și răspunsuri. Ed. Partoș Timișoara 2014. ISBN 978-606-8427-74-4
5. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM; C. Lange; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009 May;33(5)
6. Millet J, Berchel M, Prudenté F, Streit E, Bomer AG, Schuster F, Vanhomwegen J, Paasch D, Galbert I, Valery E, Aga R, Rastogi N. Resistance to first-line drugs and major genotypic lineages of Mycobacterium tuberculosis in the 3 French Department of the Americas: Profiles, evolution, and trends (1995-2011). Bull Soc pathol Exot 2014 May;107(2):90-105
7. Norbis Luca, Paolo Miotto, Riccardo Alagna, Daniela M. Cirillo. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. NEW MICROBIOLOGICA, 111-120, 2013
8. Roy A, Eisenhut M, R J Harris, L C Rodrigues, S Sridhar, S Habermann, L Snell, P Mangtani, I Adetifa, A Lalvani, Abubakar-Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014;349:g4643;
9. Solovic Ivan, Ibrahim Abubakar, Giovanni Sotgiu, Masoud Dara, Delia Goletti, Raquel Duarte, Stefano Aliberti, Fernando Maria de Benedictis, Brian Ward, Vitor Teixeira, Christina Gratziau, Giovanni Battista Migliori.Standard operating procedures for tuberculosis care. Eur Respir J 2017; 49: 1700515.<https://doi.org/10.1183/13993003.00515-2017>
10. Socaci A, Nini G., Marica C. "Tuberculoza de la diagnostic la tratament" Ed. Partoș Timișoara 2013.
11. Pop M.- Ghid de ftiziologie, Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu“ Cluj Napoca, 2003;
12. Horsburgh CR Jr, O'Donnell M, Chamblee S, Moreland JL, Johnson J, Marsh BJ, Narita M, Johnson LS, von Reyn CF. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Aug 1;182(3):420-5.
13. Marica C., Didilescu C, Murgoci G, Tănăsescu M, Arghir O. „Compendiu de tuberculoză“ Ed. Curtea Veche 2011, București, 5-433.
14. Mihăescu T. - Tuberculoza – Mic tratat de pneumologie, Ed. Dan, Iași, 2002;
15. Socaci Adriana, Nini Gheorghe, Marica Constantin. Tuberculoza de la diagnostic la tratament. Ed. Partoș Timișoara 2013. ISBN 978-606-8427-39-3.
16. Harisson vol.I;14th ed; Teora ed.a II-a în limba română; 2003: 917,1102-1126.
17. Shirin Karimi, Masoud Shamaei, Mihan Pourabdollah, Makan Sadr, Mehrdad Karbasi, Arda Kiani, Moslem Bahadori- Histopathological Findings in Immunohistological Staining of the Granulomatous Tissue Reaction Associated with Tuberculosis. Tuberculosis Research and Treatment. Volume 2014 (2014), <http://dx.doi.org/10.1155/2014/858396>
18. Schluger N.W.,Condos R.,Stuart Lewis- Amplification of DNA of Mycobacterium tuberculosis from peripheral blood of patients with pulmonary TB. The Lancet,vol.344, july23,1994:232-233;
19. ECDC GUIDANCE, Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients, 2012
20. IUATLD. Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children.A Guide For Low Income Countries 2003-International Union Against Tuberculosis and Lung Disease,October 2003:1-55;
21. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Koseła M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Slump E, Rumetshofer R, Abubakar I, Kos S, Svetina-Sorli P, Haas W, Bauer T, Sandgren A, van der Werf MJ. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011.Euro Surveill. 2013 Mar 21;18(12).

22. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd edition WHO 2014
23. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, WHO, 2015
24. Lawn Stephen D, Alimuddin I Zumla. Tuberculosis. www.thelancet.com Published online March 18, 2011. doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62173-3.
25. Chandrashekhar T Sreeramareddy et col. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. BMC Infectious Diseases 2009;9:91.
26. WHO. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. WHO/HTM/TB/2014.1.
27. WHO. Stop TB Partnership's Statement, 22 August 2018. Geneva
28. WHO. Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. WHO/HTM/TB/2013.04
29. WHO. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics. WHO. March 2010
30. CDC. Center for Disease Control and Prevention . Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers, 2011
31. Arghir Oana Cristina, Chiotan Domnica Ioana, Cioran Nicoleta Valentina, Dantes Elena, Homorodean Daniela, Palaghianu Luminita Silvia, Popa Cristian George, Popescu Georgeta Gilda, Socaci Adriana, Spinu Victor. Ghid metodologic de implementare a programului de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei. București Ed Alpha MDN, 2015, ISBN 978-973-139-325-4, autorii ghidului în ordinea alfabetică.: Ordin MS 1771 din 2015 modificat prin Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.
32. HG. Strategia Națională de Control al Tuberculozei în România 2015-2020.-Hotărârea de Guvern nr. 121/2015.
33. Arghir O.C. – Asocierea Tuberculoza- SIDA. Ed. Muntenia Constanța, 2009: 52-56.
34. Arghir O.C.- Informații furnizate de investigația tuberculinică. Dobrogea Medicală, 2003, anul I, nr.3, paginile 34-36;
35. WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva World Health Organization, 2012 WHO/HTM/TB/2012.9
36. Cojocaru C., Tarevici Z., Mihăiescu T. - Pneumoftiziologie – Îndrumător pentru studenți și rezidenți, Ed. Dan, 2001.
37. CDC - Core Curriculum on Tuberculosis Sixth Edition, 2013 http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf
38. Review of the National Tuberculosis Programme in Romania. Raport al Organizației Mondiale a Sănătății, 10-21 Mar 2014
39. Marica C., Didilescu C., Gheorghiu-Brânararu M., Nicolaescu O., Buceanu M. – Controlul Tuberculozei în practica Medicului de Familie. Ed București 2008:1-131;
40. Mihăiescu T., Grigoriu BD., Mitrofan C. - Patologie pleurală, Ed. Dan, Iași, 2002;
41. Ridderhof J., Humes R., Boulahbal F. External quality assessment for AFB smear microscopy. 2000. PHL, CDC, IUATLD, KNCV, RIT, WHO.
42. Robledo, G. Mejia, L. Paniagua, Rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis, dec 2008, vol 12, The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.
43. Della-Latta Phyllis si col. Mycobacterium Tuberculosis: Assessing Your Laboratory. Association of Public Health Laboratories. 2009 Edition

CAPITOLUL II

ETIOPATOGENIA TUBERCULOZEI

II.1. Epidemiologia moleculară

Genomul *Mycobacterium tuberculosis* și markerii genetici

Revoluția tehnico-științifică în domeniul microbiologiei a fost relevată de cercetările de epidemiologie moleculară, odată cu descoperirea genomului *M. tuberculosis* care este alcătuit din 4.411.529 perechi de baze (Figura nr. 17). [1,2,3]

Harta genomului micobacterian (1998) a evidențiat aspectul circular al cromozomului din *Mycobacterium tuberculosis*, H37Rv. Acesta a fost secvențiat totodată de către cercetătorii din Centrul Sanger Cambridge împreună cu cei ai Institutului Pasteur din Paris. Două alte tulpini izolate au fost subiect de cercetare pentru secvențierea ADN-ului (CDC 1551 și CSU 210) la Institutul pentru Cercetări Genomice, TIGR, Rockville, Md., USA.

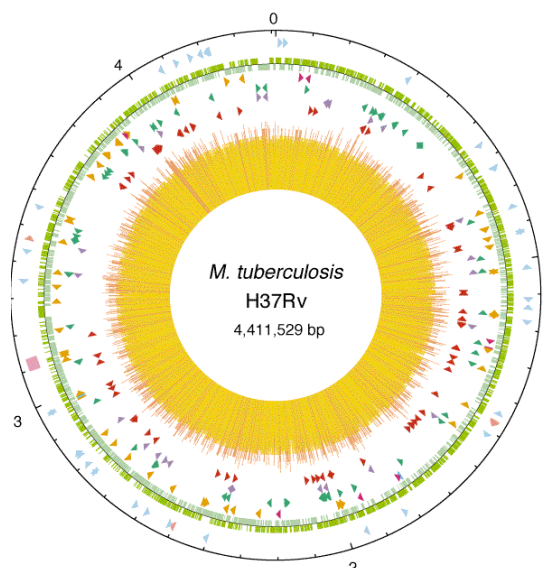


Figura nr. 17 Harta circulară a cromozomului *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (Cole și col. 1998).

Sursă: Harta Circulară a Cromozomului *Mtbh37rv* - Cole and all 1998; *New Microbiologica*

Legendă: Cercul extern, cu originea 0 reprezintă inițierea replicării. Primul inel din exterior arată pozițiile genelor ARN stabil (tRNAs sunt albastre, altele sunt de culoare roz) și regiunea direct repetitivă (cub roz); al doilea inel arată spre interior secvența de codificare a componentelor (în sensul acelor de ceasornic, verde închis; invers acelor de ceasornic, verde deschis); al treilea inel descrie secvențele de ADN repetitiv (secvențe de inserție); al patrulea inel arată pozițiile membrilor familiei PPE (verde); inelul al cincilea prezintă familia PE membri (purpuriu, cu excepția PGRS) și inelul șase arată pozițiile Sequences PGR (roșu închis). Histograma (centru) reprezintă conținutul Guanină + Citozină, cu < 65% G + C în galben, și > 65% G + C în roșu.

Tehnica de amprentare a *Mycobacterium tuberculosis* de la începutul anilor '90 a permis identificarea unei mari varietăți de markeri genetici (Kremer, 1999), însă doar câțiva dintre ei au putut fi utilizați pe scară largă.

Foxman, la începutul mileniului al III-lea (în 2001), arăta că terminologia de „epidemiologie moleculară” a fost utilizată inițial doar pentru amprentarea ADN-ului în scopul tipizării din izolatele de MTB, fără includerea datelor epidemiologice.

Prin introducerea markerilor genetici ai MTB, filogenia MTB a putut fi studiată în detaliu, iar modificările survenite în structura populației micobacteriene au fost depistate și făcute cunoscute. Au fost astfel recunoscute mai multe varietăți de familii genotipice (Bhanu 2002, Douglas 2003, Niobe-Eyangoh 2004, Victor 2004), în acest scop fiind folosită baza de date internațională a modelelor de spoligotyping (Brudey 2006, Filliol 2003, Sola 2001).

Tiparea tulpinii MTB a fost utilizată inițial pentru studiul focarelor de TB și a modalităților de transmitere a TB în mediul instituțional, permitând apoi identificarea la mai multe grupuri populaționale a ratei de transmitere recentă și a factorilor de risc de transmitere.

2.1.1 Filogenia MTB

Studiile de epidemiologie moleculară au permis identificarea unor diferențe geografice ale distribuției MTB, însă nu se cunosc nici dinamica structurii populației micobacteriene și nici cauzele de conservare genetică a unor tulpini izolate în zonele cu prevalență crescută a TB.

MTB este cel mai răspândit agent patogen infecțios la om, totuși nu se știu multe despre ten-dințesale evolutive. Familia MTB cu genotip Beijing/W arată că există o schimbare dramatică și relativ rapidă a compoziției populației MTB în plan mondial. Factorii care influențează transmiterea MTB sunt insuficient cunoscuți. Numeroși pacienți, inclusiv personalul medical, sunt diagnosticați tardiv, astfel încât rolul lor devine semnificativ în facilitarea transmiterii TB. În studiile lor, van Soolingen (2000) și van Doorn (2006) au demonstrat că transmiterea MTB DR ar putea fi comparată cu cea a tulpinilor cu sensibilitate păstrată la medicația anti-TB.

Cercetările efectuate în Africa de Sud au demonstrat că cele mai frecvente contacte infectante se produc în perioada copilăriei, iar sursele de infecție TB MDR sunt mult mai probabil să fie infectante prin comparare cu altele chimiosensibile (Schaaf 2000). Contribuția studiilor amprentării ADN din ultimul deceniu constă în „relevarea unor piese dintr-un puzzle”, așa cum afirmă van Soolingen (2000) și van Doorn (2006).

Studiile epidemiologice susțin că o estimare a rezistenței potențiale a MTB la medicația antituberculoasă este dificil de prezis dar sigur, poate influența evoluția epidemiei TB. Caracteristicile epidemiologice ale MTB pot interfera cu transmiterea chimiorezistenței, inclusiv cu profilul de rezistență, prin mecanisme de reparare a ADN-ului micobacterian.[4,5] Transmiterea rezistenței la medicația antituberculoasă este influențată de factori non-micobacterieni, cum ar fi starea sistemului imun al celor expuși, precum și de regimul terapeutic antituberculos administrat, la care se poate adăuga fondul genetic al micobacteriei.

2.1.2 Familii genotipice și chimiorezistența MTB

Folosind markerii genetici (Spoligotipare) au fost identificate mai multe familii genotipice MTB în care sunt frecvent identificate chimiorezistențe, precum:

- familia Beijing (van Soolingen 1995),
- familia Haarlem (Kremer, 1999),
- familia 11 (Victor 2004),

- familia Manila (Douglas 2003),
- familia Delhi (Bhanu 2002),
- familia Camerun (Niobe-Eyangoh 2004),
- familia latino-americo-mediterraneană (LAM),
- familia Asia Centrală, Africa Orientală- India (Brudey 2006, Filliol 2002, Filliol 2003, Sola 2001).

Genotipul Beijing, cu rată mare de transmitere interumană a MTB, a fost descris pentru prima oară în 1995 (van Soolingen). Tulpinile aparținând acestei familii sunt extrem de bine conservate din punct de vedere genetic, demonstrând că răspândirea lor a început relativ recent, într-un areal geografic relativ limitat (China de nord, Mongolia de sud). Genotipul a fost izolat mai frecvent la pacienții tineri (Anh 2000, Borgdorff 2003, Glynn 2006) în zonele cu incidență joasă, (van Soolingen 1999) sugerând că tulpinile Beijing sunt în plină dezvoltare și au un fond genetic care favorizează transmiterea lor în ciuda rezistenței, (2006 de Glynn). Prevalența globală a tulpinilor Beijing a fost de 9,9%, iar proporția cazurilor TB cu genotip Beijing a variat de la 0% la peste 72,5%, în funcție de zona geografică. Genotipul Beijing este endemic în Asia de Est și în unele părți ale SUA, iar în Cuba, fosta Uniune Sovietică, Vietnam, Africa de Sud și în unele părți din Europa de Vest apare și în focare epidemice, fiind asociat cu rezistența la medicamente anti-TB (Glynn 2006).

În New York, în focare TB MDR au fost identificate și ramuri evolutive ale familiei din genotipul Beijing: tulpinile W (Bifani 1996, Kurepina 1998), o ramură relativ minoră pe arborele filogenetic al familiei genotipului Beijing. În unele zone cu incidență TB MDR crescută, tulpinile Beijing sunt predominante (Glynn, 2006; OMS, 2004; Zignol 2006) și de aceea este important să fie determinat impactul genotipurilor MTB (ex. Beijing) asupra prevalenței TB MDR pe plan mondial.

Conform studiului lui Van Rie, reinfecția și infecția mixtă nu provoacă schimbări în modelele de sensibilitate ale pattern-urilor de MTB, iar tratamentul cu medicație de linia a II-a poate induce apariția de tulpini rezistente la medicația antituberculoasă în cazul pacienților cu infecții mixte (van Rie, 2005). [5,6,7]

Fenomenul infecțiilor mixte în teritoriile cu prevalență mare a TB este de interes pentru clinician. Conform cunoștințelor actuale, se poate afirma că reinfecția este exogenă în condițiile absenței testelor de identificare a tulpinilor mixte, din timpul primului episod al bolii și reactivate după un tratament eficient. Nu este însă clar dacă persoanele cu infecție mixtă constituie o populație umană cu predispoziție crescută la îmbolnăvirea TB. Studii orientate pe aspectele imunologice și predispozițiile genetice ale indivizilor cu reinfecții și infecții mixte sunt de mare interes pentru determinarea magnitudinii acestui fenomen. [8,9,10]

Pentru a evalua rezultatele și din perspectiva unei posibile contaminări încrucișate „de laborator”, ar trebui să fie analizate cel puțin două eșantioane de cultură pozitivă de la același pacient. Prin amprentarea ADN, s-au identificat contaminări încrucișate cu mai multe tulpini cu o frecvență considerabilă (3-5%) raportată la culturile MTB pozitive, izolate în zone geografice cu prevalență scăzută a TB. În aceste zone geografice, mai puțin de 10% din culturile MTB însămânțate au fost găsite pozitive și au fost raportate tulpini multiple la aceeași persoană (de Boer, 2002).

Rolul reinfecțiilor exogene după un tratament curativ a fost demonstrat de studiile de epidemiologie moleculară cu mult mai mult decât se anticipa în trecut (Van Rie, 1999; Sonnenberg, 2001).

Transmiterea extradomiciliară predomină în transmiterea activă a MTB, fiind cunoscut faptul că o expunerea prelungită la o sursă infecțioasă sporește șansa de transmitere a MTB, iar contactul direct și intim cu un pacient TB este considerată cauza principală a infecției. Studiile moleculare epidemiologice, prin tehnica amprentării ADN-ului MTB, au demonstrat că se pot stabili doar o minoritate de legături epidemiologice cu cazurile «sursă» TB, care de asemenea, sunt identificate și prin ancheta epidemiologică (Lambregts-van-Weezenbeek 2003, Sebek 2000, van Deutekom 2004). [11,12]

În zonele cu prevalență crescută și medie a TB, cum este și România, modalitățile de transmitere sunt mult mai puțin clare datorită lipsei anchetelor de filiațiune genetică. Studiul lui Verver, în 2004, derulat în Africa de Sud a arătat că doar 46% din 313 bolnavi TB au avut împerecheată amprenta ADN cu un alt membru dintre contactii săi intradomiciliari, iar proporția contactilor intradomiciliari infectați a fost redusă (19%). Acest lucru sugerează că în acest domeniu, și probabil, și în alte țări cu incidență mare a TB, *transmiterea TB are loc, în principal, în afara gospodăriei*.

Există corelații bine definite între sursa de infecție și profilul bacteriologic al MTB *patient bacilifer M (+) C (+)* versus *paucibacilifer M (-) C (+)*; bacili chimiosensibili (DS) versus chimioresistenți MDR sau XDR, între sursă și profilul de caz (caz nou sau recidivă). Investigațiile epidemiologice au demonstrat că și pacienții paucibacilari pot transmite TB.

Persoanele cu suspiciune de TB pulmonară cu microscopie negativă ar trebui luate în considerare ca surse infecțioase și izolate de pacienții cu afecțiuni nontuberculoase, iar depistarea precoce a cazului de TB și instituirea promptă a tratamentului sunt cele mai importante măsuri de prevenire a TB într-o comunitate.

Infecțiile nosocomiale determinate de bacilii Calmette-Guérin (BCG) au fost identificate prin tehnica de amprentare a ADN-ului micobacterian, contrazicând ipoteza anterioară că toate infecțiile cu *M. bovis* tipul vaccinal BCG reprezintă doar complicații tardive ale vaccinării. Vaccinul BCG utilizat în scop oncologic la pacienții cu neoplasm de vezică urinară a facilitat inocularea iatrogenă intravezicală a micobacteriilor BCG.

Metoda amprentării ADN-ului poate fi folosită nu numai pentru studierea transmiterii MTB, ci și pentru monitorizarea endemiei TB și anticiparea evoluțiilor viitoare.

Observațiile epidemiologice utilizând biologia moleculară au arătat că micobacteriile tuberculoase sunt supuse schimbării evolutive. Există totuși secvențe genomice foarte stabile, repetitive, cum ar fi secvența de inserție 6110 - DR (secvență repetitivă direct), secvență repetitivă variabilă în tandem, care pot ajuta la stabilirea asemănării / înrudirii dintre tulpini. Pentru aceasta se folosesc metode diferite (în ordinea introducerii lor în practică): RFLP (restriction fragment length polymorphism), Spoligotiparea și MIRU-VNTR. Cea mai recentă metodă folosită este cea a examinării întregului genom micobacterian (WGS- whole genome sequencing), cu varianta sa NGS (next generation sequencing) care nu analizează tot genomul, ci secvențe de codoni din anumite regiuni. [6,10,13,14,15]

Utilizând segmentul de inserție IS6110, profilurile RFLP identificate au reprezentat un indiciu sigur de subpopulație de micobacterii. Pregătirea culturilor cu o singură colonie și identificarea subsecvențelor IS6110 prin RFLP demonstrează existența subpopulațiilor MTB (de Boer, 2000).

Introducerea unor markeri genetici moleculari pentru MTB la începutul anilor '90 a facilitat aprofundarea epidemiologiei TB. Fiecare marker arată doar o mică parte din informația genomică a bacteriei. Pentru a fi identificate modalitățile de transmitere a bacililor tuberculoși într-o anumită zonă, sursele de infecție se pot împărți în primare și secundare, iar profilul de genotipare nu va fi niciodată la pas cu ritmul de transmitere.

Pentru a face distincție între tulpinile genetic înrudite și pentru a urmări difuziunea lor într-o comunitate umană, sunt necesare sisteme de tipaj cu marker multiplu, sisteme care necesită a fi dezvoltate în continuare în scopul analizării exacte a întregii secvențe a genomului MTB.

Pentru a înțelege cum sunt folosite rezultatele WGS și cele ale anchetei epidemiologice în caz de izbucnire epidemică, prezentăm în Figura nr. 18 schema integrării informațiilor.

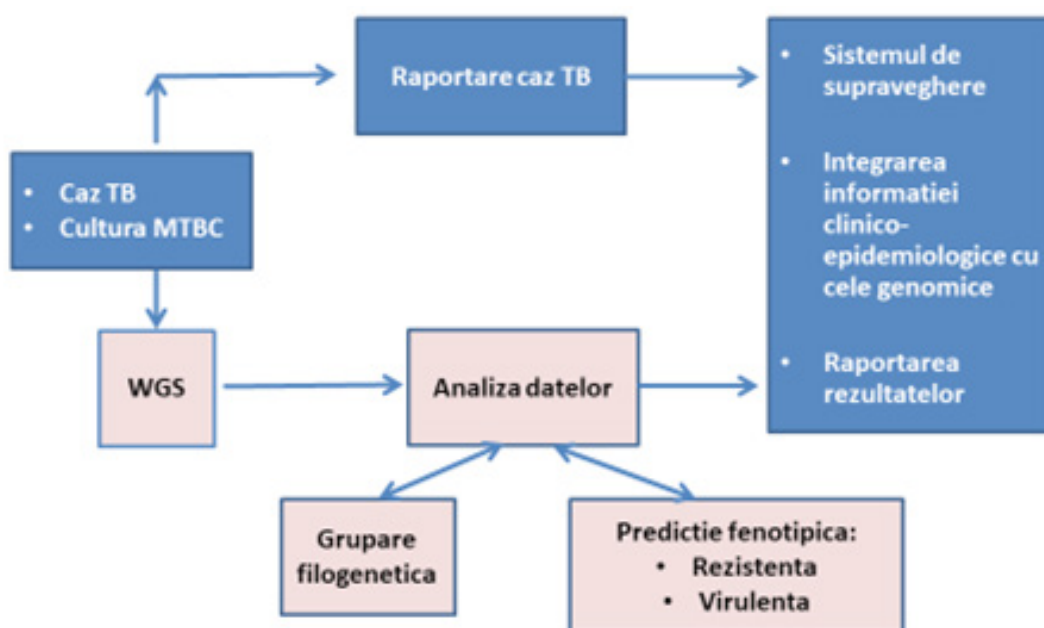


Figura nr. 18 Schema integrării informațiilor clinice și de epidemiologie moleculară

Sursă: European Centre for Disease Prevention and Control. *Expert opinion on whole genome sequencing for public health surveillance*. Stockholm: ECDC; 2016

II.2. Etiologia tuberculozei

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă a cărei transmitere și patogenie sunt profund intricate. Infecția este datorată unei bacterii aparținând complexului *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), familia *Mycobacteriaceae*, ordinul *Actinomycetales*. Numele genului *Mycobacterium* a fost dat de Lehmann și Neumann în 1886. Genul *Mycobacterium* se înrudește cu genurile *Nocardia*, *Corynebacterium* și *Rhodococcus*.

Mycobacterium tuberculosis (MTB) este un bacil subțire, de dimensiuni mici (3 – 7 microni lungime) fără spori, slab aerob, care se colorează cu dificultate folosind metodele uzuale.

De elecție pentru colorarea MTB este metoda Ziehl Neelsen care evidențiază proprietatea de acido-alcool-rezistență. Datorită faptului că odată colorați cu derivați de anilină (fuchsină), bacilii nu pot fi decolorați cu acid-alcool, MTB este inclus în grupul bacililor acid-alcool-rezistenți (BAAR), alături de micobacteriile netuberculoase, *Nocardia*, etc.

Micobacteriile tuberculoase se înrudesesc și cu micobacteriile netuberculoase (NTM), dar și cu agentul etiologic al leprei (*Mycobacterium leprae* sau bacilul Hansen). Dintre speciile patogene de micobacterii tuberculoase, agentul patogen cel mai frecvent întâlnit la om este *Mycobacterium tuberculosis* (varianta hominis), descoperit de Robert Koch în 1882.

Din complexul *M. tuberculosis* (CMTB) fac parte și *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *Mycobacterium bovis* (BCG), *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium orygis*, *Mycobacterium mungi*. *Mycobacterium bovis*, identificat de Th Smith în 1896 (bacilul TB bovin, sursă importantă de transmitere a TB în trecut prin laptele nepasteurizat); astăzi, e rar raportat. *Mycobacterium africanum* (Rist) semnalat inițial (1968) în Dakar, izolat ulterior la o parte din cazurile de TB din Africa Centrală și de Vest și *Mycobacterium canetti*, cu apariție inițial limitată în zona Capului Horn din Africa, pot fi raportate și la emigranții africani. *Mycobacterium microti* cu prevalență subestimată, e raportat mai frecvent la imunodeprimați. [2,16]

Structura chimică a bacililor tuberculoși conține: 80-85% apă și 15-20% reziduu uscat format din săruri minerale și substanțe organice (lipide, glucide, proteine). *Substanțele lipidice* din corpul bacilar reprezintă 30-40% din reziduu uscat, au rol în diferențierea epitelioidă și giganto-celulară a celulelor mezenchimale (tuberculofofosfatide și acizi grași) și acido-alcolo-rezistență (acizii micolici). *Fracțiunea protidică* a bacililor tuberculoși are drept principal reprezentant tuberculoproteina, preparată de Robert Koch prin concentrarea filtratelor de culturi bacilare omorâte prin căldură, fiind utilizată, în prezent, sub formă purificată, sub denumirea de P.P.D („purified protein derivative”) în diagnosticul infecției TB. *Glucidele bacilare* sunt, în cea mai mare parte, legate de protide, lipide și acizi nucleici. Singurul polizaharid liber identificat este glicogenul. *Echipamentul enzimatic*, format din amilaze, transaminaze, ureaze, fosfataze, lipaze, catalaze, este important pentru diferențierea speciilor micobacteriene (ex. bacilii tuberculoși rezistenți la izoniazidă sunt frecvent lipsiți de catalază).

Structura celulară a MTB este specială, cu perete celular bogat în lipide (ce protejează micobacteriile de acțiunea radicalilor toxici și a enzimelor litice produse de macrofag), cu citoplasmă cu mezozomi, granule de polifosfați și vacuole electronotranslucide și nucleu fără membrană proprie. *Peretele celular bacilar* are 3 straturi: mureina (peptidoglican reprezentat de un polimer al acidului N glicolil-muramic alternat cu N-acetil glucozamină, solidarizați prin tetrapeptide, acid meso-diaminopimelic și D-alanină), stratul mijlociu de arabinomanan și acizi micolici, cu sulfolipide și cord factor (marker al virulenței) între extremitățile libere ale acizilor micolici și, la exterior, micozidele reprezentate de peptido- și fenol-glicolipide. Unele lipide precum trehalozele acilate, sau „cord factor” au rol în virulență. Structura peretelui celular determină reducerea permeabilității și explică ineficiența majorității antibioticelor asupra MTB. [1,17]

Rezistența la acțiunea decolorantă a alcoolului și acizilor e indusă de conținutul crescut de acizi micolici (acizi grași cu lanț lung și legături încrucișate între lanțuri) și alte lipide (legate de arabinoglicani și peptidoglicanii subiacenți) de la nivelul peretelui celular.

Complexitatea structurii celulare a MTB îi conferă o antigenitate particulară. *Antigenele micobacteriene* pot fi obținute după îndepărtarea fragmentelor din peretele celular prin centrifugarea suspensiilor de lizate micobacteriene și sunt reprezentate preponderent prin proteinele citoplasmice (antigene solubile) și mai rar prin componentele peretelui celular

(antigene insolubile). Până în prezent au fost identificați aproximativ 90 de antigeni solubili și numeroși alții insolubili. Pe baza antigenilor solubili specifici pot fi diferențiate micobacteriile cu creștere lentă de cele care au creștere rapidă, precum și fiecare specie în parte. Antigenele solubile micobacteriene pot fi comune tuturor micobacteriilor sau particulare, specifice fiecărei specii cu creștere lentă sau rapidă.

Tipul de micobacterie poate fi identificat și pe baza timpului de creștere, a pigmentației și a morfologiei coloniilor (eugonice sau disgonice) care cresc pe mediul de cultură solid. Pe mediile solide creșterea culturii este lentă, cu o medie de 24 zile. Metodele noi fenotipice de cultură lichidă tip BACTEC au permis reducerea timpului necesar pentru izolarea și identificarea micobacteriei de la 2 luni la 1-3 săptămâni.

2.2.1 Caracteristicile biologice ale MTB constau în aerobioză strictă, parazitism intracelular, multiplicare lentă (timp lung de generație 16-18 ore), metabolism lent dar cu viabilitate păstrată (bacili dormanți) mai ales în situații nefavorabile (leziuni cazeoase, încapsulate), acido-alcool-rezistența, rezistența crescută în mediul extern, la expunerea la frig, (minus 180 grade Celsius), la căldură uscată, la acțiunea agenților fizico-chimici datorită hidrofobiei peretelui bacilar.

Potențialul infectant al tulpinii de MTB.

Virulența, patogenitatea și profilul sensibilității la medicația anti-TB sunt caracteristici epidemiologice, iar studiile efectuate sugerează că virulența tulpinii MTB poate facilita capacitatea de transmitere și contracararea rezistenței înăscute a gazdei. Se consideră că tulpinile rezistente la medicamentele anti-TB ar avea o virulență redusă comparativ cu cele sensibile, dar studiile de epidemiologie moleculară au infirmat această supoziție.

Efectul unui tratament antituberculos eficient asupra contagiozității unei surse de infecție constă în reducerea rapidă a frecvenței tusei și a concentrației de bacili din spută. Micobacteriile care continuă să fie eliminate sunt fie metabolic inactive, fie inhibate de medicamente, inducând scăderea capacității de transmitere a MTB și difuziune a infecției în rândul contactilor. Teoretic, orice micobacterie viabilă poate fi transmisă pe cale respiratorie, dar riscul scade rapid odată cu instituirea tratamentului.

2.2.3. Mecanismele rezistenței naturale la TB au relevat existența unor gene reglatoare ale nivelului activării macrofagelor. Rezistența organismului uman față de bacteriile intracelulare este controlată genetic, iar factorii ereditari au o importanță deosebită. Determinismul genetic a fost demonstrat încă din anul 1927, când un număr de 251 de copii au fost vaccinați accidental cu *M.tuberculosis* viu, în loc de BCG. Comportamentul lor a fost total diferit. Astfel, după șase ani de la infecție, jumătate (51%) erau vindecați după episodul de boală, 2% dintre ei erau încă bolnavi de TB, 31% nu au supraviețuit, însă 16% au rezistat contaminării pe cale artificială fără nici un semn clinic de îmbolnăvire. [6,18,19]

Răspunsul imunologic în TB.

Robert Koch (1845-1910) a remarcat rolul sistemului imun în tuberculoză. Fenomenul Koch, descris la cobai în 1891, a surprins o reacție surprinzătoare la cobaii reinoculați cu bacili tuberculoși virulenți, diferențele între prima și a doua inoculare dovedind apariția unei reacтивități noi la suprainfecție, cu dezvoltarea rezistenței crescute (imunitate).

MTB este un patogen intracelular, iar interacțiunea sa cu persoana infectată este influențată, pe de o parte, de numărul de bacili inhalați, virulența și patogenitatea acestora și,

pe de altă parte, de mecanismele de apărare ale gazdei, care constau în imunitatea mediată celular și hipersensibilitatea întârziată.

Imunitatea mediată celular (IMC) conferă o protecție parțială împotriva MTB. Sunt esențiale două tipuri de celule în răspunsul imun din TB: macrofagele activate (care fagocitează MTB) și limfocitele T helper (care induc protecție prin producerea de limfokine și citokine). Simultan cu apariția IMC se dezvoltă și hipersensibilitatea de tip IV, mediată celular. Acest tip de reactivitate a gazdei este evidențiată prin testul cutanat la tuberculină, folosit pentru detectarea infecției cu MTB (cooperarea intercelulară macrofage - limfocite T CD4+ sensibilizate anterior, cu memorie imunologică).

În *faza de debut* (1-7 zile), bacilii inhalați pot ajunge în căile respiratorii distale (alveole) și sunt fagocitați de macrofagele alveolare (MA).

În *faza de simbioză* (7-21 zile), bacilii sunt în fagolizozom și pot fi distruși sau nu. Datorită structurii speciale a peretelui său celular, MTB e capabil să supraviețuiască în interiorul macrofagului, rezistând la acțiunea complementului și a radicalilor liberi ai macrofagului. Supraviețuirea este facilitată și de lipoarabinomanan (LAM), moleculă glicolipidică din perețele celular al micobacteriilor. Macrofagele pot limita multiplicarea bacilară prin producerea de enzime proteolitice și citokine. Când fagocitoza e inefficientă, bacilii tuberculoși se multiplică și, prin creștere, produc liza macrofagului. Macrofagele lizate eliberează factori chemotactici, precum factorul chemotactic pentru monocite, mcf-1, care atrage din torentul sanguin monocite neactivate, care fagocitează bacilii tuberculoși eliberați de macrofagele lizate. Aceste stadii inițiale ale infecției sunt de obicei asimptomatice.

După 2-4 săptămâni de la momentul infectant devin evidente două manifestări reactive care au ca scop inhibarea multiplicării MTB, respectiv reacția de activare a macrofagelor și reacția de distrugere tisulară. Reacția de activare a macrofagelor este destinată macrofagelor invadate de bacilii tuberculoși, care deși inițial sunt inactive, au rol în producerea *interleukinei 12*, decodificarea și prezentarea antigenelor micobacteriene către limfocitele T (LT). LT antigen specifice secretă citokine, inclusiv *interferon gama (IFN-gama)*, cu rol în activarea macrofagelor alveolare (MA) prin intensificarea capacității lor bactericide.

Calea IFN-gama este o etapă importantă în imunitatea mediată celular, iar defectele calitative sau cantitative ale limfocitelor T CD4+ conduc la inactivarea macrofagelor, explicând proliferarea MTB.

Unele macrofage rămân inactive, altele devin celule epitelioide. În următoarea etapă (după 21 zile), poate apare distrugerea tisulară dependentă de intervenția factorului de necroză tumorală alpha, *TNF alfa*.

Când reacția de activare a macrofagelor este inefficientă, este compensată prin intensificarea reacțiilor de hipersensibilitate întârziată, care determină inițierea și extinderea distrugerii tisulare progresive prin cazeificare. Pereții bronșici, ca și vasele sanguine adiacente, pot fi invadați și distruși, formându-se caverne. Când materialul cazeos lichefiat, ce conține un număr mare de bacili, este drenat prin bronhii, determină diseminarea bronhogenă și facilitează eliminarea bacililor în mediul înconjurător, prin intermediul sputei.

Starea de hipersensibilitate întârziată face ca răspunsul la noile contacte cu antigenele bacilare (reinfectie/suprainfecție), să fie rapid (fără interval de latență) și brutal (necroză tisulară acută).

Chiar dacă MTB poate supraviețui acțiunii litice a macrofagelor activate de IFN-gama, multiplicarea sa este inhibată în mediul necrotic cazeos de scăderea pH-ului și a presiunii parțiale a oxigenului. Astfel, unele leziuni tuberculoase se pot vindeca spontan prin fibroză și calcificare, pe când altele pot suferi ulterior progresie spre cazeificare și extindere.

Odată cu dezvoltarea imunității specifice și acumularea unui număr mare de macrofage activate, la sediul leziunii primare iau naștere leziunile granulomatoase (tuberculi). Aceste leziuni se caracterizează prin polimorfism celular (limfocite și macrofage activate, de exemplu celulele epitelioid și celulele gigante), dispoziție celulară specifică „în palisadă” în jurul centrului lezional, determinând după aproximativ 3 săptămâni de la contactul infectant apariția foliculului Kœster, leziune specifică TB. Aspectul clasic „în cocardă” al foliculului Kœster include centrul cazeos și, din interior spre periferie, mai multe straturi de celule dispuse concentric care încearcă să limiteze extinderea leziunii tisulare: [20,21,22]

- celule gigante provenite prin contopirea celulelor epitelioid, cu mai mulți nuclei dispuși la periferie ca o piatră a unui inel sau cu un „inel cu pecete” (celule Langhans);
- celule epitelioid (diferențiate din macrofage sub influența fosfatidelor);
- limfocite (sensibilizate la tuberculoproteinele micobacteriene) și, la periferie,
- macrofage și monocite în „coroană”.

Deși moartea și autoliza bacteriilor apar imediat după privarea de oxigen, MTB poate intra în starea dormantă.

Analiza genomului MTB a explicat fenomenul de supraviețuire bacilară în stare dormantă în condițiile de anaerobioză atât prin capacitatea genetică, cât și prin capacitatea bi-ochimică de sinteză a enzimelor implicate în metabolismul anaerob. Formarea tubercului într-un mediu privat de oxigen reprezintă o caracteristică de supraviețuire și expresie a TB, iar abilitatea de adaptare și rezistență la condițiile anaerobe pare să fie esențială supraviețuirii acestui patogen.

Necroza cazeoasă începe odată cu distrugerea macrofagelor de către MTB și continuă cât timp MTB se multiplică, durează 14-21 zile și constă într-un proces de citoliză imunologică.

Rezistența crescută constă în blocarea difuziunii și eliminarea germenilor de suprainfecție la locul pătrunderii lor în organism (absența reacției ganglionare și vindecarea leziunii locale) și pare a fi influențată de gena pentru rezistența naturală asociată proteinei 1 a macrofagului, gena *nramp1* (natural resistance-associated macrophage).

Imunitatea antituberculoasă este relativă în sensul că nu exclude îmbolnăvirea sau re-îmbolnăvirea, suferind fluctuații sub influența factorilor endogeni și / sau exogeni.

Hipersensibilitatea de tip întârziat și rezistența crescută (imunitatea) reprezintă verigile importante ale evoluției infecției tuberculoase spre vindecare sau spre boală.

II.3. Patogenia tuberculozei

Infecția primară, cel mai frecvent limitată, este urmată de o perioadă variabilă de latență. Pentru țările cu incidența TB scăzută (<10 la 100 000 locuitori) majoritatea persoanelor băștinașe ajung la maturitate fără a fi infectate. În țările cu endemie TB crescută, infecția se produce devreme, iar riscul infecției crește odată cu frecvența mai mare a contactelor sociale.

La momentul inițial al infecției, distribuția particulelor infectante inhalate în căile aeriene este determinată de pattern-ul distribuției căilor respiratorii. Distribuția este predominant spre zonele periferice ale lobilor inferiori și lobului mediu / lingulă ale plămânilor, cu toate că particulele infectante pot ajunge în orice zonă a plămânilor.

La persoanele imunocompetente, macrofagele alveolare se activează înglobând MTB și în funcție de gradul de activare nespecific al fagocitelor, factorii genetici ai gazdei și mecanismele de rezistență bacteriană, micobacteria poate fi distrusă sau nu. Dacă activitatea bactericidă a macrofagelor alveolare este inadecvată, micobacteriile tuberculoase se pot multiplica în interiorul acestora. Când numărul lor este suficient de mare (103-104), sunt stimulate imunitatea mediată celular și hipersensibilitatea de tip întârziat. Limfocitele T helper de tip CD4 sunt implicate în imunitatea mediată celular, stimulând secreția de citokine, în special a IFN γ care intensifică capacitatea fagocitară a macrofagelor. Limfocitele T citolitice sunt implicate în imunitatea de tip întârziat (hipersensibilitate) cu rol protectiv sau dăunător pentru gazdă, în funcție de circumstanță. La locul inoculării micobacteriilor, leziunea poate fi nesemnificativă, infecția fiind limitată, iar boala nu se dezvoltă.

În faza de infecție precoce, bacilii sunt transportați de către macrofage spre ganglionii limfatici regionali, de unde diseminează pe căi limfo-hematogene spre alte organe și țesuturi. Diseminarea pe cale limfatică și hematogenă determină localizări micobacteriene în țesuturile pulmonare și extrapulmonare, determinate de un flux crescut de sânge și de o oxigenare crescută (ex: apexul pulmonar, cortexul renal și metafiza oaselor lungi).

La persoanele imunocompetente leziunile rezultate se pot vindeca spontan în 25% din cazuri. Leziunile de diseminare limfo-hematogenă au sediu pulmonar sau extrapulmonar (seroase, ganglioni periferici, oase și articulații, piele, etc); sunt leziuni reziduale care pot conține bacili tuberculoși dormanți, capabili de multiplicare și care pot determina apariția bolii la un moment dat. [23]

Studiile epidemiologice au demonstrat că la imunocompetenți sunt necesare 18-24 luni după prima infecție pentru ca procesele imune celulare să fie complete. Dacă expunerea se repetă, se produce infecția recurentă, iar fiecare reinfecție poate aduce propriul său risc independent de boală.

Dintre persoanele imunocompetente recent infectate aproximativ 5 % nu sunt capabile să limiteze replicarea micobacteriană în prezența stimulării imunității mediate celular și hipersensibilității de tip întârziat, iar infecția evoluează către tuberculoza primară în 18-24 luni.

Uneori, poate apărea eritemul nodos ca răspuns imunologic cutanat la un proces tuberculos cu altă localizare decât cea cutanată.

La copilul mic (<3 ani și nevaccinat BCG), precum și la persoanele cu imunodeficiente severe dobândite (ex. infecția HIV/SIDA), diseminarea limfo-hematogenă poate induce apariția formelor severe de tuberculoză (miliară pulmonară, miliară diseminată, meningită, meningo-encefalită), cu evoluție fatală, mai ales în absența tratamentului precoce antituberculos.

O proporție importantă dintre persoanele expuse recent la infecția TB (85-90%) nu dezvoltă boala, sunt asimptomatici și nu au leziuni radiologice vizibile, în schimb sunt identificate cu infecție tuberculoasă latentă, folosind:

- testul tuberculinic (TCT) prin mecanism de hipersensibilitate întârziată inducând la persoanele nevaccinate BCG conversia testului cutanat la tuberculină (viraj tuberculinic), iar la persoanele vaccinate BCG, saltul tuberculinic;
- examen radiografic convențional sau computerizat care atestă, la distanță în timp, existența reziduuului fibrocalcificat la locul de inoculare (afectul primar Ghon) și/sau adenopatia satelită (complexul Ghon);
- detectarea serică a interferonului γ (IGRA) care atestă mecanismul de imunitate mediată celular, ca reacție la antigenelor micobacteriene, prin modificarea nivelului de interferon γ din sânge (corespunzător stimulării in vitro).

Vârstele extreme (copiii cu vârstă mai mică de 5 ani și bătrânii) și sexul feminin, la pubertate sau la 20-30 de ani, masculin, la vârstnici, par să fie afectate în mod direct, prin reducerea rezistenței la boală. Malnutriția poate afecta rezistența organismului, iar experiențele pe animale au demonstrat că deficiențele nutriționale trebuie să fie importante ca să scadă rezistența.

Diferențele rasiale constituie factori ai determinismului rezistenței, dar diferențele dintre rase în toate formele clinice de tuberculoză sunt cel mai bine explicate ca diferențe evolutive în val epidemic. Astfel, toate rasele ar fi expuse unei epidemii, susceptibilitatea poate fi egală, dar mortalitatea sau supraviețuirea diferă, anumite grupuri fiind relativ mai rezistente la dobândirea infecției.

Și factorii genetici pot controla riscul de îmbolnăvire împărțind indivizii în „susceptibili” și „rezistenți”. Susceptibilitatea poate fi și dobândită, iar cel mai bun exemplu este infecția HIV/SIDA.

Tehnicile de detectare a ADN-ului micobacterian au arătat că 37% dintre pacienții cu SIDA, contacti cu o sursă TB baciliferă, au risc de progresie de la infecție la boală în primele 5 luni de la expunere.

La coinfectații HIV- TB, riscul de reactivare este cu 10% pe an mai crescut, în contrast cu riscul de reactivare de 10% pe durata întregii vieți la noninfecții HIV.

Referințe

1. Homoroden Daniela, Adriana Moisoiu Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB. București Ed TOP AEDITION, 2017, ISBN 978-606-94469-4-2.. Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018
2. IATA- Dangerous Goods Regulations. Accesat 10.08.2019
3. Socaci Adriana, Popescu Georgeta Gilda, Marica Constantin. Infecția tuberculoasă latentă- Întrebări și răspunsuri. Ed. Partoș Timișoara 2014. ISBN 978-606-8427-74-4
4. Mitchison D. A. Drug resistance in tuberculosis. ERJ, 2005 ; 25: 376-379
5. Justin O`Grady and col. New and improved diagnostics for detection of drug resistant pulmonary tuberculosis. Available at: www.medscape.com. 2011 May;17(3):134-41. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283452346.
6. Kam KM. Laboratory issues in the context of MDR TB. Malaysia, 2007.
7. Kam KM. Laboratory issues in the context of MDR TB. Malaysia, 2007. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing in low and medium-income settings. Geneva, 2007. Available at: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/index.html.
8. Chandrashekhar T Sreeramareddy et col. Time delays in diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review of literature. BMC Infectious Diseases 2009,9:91.
9. Robledo, G. Mejia, L. Paniagua, Rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis, dec 2008, vol 12, The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.
10. IATA-Infectious Substances Shipping guideline. Accesat 17.08.2019
11. Homoroden Daniela, Adriana Moisoiu. Standarde pentru laboratoarele TB. Condiții minime pentru asigurarea siguranței și eficienței activităților din laborator. București Ed TOP AEDITION, 2017, ISBN 978-606-94469-6-6. Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018
12. Rosas et al. High clustering rates of multidrug-resistant tuberculosis. BMC Infectious Diseases 2013, 13:442;
13. Della-Latta Phyllis si col. Mycobacterium Tuberculosis: Assessing Your Laboratory. Association of Public Health Laboratories. 2009 Edition
14. Rodriguez C., Jani J., Shenai S. – Drug Susceptibility testing of M. tuberculosis against second-line drugs using Bactec MGIT 960, dec 2008, vol 12, The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.
15. <https://www.biosafety.be/content/contained-use-international-classifications-schemes-micro-organisms-based-their-biological-risk>. Accesat 16.08.2019
16. WHO. TB Partnership's Statement, 22 August 2018. Geneva
17. WHO International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) 3rd edition, 2014 [http://www.who.int/tb/publications/ISTC 3rd Ed.pdf](http://www.who.int/tb/publications/ISTC%203rd%20Ed.pdf)
18. Solovic Ivan, Ibrahim Abubakar, Giovanni Sotgiu, Masoud Dara, Delia Goletti, Raquel Duarte, Stefano Aliberti, Fernando Maria de Benedictis, Brian Ward, Vitor Teixeira, Christina Gratziau, Giovanni Battista Migliori. Standard operating procedures for tuberculosis care. Eur Respir J 2017; 49: 1700515. <https://doi.org/10.1183/13993003.00515-2017>
19. WHO. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. World Health Organization 2017
20. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16
21. WHO. Implementing Tuberculosis Diagnostics Policy Framework. WHO/HTM/TB/2015.11
22. Shirin Karimi, Masoud Shamaei, Mihan Pourabdollah, Makan Sadr, Mehrdad Karbasi, Arda Kiani, Moslem Bahadori- Histopathological Findings in Immunohistological Staining of the Granulomatous Tissue Reaction Associated with Tuberculosis. Tuberculosis Research and Treatment. Volume 2014 (2014), <http://dx.doi.org/10.1155/2014/858396>
23. Stoicescu I. P. coordonator. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii. INCDS. PUBLIC H PRESS București 2006

CAPITOLUL III

INFECȚIA TUBERCULOASĂ LATENTĂ

ALGORITM DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

III.1. Diagnosticul infecției tuberculoase latente

Infecția tuberculoasă latentă (ITBL) reprezintă o stare a răspunsului imun persistent ca urmare a stimulării antigenice prin MTB, fără evidența clinică a bolii tuberculoase. Cum nu există un test „standard de aur” pentru ITBL, povara acesteia în rândul populației nu este cunoscută cu certitudine; se estimează totuși că până la o treime din populația globului este infectată cu MTB.

Datele de literatură au arătat că în medie 5-10% dintre cei infectați vor dezvolta boală de-a lungul vieții, cel mai frecvent în primii 5 ani după infecția inițială. Riscul de TB boală după infecție depinde de mai mulți factori, cel mai important fiind statusul imunologic. [1,2,3]

ITBL se deosebește de TB boală (tabelul nr. 4) prin faptul că:

- este generată de expunerea printr-un contact recent la o sursă eliminatoare de bacili TB;
- poate fi evidențiată prin alergia tuberculinică (viraj, salt);
- este definită în absența oricărei evidențe clinico-radiologice de boală (radiografie pulmonară normală) motiv pentru care se mai numește asimptomatică sau ocultă.

Infecția TB latentă (ITBL)	TB boală (TB)
Dormand	MTB în corp Multiplicare
TCT sau IGRA (+)	
Radiografie toracică normală	Radiografie toracică anormală
Examine de spută microscopie și cultură negative	Examine de spută microscopie și cultură pozitive de cele mai multe ori
Fără simptome	Simptome: tuse, (sub)febră, scădere în greutate, transpirații nocturne
Nu este contagioasă	Adesea, contagioasă înainte de tratament

Tabelul nr. 4 Diferențe și similitudini între ITBL și TB boală

Diagnosticul ITBL se stabilește prin:

1. Teste imune ce identifică răspunsul imun specific datorat MTB (Figura nr. 19):
 - Testul cutanat la tuberculină (TCT) - in vivo
 - Testele IGRA - in vitro
2. Excluderea semnelor și simptomelor de TB boală activă. [4,5]

Activarea limfocitelor determină producerea de citokine (TNF-alfa, IFN-gamma și diverse interleukine) eliberate când celula prezentatoare de antigen (macrofagul) întâlnește o celulă T cu memorie. Aceste citokine provoacă inflamația și indurația măsurabilă la locul inoculării antigenului (PPD).

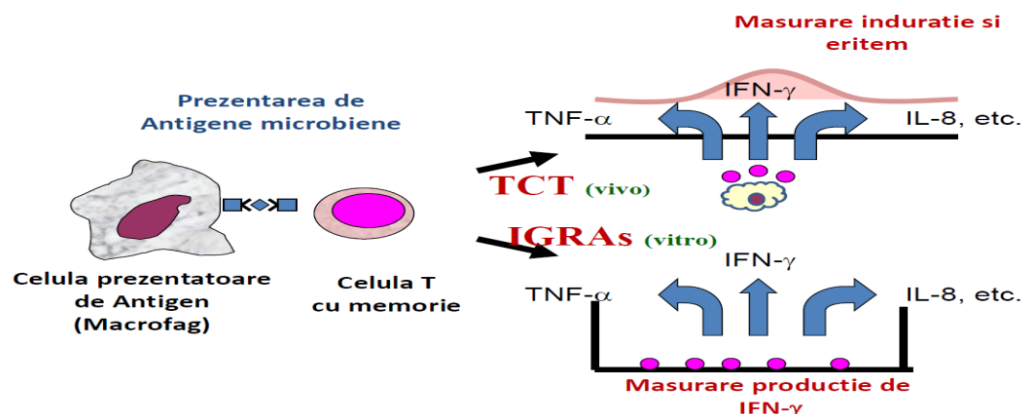


Figura nr. 19 TCT versus IGRA (Andersen P, et al. Lancet 2000;356:1099)

Sursă: BP. Andersen, ME Munk, JM Pollock, TM Doherty, *Specific immune-based diagnosis of tuberculosis*, Lancet 2000 Sep 23;356(9235):1099-104, DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02742-2

În prezent este posibilă măsurarea acestor citokine direct din sânge prin testele IGRA. IFN γ este produs în cantități mari, este stabil și astfel ușor de măsurat, fiind una dintre cele mai importante citokine implicate în procesul inflamator.

Testul cutanat la tuberculină (TCT)

Preparatele actuale de tuberculină conțin un derivat proteic purificat (PPD) din „vechea” tuberculină Koch. În România se utilizează în prezent produsul PPD 5UI, fiind acceptate 2 preparate standard:

USA (ATS): PPD-S doza de 0,1 ml de tuberculină conține 5 UI PPD

UK (WHO): PPD-RT-23 – doza de 0,1 ml conține 2 UI (bio-echivalent cu 5TU de PPD-S)

Tehnica testului Mantoux:

Locul preferat pentru injecție este partea anterioară (suprafața ventrală) a antebrațului stâng, la unirea 1/3 medii cu cea superioară, acul pătrunzând aproape tangent la suprafața antebrațului în tegumentul sănătos. [2,6]

Se injectează *intradermic* un volum de 0,1 ml conținând 5 UI PPD, folosind seringă de 1ml prevăzută cu ac special pentru injecții intradermice (de 10 mm, cu bizou scurt). Se realizează de obicei o papulă ischemică de 5-6 mm cu aspect de „coajă de portocală”. [2]

După ce s-a extras acul NU trebuie tamponat locul injectat.

NB: tehnica IDR corectă este confirmată de lipsa sângerării și de obținerea papulei.

Această tehnică presupune:

- verificarea valabilității și calității produsului biologic;
- dezinfectarea tegumentului cu alcool sanitar;
- întinderea pielii pentru a facilita introducerea strict intradermică a tuberculinei;

Citirea testului este cantitativă, se face ideal la 72 ore de la administrare, când indurația este maximă și reacția nespecifică dispare:



Sursă: *Chapter 3 Testing for Tuberculosis Infection and Disease, Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know, CDC, Sixth Edition 2013*

- se apreciază tactil zona de infiltrație;
- se măsoară diametrul maxim al zonei de indurație (NU al eritemului), pe direcția transversală față de axul antebrațului cu ajutorul unei rigle transparente;
- se notează mărimea diametrului indurației în mm și data citirii.

Pentru ca testul să fie efectuat corect, este necesar ca produsul injectat să îndeplinească următoarele condiții de calitate:

- să fie în perioada de eficacitate
- conservarea să se fi făcut în condițiile prevăzute de producător
- fiola trebuie agitată bine înainte de utilizare

Interpretarea rezultatului la testarea cutanată la tuberculină și semnificația rezultatului sunt prezentate în Tabelul nr. 5.

<i>TCT(mm)</i>	<i>Grup de risc de TB</i>
≥ 5 mm	Risc înalt: persoană infectată HIV, contact recent cu un caz TB, persoane cu modificări fibrotice pe RxCP în concordanță cu TB în antecedente, beneficiarii de transplant de organe, pacienții cu medicație imunosupresoare (echivalentul a cel puțin 15 mg/zi de prednison timp de 1 lună sau mai mult, tratament cu citostatice sau antagoniști de TNF-alfa).
≥ 10 mm	Risc mediu: imigranți recenți (<5 ani) din țările cu prevalență înaltă, utilizatori de droguri injectabile, rezidenți și angajați ai instituțiilor cu risc înalt (închisori, azile pentru bătrâni, spitale și alte facilități de îngrijire a sănătății, instituțiile pentru pacienții SIDA și fără adăpost), personalul din laboratoarele de microbiologie, persoane cu condiții clinice care-i plasează la risc înalt (silicoză, diabet zaharat, insuficiență renală cronică sau hemodializă, gastrectomie, by-pass jejuno-ileal, transplant de organ, neoplasm, condiții care necesită utilizarea prelungită a corticosteroizilor sau alte imunosupresoare, cum ar fi antagoniști de TNF), copii < 4 ani, copii și adolescenți expuși la un risc înalt pentru TB
≥ 15 mm	Persoanele fără factori de risc TB cunoscuți

Tabelul nr. 5 Interpretarea rezultatului la testarea cutanată la tuberculină

Un rezultat TCT pozitiv:

- semnifică NUMAI infecția cu CMTB (incluzând *M. bovis* - natural sau vaccinal - BCG);
- NU este argument pentru TB boală.

Virajul tuberculinic constă în pozitivarea unui test care succedea unui test cu rezultat negativ și dacă nu este consecința unei vaccinări BCG, traduce o infecție de dată recentă.

Saltul tuberculinic reprezintă creșterea diametrului reacției tuberculice cu peste 10 mm față de testarea anterioară.

Vaccinarea BCG induce în mod obișnuit pentru 3-4 ani o reacție care de obicei nu depășește 10 mm. O reacție mai intensă traduce foarte probabil infecția naturală cu MTB.

O reacție intensă locală NU semnifică obligatoriu prezența bolii, însă sugerează mai degrabă o infecție cu MTB decât o reacție încrucișată cu alte micobacterii sau cu vaccinarea BCG.

Atenție: Un rezultat TCT negativ NU exclude diagnosticul de TB activă

Reacția negativă (anergia) reprezintă lipsa de răspuns la injectarea intradermică a tuberculinei și poate fi întâlnită în mai multe situații:

- absența infecției; stingerea hipersensibilității după tratament sau spontan (reversie tuberculinică) sau,
- organismul este infectat, dar:
 - a) se află în faza de incubatie (antealergică);
 - b) testul este efectuat după o boală anergizantă (bolile infecto-contagioase ale copilăriei, viroze) sau vaccin cu germeni vii;
 - c) datorită deficitului imun mediat celular, limfocitele T își pierd memoria imunologică și nu recunosc antigenele MTB (ex. infecția HIV/SIDA).

Dacă TCT a fost negativ, el se poate repeta atunci când există suspiciunea infecției TB (copil aflat în contact strâns cu o sursă de TB activă) pentru a verifica menținerea negativității. Astfel acesta poate fi repetat imediat cu 5 UI PPD în antebrațul opus sau la interval de 6-8 săptămâni cu 5 UI PPD. [7]

O serie de factori pot influența răspunsul la TCT, ducând la reacții fals pozitive/negative (tabelul nr. 6).

Rezultat	Cauze posibile
FALS POZITIV	Deficiență de tehnică: injectare s.c., citire incorectă. Reacție încrucișată cu alte antigene: NTM, ASLO cu titru mare. BGG: după vaccinare sau după instilare terapeutică în cancerul vezical.
FALS NEGATIV	Deficiență de tehnică: injectare cantitate prea mică, flacon neagit, tamponare după injectare, sângerare, erori de citire; Factori individuali: imunosupresie de cauze diferite; Factori legați de produsul PPD: inactivat prin păstrare necorespunzătoare - lumină, căldură.

Tabelul nr. 6 Factori care pot influența rezultatul TCT

Testele IGRA

Detectează secreția serică de IFN- γ , utilizând proteine specifice de CMTB codificate de gene localizate la nivelul secvenței RD-1 din genomul MTB: ESAT6 (early secretory antigenic target 6-ESAT-6) și CFP10 (culture filtrate protein 10 - CFP10). [2,8]

Aceste antigene NU se găsesc în bacilii Calmette Guérin (vaccinul BCG) sau la speciile NTM și astfel testele IGRA pot diferenția infecția cu MTB de alergia post-vaccinală BCG (Figura nr. 20).

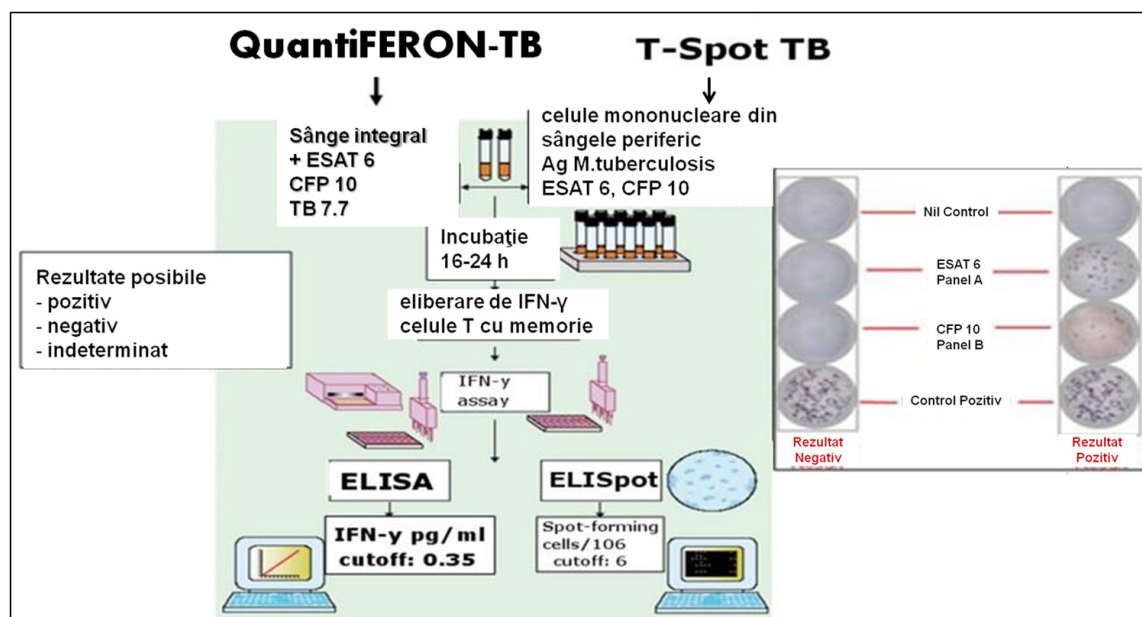


Figura nr. 20 Testele IGRA: QFT și T-spot prezentate comparativ.

Sursă: Madhukar Pai, Lee W Riley, John M Colford Jr, *Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review*, *Lancet Infect Dis*. 2004 Dec; 4(12):761-76. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01206-X

Conform Ghidului Național de Implementare al PNPSCT (2015-2020), testele IGRA sunt folosite în algoritmul de diagnostic al infecției TB latente la pacienții cu indicație de terapie biologică, însă nu ar trebui ignorate limitele testului Quantiferon:

- *nu se repetă dacă este negativ*, deoarece nu se cunoaște „fereastra anergică” (ca la testul tuberculinic de 6-8 săptămâni), necunoscându-se astfel momentul virajului și implicit al intervalului de timp optim pentru a fi repetat.

- *nu se recomandă ca test de evaluare a tratamentului infecției TB latente* deoarece rezultatul celui de al doilea test poate să creeze confuzii (poate fi tot pozitiv, dar mai redus în intensitate) și mai mult decât atât, odată cu creșterea imunodepresiei (indusă de terapia biologică) crește riscul apariției rezultatelor nedeterminate sau fals negative.

Ca orice test de diagnostic, atât cele aplicate in vivo, cât și cele in vitro, au limitări, astfel la interpretarea rezultatelor este indicat să se țină cont de sensibilitatea și specificitatea fiecăruia (Tabelul nr. 7), precum și de avantajele și dezavantajele acestora (Tabelul nr. 8). [2,9]

Populație		TCT	IGRA	
			QFT	T-Spot
Sensibilitate ^a	Generală	75-89%	75-83%	~ 90%
Specificitate ^b	Generală	85-95%	> 95%	88-95%
Specificitate	Prevalență scăzută Non-vaccinată BCG	97%	> 95%	88%
Specificitate	Vaccinată BCG	60%	96%	93%

Tabelul nr. 7 Sensibilitatea și specificitatea testelor diagnostice pentru ITBL

Notă: a. Sensibilitatea măsoară capacitatea unui test de a identifica corect indivizii care au o anumită boală;

b. Specificitatea măsoară capacitatea unui test de a identifica corect persoanele care nu au boala în curs de investigare

În prezent, pe teritoriul României se folosesc ambele teste (IGRA și TCT) pentru diagnosticul ITBL, ambele fiind finanțate prin PNPSCT.

Problema	TCT	IGRA (QFT și T-Spot)
Vizite la medic	2	1
Timpul de obținere a rezultatului	72 ore	24 ore
Interpretarea rezultatului - variabilitate	Mare	Scăzută
Specificitate la imunocompromiși	Scăzută	Mai mare
Sensibilitate și specificitate în populații sănătoase non-vaccinate BCG	Similară cu IGRA	Similară cu TCT
Recomandare pentru testare în serie pentru ocuparea forței de muncă, școală și screening de rutină	Da	Nu ar trebui, datorită variabilității
Diferențiază MTB de NTM	NU	DA
Diferențiază MTB de vaccin BCG	NU	DA
Diferențiază ITBL recentă versus veche	NU	NU
Diferențiază ITBL de TB	NU	NU
Confirmă TB activă	NU	NU
Estimează riscul de 5-10% de a dezvolta TB boală pe durata vieții	DA	Nu este cunoscută
Accesibilitate după instruirea personalului	Universală	Limitată: laboratoare specializate, echipament

Tabelul nr. 8 Avantajele și dezavantajele testelor utilizate în diagnosticul ITBL

La persoanele infectate cu CMTB, riscul de progresie de la infecție la boală activă variază în funcție de: perioada de la infectare, vârstă, sau factori ce țin de gazdă. Acest risc este crescut în rândul copiilor sub vârsta de 5 ani și printre persoanele cu imunitate compromisă. [10,11]

Algoritmul de diagnostic este prezentat în figura nr. 21

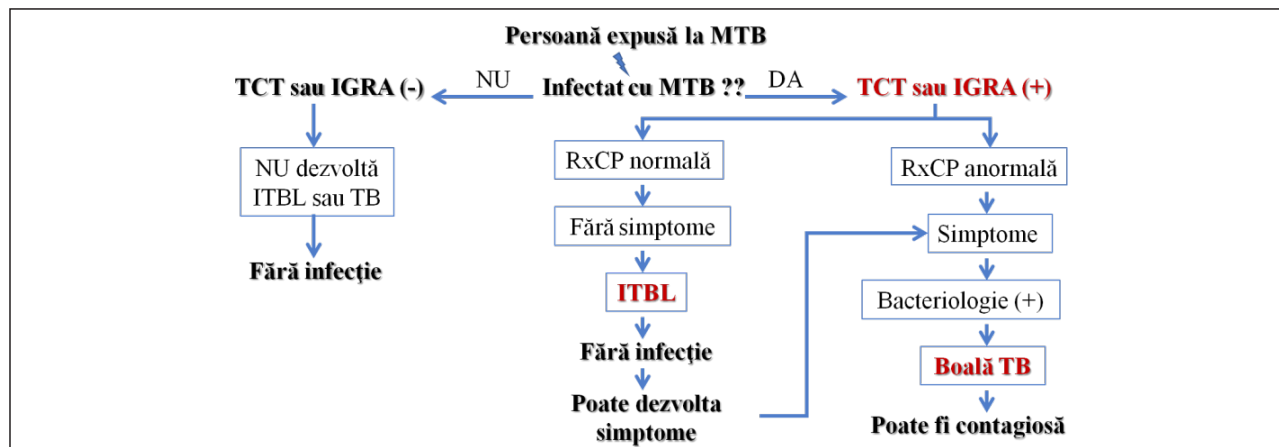


Figura nr. 21 Algoritm de diagnostic în ITBL

Sursă: după Ghidul de management al infecției tuberculozei latente WHO 2019

Deoarece tratamentul infecției cu CMTB implică riscuri și costuri suplimentare, acesta ar trebui să fie direcționat în mod selectiv către grupurile populaționale cu cel mai mare risc de progresie către boala TB activă, care ar beneficia cel mai mult după urma tratamentului.

În selectarea populațiilor cu risc, pentru tratarea ITBL trebuie să se ia în considerare epidemiologia și modelul de transmitere a tuberculozei, astfel încât tratamentul să ofere o protecție de durată.

Grupurile cu risc pentru care se recomandă testarea și tratarea sistematică a ITBL sunt redate în tabelul nr. 9. [12,13]

Populație infectată HIV	Recomandări OMS 2019	Adulți și adolescenți infectați HIV, cu TCT (+) sau necunoscut (indiferent de gradul de imunosupresie, tratament anterior TB, tratament ARV, inclusiv femei însărcinate)
		Copiii < 12 luni infectați HIV contacti cu un caz TB (6 luni HIN)
		Copiii > 12 luni infectați HIV indiferent de contact TB (6 luni HIN)
		Toți copiii infectați HIV care au finalizat cu succes tratamentul pentru TB și trăiesc în zone cu incidență, prevalență și transmitere a TB ridicate ar trebui să beneficieze de un tratament preventiv (6 luni HIN) care poate fi început imediat după ultima doză de terapie anti-TB sau la distanță.
	Recomandări PNPSCT 2017	Copiii > 12 luni infectați HIV (HIN 10mg/kgc/zi, maxim 300mg/zi, administrată zilnic timp de 9 luni)
		Adulți și adolescenți infectați HIV, cu TCT (+), indiferent de gradul de imunosupresie, tratament ARV (HIN 5mg/kgc/zi, maxim 300mg/zi administrată zilnic timp de 6 luni)

<i>Populație neinfectată HIV</i>	Recomandări OMS 2019	Adulți, adolescenți și copii contacti domiciliari cu caz TB confirmat bacteriologic
		Pacienți la care se inițiază tratament anti-TNF, pacienți în curs de dializă, pacienți ce urmează să sufere un transplant de organe sau hematologic și pacienți cu silicoză
		În țări cu incidență TB mică: prizonieri, lucrători în sănătate, imigranți din țări cu TB, homelessi, consumatori de droguri
		Nu se recomandă testare sistematică ITBL la: diabetici, alcoolici, fumători, subponderali dacă nu fac parte din unul din grupele de mai sus.
	Recomandări PNPSCT 2017	Contacti în vârstă de până la 19 ani ai pacienților cu TB pulmonară cu microscopie pozitivă și TCT $\geq 10\text{mm}$
		Pacienți supuși terapiei biologice anti-TNF și pacienții cu transplant de organe sau hematologice și TCT $\geq 5\text{mm}$
		Bolnavi până la 35 ani cu afecțiuni cronice cu risc important de imunosupresie sau în tratament cu imunosupresoare și TCT $\geq 5\text{mm}$

Tabelul nr. 9 Recomandări de screening pentru ITBL

III.2. Tratamentul infecției tuberculoase latente

Tratamentul profilactic aplicat în cazul ITBL se adresează populației la risc de a dezvolta TB activă (Tabelul nr. 10). [12,13] w

Scopul tratamentului profilactic TB este de a împiedica dezvoltarea unei tuberculoze active la persoanele care au venit în contact cu o sursă de infecție (bolnav cu TB pulmonară cu microscopie pozitivă), sau la persoane cu ITBL.

În stabilirea indicațiilor de administrare a tratamentului profilactic se ține cont de criteriile de interpretare a testului cutanat la tuberculină, dar și de vârsta și starea de imunitate a persoanei examinate (tabelul nr 10)

<i>Contacti cu caz TB pozitiv:</i> 1. nou-născuții	caz TB sursă netratat descoperit odată cu nașterea copilului	- se administrează BCG în maternitate - se izolează nou-născutul în afara focarului 2-3 luni (până la negativarea sursei), - NU se administrează tratament
	caz TB sursă cunoscut aflat în DOT de minim 6 săptămâni	- se administrează BCG în maternitate - NU se administrează tratament
	când cazul sursă sau nou-născutul nu pot fi izolați	- HIN zilnic 3 luni, apoi TCT, dacă: TCT (-) => nou-născutul se vaccinează BCG TCT (+) => se efectuează RxCP, dacă: RxCP normală => tratament profilactic încă 3 luni RxCP anormală => se consideră TB boală, tratament anti-TB

2. copiii și adolescenții până la 19 ani	TCT (+)	- tratament profilactic timp de cel puțin 6 luni
	TCT (-)	- tratament profilactic timp de 3 luni - în caz de viraj tuberculinic la retestare TCT (+), chimioprofilaxia se continuă până la cel puțin 6 luni
	TCT (-) persistent	- chimioprofilaxia se întrerupe înainte de 6 luni numai dacă dispăre sursa de contagiune (negativare bacteriologică sau izolare)
<i>Adulții până la 35 ani cu factori de risc și IDR(+)</i>	- boli imunosupresoare (leucemii, limfoame, boala Hodgkin, imunodeficiențe câștigate sau dobândite) - imunosupresie medicamentoasă (chimioterapie anticanceroasă, steroizi) - insuficiență renală cronică - pneumoconioze - diabet zaharat insulino-dependent necontrolat - sindrom de malabsorbție, subnutriție cronică, ulcer duodenal cronic - gastrectomizați, în special cei cu nutriție slabă	
<i>Persoanele HIV (+) și cele supuse terapiei biologice imunosupresoare (tip anti-TNFα), indiferent de vârstă, dacă se poate dovedi infecția TB latentă 6-9 luni. (Ghid OMS-2019)</i>		

Tabelul nr. 10 Grupurile de risc eligibile pentru tratamentul profilactic

Abordarea terapeutică a cazurilor cu ITBL diferă în funcție de sensibilitatea sau drog-rezistența cazului sursă (Tabelul nr. 11).

Contactii cazurilor de TB sensibilă			<i>OPȚIUNI ALTERNATIVE</i>
			Pentru țări cu incidență TB ridicată: - copii și adolescenți < 15 ani RMP + HIN zilnic timp de 3 luni - copii și adulți Rifapentină* + HIN o dată/săptămână timp de 3 luni (*Rifapentina nu este înregistrată în România)
			Pentru țări cu incidență TB joasă: - 9 luni de monoterapie cu HIN, sau - 3 luni Rifapentină* + HIN săptămânal, sau - 3-4 luni HIN + RMP, sau - 3-4 luni monoterapie cu RMP
	<i>Ghid OMS 2019</i>	Monoterapia cu HIN zilnic timp de 6 luni	
	<i>Ghid PNPST 2015-2020</i>	Monoterapie cu HIN zilnic, - 6-9 luni pentru imunocompetenți - 9-12 luni pentru imunodeprimați	Doza recomandată pentru HIN • copii/adolescenți 10-15mg/kgc/zi, • adulți 5 mg/kgc/zi, maxim 300 mg/zi Se recomandă asocierea piridoxinei (vit. B6): • 5-10 mg/zi la copil, • 250 mg la adult.

Contrații cazurilor de TB cu HIN rezistență	• 4-6 luni RMP zilnic (copii și imunocompromiși) • utilizarea de rifabutină la pacienții infectați HIV (inhibitori de protează- RMP incompatibilă) - dacă nu există ARN selective		
Persoanele cu intoleranță la HIN	• 4 luni RMP zilnic • 6 luni RMP pentru copii și persoanele infectate HIV		
Contrații cazurilor cu TB MDR/XDR	– Nu există un consens internațional privind indicațiile și schemele terapeutice folosite – Tratamentul preventiv trebuie individualizat după o evaluare atentă a intensității expunerii, a certitudinii cazului sursă, a informațiilor fiabile cu privire la modelul de rezistență la medicamente al cazului sursă și a potențialelor evenimente adverse. – Alegerea schemei se face conform antibiogrammei sursei de infecție – - Medicamentul de bază în schema de tratament - fluoroquinolona	OPTIUNI ALTERNATIVE	
		Ghidul OMS 2015	PNPSCOT 2015-2020
		Monoterapie cu Moxifloxacină (Mfx) SAU Monoterapie cu Levofloxacină (Lfx) SAU în asociere timp de 12 luni	PZM + EMB (25-30mg/kg/zi) (15-25mg/zi) SAU PZM + Q (levofloxacin) (25-30mg/kg/zi) 500mg/zi imunodeprimați - 12 luni, imunocompetenți - minim 6 luni
Contrații HIV (+)	În țări cu incidență TB ridicată și cu rezultat la TCT necunoscut sau pozitiv - HIN cel puțin 36 de luni, indiferent dacă primesc ART, de gradul de imunosupresie, sarcină sau tratament TB în antecedente.		
Femei însărcinate	HIN zilnic sau 2 ori / săptămână 6-9 luni	Inițierea terapiei nu trebuie întârziată din cauza sarcinii, chiar și în primul trimestru Când riscul de TB activă este mic, unii experți recomandă așteptarea până la naștere pentru a începe tratamentul profilactic Alăptarea nu este contraindicată dacă mama este tratată pentru LTBI	

Tabelul nr. 11 Opțiuni de tratament pentru ITBL la contrații cazurilor de TB

Evaluarea de bază a testelor de laborator trebuie obținută pentru: • persoanele cu afecțiuni hepatice în antecedente • persoanele cu infecție HIV • femeile însărcinate • femeile aflate în perioada imediat postpartum (în primele de 3 luni de la naștere) • persoanele care consumă alcool în mod regulat	<i>STOP CHIMIOPROFILAXIE</i> dacă: • nivelul transaminazelor (TGO/ TGP) > 3xVN + caz simptomatic • nivelul transaminazelor (TGO/ TGP) > 5xVN + caz asimptomatic
---	---

Tabelul nr. 12 Monitorizarea tratamentului ITBL

Referințe

1. Latent tuberculosis infection, Updated and consolidated guidelines for programmatic management, World Health Organization 2018
2. Arghir Oana Cristina, Chiotan Domnica Ioana, Cioran Nicoleta Valentina, Dantes Elena, Homorodean Daniela, Palaghianu Luminita Silvia, Popa Cristian George, Popescu Georgeta Gilda, Socaci Adriana, Spinu Victor. Ghid metodologic de implementare a programului de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei. București Ed Alpha MDN, 2015, ISBN 978-973-139-325-4, autorii ghidului în ordinea alfabetică: Ordin MS 1771 din 2015 modificat prin Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.
3. WHO- Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. The End TB Strategy, 2015.
4. Socaci Adriana, Popescu Georgeta Gilda, Marica Constantin. Infecția tuberculoasă latentă- Întrebări și răspunsuri. Ed. Partoș Timișoara 2014. ISBN 978-606-8427-74-4.
5. P Andersen, ME Munk, JM Pollock, TM Doherty, Specific immune-based diagnosis of tuberculosis, *Lancet* 2000;356:1099, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02742-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02742-2)
6. Arghir O, Dantes E, Alexandrescu D, Barbu E- Valoarea intradermoreacției la tuberculină după apariția testului Quantiferon. *Jurnal Medical Brașovean*, Nr. 1, an IV, 2008: 15-17.
7. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med*. 2015; 372(22):2127–35.
8. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*. 2016;13(10):e1002152.
9. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974; 99(2):131–8.
10. Arghir O.C. Informații furnizate de investigația tuberculinică. *Dobrogea Medicală*, 2003, anul I, nr. 3, paginile 34-36.
11. Bleiker M.A., Misljenovic O. L'application du test tuberculinique standard de l'OMS au cours de la phase d'élimination de la tuberculose. *Bull.UICTMR*, vol.65,1990:62;
12. CDC. Center for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers, 2011.
13. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM; C. Lange; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5).
14. Madhukar Pai, Lee W Riley, John M Colford Jr, Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review, *Lancet Infect Dis*. 2004 Dec; 4(12):761-76. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01206-X

CAPITOLUL IV

DIAGNOSTICUL TUBERCULOZEI

IV.1. Diagnosticul clinic al tuberculozei pulmonare

Tuberculoza pulmonară are de cele mai multe ori o evoluție clinică lent progresivă. Debutul este marcat de simptome discrete, acestea urmând să se intensifice pe parcursul a săptămâni sau luni, odată cu extinderea infecției către teritorii mai întinse sau către alte organe. La copiii mici sau la persoanele imunocompromise, TB poate avea un debut acut. [1]

Simptomele generale clasice constând în febră, transpirații predominant nocturne și scădere ponderală sunt prezente conform datelor din literatura la aproximativ 75%, 45% și respectiv 55% dintre pacienți, în timp ce tusea persistentă, cu durată de peste 2 săptămâni, este cel mai frecvent simptom raportat (95%). [2,3]

Simptomele clasice sunt principalele motive de prezentare la medic, putând fi utilizate ca metodă de screening în populația generală. Prezența acestora nu este însă suficientă pentru confirmarea diagnosticului de TB pulmonară, dar poate indica necesitatea efectuării investigațiilor radiologice, completate de cele bacteriologice.

În cazurile de tuberculoză descoperite prin screeningul sistematic (emigranți sau în timpul anchetei epidemiologice), prevalența simptomelor poate fi mult mai mică decât la pacienții care se prezintă spontan la medic din cauza bolii. [4] În funcție de sensibilitatea pacientului, accesul la asistență medicală și experiența clinicianului, diagnosticul poate fi făcut precoce, într-o etapă inițială a bolii, sau tardiv, când boala a progresat. [5]

Pacienții cu TB pulmonară prezintă tuse (cronică), frecvent însoțită de febră și / sau transpirații nocturne și pierdere în greutate. Tusea poate fi neproductivă sau se poate însoți de expectorație mucoasă, mucopurulentă, hemoptică sau chiar hemoptizie francă. Alte simptome, mai rar întâlnite, sunt durerea toracică, prezentă la pacienții cu afectare subpleurală, sau dispneea, prezentă în stadiile avansate ale bolii, când există o distrucție importantă a parenchimului pulmonar.

La pacienții înalt susceptibili, precum cei cu HIV, simptomele de impregnare bacilară (tuse, febră, transpirații predominant nocturne, scădere ponderală) au o sensibilitate înaltă. [1,2]

TB endobronșică este o formă specifică de tuberculoză pulmonară care afectează traheea și bronhiile mari, mai frecvent întâlnită în rândul populației feminine, cu un raport femei: bărbați de 2:1. Diagnosticul TB endobronșice este adesea întârziat, fiind eronat etichetată ca astm bronșic sau neoplazie bronșică. Dacă nu sunt recunoscute, leziunile tuberculoase endobronșice progresează și provoacă stenoză bronșică sau traheală. [6] Simptomele sunt comune tuberculozei pulmonare parenchimotoase, în plus, poate apărea wheezingul, iar dispneea poate să fie mai des întâlnită și de o severitate mai mare. [7]

Severitatea simptomelor depinde de statusul imun și vârsta pacientului: [4]

- în cazul copiilor cele mai comune semne și simptome, cu înaltă sensibilitate, care pot sugera tuberculoza, sunt activitatea redusă (semn de astenie fizică marcată) și curba ponderală negativă

- adolescenții prezintă aceleași simptome ca și adulții
- vârstnicii prezintă adesea simptomatologie discretă: tuse, scădere ponderală și febră - mai redusă față de adulți, sau care poate fi atribuită celorlalte comorbidități prezente.

Examenul fizic al pacientului cu TB poate să fie normal, sau să pună în evidență diverse semne: [8,9]

- paloare tegumentară;
- hipocratismul digital apare la 1/3 din pacienții cu TB pulmonară;
- uveită, eritem nodos și alte manifestări dermatologice (urmare a răspunsului imun de hipersensitivitate);
- la percuția toracelui pot fi decelate zone mari de consolidare;
- raluri bronșice, crepitante sau wheezing pot fi prezente la auscultația toracelui.

Cazul de tuberculoză poate fi confirmat bacteriologic însă există situații când diagnosticul de tuberculoză (posibil) este susținut pe baza datelor clinice. [10]

În toate cazurile de suspiciune de TB trebuie depuse toate eforturile pentru colectarea de probe adecvate pentru examinarea bacteriologică, ceea ce va permite un diagnostic cert, împreună cu testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase. Diagnosticul clinic se face în absența confirmării bacteriologice, pe baza semnelor și simptomelor sugestive de tuberculoză și / sau a examenului histologic și / sau radiologic, uneori susținut de teste imune (de ex. IGRA), sau prin decizia medicului pneumolog care inițiază un regim complet de terapie antituberculoasă.

Diagnosticul clinic fără confirmare bacteriologică trebuie acceptat numai în cazurile în care nu se poate colecta niciun eșantion biologic prelucrabil prin teste bacteriologice.

Diagnostic diferențial clinic

Niciun simptom nu este unic tuberculozei, toate simptomele putând fi observate și în alte infecții și boli pulmonare acute sau cronice, de ex. exacerbări ale BPOC, bronșiectazii, astm, pneumonie, boli pulmonare fungice, cancer pulmonar, etc. Prin urmare, singure, simptomele nu permit un diagnostic, dar indică necesitatea efectuării unor teste diagnostice suplimentare, de obicei radiografie toracică sau tomografie computerizată și obligatoriu, examinarea bacteriologică a sputei, aspiratului bronșic, lichidului gastric sau tamponelor laringiene, asociat bronhoscopiei cu prelevare de produse biologice.

La pacienții vârstnici simptomele sunt de obicei mai puțin importante decât la pacienții tineri și se pot suprapune simptomelor comune patologiilor frecvente din această categorie de vârstă, cum ar fi afecțiunile pulmonare sau cardiace cronice. [4]

De reținut!

Simptomele frecvent întâlnite la pacienții cu TB sunt: tusea cu sau fără expectorație (incluzând și hemoptizia), febra, transpirațiile predominant nocturne și scăderea ponderală (sindromul de impregnație bacilară).

Niciun simptom sau semn nu este specific pentru TB, practic orice simptom întâlnit frecvent în TB poate fi prezent și în alte boli.

Suspiciunea de tuberculoză se emite pe baza simptomelor și semnelor clinice, iar diagnosticul de tuberculoză este completat cu examenul radiologic și ori de câte ori este posibil, diagnosticul de certitudine trebuie să fie documentat printr-un test bacteriologic.

IV.2. Diagnosticul radiologic al tuberculozei pulmonare

Radiografia toracică a fost principalul test diagnostic al tuberculozei pulmonare în țările dezvoltate și industrializate între anii 1930 – 1960. Ulterior, la mijlocul anilor 1970, OMS a recomandat screeningul clinic și testarea bacteriologică ca principale măsuri pentru detecția și urmărirea bolii TB, ceea ce a dus la scăderea interesului în utilizarea metodelor imagistice la pacienții cu TB. [11] O schimbare recentă a priorităților globale legate de managementul TB, pornind de la depistarea cazurilor contagioase și până la diagnosticul precoce al tuturor cazurilor de boală activă, chiar asimptomatice, a determinat o reorientare a interesului pentru investigațiile imagistice. Modalitățile imagistice moderne oferă detectarea promptă a leziunilor de TB, precum și evaluarea evoluției bolii. [12]

Radiografia toracică este cea mai accesibilă și mai des utilizată metodă imagistică în diagnosticul TB. Datorită sensibilității sale ridicate (87-98%), radiografia toracică este un instrument de screening puternic, care are o precizie mai mare decât abordarea bazată pe simptome, în special în detectarea TB precoce. [12,13] Peste jumătate din pacienții cu tuberculoză confirmată bacteriologic și cu radiografii toracice anormale ar fi omiși dacă s-ar folosi doar screeningul bazat pe simptomatologie. [13]

Acuratețea screeningului radiologic depinde de mulți factori: prevalența TB în populația studiată, calitatea evaluării clinice, calitatea radiografiei și calitatea interpretării acesteia. Totuși, radiografia toracică are o specificitate joasă (46-89%), [14] de aceea, pentru un diagnostic cert este necesară confirmarea bacteriologică.

În cazul în care examenul microscopic al sputei este negativ în mod repetat, diagnosticul de TB se poate formula pe baza criteriilor clinice și imagistice, fapt prezent în 22 - 62% din cazurile de TB luate în evidență la nivel mondial. [15]

Diagnosticul bazat pe imaginile radiologice este deosebit de relevant la pacienții cu o sensibilitate scăzută la testele bacteriologice (persoane imunocompromise sau cu TB extrapulmonară), la cei la care recoltarea de produse biologice este dificilă (copiii mici), precum și la pacienții critici, la care întârzierea tratamentului poate fi fatală. [16,17]

În practica clinică, imaginile de înaltă calitate și interpretarea de specialitate sunt esențiale pentru un diagnostic radiologic precis, în acest sens fiind recomandate discuțiile multidisciplinare care implică pneumolog, radiolog, medic de laborator. [13]

În mod tradițional, la pacienții cu tuberculoză pulmonară sunt descrise două tipuri imagistice distincte:

a) TB primară, care se dezvoltă după expunerea inițială la infecție, formă întâlnită mai des la copii, care are ca profil clasic: [18]

- adenopatia hilară/mediastinală
- condensarea parenchimatoasă

b) TB secundară, care apare datorită reactivării infecției „latente” într-un focar vindecat anterior, mai frecventă la adulți, evitențiată prin: [19]

- imagini cavitare
- condensări difuze, imprecis delimitate, localizate mai ales la nivelul zonelor superioare pulmonare

Pleurezia și nodulii miliari (Figura nr. 22) pot fi întâlniți atât în forma primară, cât și în cea secundară.

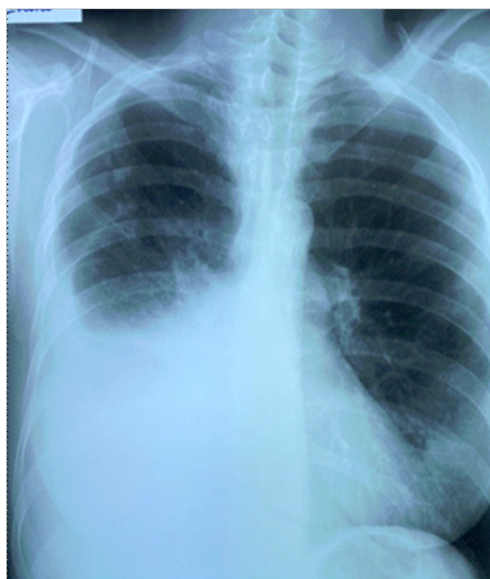


Figura nr. 22 Radiografie pulmonară – opacitate de tip lichidian situată în jumătatea inferioară a hemitoracelui drept; opacități nodulare superior drept

Sursă: Arhiva personală a doamnei Dr. Ariadna Petronela Fildan

În ultimele două decenii, conceptul clasic al celor două forme radiologice de TB, primară și post-primară, a fost contestat. [20] Această schimbare se bazează pe dovezi provenite din mai multe studii care nu au evaluat tipul de boală TB (primară sau secundară) prin seroconversie, așa cum se făcea în mod obișnuit anterior, ci prin genotiparea ADN a tulpinilor de CMTB. [21,22] Datele sugerează că principalul determinant al modificărilor radiologice la pacienții cu TB nu este timpul dintre momentul infecției până la dezvoltarea bolii TB, ci potența răspunsului imun. Modelul radiologic clasic de TB primară este asociat cu un statut imunocompromis (infecțai HIV cu număr de CD4 scăzut, DZ sau în terapie biologică), în timp ce modificările specifice TB secundare sunt de obicei prezente la pacienții imuno-competenți. [23,24]

Aspecte radiologice în tuberculoza primară

Limfadenopatia toracică reprezintă cel mai frecvent semn radiologic în TB primară (figura nr.23), prezent în 95% din cazurile de TB pediatrică și în 42% din cazurile de TB la adulți. [25] Aspectul caracteristic este de opacitate rotundă sau rotund-ovalară, de cele mai multe ori unilaterală, hilară și / sau paratraheală, cu predilecție la nivelul hemitoracelui drept. Poate fi însoțită de leziuni parenchimatose sau pleurale.

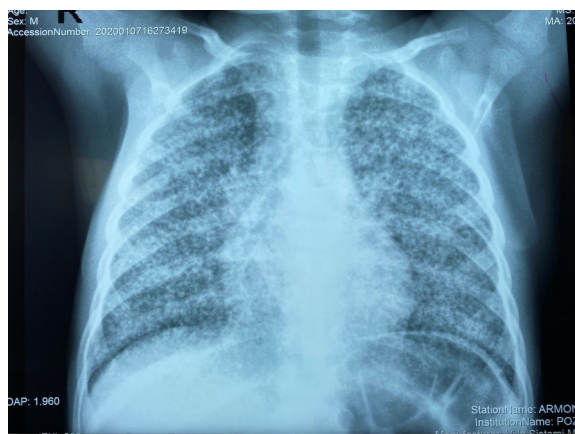


Figura nr. 23 Radiografie pulmonară – opacități miliariforme diseminate bilateral la copil de 2 ani

Sursă: Arhiva personală a doamnei Dr. Ariadna Petronela Fildan

Computerul Tomograf poate evidenția o atenuare centrală și creșterea densității perilezional, ambele modificări fiind caracteristice pentru necroza cazeoasă centrală, foarte sugestivă pentru boala activă. [26] RMN-ul este o metodă alternativă de evaluare a limfadenopatiei.

După vindecarea bolii active poate fi prezentă calcifierea reziduală a ganglionilor limfatici, însă nu este specifică tuberculozei, putând apărea în multe afecțiuni granulomatoase, inclusiv sarcoidoză și infecții fungice.

Diagnosticul diferențial se face cu alte afecțiuni care pot afecta sistemul limfatic traheobronșic incluzând limfoamele, sarcoidoza, boli infecțioase, dar și tumorile benigne medistinale și tumorile embrionare. [27]

Leziunile parenchimotoase sunt adesea reprezentate de:

- condensarea pulmonară segmentară sau lobară similară pneumoniei bacteriene, cu localizare predominant în lobii superiori și lobul mediu [18], care nu se remite după tratamentul antibiotic cu spectru larg;
- leziunile cavitare sunt foarte rare în tuberculoza primară, coexistând de obicei cu condensările; [28]
- opacitățile bronhopneumonice, cu tendință la confluare, neomogene, unele cu hipertransparență în interior, diseminate bilateral, care se întâlnesc rar, în special la copiii nevaccinați BCG, de obicei cu vârsta sub 2 ani și care au o evoluție gravă, adesea fatală;
- nodulii miliariformi, având aspect de opacități micronodulare punctiforme bilaterale (figura nr.23), expresie a diseminării hematogene a bacililor tuberculoși de la nivelul ganglionilor limfatici la organisme imundeprimare;
- în aproximativ 15% din cazuri sunt prezente cicatrici parenchimotoase fibrotice sau calcificate restante după rezoluția leziunilor de condensare. [29]

Aspecte radiologice în tuberculoza pulmonară secundară

Leziunile parenchimotoase din TB secundară, cel mai frecvent cu localizare în lobii superiori și cu dinamică radiologică lentă în timp, sunt caracterizate de polimorfism lezional, fiind reprezentate de:

- imagini cavitare, inițial cu pereți groși, neregulați, ulterior, cu pereți subțiri, reprezentată caracteristica distinctivă a TB secundare (figura nr.24). [25] Prezența imaginii hidro-aerice este rară, fiind mai degrabă sugestivă pentru infecția bacteriană asociată;
- opacități pulmonare infiltrative sau nodulare omogene sau neomogene, de intensitate subcostală, bine delimitate sau înconjurate de un halou infiltrativ, cu distribuție apicală și posterioară, de obicei fiind afectat mai mult de un segment, având frecvent distribuție bilaterală (figura nr.25).
- în aproximativ 5% din cazuri, leziunile parenchimotoase sunt reprezentate de un tuberculom (opacitate nodulară rotundă sau ovalară, unică, cu diametrul de 0,5 - 4 cm, intensitate costală, bine conturată, de obicei omogenă, uneori cu calcificări parțiale). Tuberculomul poate fi uneori înconjurat de noduli sateliți. [28]

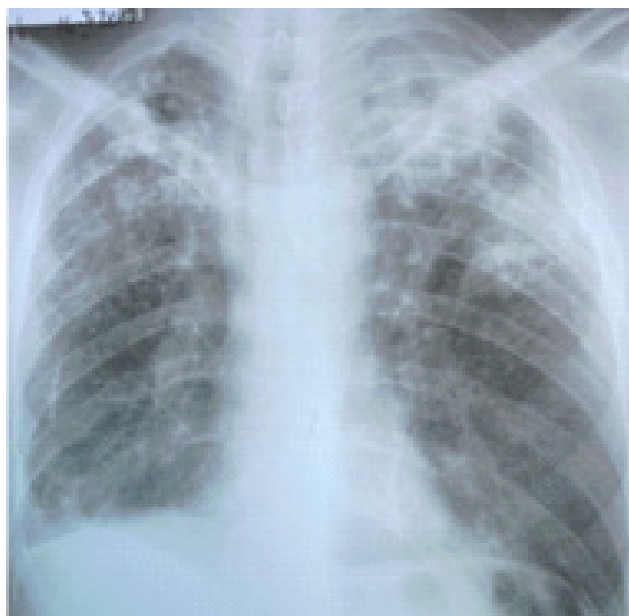


Figura nr. 24 Radiografie pulmonară – imagine cavitară subclavicular stânga

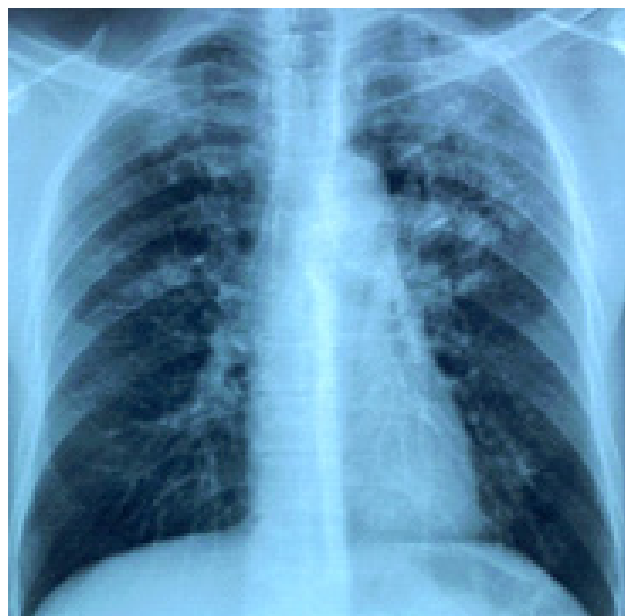


Figura nr. 25 Radiografie pulmonară – opacități infiltrative subclavicular stânga, opacități nodulare și micronodulare multiple, apico-subclavicular bilateral

Sursă: *Arhiva personală a doamnei Dr. Ariadna Petronela Fildan*

Implicarea căilor respiratorii în cadrul TB pulmonare secundare se manifestă prin:

- semne de diseminare endobronșică detectate la examenul CT în 25% din cazuri, ca leziuni micronodulare asociate cu opacități liniare ramificate cu aspect caracteristic de „copac înmugurit” (tree in bud) [30] (figura nr.26). Acest aspect poate fi întâlnit și în alte afecțiuni: infecții cu NTM, bronșiolită infecțioasă, sarcoidoză, limfom, carcinomatoză pulmonară; [31]



Figura nr. 26 CT toracic – opacități cu aspect de „copac înmugurit” la nivelul parenchimului pulmonar drept

Sursă: *Arhiva personală a doamnei Dr. Ariadna Petronela Fildan*

- Stenoza bronșică este detectată la examinarea CT în 10 - 40% din cazurile de TB activă și se caracterizează prin îngustarea pe lungime a unei bronșii, îngroșarea neregulată a pereților și obstrucția luminală. Implicarea bronșică este mai frecventă la femei, în a doua sau a treia decadă de viață din țările cu endemie mare a TB, precum și la populația vârstnică occi-

dentală. De asemenea, pot fi prezente anomalii parenchimotoase secundare stenozei bronșice, cum ar fi colapsul, hiperinflația sau pneumonia de hipoventilație; [32]

Miliara TB poate apărea atât în boala primară, cât și în cea secundară, ca rezultat al diseminării hematogene a infecției TB. Apare mai frecvent la sugari și la persoanele imunocompromise. [33] Radiografia toracică și CT evidențiază micronoduli de 1-3 mm, cu distribuție aleatorie (noduli miliari). În cazurile de diseminare extrapulmonară, nodulii miliari ar putea fi detectați în orice organ.

În 15% din cazuri, radiografia toracică poate fi normală, în special în stadiul incipient al bolii. Poate fi prezentă îngroșarea septurilor interlobulare, opacități subțiri reticulare și opacități în geam mat. [34]

Diagnosticul diferențial radiologic include alte boli pulmonare cu diseminare bilaterală, cum ar fi sarcoidoza, boala fungică, pneumonia de hipersensibilitate, pneumoconioza și carcinomatoza pulmonară.

Pleurezia tuberculoasă este de obicei unilaterală și este descrisă în circa 40% din cazurile de TB primară, frecvent fiind expresia unică a bolii primare. [35] Pleurezia TB poate fi, în aproximativ 20% din cazuri, expresia reactivării bolii tuberculoase, în aceste cazuri fiind de obicei asociată cu leziuni parenchimotoase (figura nr. 22). [12] Ecografia toracică poate fi utilă în evaluarea inițială a pacientului, precum și în urmărirea evoluției sub tratament.

Complicațiile severe, de tipul empiemului sau fistulei, sunt rare, dar pahipleurita, calcifierea sau chiar fibrotoraxul pot fi detectate la radiografia toracică de la încheierea tratamentului.

Aspecte radiologice ale tuberculozei după tratament

Leziunile radiologice ale TB inițiale regresează de obicei odată cu tratamentul, deși nu se observă întotdeauna o rezoluție completă. Evaluarea imagistică a pacienților cu antecedente de TB demonstrează frecvent leziuni reziduale variabile, incluzând nodulii calcificați și fibroza (figura nr. 27).



Figura nr. 27 Radiografie pulmonară – sechele post TB: pahipleurită apicală dreaptă, fibrotorax LSD, calcificări în parenchimul pulmonar drept

Sursă: *Arhiva personală a doamnei Dr. Ariadna Petronela Fildan*

În practica clinică, în special în țările cu endemie mare a TB, modificările imagistice care sugerează TB vindecată pot fi detectate întâmplător la persoanele fără antecedente de TB activă sau tratament pentru TB. Se presupune că acestea au avut un episod oligo-simptomatic „vindecat de la sine” (până la 25% din cazuri). Excluderea unui episod activ de boală prin examene bacteriologice este recomandată la pacienții cu sechele post TB și simptome clinice sugestive de TB. Un bun indicator al inactivității bolii îl reprezintă o stabilitate a leziunilor radiologice de cel puțin 6 luni. [36]

Calcificările reprezintă modelul tipic de vindecare a granuloamelor infecțioase, fiind detectate în 20-30% din cazurile cu TB în antecedente. [12] Aspectele radiologice ale TB sechelele includ complexul Ranke și nodulii Simons. Primul reprezintă un complex Ghon calcificat, în timp ce nodulii Simon descriu noduli calcificați apical, care rezultă din răspândirea hematogenă a infecției TB primare. Calcificările pot fi detectate nu numai în parenchimul pulmonar, ci și în orice organ în care se dezvoltă granuloame: ganglioni limfatici, pleură, pericard, ficat, splină. O scădere a intensității opacității calcificate poate fi un semn al recidivei TB. [12,36]

Fibroza și leziunile parenchimotoase asociate reprezintă un alt mod de vindecare al granuloamelor tuberculoase, fiind prezente la aproximativ 40% dintre cazurile de TB. Modificările fibrotice post TB includ: [37]

- benzi fibrotice în parenchimul pulmonar
- reducerea volumului unui lob/segment/plămân ± hiperinflație compensatorie
- retracția hilului ± deplasarea mediastinului către plămânul afectat
- îngroșarea pleurală apicală
- bronșiectazii secundare.

La unii pacienți cu TB vindecată din punct de vedere bacteriologic pot fi observate leziuni cavitare reziduale unice sau multiple. Aceste cavități reziduale asigură condiții adecvate pentru suprainfecția fungică, piogenă sau cu NTM.

Fibrotoraxul reprezintă distrugerea completă a unui plămân sau a unei părți majore a acestuia, care poate apărea la pacienții cu forme severe de TB cavitara. [37] Principalele aspecte radiologice întâlnite în TB activă și în TB după tratament sunt summarize în tabelul nr. 13.

TB activă	Sechele TB
Opacități infiltrative / Condensări	Benzi fibrotice, cicatrici reticulonodulare
Opacități nodulare / miliariforme	Noduli parenchimotoși calcificați
Imagine cavitara cu perete gros	Caverne cu perete subțire +/- micetom
„Copac înmugurit”	Bronșiectazii
Adenopatii cu necroză centrală	Noduli limfatici calcificați
Efuziune pleurală	Pahipleurită

Tabelul nr. 13 Aspecte radiologice caracteristice TB active și TB sechelere

IV.3. Diagnosticul anatomopatologic al tuberculozei

Aspectele anatomopatologice întâlnite în tuberculoză sunt rezultatul interacțiunii dintre bacilii tuberculoși și mecanismele de apărare ale gazdei, respectiv: [38]

- reacția inflamatorie granulomatoasă, caracteristică tuberculozei la pacienții imuno-competenți, constând în prezența de celule epiteloidale înconjurate de o coroană de limfocite la periferie, cu necroză de caseificare în interior
- reacția inflamatorie exudativă caseoasă, care apare mai frecvent la persoane cu răspuns imun scăzut, la care are loc o proliferare necontrolată a bacililor, cu formare de focare infecțioase multiple și/sau zone de dezintegrare tisulară cu apariția de caverne pulmonare
- reacția proliferativă, de reparare a țesuturilor afectate prin proliferare conjunctiv fibroasă.

Din punct de vedere macroscopic, în TB putem întâlni următoarele aspecte: [38,39]

Leziunile nodulare (circumscrise)

- granulațiile miliare – leziuni mici, de 1-2 mm, inițial de consistență fermă, cenușii translucide, care, ulterior, după instalarea necrozei de caseificare, au consistență scăzută și devin albicioase, mate;
- nodulii simpli – au aceleași caracteristici cu granulațiile miliare, cu excepția dimensiunii, având diametre de 0.5 – 3 cm;
- tuberculomul – leziune nodulară cu diametrul de 5 – 10 cm; poate fi omogen, ca o masă de cazeum înconjurată de o capsulă conjunctivă, polimorf (multinodular), format din mai mulți noduli caseoși cu capsule proprii, sau stratificat, constituit din arii de cazeum și fibroză cu dispoziție alternativ-concentrică.

Leziunile difuze, pot fi prezente în diverse organe, dar sunt caracteristice plămânului și seroaselor:

- leziunea infiltrativă pulmonară – ocupă zone întinse de parenchim, cu aspect de focar (pneumonie) / focare de condensare (bronhopneumonie) de caseificare, inițial de culoare cenușie-translucidă, ulterior alb-mat; în unele situații (imunitate scăzută), ariile de caseificare se ramolesc, se elimină și apar cavernele pulmonare;
- serozitele tuberculoase (pleurezia, pericardita, peritonita) se manifestă ca o inflamație exudativă de tip serofibrinos, care se poate resorbi sau poate evolua către transformare caseoasă sau cazeo-purulentă, cu tendință la organizare fibroasă, dând naștere pahipleuritei/perivisceritei sau serozitelor închistate.

Leziunile ulcerative

- cazeumul este o formă de necroză de coagulare cu aspect inițial cenușiu-translucid, ulterior cu caracter alb-gălbui grăsos, mat;
- ulcerarea TB reprezintă o pierdere de substanță fie la nivel tegumentar (lupus tuberculos), fie la nivelul mucoaselor, de formă neregulată, cu o bază granulară cu depozite de cazeum;
- caverna TB pulmonară sau extrapulmonară (ganglioni, os, prostată, rinichi, etc) este expresia eliminării cazeumului pe căi naturale (bronhie de drenaj) sau prin fistule; inițial au pereți neregulați, cu depozite de cazeum, ulterior, pereții devin netezi prin procesul de fibroză, putând fi tapetați de epiteliu respirator din bronhia de drenaj.

Aspectele microscopice HP întâlnite în tuberculoză pot fi: [38,39,40]

a. Leziune proliferativă (folicul tuberculos Köster) format din:

- cazeum – necroză cu aspect fin granular, cu tendință la confluaire, în care persistă filamentele de reticulină și elastină ale vaselor de sânge;
- celule gigante multinucleate Langhans, cu diametru de 40-150 μm , cu numeroși nuclei (40-50) dispuși periferic sub formă de coroană sau potcoavă și citoplasmă amfofilă, granulară sau omogenă, cu bacili tuberculoși fagocitați;
- celule epiteloide, elemente patognomonice și obligatorii pentru diagnostic, de formă neregulată, cu prelungiri prin intermediul cărora realizează contacte intercelulare, sunt dispuse radier, în jurul celulelor Langhans, au nucleu central, frecvent cu marginație cromatidiană și citoplasmă abundentă, palid eozinofilă;
- limfocite periferice, dispuse radier (coroana limfocitară), de asemenea, obligatorii pentru diagnostic.

Diagnosticul diferențial al foliculului tuberculos se face cu sarcoidoza, în care granulomele au tendință spre fibroză, în mod clasic fiind absente necroza de cazeificare și caracterul confluent, dar și cu alte granulomatoze infecțioase (bruceloză, tularemie, lepră, boala ghearelor de pisică) sau neinfecțioase (berilioza, granulomatoza Wegener). [38,39,41-43]

Evoluția foliculului tuberculos este fie direct spre fibroză (mai ales dacă se instituie tratament specific), fie spre cazeificare, apoi granulație și fibroză.

b. Leziunile exudativ-alterative sunt întâlnite mai ales la nivelul parenchimului pulmonar și seroaselor și sunt reprezentate de un exsudat seros, sero-fibrinos sau fibrinos în asocieri cu prezența unui număr mare de bacili MTB și care evoluează spre formare de cazeum.

c. Formele evolutive de tuberculoză, din punct de vedere anatomo-patologic, sunt reprezentate de următoarele aspecte:

- în tuberculoza primară de focarul Ghon (afectul primar), situat subpleural, cu dimensiuni de 1-2 cm, circumscris, de culoare gri-albă; din săptămâna a doua după infecție centrul focarului se necrozează și devine moale, cazeos. Infecția este drenată prin vasele limfatice peribronșice regionale (limfangita TB) către ganglionii limfatici hilari $\pm$ paratraheali, unde dau naștere granulomelor infecțioase limfoganglionare (limfadenita hilară/paratraheală). Cele 3 elemente: afectul primar, limfangita de însoțire și limfadenita formează complexul primar tuberculos (Ranke), cu aspect radiologic de „halteră”; [44]

- tuberculoza primară progresivă, determinată de diseminarea infecției pe cale limfatică, hematogenă sau bronhogenă, este caracterizată de focare pulmonare multiple și mase ganglionare limfatice hilare/mediastinale determinate de creșterea cantității de cazeum. Diseminarea hematogenă determină apariția de leziuni nodulare miliariforme cu dispoziție difuză la nivelul organelor interesate (plamân, rinichi, meninge, etc).

- tuberculoza secundară pulmonară care apare fie prin reinfecție, fie prin reactivarea infecției latente, are caracteristice infiltratul tuberculos Assman, localizat de obicei subclavicular, și leziunile parenchimatose acino-nodulare, infundibulare, lobulare sau pseudolobulare determinate de pătrunderea cazeumului în bronșii. Caverna este leziunea care apare în urma eliminării cazeumului, cu diseminare bronhogenă consecutivă, fiind delimitată de țesut fibros; la nivelul arterelor se produce o erodare a adventiceii și a mediei, cu proliferare

anevrismală a întimei (anevrismele Rasmussen, a căror ruptură în timpul efortului de tuse explică apariția hemoptiziei în TB). [45] Eliminarea sputei bacilifere poate duce la diseminarea infecției la nivel laringian, sau, prin înghițire, la nivel intestinal. Extinderea leziunilor către pleură poate duce la apariția de simfize pleurale sau empiem pleural tuberculos. În stadii avansate apare o reacție fibrogenă întinsă, bronșiectazii, atelectazie și emfizem.

IV.4. Diagnosticul bacteriologic al tuberculozei

Orientarea spre diagnosticul de tuberculoză boală se face prin analiza simptomelor și semnelor clinice sugestive de TB, completate cu informația oferită de radiografia pulmonară. Totuși, până la această etapă avem doar suspiciune de TB. Confirmarea bolii este bacteriologică, fiind necesară punerea în evidență a agentului etiologic, MTB, în proba biologică recoltată de la pacientul suspect de TB.

Pentru diagnosticul de laborator avem în acest moment la dispoziție în România următoarele posibilități de investigare: [46]

Metode clasice:

- Microscopie - colorația Ziehl Neesen și colorația fluorescentă
- Cultură, antibiogramă - folosind mediul solid Lowenstein Jensen

Metode moderne:

- Cultură - folosind mediul lichid în sistem automat MGIT 960 sau VersaTrek
- Test rapid fenotipic de identificare a CMTB în culturi
- Metode genetice (de biologie moleculară)

Metodele acestea au fost incluse în algoritmi de diagnostic care au fost formulați pentru situații diferite: caz nou/recidivă sau TB MDR, la diagnostic și monitorizare (vezi 4.4.5).

Detaliile referitoare la metodele folosite pentru diagnosticul de laborator al TB pot fi consultate în „Standarde pentru laboratoarele TB. Condiții minime pentru asigurarea siguranței și eficienței activităților din laborator“, 2017. [46]

4.4.1 Tipuri de probe clinice

După gradul de contaminare cu microbi de asociere în timpul recoltării, putem împărți probele clinice destinate examinării pentru TB în două mari categorii: [47]

- *Contaminate* - sputa, urina, puroiul din fistule cutanate, secreții otice, supurații la nivelul tegumentelor, secreții nazale, secreții faringiene, aspirat bronșic, aspirat gastric, fecale, sperma.

- *Necontaminate* - produse obținute prin puncție: LCR, lichid pleural, lichid pericardic, lichid peritoneal, lichid sinovial, puroi ganglionar, piese de biopsie.

În funcție de tipul de produs, proba va fi prelucrată diferit pentru cultură, cele „contaminate“ trebuie să fie obligatoriu „decontaminate“ înainte de a fi însămânțate în mediile de cultură, respectiv, dacă proba este „necontaminată“ poate să fie însămânțată direct pe mediile de cultură, cu condiția să nu fie contaminată la recoltare sau pe durata transportului la laborator.

4.4.2 Recoltarea, manipularea și transportul produselor patologice la laborator

Nu se poate obține un rezultat de calitate bună decât prelucrând un produs biologic de calitate bună, recoltat, conservat și transportat la laborator în cele mai bune condiții. Toate aceste activități aparțin *etapei preanalitice*. De această etapă ține și calitatea informației referitoare la identitatea pacientului, natura probei, examinarea solicitată și scopul examinării, furnizate laboratorului odată cu proba, prin formularul standardizat de solicitare a examenului bacteriologic.

Indiferent de natura probei, trebuie respectate câteva reguli generale referitoare la produsele biologice care trebuie să fie: [47,48,49]

- Reprezentative
- Necontaminate cu floră indigenă (oro-faringe, perineu), sau în cât mai mică măsură
- În repetiție (ca număr și în timp)
- În colectoare corespunzătoare, adaptate cantității probei, fără conservant
- Flacoane colectoare corect identificate, pe corpul lor

Nu se congelează, dar se păstrează la rece (4-8°C) maxim 4 zile. Fac excepție probele care nu se prelucrează imediat și sunt destinate exclusiv testelor genetice.

Detaliile referitoare la recoltarea probelor biologice pentru examenul bacteriologic al TB, păstrarea, pregătirea pentru transport și transportul propriu-zis, sunt detaliate în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”. [47]

4.4.3. Metode clasice (convenționale) de diagnostic**4.4.3.1. Examenul microscopic pentru diagnosticul tuberculozei**

Evidențierea bacilului tuberculozei este posibilă azi datorită descoperirii sale, în 1882, de către Robert Koch. Un an mai târziu, în 1883, Ziehl și Neelsen au pus la punct metoda de colorare cu fuchsină la cald, bazându-se pe structura particulară a peretelui bacterian, bogat în lipide. Este colorația care a rezistat probei timpului și a rămas până în prezent cea mai folosită metodă de colorare pentru micobacterii la nivel mondial. De-a lungul timpului au fost propuse și alte metode, precum colorarea la rece cu fuchsina, în 1909, de Uhlenhuth și Kinyon. Altă metodă mult folosită în ultima vreme este cea propusă de Hagemann (1938) - colorarea fluorescentă (auramină, auramină-rhodamină).

Principiul colorației

Conținutul bogat în acizi micolici din structura peretelui micobacteriilor face ca ele să fixeze la cald compușii de anilină (fuchsină), sau substanțe fluorescente - fără încălzire (auramina, auramina-rhodamina), coloranții respectivi rezistând la decolorarea cu alcool acidulat. De aici și denumirea de bacili acido-alcoolo-rezistenți (BAAR).

Pentru ușurarea examinării este necesară colorarea fondului preparatului (albastru de metilen în cazul colorației Ziehl- Neelsen); în cazul colorației fluorescente este necesară cuparea/scăderea fluorescenței fondului preparatului (cu albastru de metilen sau permanganat de potasiu).

Remarci:

- În cazul colorației Ziehl-Neelsen se folosește pentru examinare microscopul optic, în timp ce pentru colorația fluorescentă este necesară examinarea folosind microscop care emite lumina ultraviolet (UV). [47,50]

- Microscopia cu LED UV (light-emitting diodes) a fost recomandată de OMS în 2009, fiind mai ieftină decât cea folosind lampa cu vapori de mercur - HBO. În plus, crește sensibi-

litatea cu 10% păstrând aceeași specificitate cu colorația Ziehl- Neelsen, permite citirea unui număr mai mare de frotiuri (peste 35/zi). Timpul de examinare necesar pentru un frotiu se reduce de la 5 minute (colorația ZN), la 2 minute folosind metoda cu fluorescență.

De reținut! [51]

- Un frotiu de grosime optimă permite ca după uscarea, prin transparența lui, să se poată citi literele unui text tipărit.
- NU se fixează la flacără frotiurile înainte de uscarea completă, deoarece pot fi împrăsciate particule infecțioase.
- Lama trebuie să fie nouă, curată și degresată, marcată cu numărul complet din registrul de laborator, fără numele bolnavului.
- Marcarea lamei se face cu creion de grafit, pe porțiunea mățuită, pe fața lamei.
- NU se vor folosi pentru marcarea lamelor creioane sau cerneluri solubile în alcool (tip marker permanent) sau care au în compoziție ceară.
- NU se scrie numărul pe dosul lamei.
- Nu se grăbește uscarea după colorare deoarece poate crăpa frotiul și se detașează fragmente în timpul citirii, aceasta putând fi o sursă de eroare la interpretarea rezultatelor.

Detalii referitoare la tehnicile de colorare, examinare, exprimare a rezultatelor și erori posibile sunt prezentate în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”. [47]

4.4.3.2. Cultivarea micobacteriilor în mediul solid

După descoperirea bacilului tuberculozei de către Robert Koch și rezolvarea evidențierii lui de rutină prin folosirea colorației Ziehl-Neelsen, ulterior prin fluorescență, a rămas nerezolvată problema cultivării bacililor. R. Koch a încercat cultivarea pe cartof glicerinat, dar rezultatele nu erau mulțumitoare încât să permită obținerea de culturi din sputa bolnavilor. Soluția găsită la începutul anilor 1900 a fost cea a inoculării sputei în cavitatea peritoneală a cobailor, care făceau peritonită TB și din lichidul peritoneal se evidențiau BAAR. Abia în anul 1932 Lowenstein și Jensen au propus mediul solid pe bază de ou, folosit și în prezent cu rezultate foarte bune. Mediile actuale care folosesc oul ca agent de solidificare sunt variante ale acestuia. În anul 1947 Dubos și Middlebrook au propus un mediu sintetic, care folosește agarul ca agent de solidificare. În paralel s-au făcut studii pentru realizarea mediilor lichide, astfel că în anul 1946 Dubos și Davis propun mediul care le poartă numele. Middlebrook și colaboratorii au preparat mai multe variante ale unui mediu lichid, folosit începând din 1977 în sisteme automate de cultivare a micobacteriilor. Primul a fost sistemul radiometric BACTEC 460, apoi sistemul colorimetric (Bact-Alert/MB-BacT), sistemul fluorimetric (Bactec MGIT 960) și sistemul bazat pe gazometrie (VersaTrek).

Probele recoltate de la bolnavi nu pot fi însămânțate direct pe mediile de cultură datorită faptului că microbii din căile de eliminare a probelor (de spută și urină în mod particular) contaminate proba și ar altera calitățile mediului de cultură, împiedicând creșterea și izolarea micobacteriilor. În consecință, au fost propuse diferite metode de decontaminare a probelor înainte de însămânțare. În afara faptului că se omoară majoritatea microbilor de asociere, se realizează și fluidificarea probei, cu eliberarea micobacteriilor din rețeaua de fibrină. Neajunsul decontaminării, pe care trebuie să îl acceptăm, este că sunt omorâte până la 50% din micobacterii; mai trebuie să acceptăm și o rată de contaminare a culturilor de 2-7%, care ne asigură că decontaminarea nu a fost prea agresivă și nu am pierdut prea multe micobacterii. [47]

Detaliile referitoare la prelucrarea probelor, decontaminarea, însămânțarea, citirea și interpretarea rezultatelor sunt prezentate în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017.[47]

4.4.3.2.1. Identificarea fenotipică a Complexului *M. tuberculosis*

Identificarea microbilor crescuți nu este o activitate de sine stătătoare, ci este etapa finală a cultivării, care permite formularea unui rezultat corect, complet.

Rezultatele culturii nu sunt finalizate decât după identificarea și confirmarea apartenenței microbilor crescuți la Complexul *M tuberculosis*. Confirmarea apartenenței la Complex este în obligația tuturor laboratoarelor care efectuează culturi.

Multă vreme identificarea micobacteriilor s-a făcut folosind metode biochimice, unele dintre ele laborioase, cu timp lung de obținere a rezultatelor, fiind necesară efectuarea a cel puțin 10 tipuri diferite de teste pentru încadrarea corectă. Caracterizarea biochimică, imunologică și moleculară a MTB a dus la evidențierea mai multor antigene utile în identificarea bacteriilor aparținând CMTB prin metoda *imunocromatografică*. [47]

Principiu:

În structura peretelui bacteriilor din CMTB a fost identificată o proteină codificată MPT64, care are proprietăți antigenice. Acest antigen (Ag MPT64) poate fi pus în evidență în lichidul culturilor bacteriene de CMTB, folosind anticorpi monoclonali anti-MPT64 proveniți de la șoareci, în test de tip sandwich.

Testul propriu-zis

Culturile în mediul solid se prepară astfel:

- se suspendă 3-4 colonii în 200 μl soluție de extracție, sau
- 100 μl lichid de condens de la baza pantei mediului solid pe care au crescut colonii

Culturile în mediul lichid pot fi folosite ca atare, depunând 100 μl din cultura pozitivă BAAR în godeul pentru probă al cartușului.

De reținut!

- În scop de identificare frotiurile din culturi se colorează exclusiv ZN;
- Culturile pentru care frotiul indică prezența BAAR se testează obligatoriu pentru confirmarea apartenenței la CMTB;
- Se folosește test rapid imunocromatografic Ag MPT64;
- Indiferent de mediul folosit pentru cultivare (solid/ lichid), frotiurile preparate se lasă la aer pentru uscare, ferite de raze UV, pe plita termostat din interiorul CPM, 2 ore;
- Toate materialele folosite (pipete, anse, tuburi) se colectează în recipiente pentru materiale infecțioase și se autoclavează;
- După colorare se usucă frotiurile în poziție înclinată pe suport de lame la temperatura camerei;
- Nu se încălzesc lamele pentru grăbirea uscării pentru că frotiul se poate crăpa și se dezlipește de pe lamă;
- Dacă testele de identificare sugerează că ar putea fi vorba de alte micobacterii decât TB (NTM), cultura se trimite la LNR pentru identificare de specie.

Atenționări

- La prepararea frotiurilor din culturi se poate genera o cantitate mare de aerosoli infecțioși, pentru lucru fiind necesare condiții de biosiguranță de nivel 3;
- Se respectă obligatoriu precauțiile de prevenire a generării și răspândirii aerosolilor infecțioși;
- Chiar dacă se prepară mai multe spoturi pe aceeași lamă, acestea trebuie să fie din aceeași cultură, nu din culturi diferite, pentru a nu se contamina încrucișat în etapele de colorare, prin prelingere de pe un spot pe altul, cu rezultat eronat sau neconcludent.

Etapele identificării, respectiv examenul macroscopic al culturii, examenul microscopic, prepararea, citirea, interpretarea și formularea rezultatului sunt prezentate în detaliu în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017. [47]

Menționăm aici doar necesitatea folosirii colorației Ziehl Neelsen pentru verificarea tinctorialității microbilor din culturi; reușind astfel să observăm nu doar prezența BAAR, dar și a microbilor de asociere: frotiuri exclusiv cu BAAR, cu BAAR prezenți, dar în amestec cu alți microbi, sau exclusiv microbi (sau fungi) colorați albastru, în timp ce colorația fluorescentă ar permite doar aprecierea prezenței BAAR.

Culturile pentru care frotiul indică prezența BAAR se testează obligatoriu pentru confirmarea apartenenței la CMTB, folosind testul rapid imunocromatografic Ag MPT64, chiar dacă BAAR sunt în amestec cu microbi de asociere. Prezența acestora din urmă influențează rezultatul doar dacă sunt în cantitate foarte mare (posibil rezultat negativ Ag MPT64), însă rezultatul pozitiv în condițiile prezenței de BAAR așezați în corzi în preparatul microscopic orientează spre CMTB; este de dorit să fie cât mai puține situații de testare în amestec, să se obțină culturi pure pentru identificare.

4.4.3.3 Testarea sensibilității la substanțele antituberculoase (antibiograma) în mediul solid

La scurtă vreme după folosirea substanțelor anti-TB în tratamentul TB (începând din 1945) s-a constatat, în unele cazuri, lipsa răspunsului favorabil la terapia administrată. Inițial se administra câte un singur medicament, regimurile terapeutice cu asocieri de substanțe anti-TB conturându-se după anul 1970, iar în România au fost folosite începând cu anul 1974, în regim strict supravegheat, la cazurile cronice, în asocieri care includeau rifampicina.

Lipsa răspunsului terapeutic se datora câștigării rezistenței MTB la substanțele folosite. S-a pus problema necesității testării sensibilității MTB la substanțele anti-TB, dar și a standardizării metodei de testare. În perioada anilor 1963-1969 mai multe grupuri de cercetători (Cannetti G, Meissner G, Fox W, Komenko A, Mahler HT, Menon NK, Mitchison DA, Rist N, Smelev NA, Froman S., Grosset J., Hauduroy P., Miloslava L, Sula L.) au verificat și propus metodele care se folosesc și astăzi: a proporțiilor, a concentrațiilor absolute, a rației de rezistență. [50] La acestea s-a adăugat în anul 1983 metoda radiometrică (propusă de Roberts și col.), care a revoluționat testarea prin obținerea de rezultate rapide, cu reproductibilitate mare, considerată metodă de referință, dar care a fost înlocuită treptat de testarea în mediul lichid în sistemele automate de cultivare neradiometrice. Metoda radiometrică nu se mai folosește din anul 2012.

Indiferent ce metodă se folosește pentru testare, concentrațiile critice au fost astfel dimensionate și standardizate de experții OMS, încât rezultatele să fie comparabile între metode și să aibe relevanță clinică.

Principiul ABG

Compararea creșterii bacteriene de pe tuburile cu mediu care conțin substanțe anti-TB cu creșterea bacteriană de pe tuburile fără substanțe anti-TB (tuburi martor, control). [47]

Remarci

- ABG este necesară pentru confirmarea / excluderea rezistenței;
- Efectuarea ei obligă la existența condițiilor de biosiguranță nivel 3;
- ABG linia 1 (RMP-INH) este necesară pentru toate cazurile de TB cu mai mult de 10 colonii în cultura primară, pentru o cât mai bună reprezentare a populației bacteriene; [48]
- ABG pentru substanțele de linia 2 este necesară pentru toate cazurile MDR cu mai mult de 10 colonii în cultura primară; [48]
- Se testează prin metodele standardizate pentru CMTB doar CMTB;
- Nu se testează alte micobacterii decât TB (NTM) pe trusele pentru testarea CMTB;
- În mod natural tulpinile de CMTB sunt tulpini sensibile „in vitro” la concentrațiile critice folosite pentru toate substanțele anti-TB;
- Populațiile micobacteriene din culturile de CMTB sunt heterogene, alcătuite din diverse sub-populații, cu mutanți rezistenți la substanțele anti-TB și subpopulații rămase sensibile.

Definiții

- *Tulpini sensibile*: creșterea bacteriană este inhibată de concentrațiile critice de substanțe anti-TB, similare cu concentrațiile realizate în corpul pacientului prin administrarea tratamentului.
- *Tulpini rezistente*: cresc în prezența concentrațiilor critice de substanțe anti-TB, depășind proporția critică.
- *Concentrațiile critice* de substanțe anti-TB și proporția critică a mutanților rezistenți trebuie să permită discriminarea între probabil sensibil și predominant rezistent.

Metode de testare

Pentru testarea substanțelor de linia întâi se pot alege oricare dintre metodele standardizate recomandate de OMS. PNPSCT recomandă pentru România metoda concentrațiilor absolute pentru substanțele de linia întâi, dar pentru linia a doua este obligatorie folosirea metodei proporțiilor. [48]

Trebuie ca testarea să se facă la concentrațiile critice de substanțe anti-TB recomandate (și revizuite periodic) de către OMS, ținând seama de metoda folosită și mediul de cultura/sistemul de cultivare, astfel încât să se permită discriminarea între culturi probabil sensibile înainte de tratament (când putem întâlni rezistența primară) și predominant rezistente care, conțin o proporție mare de mutanți cu rezistență. [52,53]

Realizarea inoculului bacterian este etapa critică pentru toate metodele, cu impact major asupra rezultatelor mai ales la metoda proporțiilor. [47]

Detaliile referitoare la testarea propriu-zisă, cu etapele de lucru, precauții, citirea și interpretarea rezultatelor, se găsesc în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017. [47]

4.4.4. Metode moderne de diagnostic

De la descoperirea agentului etiologic al tuberculozei până în prima jumătate a secolului al

XIX-lea s-au făcut progrese remarcabile în domeniul diagnosticului de laborator al tuberculozei. Cu toate acestea, sensibilitatea mică a examenului microscopic și timpul lung de obținere a rezultatelor culturilor au încurajat cercetarea pentru aflarea de noi metode care să depășească aceste inconveniente. Cultivarea în mediul lichid prin metoda manuală (1946) a contribuit la scurtarea timpului de diagnostic, dar nu a rezolvat problema datorită necesității verificării zilnice a culturilor de către personalul de laborator. S-au realizat mai apoi sistemele automate de cultivare a micobacteriilor în mediul lichid (1977), care după anul 2007 au fost recomandate de OMS pentru folosire extensivă în practica de rutină a cultivării și testării sensibilității CMTB, precum și metodele de biologie moleculară, care în afara sensibilității și specificității înalte, reduc la câteva ore timpul de confirmare a TB și totodată oferă informații despre rezistența față de substanțele anti-TB majore folosite în terapie. [54-60]

4.4.4.1. Cultivarea micobacteriilor în mediul lichid

Atunci când există dotarea corespunzătoare cu echipament, personal suficient și instruit, cu finanțare continuă și suficientă pentru toate probele intrate în laborator, este de dorit ca acestea să fie cultivate folosind ambele metode: mediul solid și mediul lichid. Se oferă astfel șanse maxime pentru obținerea de culturi pozitive. [59]

Cultivarea pe mediul solid oferă rezultate cantitative (număr de colonii), exprimate în scala semicantitativă standardizată, pe când cultura în mediul lichid permite doar obținere de rezultate calitative (pozitiv/negativ).

Atunci când nu este posibilă cultivarea tuturor probelor în mediul lichid, se recomandă folosirea acestei metode cel puțin pentru:

- pacient suspect de TB cu rezistență (contact cu un caz TB MDR, abandon repetat, recidivă, colectivitate supraaglomerată, persoană fără adăpost);
- pacient infectat HIV suspect TB;
- copil suspect TB;
- prelevate extra-pulmonare.

Față de cultivarea în mediul solid are câteva *avantaje*:

- Timpul mediu de detecție de 14-21 zile, comparativ cu 24-27 zile în mediul LJ;
- ABG în mediu lichid - timp de circa 10 zile, față de 21 zile în LJ;
- Sistemul automat BACTEC MGIT 960 s-a dovedit a avea performanțe superioare metodei semiautomate (manuale) de cultură în mediul lichid, ca sensibilitate și rapiditate.

Costurile mai ridicate ale acestor metode comparativ cu LJ le fac utilizabile în țara noastră, deocamdată, doar în laboratoare regionale și LNR pentru cazurile selecționate care implică un diagnostic cât mai rapid și instituirea precoce a terapiei.

În țara noastră se folosesc sistemele automate de cultivare MGIT 960 și VersaTrek, recomandate atât pentru cultivare cât și ABG pentru substanțele de linia întâi. Testarea față de substanțele de linia a doua este recomandat să se facă doar în sistem MGIT 960, pentru care OMS a stabilit concentrațiile critice de substanțe anti-TB.

Detaliile referitoare la testarea propriu-zisă, cu etapele de lucru, precauțiile necesare pentru realizarea unor rezultate cu calitate asigurată, interpretarea rezultatelor, se găsesc în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017. [47]

4.4.4.2. Testarea sensibilității la substanțele antituberculoase (antibiograma) în mediul lichid

Principiu

Compararea creșterii bacteriene de pe tuburile cu mediu care conțin substanțe anti-TB cu creșterea bacteriană de pe tuburile fără substanțe anti-TB (tuburi martor, control).

Principiul testelor este același ca și pentru ABG în mediul solid, diferențele fiind doar la prepararea inoculului bacterian, concentrația critică a substanțelor anti-TB și faptul că citirea este automată.

Are aceleași recomandări ca și ABG pe mediul solid, cu avantajul scurtării la jumătate a timpului de obținere a rezultatului. [61]

Ca și ABG pe mediul solid, poate fi făcută direct, folosind proba patologică decontaminată ca inocul (cu rată de contaminare comparabilă cu cea a culturilor), sau indirect, inoculul fiind reprezentat de cultură pozitivă obținută pe mediul solid sau lichid.

Remarci pentru metoda proporțiilor modificată-MGIT 960, indirectă:

- Poate fi testată cultura obținută în mediul lichid sau pe mediul solid LJ, dar diferă prepararea inoculului în funcție de mediul de creștere a culturii primare;
- Testarea folosind MGIT 960 se poate face pentru RMP, INH, SM, EMB, PZM, OfI, CAP, MOX, K și alte substanțe de linia a doua *pentru care au fost stabilite concentrațiile critice*;
- Testarea folosind VersaTrek se poate face doar pentru RMP INH, EMB, pentru care producătorul garantează calitatea rezultatelor; pentru SM producătorul nu garantează rezultatele;
- Testarea substanțelor anti-TB de linia a 2-a se face doar în LNR fiind necesară aplicația software TB-Exist, cu interpretare manuală a rezultatelor;
- Este obligatorie testarea doar a culturilor identificate ca CMTB și realizarea condițiilor de biosiguranță de nivel 3;
- Nu se testează micobacterii NTM folosind trusele destinate ABG pentru CMTB.

Rezultatele obținute pot fi influențate de o serie de factori:

- Cultura primară: vârsta culturii, puritate, numărul de pasaje (subcultura repetată distorsionează profilul tulpinilor comparativ cu al culturii primare);
- Viabilitatea bacteriilor: suspensia bacteriană, etalonarea inoculului, diluarea suspensiei bacteriene;
- Calitatea mediilor: pH, stabilitatea substanțelor în mediu;
- Concentrațiile critice de substanțe anti-TB în mediu, substanțe pure, solvent și diluent adecvat, diluții corecte;
- Condițiile de transport și păstrare a chitului ABG după recepția în laborator;
- Diluarea corectă și stocarea substanțelor anti-TB după dizolvarea corectă;
- Însămânțarea mediilor.

Sursele de eroare posibile trebuie cunoscute pentru a lua măsurile de corecție preventivă: [47]

- tulpini îmbătrânite sau prea tinere (prin prezența de bacterii neviabile, respectiv subpopulații bacteriene slab reprezentate datorită creșterii lente);
- diluare, etalonare incorectă a suspensiei bacteriene;

- concentrații incorecte ale substanțelor anti-TB (erori la dizolvare, diluare sau și la pipetare);
- inactivarea substanțelor anti-TB prin păstrare în condiții necorespunzătoare;
- însămânțare incorectă;
- introducerea tuburilor în incubator.

Detaliile referitoare la testarea propriu-zisă, cu etapele de lucru, precauțiile necesare pentru realizarea unor rezultate cu calitate asigurată, interpretarea rezultatelor, se găsesc în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017. [47]

4.4.4.3. Metode de biologie moleculară folosite în România pentru diagnosticul TB

Denumite pe scurt genetice, s-au dezvoltat după descoperirea genomului MTB. Metodele au fost recomandate de către OMS pentru folosirea în managementul programatic al TB încă din anul 2008 pentru detectarea MDR la cazurile microscopic pozitive sau pozitive doar în culturi. [62,63]

Nu înlocuiesc metodele actuale standardizate pentru detectarea CMTB și a profilului de rezistență, doar le completează, fiind utile doar la CN, pentru inițierea terapiei și aplicarea măsurilor epidemiologice. În plus, pentru GenoType sunt necesare amenajări de spații și instrumente speciale. Sunt mai costisitoare decât metodele clasice.

Accesul laboratoarelor din România la acestea a devenit posibilă datorită realizării câtorva condiții: Cadrul legislativ favorabil - Ghid metodologic de implementare a PNPSCT; Ord. M. 1171/21.09.2015; Strategia Națională de Control al Tuberculozei în România 2015-2020. H.G. 121/ 25.02. 2015; proiecte derulate: „Îmbunătățirea stării de sănătate a populației din România prin creșterea capacității de control a Tuberculozei”, Programul RO 19.01 finanțat prin Mecanismul Financiar Norvegian 2009-2014; proiecte GFATM. [49,64]

Avantajul folosirii MBM se reflectă în: [55-58,62-65]

- Managementul programatic al TB DR, pentru rapiditate și standardizarea testelor;
- Primul pas în identificarea rapidă a TB MDR;
- Au fost aprobate și recomandate de OMS, care a emis ghiduri de introducere la nivel național.

Metodele de biologie moleculară (MBM) folosite în România identifică mutațiile din genomul CMTB asociate cu rezistența la diferite substanțe anti-TB, folosind platformele GeneXpert și GenoType, cu principii de reacție diferiți, având avantajul major al reducerii timpului de confirmare a TB sau/și a TB MDR la 24-48 de ore.

4.4.4.3.1. GenoType

Realizează revers-hibridizare liniară (LPA) pe benzi de nitroceluloză, cu echipament produs și furnizat de HAIN Germania (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany). În funcție de chiturile de reacție folosite se pot realiza, folosind acest echipament, teste care se adresează unor markeri genetici diferiți. Chiturile disponibile în România permit: [47]

a. Detectare simultană a CMTB, rezistența la RMP, INH / Agl-FQ (chitul MTBDRplus, respectiv MTBDRsl)

b. Identifică specii din Complexul CMTB

c. Identifică specii NTM (chit CM, chit AS)

d. Identifică specii NTM și markeri de rezistență la macrolide și aminoglicozide la specii implicate în patologie

Notă: testele scrise cu caractere italice se pot realiza doar la nivelul LNR (București și Cluj-Napoca) datorită costurilor mari și a necesității centralizării probelor de testat.

Folosirea testelor are câteva *dezavantaje / limitări*:

- Utile ca test direct la CN și test indirect (cultură) pentru monitorizare (a,b);
- Sunt necesare condiții de biosiguranță de nivel 3 (a,b,c,d);
- Sunt necesare amenajări speciale, cel puțin 3 încăperi diferite (a,b,c,d);
- Necesită personal instruit (a,b,c,d);
- Detectează doar MDR/XDR, fiind necesară ABG convențională pentru profilul complet de rezistență (a,b);
- Este necesară cultura convențională pentru monitorizarea tratamentului cazurilor MDR;
- Sunt potrivite pentru folosire la nivel central și regional, cu potențial de descentralizare, cu asigurarea infrastructurii corespunzătoare.

Chitul GenoType NTM-DR detectează rezistența la Agl și macrolide a culturilor din următoarele specii/subspecii NTM:

- *M. avium*
- *M. intracellulare*
- *M. chimaera*
- *M. chelonae*
- *M. abscessus subsp abscessus*
- *M. abscessus subsp massiliense*
- *M. abscessus subsp bolletii*

De asemenea, pentru aceste specii se poate diferenția rezistența intrinsecă de cea dobândită; se diferențiază *M. intracellulare* de *M. chimaera* (izolată de la cazurile supuse chirurgiei cardiace cu circulație extracorporală).

Detaliile referitoare la testarea propriu-zisă, cu etapele de lucru, precauțiile necesare pentru realizarea unor rezultate cu calitate asigurată, interpretarea rezultatelor, se găsesc în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017. [47]

4.4.4.3.2. GeneXpert

Este platforma care permite, în sistem închis, amplificarea în lanț a ADN și analiza produșilor de reacție folosind aplicația software proprie. Reactivii și aplicația au fost îmbunătățite periodic pentru creșterea fiabilității rezultatelor. Versiunea în uz în România (2019) este XpertMTB/Rif Ultra. Îmbunătățirile multiple în privința compoziției și volumului reactivilor, a reacțiilor care au loc, au contribuit la scăderea limitei de detecție la 16 UFC/ml (Xpert Ultra), comparativ cu 131 UFC/ ml pentru Xpert MTB / RIF (Tabel nr.14). Reduce timpul de confirmare a TB sau/și a RMP la 2 ore. [63-66]

Caracteristici	MTB/Rif	MTB/Rif ULTRA
Identifică	CMTB	CMTB
Rezistența	RMPPr - surogat pentru MDR	RMPPr - surogat pentru MDR
Amplificarea ADN	O singura țintă-rpoB-core	Ținte multiple: rpoB-core IS6110 IS1081
Detectarea rezistenței	Real-time PCR 5 fragmente ale genei rpoB	PCR, Melting curve (topire) 4 fragmente ale genei rpoB
Sputa necesară	2 ml	2 ml
Camera de reacție	25 ul	50 ul
Timpul de test	112 min	65-87 min
Limita de detecție	131 UFC / ml	16 UFC / ml

Tabelul nr. 14 Prezentare comparativă a chitului MTB/Rif și MTB/Rif ULTRA

Recomandările actuale ale OMS pentru folosire: [62,63,65]

- test inițial de diagnostic pentru adulții și copiii cu semne și simptome de TB
- testarea extrapulmonară selectată (LCR, ganglioni limfatici și țesuturi)
- testarea pacienților infectați HIV suspecti de TB.

Alte fluide ale corpului decât LCR pot fi prelucrate după centrifugare pentru a concentra proba. Indiferent de natura probei (spută sau alt produs), nu se face decontaminare prealabilă.

Este un sistem închis, complet automatizat pentru detectarea CMTB și a RMPPr, are cartuş de unică folosință în platforma specifică de procesare a probei, cu amplificarea ADN și analiză a fragmentelor amplificate. Poate fi aplicat pentru culturi sau spută, ori sediment din produse diferite. Rezultatul este generat automat, la terminarea testului.

Poate fi aplicat singur, extensiv, pentru inițierea tratamentului doar în zonele în care prevalența TB MDR este mai mare de 15%. Dacă TB MDR are prevalența sub 5% este necesară confirmarea prin orice alt test pentru diagnosticul definitiv al RMPPr.

Xpert Ultra folosește aceleași categorii semi-cantitative de rezultate ca testul Xpert MTB / RIF pentru ADN-ul de CMTB detectat, respectiv (Tabelul nr.15):

- ridicat- High
- mediu- Medium
- scăzut - Low
- foarte scăzut – Very low
- plus o categorie nouă semi-cantitativă, TRACE - „urme“ care corespunde celei mai mici cantități bacilare detectabile (Tabelul nr.16). [65]

Categorie	MTB/Rif	Xpert Utra	Interpretarea rezultatelor
Not detected	x	X	TB nedetectat
HIGH	x	X	TB detectat
Medium	x	X	TB detectat
Low	x	X	TB detectat
Very Low	x	X	TB detectat
Trace		X	Detectate urme de ADN TB

Tabelul nr. 15 Rezultate pentru CMTB obținute cu cele două chituri și interpretarea lor

Remarci pentru interpretarea rezultatului TRACE:

- la HIV pozitiv, copii și extrapulmonar: se consideră adevărat pozitiv = TB;
- fără risc de HIV sau antecedente de TB: este necesară repetare cu alt produs;
- pozitiv la repetare = TB, excepție cazul cu istorie recentă de TB;
- negativ la repetare = reinvestigare clinică, radiologică;
- sunt necesare investigații suplimentare pentru a confirma/exclude RMP.
- Pentru RMP se obțin rezultate cu semnificație diferită folosind cele două chituri Xpert, în relație cu cantitatea de ADN din probă (Tabelul nr.16). [65]

Rezultat semicantitativ MTB	MTB/Rif RMP rezistența	MTB/Rif ULTRA RMP rezistența
High, Medium, Low	Detectată/ nedetectată	Detectată/ nedetectată/ indeterminată
Very Low	Detectată/ nedetectată/ indeterminată	Detectată/ nedetectată/ indeterminată
MTB trace detected		Indeterminată

Tabelul nr. 16 Rezultate pentru Rifampicină obținute cu cele două chituri și interpretarea lor

Cel mai mare beneficiu al folosirii testului este în creșterea randamentului diagnostic pentru:

- detectarea MTB în cazurile microscopic negativ-cultură pozitiv
- specimene pediatrice
- specimene extra-pulmonare (LCR)
- cazuri HIV pozitive (specimene frecvent paucibacilare)

Detaliile referitoare la testarea propriu-zisă, cu etapele de lucru, precauțiile necesare pentru realizarea unor rezultate cu calitate asigurată, interpretarea rezultatelor, se găsesc în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017.

4.4.4.4. Algoritmi de laborator pentru diagnosticul și monitorizarea tratamentului tuberculozei

Cunoașterea algoritmilor de diagnostic permite folosirea metodelor de laborator disponibile pentru examinările necesare în funcție de categoria de caz, cu beneficiu maxim pentru pacienți și pentru controlul TB. Prezintă în continuare algoritmul de diagnostic inițial pentru CN de TB folosind GeneXpert (Figura nr.28). [62,67]

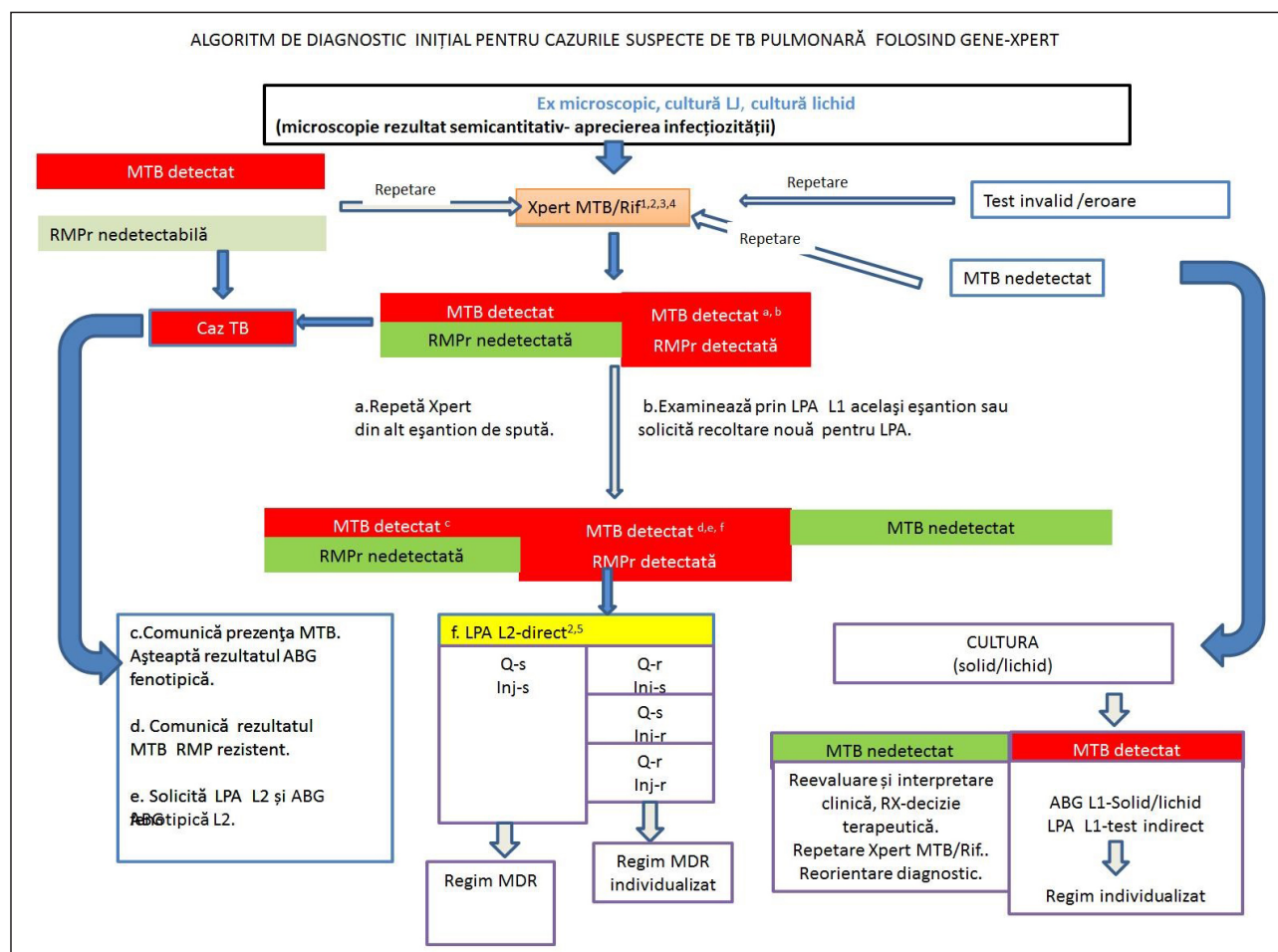


Figura nr. 28 Algoritm de diagnostic inițial pentru cazurile suspecte de TB pulmonară folosind GeneXpert.

Sursă: Solovic Ivan, Ibrahim Abubakar, Giovanni Sotgiu, Masoud Dara, Delia Goletti, Raquel Duarte, Stefano Aliberti, Fernando Maria de Benedictis, Brian Ward, Vitor Teixeira, Christina Gratzou, Giovanni Battista Migliori. Standard operating procedures for tuberculosis care. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700515. <https://doi.org/10.1183/13993003.00515-2017>.

WHO. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies.

Observatii

- Rezultatele testului molecular se comunică imediat, odată cu rezultatul microscopiei. Nu se așteaptă rezultatul culturii, care va fi comunicat ulterior, folosind formularul tip;
- Testul molecular direct scurtează timpul de aflare a rezultatului referitor la prezența / absența modificărilor sugestive pentru RMPr;
- În caz de suspiciune TB MDR/RR, laboratoarele care nu sunt dotate cu echipament pentru detectarea moleculară vor trimite spută (probă patologică) la laboratorul de arondare pentru acest test;
- Se recoltează eșantion de spută suplimentar (cel puțin 2 ml spută de bună calitate) de la pacientul cu rezultat pozitiv BAAR pentru care s-a pus în evidență MTB și s-a detectat rezistență cel puțin față de RMP și se trimite imediat la LNR pentru test direct LPA de linia a doua;
- Testarea moleculară a 2 eșantioane de la un bolnav crește sensibilitatea rezultatelor.

Pentru situațiile în care rezultatul GeneXpert Ultra este TRACE, în interpretarea rezultatului se va urma algoritmul din Figura nr.29. [67]

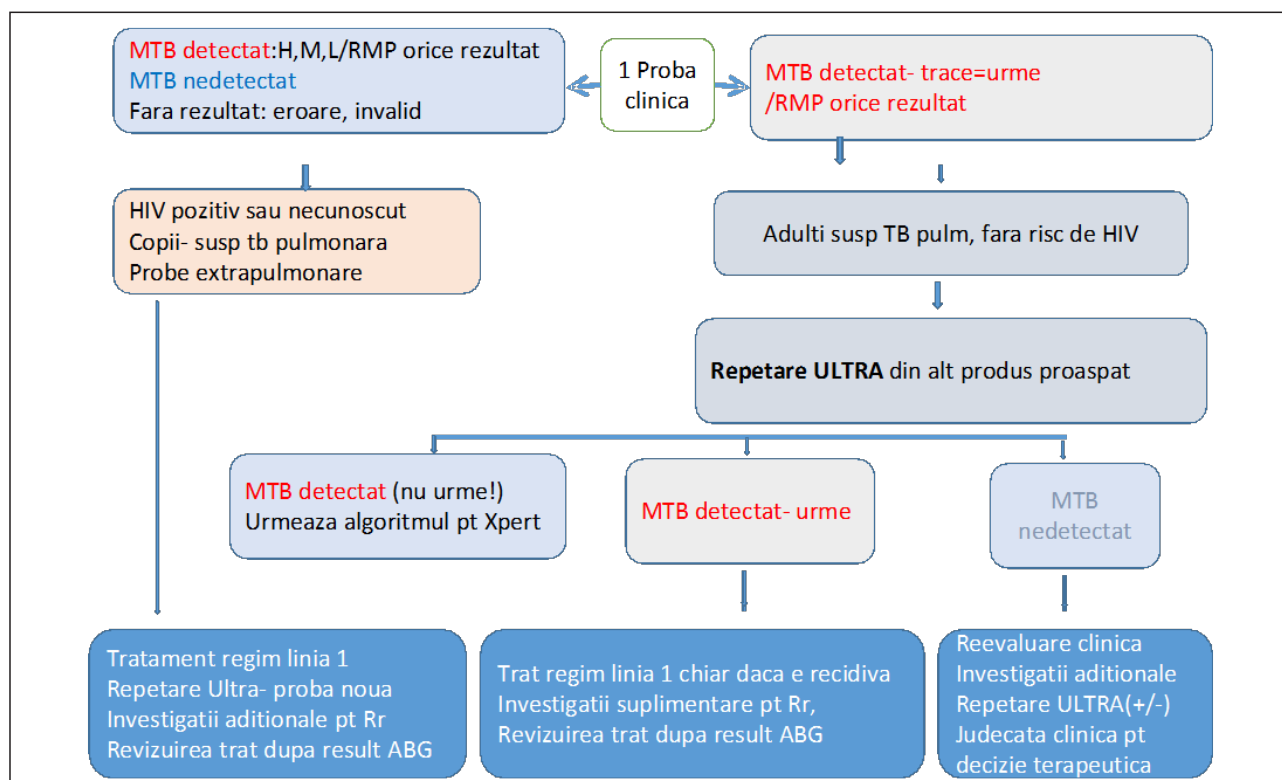


Figura nr. 29 Interpretarea rezultatului GeneXpert Ultra TRACE

Sursă: WHO. *Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies.*

La diagnosticul inițial al CN de TB, în mod particular al celor cu suspiciune de MDR sau RR, se folosește GenoType, urmând algoritmul din Figura nr.30. [67]

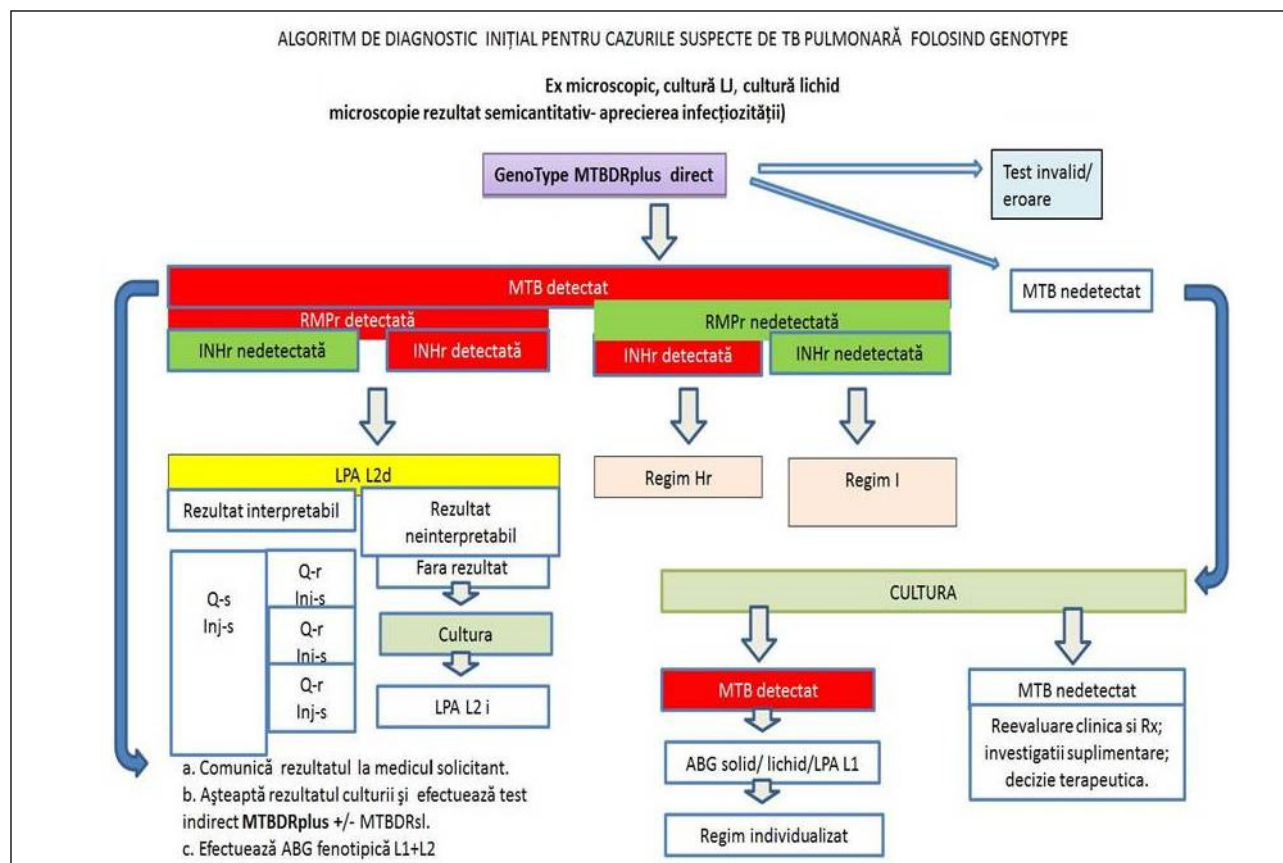


Figura nr. 30 Algoritm de diagnostic pentru cazurile suspecte de TB pulmonară folosind GenoType. Sursă: WHO. *Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies.*

Pentru monitorizarea tratamentului nu se folosesc metode moleculare directe, fiind necesară cultura pentru test. Este de dorit ca în cazurile cu evoluție nefavorabilă să se cultive în mediul lichid pentru a scurta timpul până la rezultatul pozitiv. Cultura obținută poate fi testată prin XpertUltra sau GenoType (Figura nr.31). [67]

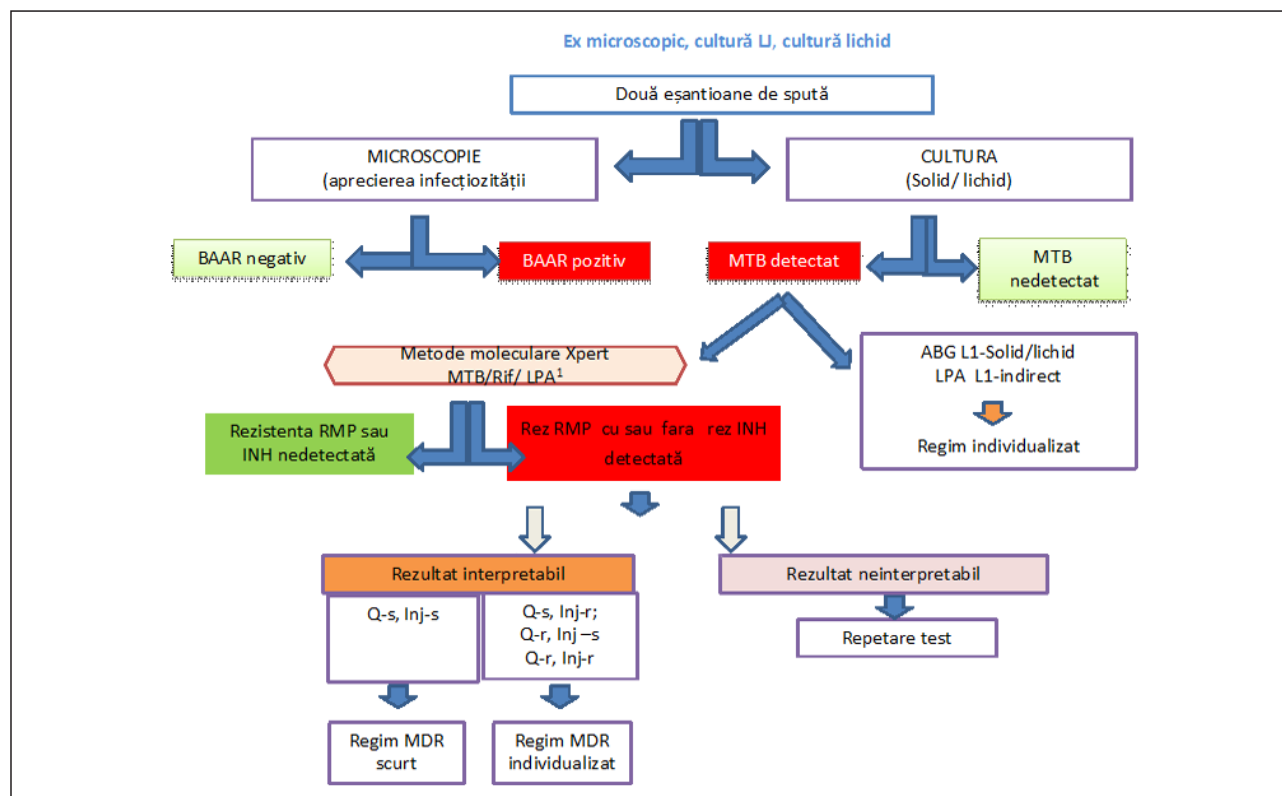


Figura nr. 31 Algoritm pentru monitorizarea evoluției pacienților cu TB pulmonară sensibilă la medicația anti-TB

Sursă: WHO. *Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies.*

În cazuri excepționale se poate face test LPA L2 (GenoType MTBDRsl) direct (Figura nr.32), dacă după evoluția inițială favorabilă microscopia se repositivizează și nu este disponibil un rezultat anterior referitor la profilul de rezistență față de AgI / Q, rezultatele urmând a fi completate cu cele ale testării fenotipice și genetice indirecte. [67]

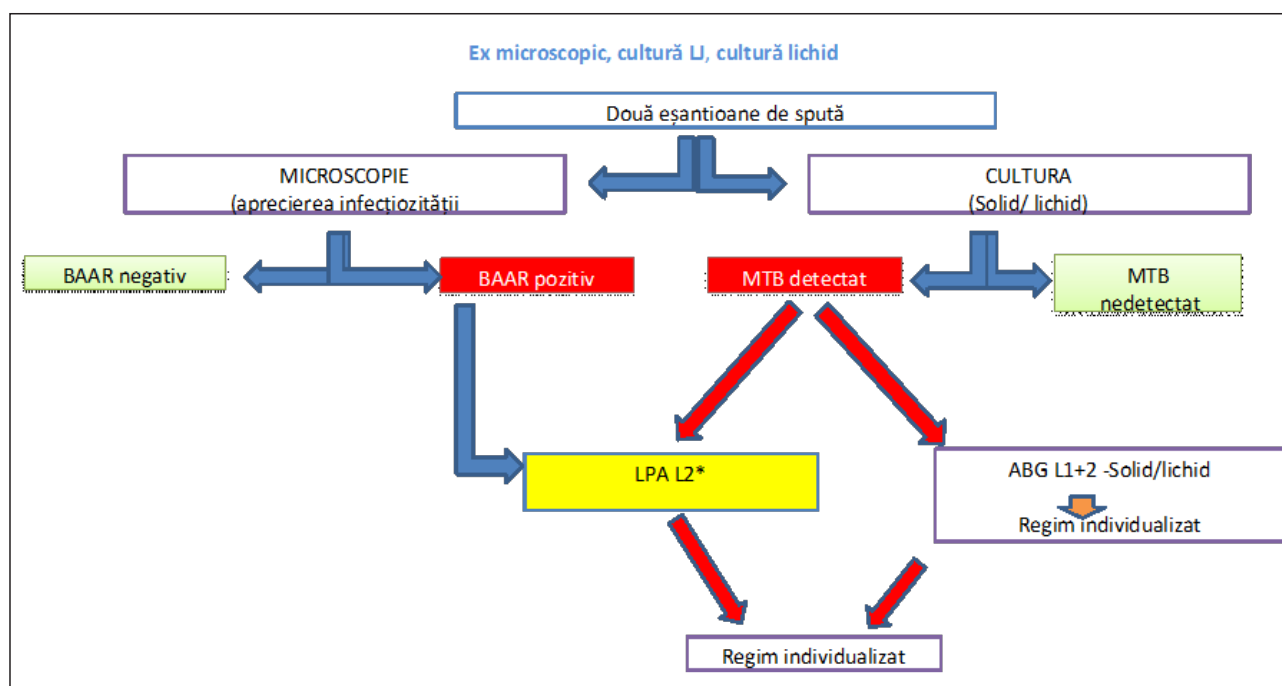


Figura nr. 32 Algoritm pentru monitorizarea evoluției pacienților cu TB MDR și RMP rezistență la medicația anti-TB

Sursă: WHO. *Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies.*

IV.5. Controlul infecției în laboratoarele TB

Toate manoperele necesare prelucrării probelor, identificării culturilor, efectuării testelor de sensibilitate, indiferent de metodele folosite, sunt generatoare de aerosoli infecțioși, personalul executant fiind expus la risc de infecție.

Riscul reprezintă probabilitatea producerii unui efect nefavorabil asupra sănătății personalului, apărut ca urmare a expunerii la un agent biologic care, în unitățile de PNF este M. tuberculosis.

Evaluarea riscului microbiologic trebuie să aibă în vedere agentul etiologic, cu caracteristicile sale și organismul expus, cu posibilitățile sale de apărare la agresiunea microbiană.

Pentru a se putea stabili reguli de protecție a persoanelor față de riscul infecțios, microorganismele au fost clasificate în 4 grupuri de risc, de la cele fără expunere sau mai puțin agresive, până la microorganisme care pot determina îmbolnăviri severe la om sau animale, pentru care nu există în prezent tratament eficient. Conform acestei clasificări, MTB este încadrat în grupul de risc 3, incluzând microorganisme care în mod obișnuit provoacă îmbolnăvire severă la om sau animal, dar pentru care există tratament eficace și se pot aplica măsuri profilactice. [68]

Pentru inițierea infecției TB sunt suficiente circa 10 micobacterii.

Precauțiile de lucru presupun măsuri de reducere a producerii și dispersării aerosolilor și particulelor infecțioase (1-5 μm diametru), cu prevenirea inhalării acestora în timpul activității profesionale.

Sursele și manoperele generatoare de particule infecțioase precum și măsurile de protecție personală și colectivă sunt prezentate detaliat în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017. [47]

Trebuie subliniat că existența regulilor și a procedurilor nu conferă protecție prin ele însele, acestea trebuie să fie însușite și aplicate corect în activitatea de rutină. Este, de asemenea, necesară verificarea periodică a cunoștințelor teoretice și practice referitoare la tehnicile corecte de lucru și aplicarea de rutină a măsurilor de biosiguranță prin folosirea de chestionare și observarea directă în timpul activității.

Riscul individual de îmbolnăvire pornind de la aceeași sursă, cu timp de contact și imunitate diferită, este diferit. Datorită riscului de infecție recunoscut pentru activitățile din laboratoarele de microbiologie, pentru lucrul în condiții de siguranță este obligatorie folosirea cabinetelor de protecție microbiologică.

Cabinetele de protecție microbiologică (CPM) sunt incinte concepute pentru a proteja personalul, mediul înconjurător sau / și produsele prelucrate. Ele folosesc filtre de mare eficiență (99,97%) în sistemul de exhaustare sau recirculare a aerului, care au capacitatea să rețină particulele cu diametrul mai mare de 0.3μm. În bacteriologia TB se folosesc cabinetele de clasa II și I. [46] Personalul trebuie să înțeleagă că folosirea incorectă a CPM expune operatorul la risc.

Detalii referitoare la Controlul infecției pot fi consultate în „Standarde pentru laboratoarele TB. Condiții minime pentru asigurarea siguranței și eficienței activităților din laborator”, 2017. [46]

4.5.1. Biosiguranța, biosecuritatea

Biosiguranța și biosecuritatea sunt noțiuni care se folosesc frecvent în laborator, de aceea semnificația lor trebuie să fie bine înțeleasă.

Biosiguranța presupune lucrul în condiții de siguranță pentru operator și mediu, cu prevenirea infectării accidentale, în timp ce biosecuritatea se referă la prevenirea incidentelor generate de utilizarea cu rea intenție a unor agenți infecțioși.

Pornind de la grupurile de risc microbiologic, au fost definite 4 niveluri de protecție microbiologică menite să ajute la organizarea și amenajarea laboratorului pentru lucrul în condiții de risc minim pentru personalul de laborator. Se va consulta pentru detalii „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017. [47]

Uneori, datorită suprasolicitării, oboselii sau neatenției, în timpul activităților din laborator se pot produce accidente precum: vărsarea unui tub cu spută, spargerea unei eprubete cu cultură în mediul solid sau lichid prin scăparea ei din mână, spargerea unui tub în centrifugă, stropirea cu suspensie bacteriană a suprafeței de lucru, etc. În funcție de cantitatea de micobacterii și a naturii materialului cu potențial infecțios conținut (vâscos-spută, apos, solid), a localizării accidentului în spațiul laboratorului sau în incinta CPM, măsurile de intervenție diferă și trebuie cunoscute. [47]

Măsurile de intervenție în caz de accident cu potențial infecțios sunt detaliate în „Ghidul național pentru rețeaua laboratoarelor TB”, 2017. [47]

Totuși, indiferent de natura accidentului, trebuie respectate câteva reguli generale:

- Să nu se producă panică;
- Se oprește imediat lucrul;
- Accesul este interzis în zona respectivă până la neutralizarea infecțiozității;
- Se anunță șeful de laborator, care evaluează rapid situația și stabilește conduita optimă;
- Conduita stabilită pentru neutralizare va fi în funcție de natura accidentului;
- Accidentele se înregistrează în caietul special.

Tot în scopul asigurării biosiguranței și biosecurității, accesul în laboratorul TB trebuie să fie controlat, aceasta însemnând că atât intrarea cât și ieșirea în / din laborator se poate face doar cu acceptul personalului din laborator (card sau cod personal, încât să se știe cine a deschis ușa).

Este obligatorie evidența scrisă a tuturor vizitelor în laborator, cu interzicerea circulației nesupravegheate a persoanelor care nu au fost instruite asupra riscului de infecție și a circuitelor materialelor infecțioase și vătămătoare.

IV.6. Echipamentul de laborator: caracteristici critice și întreținere

Echipamentul necesar pentru efectuarea analizelor poate influența calitatea rezultatelor obținute dacă nu realizează toate cerințele tehnice necesare investigațiilor pentru care este destinat. Dotarea cu echipament trebuie să țină seama de volumul de lucru, nivelul și responsabilitățile laboratorului. [46,69]

Calitatea rezultatelor este dependentă și de întreținerea echipamentului și calificarea/instruirea personalului care-l folosește. [70]

Detalii referitoare la caracteristicile tuturor echipamentelor necesare pentru activitatea de rutină din laboratoarele TB, cu domeniul lor de utilizare se găsesc în „Planul centralizat al necesarului de echipamente și consumabile pentru rețeaua laboratoarelor TB“, 2017. [69]

Tot în acest document se găsește tabelul cu echipamentele necesare în funcție de nivelul laboratoarelor.

Întreținerea echipamentului este esențială pentru asigurarea funcționării optime, de aceea fiecare laborator trebuie să aibă un Plan de întreținere a echipamentului (PIEL), care să poată răspunde la 4 întrebări (figura nr.33): [70,71]

- Care echipament? (Esențial)
- Ce fel de întreținere? (De rutină, preventivă)
- Când trebuie făcută? (Zilnic, lunar, ocazional, anual)
- Cine efectuează fiecare din activitățile necesare întreținerii? (Asistent de laborator, personal specializat).

Planul de întreținere (PIEL) cuprinde următoarele aspecte și nu este suficient să existe, el trebuie să fie aplicat / implementat în laborator:

- atribuirea responsabilităților pe baza PIEL;
- asigurarea că instrucțiunile producătorului și instrucțiunile de lucru sunt disponibile și accesibile (lângă aparat);
- să fie elaborat protocol de verificare și validare (pentru utilizare după instalare sau reparații);
- să dispună de echipamente de calibrare (conform recomandărilor producătorului);

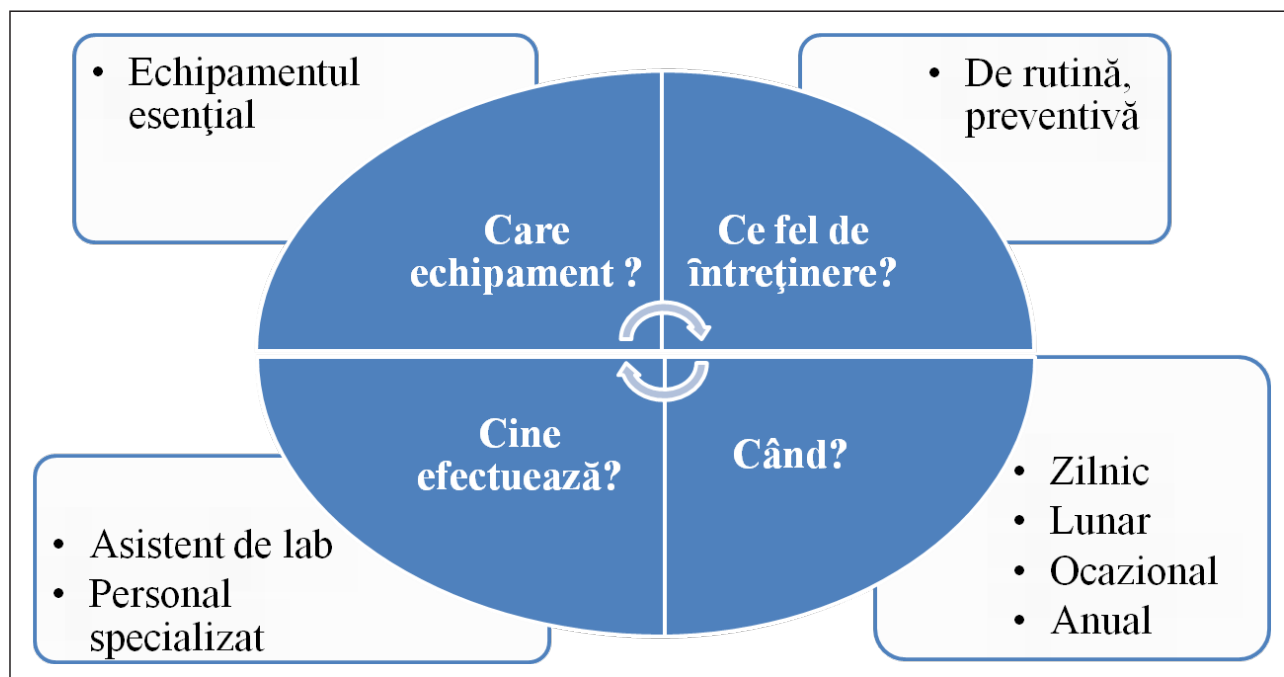


Figura nr. 33 Plan de întreținere a echipamentului

- să fie elaborat protocol scris pentru a se asigura calibrarea, inspecția corespunzătoare a echipamentului sau depanarea, precum și controalele de rutină;
- să fie create FIȘE / dosare / registre de înregistrare și raportare;
- să existe documentație de arhivare;
- să se asigure programe de pregătire și perfecționare a personalului.

Fiecare aparat trebuie să aibă o *fișă* care să conțină:

- numele aparatului și producătorul;
- tipul și / sau modelul, seria;
- specificații importante (ex: tensiune, capacitate de lucru, mărime);
- locația în laborator (încăperea);
- nr. inventar, data achiziției / data primirii;
- data instalării • data calibrării • data validării;
- data intrării în serviciul de rutină;
- data scoaterii din folosință;
- informații de contact pentru producător și vânzător;
- garanția (data expirării);
- lista pieselor de schimb incluse în transport și locul depozitării în laborator.

Trebuie, de asemenea, elaborate *proceduri operaționale* (POS):

- pentru fiecare echipament;
- bazate pe șabloanele recomandate de OMS, sau
- ar trebui să fie personalizate în conformitate cu instrucțiunile producătorului pentru fiecare echipament în parte.

Procedurile includ:

- procedură generală pentru utilizarea de rutină;
- activitățile de întreținere de rutină, pe baza PIEL;

- verificarea funcțiilor și a siguranței folosirii;
- un protocol de calibrare;
- informații de depanare;
- informațiile de service ale producătorului/ furnizorului.

În laborator trebuie să existe înregistrări legate de *funcționarea aparatului*:

- data producerii problemei;
- data scoaterii din uz / conservare / predare (și eticheta pe echipament dacă el mai este în laborator);
- descrierea evenimentelor (sunete, scurgeri, vibrații, lumini, nu răspunde la comenzi);
- raport de depanare;
- dacă este necesară decontaminarea înainte de reparații;
- data la care a fost contactat furnizorul de servicii (dacă este cazul);
- data la care a răspuns furnizorul de servicii;
- acțiunile corective întreprinse;
- data repunerii în funcție;
- modificări la verificările de întreținere sau de funcționare.

Întreținerea echipamentului

Autoclavul necesită:

- șapte proceduri zilnice și săptămânale care pot fi efectuate de asistenții de laborator
- trei proceduri lunare care necesită implicarea sau supravegherea personalului de bi-osiguranță
- șapte proceduri anuale sau bianuale care pot fi efectuate numai de către un inginer calificat.

În responsabilitatea asistentului de laborator:

Zilnic

1. Controlul temperaturii pentru fiecare ciclu de sterilizare (test bandă)
2. Testarea Bowie-Dick (îndepărtarea aerului din interior, controlul camerei)
3. Curățarea exteriorului și mânerelor cu cârpă umedă
4. Verificarea comenzilor, indicatoarelor

Săptămânal

- 5.a. Curățarea camerei de sterilizare și a filtrului de drenaj cu dezinfectanți necorozivi
- 5.b. Curățarea suprafețelor externe rezistente la rugină, cu detergent slab
6. Verificarea funcționării adecvate folosind indicatori biologici
7. Lubrifierea părților cu inelele din cauciuc

Periodic, personalul de service sau cel din laborator trebuie să asigure:

Lunar - personal responsabil din laborator: verificarea indicatoarelor; compararea senzorilor de temperatură și presiune cu înregistrările

La 6 luni - personal de service

8. Verificarea funcției manometrelor
9. Activarea manuală a supapelor de siguranță
10. Lubrifierea garniturii de ușa

Anual - personal de service

11. Verificarea etanșării supapelor de siguranță
12. Calibrarea unității de control
13. Întreținerea și / sau înlocuirea filtrelor și a garniturii de ușa
14. Verificarea supapelor electromagnetice

Folosirea *indicatorilor biologici (IB)* reprezintă cea mai bună metodă de monitorizare a sterilizării. Se determină direct dacă microorganismele cele mai rezistente care formează endospori (sp. *Geobacillus* sau *Bacillus*) sunt viabile după ciclul de sterilizare. Funcționarea corectă a ciclurilor de sterilizare ar trebui să fie verificată pentru fiecare autoclav prin utilizarea periodică (cel puțin săptămânal) a IB. Trebuie să fie respectate instrucțiunile producătorului privind amplasarea cea mai potrivită a IB în autoclav.

Cabinetul de protecție microbiologică (CPM)

Este cel mai important echipament de siguranță pentru a lucra cu substanțe infecțioase prezente în aer. Funcționarea corectă a CPM asigură siguranța personalului din laborator, de aceea acest echipament trebuie monitorizat și întreținut corect. Trebuie creat un jurnal dedicat pentru înregistrarea întreținerii și elaborate proceduri pentru aceasta. Cele mai multe proceduri de întreținere pot fi efectuate de către responsabilul din laborator. Filtrele de aer pentru reținerea cu înaltă eficiență a particulelor - HEPA (și recertificarea ulterioară) trebuie să fie efectuate numai de către inginerii autorizați pe baza standardelor corespunzătoare (EN 12469, NSF 49 sau altele).

La instalare și relocare, înainte de începutul lucrului, inginer sau tehnician calificat vor testa instalarea.

Zilnic - asistent de laborator

- Dezinfectarea pieselor de lucru interne cu alcool 70%, înainte și după utilizare;
- Verificarea pe afișaj a condițiilor de curgere a aerului și verificarea vitezei aerului interior folosind un vaneometru, înainte de utilizare;
- După utilizare, pornirea lămpii UV încorporate (dacă este instalată) pentru 30 minute dacă timpul nu este presetat.

Lunar - personal de laborator

- Examinarea vizuală a fluxului de aer (intrarea și ieșirea) utilizând tuburi de fum;
- Dezinfectarea și curățarea exterioară cu substanțe de curățare generală.

Trimestrial - personal de laborator

- Dezinfectarea și curățarea interiorului, după îndepărtarea suprafeței de lucru (frecvența este în relație și cu gradul de prăfuire și volumul de lucru).

Semestrial - personal de laborator

- Este verificată eșantionarea aerului cu plăci Petri cu mediul Geloză - Sânge pentru testarea protecției produsului

Anual - Inginer / tehnician calificat

- Testarea pe teren și certificarea fiecărui CPM conform standardului corespunzător (EN 12469, NSF / ANSI 49 sau altele) ;
- După cum este necesar, conform raportului inginerului de service se face înlocuirea filtrelor HEPA (cu recalibrare și recertificare).

Atenționări:

- În cazul citirii vitezei fluxului de aer sub pragul bazat pe manualul producătorului sau prezintă un avertisment, CPM nu ar trebui să fie utilizat și șeful laboratorului solicită testarea CPM de către inginer / tehnician calificat.
- Trebuie efectuate verificări calitative pe întreaga lățime a deschiderii CPM cu generator de fum.
- Eșantionarea aerului (pasivă) este utilizată pentru a verifica numai protecția produsului. Acest test nu poate fi folosit pentru a evalua protecția personală furnizată de CPM și nu înlocuiește testarea anuală și certificarea de către un specialist.
- Lipsa creșterii bacteriene pe plăcile Petri cu mediul Geloză - Sânge (GS) nu poate conduce la concluzia că un CPM funcționează corect!

Testarea anuală a CPM trebuie să fie efectuată în timp util. În acest test (conform cu standardul EN 12469, standardul NSF / ANSI 49 sau echivalentul acestuia) întregul spațiu de lucru CPM e acoperit cu plăci GS în timpul funcționării.

- a. Control pozitiv: Toate plăcile GS trebuie expuse fără capace timp de 30 de minute în CPM.
- b. Controlul negativ: două plăci GS, una incubată fără nici o expunere, a doua pusă cu plăcile de test pozitiv, cu diferența că în timpul expunerii în CPM capacul nu este îndepărtat.
- c. Agarul pentru controlul pozitiv pentru aerul din laborator –expus în afara CPM pentru detectarea bioaerosolilor în spațiul laboratorului.

Toate plăcile (a, b, c) sunt incubate la $36 \pm 1^\circ \text{C}$ timp de 24 ore și 48 ore.

Rezultatele sunt înregistrate la 24 h și la 48 h de incubare. Orice creștere pe plăcile de testare (cu absența creșterii la martorii negativi) trebuie să fie înregistrată, iar CPM curățat temeinic și testul repetat. Dacă se obține creștere comparabilă la retestare, ar trebui să nu mai fie folosit CPM, și să fie verificat de un inginer / tehnician calificat.

Filtrele HEPA

- Pentru filtrele HEPA trebuie să se efectueze un test de scurgere a aerosolilor utilizând un contor de particule sau fotometru.
- Fiecare filtru trebuie testat independent.
- Indicatoarele de alarmă trebuie verificate conform instrucțiunilor producătorului
- Dispozitivul de alarmă trebuie calibrat, dacă este necesar.
- Conducta de extracție trebuie inspectată vizual pentru a se asigura că este fără defecte, crăpături și alte deteriorări
- Întreținerea CPM ar trebui să fie făcută, în mod ideal, de un organism acreditat conform standardului ISO 17025.

Pentru restul echipamentului din laborator se vor respecta recomandările de întreținere ale producătorului urmând modelele de organizare prezentate mai sus.

IV.7. Asigurarea calității examenului bacteriologic pentru tuberculoză

De la pregătirea pacientului până la formularea rezultatului unei analize medicale se pot produce o multitudine de erori care influențează în grade diferite valoarea finală obținută. Atunci când formulăm un rezultat trebuie să știm în ce măsură este acceptabil și de încredere, în ce măsură este el reproductibil. Toate laboratoarele TB (acreditate și neacreditate) trebuie să ofere rezultate comparabile sub aspectul calității. [49]

Laboratoarele TB trebuie să respecte cerințele din standardul ISO 15189 pentru toate înregistrările, deoarece din anul 2020 toate laboratoarele TB care vor funcționa vor trebui să fie acreditate, conform celor prevăzute în Strategia Națională de Control al TB. În plus, datorită standardizării metodelor de diagnostic al TB, laboratoarele trebuie să se conformeze cerințelor PNPSCT. [49]

Acreditarea presupune conformarea la cerințele specifice ale standardului pentru managementul calității și competenței laboratoarelor medicale, ISO 15189. [72]

Standardul permite laboratorului dezvoltarea sistemului de management al calității și evaluarea propriei competențe. *Acreditarea este procedura prin care un organism autorizat (RENAR în cazul României) dă o recunoaștere formală unui alt organism (laboratorul) sau persoanei care este competentă, să execute sarcini specifice.*

Asigurarea calității include:

- Recepția probelor cu: verificarea de probe, formulare, registre, caiete;
- Echipament: stare funcțională, etalonare, întreținere;
- Condiții de mediu;
- Controlul infecției;
- Reactivi și materiale de calitate asigurată;
- Proceduri de lucru standardizate;
- Personal calificat, instruit, verificat;
- Interpretarea rezultatelor;
- Validarea, verificarea și eliberarea rezultatelor.

Exactitatea măsurătorilor, denumită și acuratețe, reprezintă măsura apropierii sau depărtării rezultatului măsurătorii de valoarea reală /adevărată. Diferența mare între valoarea reală și rezultat arată o inexactitate mare, și invers, diferența mică, exactitate mare.

În timpul activității se pot produce erori care pot fi sistematice, întâmplătoare (putând fi datorate echipamentelor, fără o cauză evidentă) sau umane, datorate personalului de laborator; toate sunt însă datorate instruirii insuficiente a personalului.

Sursele de eroare pot ține de complexitatea procesului, eșantionul recoltat/prelucrat, conservarea probei până la prelucrare, prelucrarea probei, metoda / tehnica folosită, personalul de laborator.

Asigurarea calității are mai multe componente prin care încercăm să ținem sub control erorile posibile. Include controlul intern al calității, controlul extern al calității și îmbunătățirea calității.

Controlul intern al calității (CIC)

Este un proces complex de monitorizare internă efektivă și sistematică a performanțelor, care garantează că rezultatele oferite de laborator sunt corecte, de încredere și reproductibile. Efectuarea CIC trebuie documentată prin înregistrări.

Greșelile pot fi minore sau majore.

Greșelile minore atenționează asupra unui examen superficial și necesită reinstruire pentru corectare la timp (ex. Greșeli de numărare la microscopie, cu încadrarea în categorie superioară sau inferioară la exprimarea semicantitativă).

Greșelile majore necesită corectare imediată, prin reinstruire practică în laboratorul supraordonat (ex. Rezultat fals pozitiv sau fals negativ).

Detalii referitoare la asigurarea calității examinărilor de laborator TB, inclusiv prepararea frotiurilor pentru control, se găsesc în „Procedura de evaluare a standardelor și a criteriilor de performanță îndeplinite de laboratoarele de micobacteriologie“, 2017. [61] Tot aici se găsește *Chestionarul pentru autoevaluarea laboratorului* care cuprinde toate aspectele relevante cu impact pe biosiguranță și calitate.

Controlul extern al calității (CEC)

Este parte indispensabilă a sistemului de management al laboratorului, cu rol de a certifica rezultatele de calitate pe care laboratorul le oferă pentru analizele efectuate.

Presupune verificarea obiectivă a performanțelor laboratorului prin compararea rezultatelor proprii cu ale altor laboratoare.

Evaluarea rezultatelor se poate face pentru o rundă de participare sau pentru mai multe, cu aprecierea evoluției în timp.

Evaluarea performanțelor (care vor fi exprimate ca scor) pentru rezultatele calitative se face prin transformarea rezultatelor în date cuantificabile, conform unor criterii prestabilite (vezi evaluarea la microscopie).

Analiza rezultatelor este în relație cu numărul de participări:

- pentru o rundă de participare sunt identificate probleme serioase de validare a metodelor sau în realizarea CIC;
- mai multe runde de participare, cu analiza evoluției rezultatelor în timp, permit identificarea unor probleme potențiale datorate erorilor umane sau erorilor sistematice.

Participarea la CEC ajută la îmbunătățirea continuă a performanțelor laboratorului și este necesară păstrarea tuturor înregistrărilor pentru documentare.

Au fost stabilite *limite de acceptare a rezultatelor*, astfel:

- CEC-M - concordanța rezultatelor trebuie să fie > 90%
- CEC-C - tehnica de cultivare să fie corectă
 - încadrare corectă în Complexul MTB
- CEC-ABG - concordanța rezultatelor > 90% pentru toate substanțele testate. Rezultate cu valori mai mici necesită acțiuni corective imediate. Este inacceptabilă concordanța <80%. Pentru ansamblul activităților este necesară aprecierea prin „Indicatori de calitate pentru laborator“: [61]
 - Timpul de creștere și contaminarea culturilor
 - Monitorizarea tendințelor
 - Volumul de lucru și rezultatele pentru M și C în mediul LJ
 - Volumul de lucru și rezultatele pentru M și C în mediul lichid

- Indicatori pentru înregistrări.
- Timpul de eliberare a rezultatelor pentru M și rata de detecție a cazurilor noi prin M și C.
- Timpul de diagnostic pentru cultura în mediul LJ/ și mediul lichid.

Aprecieră performanțelor testelor de diagnostic

Se vor analiza exclusiv rezultatele obținute pentru sputa emisă spontan, trimisă în scop diagnostic, la T0, de la pacienții adulți. Categoriile de rezultate folosite pentru calcul sunt:

- a. Frotiu BAAR pozitiv - cultură pozitivă
- b. Frotiu BAAR pozitiv – cultură neefectuată
- c. Frotiu BAAR negativ - cultură pozitivă
- d. Frotiu BAAR pozitiv - cultură negativă
- e. Frotiu BAAR pozitiv - cultură contaminată
- f. Frotiu neefectuat și cultură pozitivă

Se folosesc formulele de calcul din „Procedura de evaluare a standardelor”. [61]

Indicatorii sunt prezentați în detaliu în „Procedura de evaluare a standardelor și a criteriilor de performanță îndeplinite de laboratoarele de micobacteriologie”, 2017. [61]

Autoevaluarea laboratorului

Se folosește „*Chestionar pentru autoevaluarea laboratorului*”, disponibil în „Procedura de evaluare a standardelor și a criteriilor de performanță îndeplinite de laboratoarele de micobacteriologie”, 2017, [61] care se completează cel puțin anual (sau la 6 luni pentru aprecierea progresului). Chestionarul cuprinde toate aspectele relevante, cu impact pe biosiguranță și calitate. Este responsabilitatea șefului de laborator. Chestionarul completat se trimite la LRR, care centralizează informația din județe și o trimite la LNR pentru monitorizarea și evaluarea națională.

Informații referitoare la autoevaluarea laboratorului sunt prezentate în detaliu în „Procedura de evaluare a standardelor și a criteriilor de performanță îndeplinite de laboratoarele de micobacteriologie”, ediția 2017. [61]

IV.8. Riscuri și aprecierea riscului pentru activitățile de laborator

Toate rezultatele eliberate de laborator trebuie să aibă calitatea asigurată. [49,72] În timpul activității este posibil să se producă erori, începând de la momentul recoltării produselor, până la eliberarea rezultatelor. Erorile posibile constituie elemente de risc pentru calitatea rezultatelor și trebuie cunoscute de către personalul de laborator pentru a le putea preveni sau diminua. În același timp *erorile trebuie să fie asumate și menținute sub control*. [47,73] Ele pot fi pre-analitice, analitice sau post-analitice, neexistând risc zero.

Terminologie [73]

Înainte de analiza riscurilor trebuie să cunoaștem termenii cu care vom opera.

În funcție de momentul în care a survenit, riscul poate fi:

- *Inerent*: înainte de a se lua măsuri de atenuare
- *Rezidual*: după ce s-au luat măsuri (care aparțin CIC)
- *Impact*: consecința materializării riscului asupra obiectivului propus

Riscurile trebuie să fie corelate cu obiectivele propuse.

a. *Probabilitatea apariției* riscului este în relație cu complexitatea activității și frecvența apariției, putând fi cuantificată:

- Foarte scăzută 0% 1
- Scăzută >10% 2
- Medie >35% 3
- Mare >65% 4
- Foarte mare >85% 5

b. *Impactul riscului* este apreciat în funcție de consecințele pe care le poate genera eroarea produsă:

- Foarte scăzut 1
- Scăzut 2
- Mediu 3
- Ridicat 4
- Foarte ridicat 5

c. *Expunerea la risc* se calculează după formula: $E = P \times I$ (Expunere = Probabilitate x Impact). Reamintim că nu există risc zero!

Calculul riscurilor generate de o eroare se face folosind o matrice (Tabel nr.17) [73] care ne ajută să stabilim relația dintre probabilitatea producerii erorii și gravitatea consecințelor (impactul).

Probabilitatea	Gravitatea consecințelor (impact)		
	Moderată	Medie	Gravă
Puțin probabil	Mic (1)	Mic (1)	Mediu (2)
Probabil	Mic (1)	Mediu (2)	Mare (3)
Foarte probabil	Mediu (2)	Mare (3)	Mare (3)

Tabelul nr. 17 Calculul riscurilor generate de o eroare

În funcție de frecvența cu care s-a produs o eroare în interval de un an și de gravitatea consecințelor erorii respective, laboratorul stabilește propriile valori pentru riscul inerent și pentru cel rezidual (Tabel nr.18, Tabel nr.19).

Exemple de calcul:

a. Riscul inerent

Activitate	Risc	Cauze	Risc inerent		
			Probabil	Impact	Expunere
Examen microscopic	Rezultat greșit	Calitatea sputei, Frotiu prea gros/subțire Colorare insuficientă Examinator (neatent, neexperimentat...) Microscop, Raportare greșită	1	3	3

Tabelul nr. 18 Exemplu de calcul pentru riscul inerent în cazul în care s-ar elibera rezultat greșit la examenul microscopic.

Se analizează toate erorile posibile! (a se vedea erorile în Ghidul de laborator).

Probabilitatea apariției riscului este în relație cu complexitatea activității și frecvența apariției. În exemplul nostru: Scăzută (1): puțin probabil să se producă pe o perioadă lungă de timp (3-5 ani); s-a întâmplat de câteva ori până în prezent.

Impactul riscului este apreciat în funcție de consecințele generate. În exemplul dat: Ridicat (3): Impact major asupra activităților, direcției și îndeplinirii obiectivelor și/ sau impact financiar ridicat.

b. Riscul rezidual

S-au analizat toate cauzele de eroare, au fost excluse cele care nu par a fi generat eroarea analizată pentru a putea lua măsuri de corectare, să nu se mai repete.

Activitate	Risc	Cauze	Data ultimei revizii	Risc rezidual		
				Probabil	Impact	Expunere
Citire frotiuri	Rezultat greșit, fals negativ	Calitatea sputei Examinator (neatent, neexperimentat...) Microscop	Data ultimului eveniment	2	3	6

Tabelul nr. 19 Exemplu de calcul pentru riscul rezidual în cazul în care s-a eliberat rezultat greșit la examenul microscopic.

Probabilitatea apariției riscului este în relație cu complexitatea activității și frecvența apariției. În exemplul dat este medie (2): probabil să se întâmple pe o perioadă medie de timp (1-3 ani); în exemplul nostru s-a întâmplat de câteva ori în ultimii 3 ani.

Impactul riscului este apreciat în funcție de consecințele generate. În exemplul de mai sus îl considerăm *ridicat* deoarece este vorba de rezultat fals negativ (3): impact major asupra activităților, direcției și îndeplinirii obiectivelor și/ sau impact financiar ridicat.

Strategia adoptată (concret, în exemplul nostru)

Se analizează pe rând cauzele pentru cazul concret prin verificarea:

- tuturor înregistrărilor, a calității sputei/cantității, pornind de la recepție
- frotiului (din colecția de lame păstrate pentru CIC/CEC) - aspect, executant, colorație, lot coloranți
- examiner
- alte rezultate din ziua respectivă
- microscop - service, defecțiuni
- înregistrări - caiete de lucru, registru, copia buletinului

Reinstruirea personalului, dacă este cazul.

Rememorare pentru gestionarea riscurilor.

- Se stabilesc riscurile pentru fiecare tip de activitate și sunt comunicate personalului.
- Întregul personal participă la identificarea riscurilor din sectorul său de activitate și le transmite responsabilului cu riscurile.
- Responsabilul cu riscurile completează Registrul Riscurilor la nivelul laboratorului.
- Evaluarea riscurilor se modifică pe parcursul anului pe măsura tratării lor, dar se actualizează la sfârșitul anului. În exemplul dat, se verifică data ultimului rezultat greșit pentru a se stabili dacă Probabilitatea Riscului Inerent trebuie schimbată sau nu.
- Creșterea Riscului Rezidual impune intervenție activă pentru prevenirea repetării evenimentului.

IV.9. Registrul național al cazurilor de tuberculoză, modulul de laborator

Aplicația Software pentru înregistrarea electronică a datelor pacienților cu TB din România a fost realizată cu finanțare de la Fondul Global, încă din anul 2004. Scopul principal a fost obținerea în timp real a datelor pacienților cu TB, în scopul instituirii prompte a măsurilor terapeutice și epidemiologice. Pentru aceasta este obligatoriu ca datele să fie înscrise imediat ce sunt disponibile, în același timp, atât în documentele de hârtie, cât și în software. [49,74]

Cerințele actuale în privința datelor TB care se raportează la nivel național și internațional au dus la necesitatea îmbunătățirii soft-ului PNPST. Prima îmbunătățire a avut loc în anul 2008 cu finanțare de la Fondul Global. Ultima revizuire a fost efectuată în perioada 2015-2016, cu finanțare din Fondurile Norvegiene și cu asistență tehnică din partea ECDC. Accesul în sit-ul securizat se face pe baza codului și a parolei de utilizator. [74]

Referințe

1. Heemskerk D, Caws M, Marais B, et al. Tuberculosis in Adults and Children. London: Springer; 2015.
2. Loddenkemper R, Lipman M, Zumla A. Clinical aspects of adult tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med 2015; 6: a017848
3. Davies PDO, Gordon SB, Davies GR. Clinical tuberculosis. 5th ed. Boca Raton: CRC Press; 2014.
4. Zellweger J-P, Sousa P, Heyckendorf J. Clinical diagnosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R et al. eds. Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 83–98
5. Wallace RM, Kammerer JS, Iademarco MF, et al. Increasing proportions of advanced pulmonary tuberculosis reported in the united states: are delays in diagnosis on the rise? Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 1016–1022.
6. Xue Q, Wang N, Xue X, Wang J. Endobronchial tuberculosis: An overview. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2011;30(9):1039–1044
7. Qingliang X, Jianxin W. Investigation of endobronchial tuberculosis diagnoses in 22 cases. European Journal of Medicinal Research. 2010;15:309–313
8. Wejse C, Gustafson P, Nielsen J, et al. TBscore: signs and symptoms from tuberculosis patients in a low-resource setting have predictive value and may be used to assess clinical course. Scand J Infect Dis 2008; 40: 111–120
9. English RG, Bachmann MO, Bateman ED, et al. Diagnostic accuracy of an integrated respiratory guideline in identifying patients with respiratory symptoms requiring screening for pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. BMC Pulm Med 2006; 6: 22.
10. World Health Organization. Definitions and Reporting Framework for Tuberculosis – 2013 Revision. Geneva, WHO, 2013
11. Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948–2001. Lancet 2002; 359: 775–780
12. Chesov D, Botnaru V. Imaging for diagnosis and management. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, et al., eds. Tuberculosis (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 116–136
13. World Health Organization. Chest Radiography in Tuberculosis Detection. Summary of Current WHO Recommendations and Guidance on Programmatic Approaches. Geneva, WHO, 2016
14. De Villiers RV, Andronikou S, Van de Westhuizen S. Specificity and sensitivity of chest radiographs in the diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis and the value of additional high-kilovolt radiographs. Australas Radiol 2004; 48: 148–153
15. World Health Organization. WHO Global Tuberculosis Report 2017. Geneva, WHO, 2017
16. Ebrahimzadeh A, Mohammadifard M, Naseh G. Comparison of chest X-ray findings of smear positive and smear negative patients with pulmonary tuberculosis. Iran J Radiol 2014; 11: e13575.
17. Tewolde E, Atnafu A, Kebede T, et al. Evaluating the validity and reliability of chest radiography in the diagnosis of tuberculosis among smear negative pulmonary tuberculosis patients. Ethiop Med J 2015; 53: 83–89.
18. Choyke PL, Sostman HD, Curtis AM, et al. Adult-onset pulmonary tuberculosis. Radiology 1983; 148: 357–362
19. Leung AN, Müller NL, Pineda PR, et al. Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. Radiology 1992; 182: 87–91.
20. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, et al. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. JAMA 2005; 293: 2740–2745.
21. Rozenshtein A, Hao F, Starc MT, et al. Radiographic appearance of pulmonary tuberculosis: dogma disproved. AJR Am J Roentgenol 2015; 204: 974–978.
22. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1292–1297.
23. Huang L-K, Wang H-H, Lai Y-C, et al. The impact of glycemic status on radiological manifestations of

- pulmonary tuberculosis in diabetic patients. PLoS One 2017; 12: e0179750.
24. Huang L-K, Wu M-H, Chang S-C. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in patients subjected to anti-TNF- α treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 95–101
 25. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 834–844.
 26. Pombo F, Rodríguez E, Mato J, et al. Patterns of contrast enhancement of tuberculous lymph nodes demonstrated by computed tomography. *Clin Radiol* 1992; 46: 13–17.
 27. Gawne-Cain ML, Hansell DM. The pattern and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study. *Clin Radiol* 1996; 51: 263–267.
 28. Burrill J, Williams CJ, Bain G, et al. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics* 2007; 27: 1255–1273.
 29. Dempers J, Sens MA, Wade SA, et al. Progressive primary pulmonary tuberculosis presenting as the sudden unexpected death in infancy: a case report. *Forensic Sci Int* 2011; 206: e27–e30.
 30. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, et al. Tree-in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics* 2005; 25: 789–801.
 31. Terhalle E, Günther G. „Tree-in-bud“: thinking beyond infectious causes. *Respiration* 2015; 89: 162–165.
 32. Van den Brande PM, Van de Mierop F, Verbeken EK, et al. Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2105–2108.
 33. Kim JY, Jeong YJ, Kim K-I, et al. Miliary tuberculosis: a comparison of CT findings in HIV-seropositive and HIV-seronegative patients. *Br J Radiol* 2010; 83: 206–211
 34. McGuinness G, Naidich DP, Jagirdar J, et al. High resolution CT findings in miliary lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 384–390.
 35. Leung AN, Müller NL, Pineda PR, et al. Primary tuberculosis in childhood: radiographic manifestations. *Radiology* 1992; 182: 87–91
 36. Kim HY, Song K-S, Goo JM, et al. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics* 2001; 21: 839–858.
 37. Ravimohan S, Kornfeld H, Weissman D, et al. Tuberculosis and lung damage: from epidemiology to pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170077.
 38. Boșteanu M, Deacu M, Așchie M, Boșteanu A. Procesele inflamatorii. Inflamația granulomatoasă. În *Curs de patologie generală*. Ed Dobrogea, 2010;131-135
 39. Sajin M, Costache A. Inflamații granulomatoase specifice. În *Curs de anatomie patologică – Ediția a II-a revizuită și adăugită*. Ed Cernaprint, 2005;122-131
 40. Weisenberg E. Tuberculosis (TB). PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lungnontumorTB.html>. Accessed January 7th, 2020.
 41. Gupta M, Lobo F, Anandarama Adiga D, Gupta A. A Histomorphological Pattern Analysis of Pulmonary Tuberculosis in Lung Autopsy and Surgically Resected Specimens. *Patholog Res Int*. 2016; 2016: 8132741
 42. Mukhopadhyay S, Gal AA. Granulomatous lung disease an approach to the differential diagnosis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2010;134(5):667–690
 43. El-Zammar OA, Katzenstein AL. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology*. 2007;50(3):289–310
 44. Garg M, Aggarwal AD, Singh S, Kataria SP. Tuberculous lesions at autopsy. *Journal of Indian Academy of Forensic Medicine*. 2011;33(2):116–119
 45. Flavin RJ, Gibbons N, O'Briain DS. Mycobacterium tuberculosis at autopsy—exposure and protection: an old adversary revisited. *Journal of Clinical Pathology*. 2007;60(5):487–491
 46. Homoroden Daniela, Adriana Moisoiu. Standarde pentru laboratoarele TB. Condiții minime pentru asigurarea siguranței și eficienței activităților din laborator. București Ed TOP AEDITION, 2017, ISBN 978-606-94469-6-6. Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018
 47. Homoroden Daniela, Adriana Moisoiu Ghid Național pentru rețeaua laboratoarelor TB. București Ed TOP AEDITION, 2017, ISBN 978-606-94469-4-2. Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.

48. Homorodean D, Moldovan O, Diculencu D, Chiriac G, Muntean I, I.M.Popa –Îndrumar de tehnici de laborator de bacteriologie BK, elaborat sub coordonarea PNCT, București, 2005: 5-12; 19-22; 32-33; 42-52.
49. Arghir Oana Cristina, Chiotan Domnica Ioana, Cioran Nicoleta Valentina, Dantes Elena, Homorodean Daniela, Palaghianu Luminita Silvia, Popa Cristian George, Popescu Georgeta Gilda, Socaci Adriana, Spinu Victor. Ghid metodologic de implementare a programului de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei. București Ed Alpha MDN, 2015, ISBN 978-973-139-325-4, autorii ghidului în ordinea alfabetică: Ordin MS 1771 din 2015 modificat prin Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.
50. Drobniewski F.A., S. Hoffner, S. Rusch-Gerdes, G. Skenders, V. Thomsen. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *European Respiratory Journal* 2006 28: 903-909.
51. Emilia Crișan, Carmen Tania Macavei, Daniela Homorodean, Georgeta Gilda, Diagnostic și tratament în tuberculoză, ed. II 2014. ISBN-978-606-19-0404-4.
52. Kam KM. Laboratory issues in the context of MDR TB. Malaysia, 2007. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing in low and medium-income settings. Geneva, 2007. Available at: <http://www.who.int/tb/laboratory>
53. Robledo G. Mejia, L. Paniagua. Rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, dec 2008, vol 12, IJTLD.
54. Norbis Luca, Paolo Miotto, Riccardo Alagna, Daniela M. Cirillo. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. *New Microbiologica*, 111-120, 2013.
55. WHO. Guidelines. Policy statement. Molecular line probe assay for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant (MDR) TB. Geneva, 2008. Available at: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/index.html.
56. WHO. Implementing Tuberculosis Diagnostics Policy Framework. WHO/HTM/TB/2015.11.
57. WHO. New technologies for Tuberculosis control: a framework for their adoption, introduction and implementation., WHO/HTM/STB/2007.40
58. WHO. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics. WHO. March 2010.
59. WHO. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing in low and medium-income settings. Geneva, 2007. Available at: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/index.html.
60. WHO. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. WHO/HTM/TB/2014.1.
61. Homoroden Daniela, Roxana Mindru. Procedura de evaluare a standardelor și a criteriilor de performanță îndeplinite de laboratoarele de micobacteriologie. București Ed Top Aedition, 2017, ISBN 978-606-94469-5-9. Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.
62. Solovic Ivan, Ibrahim Abubakar, Giovanni Sotgiu, Masoud Dara, Delia Goletti, Raquel Duarte, Stefano Aliberti, Fernando Maria de Benedictis, Brian Ward, Vitor Teixeira, Christina Gratziau, Giovanni Battista Migliori. Standard operating procedures for tuberculosis care. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700515. <https://doi.org/10.1183/13993003.00515-2017>.
63. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16.
64. HG. Strategia Națională de Control al Tuberculozei în România 2015-2020. Hotărârea de Guvern nr. 121/2015
65. WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF. Geneva: World Health Organization; 2017 (WHO/HTM/TB/2017.04). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
66. WHO-GLI. Planning for country transition to Xpert® MTB/RIF Ultra cartridges April 2017
67. WHO. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. 2017.

68. <https://www.biosafety.be/content/contained-use-international-classifications-schemes-micro-organisms-based-their-biological-risk>. Accesat 16.08.2019.
69. Homoroden Daniela, Andreea Melinda Jodal. Planul centralizat al necesarului de echipamente și consumabile pentru rețeaua laboratoarelor TB. București Ed Top Aedition, 2017, ISBN 978-606-94469-7-3. Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.
70. WHO. Tuberculosis Laboratory Maintenance Plan (LMP) for preventive and routine maintenance of laboratory equipment. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative 2017. WHO-ELI 2017.
71. WHO. Guidance for countries on the specifications for managing TB laboratory equipment and supplies. WHO/HTM/TB/2011.19.
72. SR EN ISO CEI 15189: 2016
73. Cepoi Vasile. Elaborarea registrului riscurilor clinice. Curs de perfecționare a evaluatorilor 17.11.2016, Agentia Națională de Management al Calității în Sănătate.
74. Chiotan D.I, Cioran N, Homorodean D. Îmbunătățirea softului electronic pentru colectarea datelor TB la nivel național. Prezentare orală, Conferința Națională SRP-TB, Brașov, 25.03.2017
75. WHO. New technologies for Tuberculosis control: a framework for their adoption, introduction and implementation.,WHO/HTM/STB/2007.40
76. WHO. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics.WHO. March 2010.
77. WHO. Policy guidance on drug susceptibility testing (DST) of secondline anti-tuberculosis drugs. Geneva, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.392).
78. WHO. Tuberculosis Laboratory Maintenance Plan (LMP) for preventive and routine maintenance of laboratory equipment. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative 2017. WHO-ELI 2017.
79. WHO. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing in low and medium-income settings. Geneva, 2007. Available at: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/index.html.
80. WHO. Xpert MTB/RIF implementation manual. Technical and operational 'how-to': practical considerations. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. WHO/HTM/TB/2014.1.
81. WHO-GLI. Planning for country transition to Xpert® MTB/RIF Ultra cartridges April 2017

CAPITOLUL V

TUBERCULOZA PULMONARĂ

V.1. Tuberculoza primară

Tuberculoza primară, formă a complexului primar Ranke, poate fi observat după primele 18-24 luni de la contactul infectant și include o leziune pulmonară minimă posibil infraradiologică, situată la nivelul zonei de inoculare (șancru de inoculare sau afect primar), și prezența adenopatiei satelite.

La persoanele cu imunodepresie, MTB continuă să se multiplice datorită activității deficitare a macrofagelor, determinând o distrucție tisulară masivă, care are ca rezultat apariția tuberculozei primare progresive. Leziunea granulomatoasă care se formează, înglobează un material necrotic cu aspect de brânză moale (necroză caseoasă) în care bacilii viabili dormanți rămân în interiorul macrofagelor sau în materialul necrotic, timp de mai mulți ani sau pe toată durata vieții pacientului. Evoluția poate fi cu „vindecare” spontană, cu constituirea de calcificări vizibile radiologic sub forma leziunilor sechelare, care nu sunt complet sterilizate. În aceste leziuni bacilii tuberculoși pot persista atât în parenchimul pulmonar, dar și în ganglionii limfatici hilari, constituind sediul reactivărilor în situ ulterioare.

V.1.1. Tuberculoza miliară sau granulia, reprezintă o formă diseminată a tuberculozei, sau poate apare ca o complicație severă a tuberculozei primare, ce apare secundar diseminării hematogene pe un teren imun deficitar (infecția HIV/SIDA, malnutriție, bolile infecto-contagioase anergizante ale copilăriei - rujeola, corticoterapia de durată, copii nevaccinați BCG cu vârsta sub 1 an, din focar TB).

V.2. Tuberculoza secundară

Tuberculoza secundară are mecanisme de producere diferite de cele ale bolii din etapa primară. Cea mai frecventă localizare a TB secundare este pulmonară, cu predispoziția leziunilor ftizice de debut pentru vârfurile pulmonare, prin reducerea fluxul sanguin și a drenajului limfatic, cu o oxigenare mai bună care favorizează multiplicarea intracelulară a micobacteriilor. Explicația dată pentru apariția leziunilor infiltrativ - nodulare de la nivelul zonelor apicale a fost susținută de:

1. Teoria clasică sau apico-caudală (Laennec, Naegeli și alții) în care sursa este reactivarea endogenă, debutul este insidios cu potențial de extensie în sens apico-caudal. Reactivarea endogenă se produce datorită capacității bacililor tuberculoși dormanți de a-și relua multiplicarea în leziunile apicale de diseminare postprimară.

2. A doua teorie, a infiltratului precoce, documentată de investigația radiologică odată cu descoperirea aparatului Röntgen și susținută de cercetătorii germani Assmann, Redeker, Simon, Braüning, lansată la Congresul de la Wildbad în 1928, afirma că debutul tuberculozei poate fi acut sau subacut, cu leziuni de tip pneumonic, evidențiate radiologic sub forma opacităților parenchimotoase izolate, predominant în zonele subapicale (subclaviculare) ca urmare a infecției exogene.

Teoria ftiziogenezei apicale (endogenă), folosind criteriile radiologice (Malmross și Hedvall), reactivarea nodulilor apicali se produce prin mecanism endogen cu leziuni de tip bronșiolită cazeoasă care se propagă în sens caudal, dând naștere unor infiltrate precoce uni sau multifocale. Deși sursa de infecție e considerată a fi endogenă (la nivelul diseminărilor discrete hematogene din elementele complexului primar), teoria nu exclude rolul patogen al suprainfecțiilor exogene.

Teoria leziunilor minime cu potențial ftiziogenetic lansată la Rio de Janeiro, Brazilia, în 1952, are la bază clasificarea leziunilor minime cu potențial ftiziogen. Leziunile nodulare apicale discrete Simon-Abrikosoff descriu leziunile fibronodulare sau fibrocalcare care, datează din perioada finală a primoinfecției, în care bacilii tuberculoși rămân dormanți, dar cu potențial ftiziogen minim.

Leziunile nodulare de apariție tardivă Puhl-Achoff, cu localizare subapicală, cu origine exogenă pot avea și semnificația unor focare endogene și cu potențial ftiziogen mediu. Focarele inițiale Malmross- Hedval descriu imagini nodulare fine, de intensitate slabă, care apar în continuitatea unei primoinfecții TB, mai ales la adultul tânăr. Au cel mai mare potențial ftiziogen și evoluează spre infiltrate precoce.

Teoria suprainfecțiilor exogene (Brun, Viallier) în care reinfecția este considerată ca factor cauzal determinant al reactivării leziunilor latente apicale prin mecanismul hipersensibilizării. Mecanismul intim al reactivării leziunilor latente rămâne încă insuficient cunoscut. La persoanele imunocompetente care locuiesc în zone cu endemie TB în scădere, reactivarea leziunilor TB latente reprezintă mecanismul patogenetic principal al apariției TB secundare. Pentru persoanele imunocompetente care locuiesc în zonele cu endemie TB crescută, rolul reinfecției este important, rezistența naturală nefiind complet dezvoltată, iar riscul inhalării micobacteriilor din diferite surse, existând permanent.

În perioada pubertății, la adolescenți, boala poate progresa către forma cavitară, fiind de obicei, asociată cu tuberculoza secundară.

V.3. Tuberculoza primosecundară

Tuberculoza primosecundară poate deveni manifestă la 1-2 ani de la primoinfecție, este mai frecventă la fetele cu vârste cuprinse între 11-16 ani în perioada pubertății și a fost descrisă pentru prima dată de Aschoff. Din punct de vedere patogenetic, pubertatea este vârsta la care TB poate realiza o combinație între leziunile primare și secundare, datorită interferențelor umorale a celor două stadii: stadiul primar (adenopatii pseudotumorale, diseminări micronodulare) și stadiul secundar (infiltrate și caverne).

Gradul afectării parenchimului pulmonar în tuberculoza pulmonară secundară variază în limite largi, de la mici infiltrate, la forma cavitară extensivă.

Vindecarea spontană a leziunilor tuberculoase pulmonare este posibilă doar la imunocompetenți, (25%) și numai pentru leziunile minime (noduli, infiltrate, condensări mici, izolate), dar este de obicei, incompletă, fără sterilizare lezională, existând oricând riscul unui nou episod acut evolutiv de boală.

În lipsa tratamentului antituberculos, formele de tuberculoză infiltrativă și nodulară pot evolua către formele cavitare cu evoluție cronică, progresiv debilitantă, chiar deces. Sub tratament antituberculos eficient, evoluția este favorabilă cu rezorbția infiltratelor, reducerea în dimensiuni a nodulilor, cu sau fără fibroză limitată, sau bronșiectazii.

V.4. Recidiva în tuberculoză

Recidiva în tuberculoză poate surveni după terapia antituberculoasă, fiind prezentă la 6-18% din cazurile de îmbolnăviri. Apariția acesteia este influențată de: infecția multiplă (mixtă), forma anatomo-clinico-radiologică a primului episod de boală, precocitatea, calitatea și corectitudinea tratamentului aplicat (regim, doză, ritm, durată), profilul chimiosensibilității bacililor tuberculoși, monitorizarea evoluției sub tratament a bolnavilor, condițiile de mediu exogen (ex. alimentația, surmenajul fizic și intelectual), comorbidități favorizante (ex. diabetul zaharat dezechilibrat).

Factorii patogenici care permit supraviețuirea bacililor constau în:

- natura aerobă a speciei;
- prezența lichefierii cu formarea cavităților pulmonare, cu facilitarea multiplicării MTB și scăderea capacității de apărare a gazdei.

Cauza exactă a lichefierii și formării cavității pulmonare nu este cunoscută, dar enzimele proteolitice și reacțiile de hipersensibilitate la proteinele tuberculin-like par să reprezinte factori importanți ai necrozei tisulare.

Clasificarea stadială a tuberculozei are un caracter dominant patogenetic, care stabilește legătura dintre formele bolii și mecanismul de apariție, pornind de la postulatele lui Ranke:

- stadiu primar, cu constituirea complexului primar și apariția alergiei (virajul tuberculinic);
- stadiu secundar unde, pe fondul hipersensibilității țesuturilor la antigenele bacilare, boala are tendința la generalizare prin extensie locală și metastaze hematogene la distanță;
- stadiul terțiar, apare la adult și reprezintă „ftizie izolată de organ, localizată în special la nivel pulmonar, la cazuri cu imunitate păstrată.

Autonomia stadiului secundar Ranke a fost contestată pentru că acest stadiu atât în plan biologic cât și cronologic apare strâns legat de cel primar. În secolul al XX-lea, unul din cele mai cunoscute și acceptate sisteme de clasificare este cel al Societății Americane Toracice (ATS)/ Centrul pentru Controlul Bolii (CDC) (Tabelul nr.20), care oferă orientare cu caracter epidemiologic și profilactic.

Class Clasă	Type Tip	Description Descriere
1 0	No TB exposure Fără expunere la TB Not infected Neinfestat	No history of exposure Nu are antecedente de expunere Negative reaction to tuberculin skin test Reacție negativă la testul tuberculinic
1 1	TB exposure Contact TB neinfestat No evidence of infection	History of exposure Antecedente de expunere Negative Reaction to tuberculin skin test Reacție negativă la testul tuberculinic
2 2	TB infection Infectat TB No disease	Positive reaction to tuberculin skin test Reacție pozitivă la testul tuberculinic Negative bacteriological studies (if done) Negativ la examenul bacteriologic (dacă este făcut) No clinical, bacteriological, or radiographic evidence of active TB Nu există dovezi bacteriologice, sau clinico-radiologice de boală TB activă

Tabelul nr. 20 Sistemul de clasificare al TB de către ATS/CDC

Tuberculoza pulmonară secundară

Cunoscută sub denumirea de *tuberculoză de reactivare* sau *tuberculoza adultului*, tuberculoza secundară sau *ftizia*, reprezintă aproximativ 90% din totalitatea cazurilor cu localizare preponderent la nivelul plămânului. Mecanismele apariției tuberculozei sunt variate, ele incluzând fie reinfecția exogenă, fie reactivarea endogenă, la distanță, a unui sau mai multor focare latente postprimare. [1,2,3]

Ca debut, tuberculoza secundară se localizează de obicei în segmentele apicale și posterioare ale lobilor superiori, unde concentrația înaltă de oxigen favorizează creșterea micobacteriilor. Mai poate fi afectat și segmentul superior al lobilor inferiori (segmentul Fowler). Afectarea parenchimului pulmonar variază de la mici infiltrate, la leziuni nodulare, cazeoase ulcerate, până la *forme cazeo-cavitare extensive*.

Eliminarea conținutului cavelor în arborele bronșic se face prin intermediul bronhiilor. Prin diseminări bronhogene pot apare leziuni satelite în interiorul plămânilor, care pot să evolueze în absența tratamentului antituberculos spre formarea de alte cavități.

Recidiva bolii poate surveni în TBP secundară, în funcție de modul cum a fost definită vindecarea procesului tuberculos. După Etienne Bernard, recidiva după chimioterapie reprezintă „un nou puseu radiologic și/sau bacteriologic care survine la cel puțin 6 luni după sfârșitul tratamentului puseului precedent, confirmat de testele bacteriologice și radiologic, prin sechele care pot fi considerate ca cicatriceale sau „stabilizate“. Cardis considera recidiva o „reîmbolnăvire tardivă“ survenită la 10-12 ani de la data primului episod acut-evolutiv, tratat și declarat

vindecat. Aseev definește recidiva ca fiind rezultatul „dezvoltării unui proces tuberculos specific în orice organ sau sistem, într-un loc nou sau pe locul vechilor leziuni, după vindecarea clinică anterioară, la minimum doi ani de la întreruperea tratamentului și reluarea activității sociale”.

Factorii care favorizează apariția recidivei sunt:

- aspectul radiologic terminal al leziunilor pulmonare tratate cu medicație antituberculoasă;
- tipul inițial al leziunilor TB, întinderea, localizarea și vindecarea acestora;
- starea de sensibilitate sau de rezistență a bacililor în episodul anterior tratat;
- precocitatea și calitatea tratamentului antituberculos aplicat (complet, continuu, de calitate);
- condițiile de mediu exogen (alimentația, surmenajul fizic și intelectual).

Formele anatomo- clinico- radiologice de manifestare a ftiziei

Etapa secundară a bolii se caracterizează prin: boala limitată de organ, predilecția pentru plămân și polimorfismul lezional în care tuberculoamele, caverna, se însoțesc de leziuni de vârste diferite, noduli apicali, infiltrate difuze sau nodulare homo sau controlaterale, simfize pleurale.

Ele pot fi clasificate:

1. *TB infiltrativă* (infiltratul pulmonar TB) cuprinde infiltratele pulmonare unice sau multiple, mai mult sau mai puțin precoce. Substratul anatomo-patologic al infiltratelor "in situ" constă în focare de alveolită exudativă nespecifică, ulterior specifică (prin diferențierea celulelor epitelioid și gigante), care suferă cazeificare și ramolire. Pot evolua spontan spre rezorbție, fibroză sau spre extensie, excavare și propagare bronhogenă în sens apico-caudal.

2. *TB nodulară* sau în focare nodulare e considerată o formă particulară de TB, cu grad incert de activitate lezională, fiind descoperită frecvent prin examenul radiografic. Leziunile minime ftiziogene preced și generează TB nodulară sau infiltrativ nodulară și au un risc de reactivare ridicat. Opacitățile au aspecte diferite, mai mult sau mai puțin opace, sau mai puțin bine delimitate, iar diagnosticul de activitate lezională este uneori greu de precizat. Radiologic se descriu umbre moi, imprecis delimitate, corespunzând unor leziuni active, altele, leziuni nodulare intense, bine delimitate care pot fi confundate cu leziuni inactive.

Vindecarea spontană a acestor leziuni (noduli, infiltrate, condensări mici, izolate) este posibilă, dar de obicei, vindecarea poate fi incompletă, persistând riscul unei reactivări ulterioare. Evoluția sub tratament eficient antituberculos este favorabilă, cu rezorbția infiltratelor sau reducerea în dimensiuni a nodulilor, cu sau fără fibroză limitată.

3. *TB cazeoasă ulcerată circumscrisă (tuberculom)*, este consecința unei reactivități hiperergice generale și locale a macroorganismului și în același timp, a unei reacții imunologice crescute, care reușește să oprească evoluția leziunilor în stadiul de cazeum, delimitând și închistând masa cazeoasă ca pe un corp străin. Morfopatologic este descrisă ca o masă cazeoasă cu structură stratificată („în foi de ceapă”), prin depunere concentrică de straturi de cazeum în jurul nucleului, localizarea inițială bronșică fiind hotărâtoare.

Punctul de plecare poate fi un focar parenchimos (ex: infiltrate precoce - focarele de tip Puhl-Aschoff, focar pneumonic, caverna plină închisă și densificată); limfohematogen sau bronhogen încapsulat sau chiar într-un nodul cicatriceal, ca expresie morfologică a unei hiperergii tisulare. Inițial se produce o necroză rapidă de cazeificare, care în loc să evolueze spre ramolire și excavare, „îngheață” în stadiul de cazeum, se solidifică și se închistează. [4,5]

Majoritatea tuberculoamelor se întâlnesc la bolnavii cu vârsta cuprinsă între 20 și 44 ani tratați cu chimioterapice antituberculoase, având o frecvență crescută la bărbați. Leziunea a fost descrisă sub diverse denumiri: „tuberculoză izolată” (Làennec), tubercul gigant (Grancher), nodul solitar (Gerhartz, 1915), TB izolată pseudotumorală (Jacobeus, 1921), TB de „formă solidă” (Gallinaro), focar delimitat (Kourilsky), nucleu cazeos rotund (Bariety), cazeum (Boguș). Punctul de plecare diferă de la infiltratele cazeificate și închistate, cavernele pline și densificate, șancrul de inoculare (focarul afectului primar) (Emmerlich), la focarul de endobronșită cazeoasă (Fingerland) și cel limfogen subpleural (Puzik, Parfenova).

Opacitățile pot fi unice sau multiple, rotunde sau ovalare, cu un diametru mediu de 2-4 cm, relativ omogene, de intensitate costală sau supracostală, cu contur net, regulat, staționare, localizate cu predilecție în segmentele dorsale și laterale ale lobilor superiori, ca infiltratele precoce sau nodulii din care provin.

Mai mult de jumătate din tuberculoame sunt sterile. Din cazurile microscopic negative, aproximativ o treime se pozitivează la culturi. În cazul absenței confirmării bacteriologice se poate suspecta activitatea lezională, datorită conturului mai slab delimitat și aspectului de tuberculom excavat „în ramă”. Întrucât calcificările în tuberculoamele inactive sunt de obicei excentrice, se recomandă biopsia pentru diagnosticul diferențial cu tumorile maligne. Diagnosticul pozitiv al tuberculomului este în esență histopatologic.

4. *TB cazeoasă cavitară* diagnosticată la mai mult de jumătate din cazurile noi și reactivate de TBP, reprezintă o etapă avansată a TB infiltrative, după cazeificare și ramolire, formă comună a TB adultului, corespunzând cel mai bine noțiunii clasice de ftizie și reprezentând principalele surse de infecție pentru contacti. Cavernele sunt zone de hipertransparență delimitate de inel pericavitar continuu, unice sau multiple, cu configurație variată (rotunde, ovalare, alungite în formă de pișcot, cu septuri intracavitare, cu caverne fiice etc.), dimensiuni variabile (caverne gigante ce pot provoca evidări de lobi), pot avea localizări diferite inclusiv subpleurale, mai frecvent în dreapta decât în stânga, în lobii superiori și în vârful lobilor inferiori (segmentul Fowler), mai rar în segmentele anterosuperioare, în piramidele bazale, în lobul mijlociu și în lingulă.

Simptomatologia clinică este variabilă și nespecifică (febră, transpirații, tuse, tulburări dispeptice, precum și tuse, însoțită de expectorație, hemoptizie și dispnee), dependentă de extinderea, localizarea, tipul anatomopatologic al leziunilor, dar și de vechimea bolii. Starea generală a bolnavului poate fi alterată în timpul episodului evolutiv și se redresează în faza de acalmie. Examenul fizic nu este concludent, fiind frecvent negativ. [2,6,7,8]

Examenul radiologic convențional permite evidențierea leziunilor cu topografie și particularități de expresie cum ar fi bronșia de drenaj (în „rachetă de tennis”), meniscul orizontal de lichid intracavitar, polimorfismul lezional asociat. Unele caverne pot fi mascate de diverse formațiuni anatomice ale toracelui și nu apar decât la tomografie computerizată.

Diagnosticul de activitate lezională al cavernei TB se stabilește pe baza confirmării bacteriologice și mai rar datorită virajului radiologic progresiv (extinderea cavelor și opacităților radiologice satelite).

În cazul unui tratament antituberculos eficient simptomatologia se ameliorează și ulterior poate dispărea, evoluția progresivă a leziunilor cavitare se oprește în câteva săptămâni, cavernele se deterjează, se micșorează și în caz de bronșie de drenaj cu permeabilitate păstrată, pot să rămână deschise multă vreme, cu semnificația de leziune cicatriceală sau vindecare deschisă; leziunile infiltrativ nodulare satelite se rezorb și se fibrozează. În cele mai multe cazuri bronșia de drenaj se închide, iar diminuarea cavernei este progresivă, pereții cavernei se acolează și dau o cicatrice solidă nodulară, liniară sau stelată. Într-un număr mai redus de cazuri cavernele se umplu și se transformă în „caverne densificate”, respectiv tuberculoame închistate inactive.

Prognosticul TBP fibrocavitare depinde de momentul diagnosticului de boală, de promptitudinea, corectitudinea și eficacitatea chimioterapiei, de extinderea leziunilor, receptivitatea terenului, incidența complicațiilor și a comorbidităților. Prezența unor boli asociate, alterările diverselor organe (ficat, rinichi), ca și apariția degetelor hipocratice au o semnificație prognostică defavorabilă. Cazurile cu evoluție favorabilă sub prim tratament reprezintă astăzi aproximativ 80%. Tratamentul de reluare are o rată mai redusă de succes terapeutic. În cazurile cu tratament antituberculos ineficace, evoluția se poate prelungi peste 15 ani, realizând tabloul ftiziei hipercronice. Inițial, apare un echilibru biologic între germeni și țesuturi, dar e urmat de o alterare progresivă a principalelor funcții ale organismului. Când se ajunge la deces, acesta se datorează mai rar TB în sine, dar mai frecvent unor complicații sau boli asociate (așa zisul „deces ftizic secundar”).

O serie de *complicații*, astăzi mai puțin frecvente decât în trecut, pot să agraveze tabloul clinic al tuberculozei fibrocazeoase cavitare în diferitele etape din evoluția bolii:

a. Hemoptiziile survin în aproximativ 30% din cazuri (sub chimioterapie mai rar decât înainte) mai ales în formele cavitare evolutive, de obicei ca hemoptizii minimale (spute hemoptoice) sau în cantitate medie, cu sânge roșu, rutilant, persistând mai multe zile sau chiar 2-3 săptămâni, mai rar ca hemoptizii abundente, uneori fulgerătoare, ducând la moartea bolnavului în câteva minute. Cele minimale și medii se produc prin diapedeză sau prin erodări ale vaselor de calibru mic și survin în faza incipientă (hemoptizii inițiale sau „providențiale” ori revelatorii) sau în faze mai avansate (de puseu evolutiv); cele abundente apar prin rupturi ale unor vase mai mari sau a unor anevrisme. Se cunosc și hemoptizii mortale, fulminante prin șoc, cu expectorație minimală de sânge.

Hemoptiziile sunt declanșate de factori variați – eforturi, traumatisme, depresii psihice, faza premenstruală, insolații, schimbări bruște de altitudine sau de presiune atmosferică, schimbări în ionizarea aerului etc (în lunile de toamnă spre iarnă și în cele de primăvară). Ele nu sunt periculoase prin pierderea propriu-zisă de sânge, ci prin unele complicații posibile.[9,10,11]

Hemoptiziile pot să ducă la diseminări sub forma unor însămânțări micro sau macronodulare („pseudomiliare”) de obicei homolaterale, cu respectarea vârfurilor, realizând aspectul radiologic de „image granitată” (ca piatra de granit) post hemoptoică. Uneori, este vorba doar de procese „congestive”, de natură hiperergică. În prezent, aceste complicații survin mai rar și cedează sub chimio sau corticoterapie.

După hemoptizie se pot produce și pneumonii de aspirație cu suprainfecții banale, care evoluează ca un episod acut pneumonic sau ca o supurație. Și acestea cedează la antibiotice.

Hemoptiziile mai abundente pot să ducă la blocarea unei bronșii segmentare sau lobare și consecutiv la instalarea unor zone de atelectazie cu dispnee, sindrom pseudopleuretic și opacifierea teritoriului atelectaziat, segmentar sau lobar (în cazuri rare chiar a unui plămân în întregime), cu semne de retracție, cu evoluție de obicei reversibilă.

b. Perforația pleuro-pulmonară apare fie la nivelul cavernei, fie al unui nodul cazeos subpleural, cu constituirea unui pneumotorax spontan.

Perforațiile cavitare sunt mai grave decât cele ale unor noduli subpleurali și pot induce un pneumotorax deschis (cu fistulă pleuro-pulmonară persistentă). Se instalează destul de brusc cu junghi, febră, stare generală alterată. La examenul fizic al toracelui se percepe un sindrom de pneumotorax, iar radiologic se constată o pungă aeriană cu aderențe multiple, cu deplasarea mediastinului spre partea opusă. Într-o a doua etapă, apare exsudatul pleural care, dacă nu se intervine eficace, se infectează prin fistula constituită și se transformă într-un empiem, la început bacilar, apoi mixt, cu floră de suprainfecție.

c. În caz de fistulă pleuro-pulmonară cu supapă se instalează un „pneumotorax sufo-cant” cu alură foarte gravă și tablou de insuficiență respiratorie acută. Acumularea aerului în cavitatea pleurală împinge mediastinul spre plămânul integru îngrădind evident și funcția acestuia. Tratamentul constă în exsuflații, puncții pleurale evacuatorii, la nevoie, drenaj aspirativ continuu, antibiotice și antituberculoase administrate local, intrapleural. În cazurile neinfluențate de tratamentul medical se impune intervenția chirurgicală (rezeecție parțială sau totală).

d. Cavernele voluminoase insuficient influențate de tratament se pot suprainfecta în mod secundar cu floră banală. După deterjare, în interiorul lor se pot instala infecții fungice (micetoame) cu *Aspergillus niger* sau *A fumigatus* sau cu mycobacterii non-TB în special *M. avium*. Micetomul are un aspect caracteristic de opacitate rotundă sau ovală cu calota clară, în semilună, localizată excentric la polul superior. Se întâlnesc și supurații secundare ale caver-nelor cu germeni rezistenți la tratanent cum sunt Klebsiela, piocianicul, proteus etc. Caverna ia aspect de abces, cu nivel înalt intracavitar. Dacă se produce după vindecarea deschisă a ca-vernei, acest aspect, ca și cel de micetom, constituie manifestări ale sindroamelor posttuber-culoase.

e. Pleureziile ca o complicație în cursul ftiziei, cu sau fără evoluție spre empiem TB, au devenit și ele extrem de rare în era chimioterapiei antituberculoase.

f. Diseminările bronhogene care se produc în cursul ftiziei, deși reprezintă una din moda-litățile cunoscute de extindere a tuberculozei, pot să fie socotite ca complicații, care agravează evoluția și prognosticul bolii. Ele apar frecvent, de la începutul bolii, nu apar la întâmplare, ci în funcție de localizarea cavernei (focarului diseminativ) de origine, topografia ramificați-ilor bronșice, mișcările respiratorii, aderențele pleurale, pierderea elasticității parenchimu-lui, poziția obișnuită a bolnavului, etc. Diseminări bronhogene „încrucișate”, de tip Cardis se produc din lobul superior drept în lobul inferior stâng și mai rar din cel superior stâng în cel inferior drept.

g. Diseminările hematogene la distanță, în alte organe, pot conduce la TB intestinală, laringiană, forme grave (excepțional de rare) și mai puțin grave.

h. Complicațiile bronșice de tip obstructiv sau bronșiectatic afectează mai mult sau mai puțin funcția respiratorie și pot persista după vindecarea (negativarea) propriu-zisă a bolii (sindrom post TB).

i. Distrofia buloasă a parenchimului cu formarea de imagini lacunare unice sau multiple, cu perete subțire, cu zone de emfizem, cu îngrădiri funcționale evidente, constituie complicații noi și/sau sindroame posttuberculoase în era antibiotică.

j. Alterările miciei circulației sunt evidențiate scintigrafic.

k. Alterările funcției respiratorii apar precoce, dar devin manifeste clinic în fazele avansate, sub formă de insuficiență respiratorie progresivă de tip restrictiv sau mixt (obstructiv și restrictiv).

l. Complicațiile funcționale din partea altor organe (ficat, rinichi) apar și ele mai frecvent în prezent (la bolnavii hipercronici), datorită atât cronicizării bolii cât și faptului că sunt mai bine studiate decât în trecut.

- Alterările funcției hepatice apar în peste 60% din cazuri, dar fără aspectele de gravitate din trecut (amiloidoza generalizată), constau în disfuncție proteică (disproteinemii), glucidică și antitoxică, induc creșteri ale transaminazelor (30-35%), iar la puncția biopsie hepatică sunt evidențiate leziuni de steatoză (27,9%), infiltrat inflamator (37,2%), hepatită cronică (23,2%); în timp, degenerescențele grave și ciroza hepatică pot agrava situația.

- Tulburări renale de tip nefrotic degenerative, cu amiloidoză de regulă ireversibilă, cu scăderea filtratului glomerular și a refluxului plasmatic renal și creșterea cantitativă a funcției de filtrare, indiferent de modificările clearance-ului creatininei, se instalează tardiv.

- Tulburări endocrine în sens hiper sau hipofuncțional pot apare la nivelul lanțului hipofizogonadic explicând amenoreea secundară sau dismenoree, la nivelul glandelor endocrine (corticosuprarenală, tiroidă, pancreas endocrin);

- Tulburări de metabolism proteic, lipidic, glucidic și în metabolismul intermediar prin alterarea activității fermenților, vitaminelor etc;

- Tulburări nervoase, întâi în sensul unei hiper, apoi al unei hipoexcitabilități;

- Alterări toxicoinflamatorii ale miocardului (modificări EKG);

- Tulburări hematologice;

- Tulburări gastrointestinale care duc toate (în cazuri relativ mai rare în prezent) la declinul treptat și iremediabil al bolnavului;

- Hemoptiziile se întâlnesc și în cadrul TB activ-evolutive, dar și în cadrul unor sindroame posttuberculoase (bronșiectazii, bronholitiază) și trebuie diferențiate de cele care survin în alte afecțiuni: cancerul bronho-pulmonar (hemoptizii mici, dar persistente), infarctul pulmonar, bronșiectaziile non-TB, endometrioza bronșică (hemoptizii periodice premenstruale „catameniale”), micozele pulmonare, aspergiloza, micetomul intracavitar (hemoptizii importante, persistente), chistul hidatic perforat (hemoptizii abundente), stenoza mitrală, etc.

V.5. Forme clinice particulare de ftizie

În unele cazuri tabloul clinic și radiologic al ftiziei realizează aspecte particulare cunoscut ca variante clinice ale tuberculozei secundare cavitare comune. [10,12]

1) *TB căilor respiratorii superioare* este frecvent o complicație a TBP cavitare avansate și poate implica laringele, faringele și epiglota. Simptomele (disfonie, disfagie, tuse) depind de sediul afectării, iar leziunile ulcerative pot fi vizualizate endoscopic (laringoscopie). Examenul microscopic BAAR este frecvent pozitiv, dar în unele cazuri poate fi necesară efectuarea biopsiei pentru stabilirea diagnosticului. Și neoplasmul poate avea manifestări similare, dar de obicei este indolor.

2) *TB traheo-bronșică* se întâlnește din ce în ce mai frecvent după vârsta de 40 de ani, ca o localizare secundară „de însoțire” a leziunilor reactivate, de obicei cavitare, din parenchimul pulmonar. Frecvența ei în zona explorabilă bronhosopic este de 40-50% din cazurile de TBP secundară. Pe materialul necrotic și pe piesele de exereză, care pun în evidență și leziunile bronșiilor distale, frecvența TB traheo-bronșice este sensibil mai ridicată (60-90%).

Anatomo-bronhosopic se disting mai multe tipuri de leziuni de TB bronșică: infiltrații simple ale mucoasei, adeseori nespecifice („bronșite de acompaniament”) sau în submucoasă; ulceratii de mărimi variate, cu aspect de eroziuni cu fond roșu violaceu, acoperite de secreții purulente; stenoze cicatriceale cu îngustarea lumenului bronșic „în pâlnie”; fistule ganglio-bronșice unice sau multiple cicatrizate sau nu; panbronșite cazeoase distructive ale peretelui bronșic; vegetații papilomatoase nepediculate cu caracter proliferativ, etc. În era antibiotică s-au redus leziunile bronșice ulcerative și au crescut cele cicatriceale, stenozante.

Simptomatologia TB bronșice este greu de diferențiat de tabloul complex al TBP, dar asocierea tusei chintoase, rebele, cu sputa hemoptoică recurentă, cu fenomene pseudoastmatice, fără o explicație parenchimotoasă și fără istoric de boală pulmonară obstructivă, pledează pentru localizarea bronșică a procesului TB, iar diagnosticul se precizează prin fibrobronhoscopie ce poate evidenția neregularități de contur, de lumen, stenoze, deformări, torsionări, îngroșări de mucoasă bronșică, etc. Baciloscopia pozitivă cu radiografie normală la nivelul toracelui indică afectare bronșică.

Evoluție și complicații

Când leziunile bronșice se asociază cu cele parenchimotoase, se influențează reciproc, atât în sens favorabil, cât și în sens defavorabil, în funcție de tratament. Realizarea unei „bronșii liniștite”, cu leziuni inactive, constituie o condiție favorabilă pentru rezolvarea leziunii cavitare din parenchim. Aspirația endobronșică de secreții (dopuri) cazeoase consecutiv fistulei gangliobronșice poate induce însămânțări bronhogene sau pneumonii de aspirație, obstrucții bronșice cu atelectazia parenchimului aferent („sindrom de lob mediu”, lobite, etc) care constituie complicații, dar și elemente de diagnostic radiologic indirect. Sub chimioterapie, leziunile bronșice prezintă o evoluție favorabilă, vindecându-se în imensa majoritate a cazurilor, înaintea celor parenchimale, dar pot apare sechele cicatriciale de tip stenoză bronșică, eventual cu bronhocol (în axul bronșic) sau dilatație bronșică (bronșiectazia post TB).

3) *TB într-un singur puseu*, descrisă de Et. Bernard în cursul războiului, se caracteriza printr-o evoluție continuă și gravă, fără nici o perioadă de remisiune, spre stadiile cele mai avansate de boală și exitus. În această formă de îmbolnăvire cu afectare ganglionară pseudo-tumorală uni/bilaterală, întregul ciclu al TB primare și secundare se desfășoară într-un singur puseu. În prezent, e diagnosticată la imigranți (TB imigranților) și reprezintă o „formă areactivă” de boală.

4) *TB extensivă la imunodeprimați*, descrisă la toxicomani sau după corticoterapie prelungită, citostatice, imunodepresoare și are un caracter exploziv cu leziuni extinse, distructive de TB. Din punct de vedere al substratului lezional anatomopatologic, pot fi diagnosticate

forme pneumonice, bronhopneumonice sau diseminative (miliare) acute/subacute (mai ales la alcoolici, imigranți). TB extensivă intră și ea în cadrul TB areactive cu fatalitate ridicată, rapidă. Diagnosticul poate fi tardiv, adeseori, post mortem.

5) *Plămânul distrus (ftizia unilaterală extinsă)* constă în escaladarea leziunilor active, destructive la un singur plămân, cu respectarea pentru o perioadă de timp a plămânului controlateral. Aspectul radiologic este caracteristic dată fiind opacifierea masivă, neomogenă, ocupând un hemotorax în întregime, mai frecvent plămânul stâng, cu leziuni cavitare evidente, fără fenomene de retracție. În această fază se poate interveni eficace prin pneumonectomie efectuată eventual „la cald”. Dacă nu se intervine, boala se poate bilateraliza (se extinde la plămânul celălalt). Diagnosticul diferențial se face cu fibrotoraxul și alte tipuri de „hemitorace opace”.

6) *Ftizia cavitară cu adenopatii* e o intricare de stadii prin asocierea adenopatiei mediastinale (apanaj al TB primare) cu leziunile cavitare (caracteristice TBP secundare). Adenopatiile apar de regulă de partea pulmonului afectat de TB cavitară, sunt mai frecvente la adulții >50 ani (>20%), reprezintă, în majoritatea cazurilor, reactivări ale unor adenopatii vechi (induse de scăderea rezistenței organismului) și cedează foarte lent la tuberculostatice (Le Melle-tier, Dufourt). Bronhoscopic sunt atestate fistule sau cicatrice fistulare unice / multiple, fără expresie clinică. Această formă are aspecte particulare, dacă apare în perioada copilăriei sau pubertății:

- TB cavitară cu adenopatii a copilului, reprezintă o formă clinică neobișnuită, cu frecvență redusă (de 2% Lupașcu), cedează în general rapid la tratament, dar poate da recidive ulterioare.

- TB cavitară cu adenopatii la vârsta pubertății („ftizia pubertară”) prezintă intricarea unor leziuni primare (adenopatii pseudotumorale, diseminări micronodulare) cu cele secundare (infiltrate și caverne). Infecția TB găsește la pubertate condiții favorizante de evoluție spre boală, prin inhibarea sistemului imun celular protector al organismului, instabilitatea neuro-endocrină, reducerea rezistenței față de bacilul Koch și o alergie puternică la antigenele micobacteriene.

Dintre elementele complexului primar domină componenta ganglionară cu o accentuată tendință la cazeificare masivă, inflamații perifocale, perforații bronșice, diseminări hematogene. [6,13,14]

Afectul primar, de asemenea, prezintă o mare tendință la ramolire și excavare. Leziunile au o expresie radiologică net secundară (de tip ftizie), dar se însoțesc de o reacție ganglionară mediastinală puternică și extensivă, fiind prinși și ganglionii limfatici periferici. În trecut, prognosticul TB pubertară era foarte grav, malignitatea leziunilor conducând frecvent la un sfârșit fatal. În prezent prognosticul este net schimbat, apropiindu-se mai mult de cel al ftiziei tratate a adultului, dar în contextul imunodepresiei induse de HIV, poate căpăta aspecte de gravitate pentru că nu există tendință de localizare ca la adult, ci dimpotrivă, o tendință la multiplicare a focarelor, cu bilateralizare. Evoluția este condiționată de teren, de leziune, de suprainfecțiile exogene, dar e favorabilă sub tratament antituberculos.

7) *Ftizia la bătrâni* sau a vârstnicului (>60 de ani) apare la un grup populațional vulnerabilizat de depresia imună, se întâlnește în prezent cu o frecvență relativ mai ridicată decât la alte vârste și decât în trecut, datorită creșterii mediei de vârstă, îmbătrânirii populației, care asigură, cel puțin pe plan european, cel mai mare rezervor potențial de infecție TB. Vârful juvenil ftiziogen din trecut are tendință de deplasare la dreapta, iar „vârsta ftiziogenă” se regăsește în România spre a 4-a sau a-5-a decadă a vieții. Conform ultimului recensământ al

populației României (recensamantromania.ro) din 04 Iulie 2013, procentul populației peste 65 ani este de 16,14 (65-69 ani: 4.48%; 70-74 ani: 4.42%; >75 ani: 7.24%), în creștere cu 16% față de anul 1991 (conform Eurostat).

TB „geriatrică” este o formă atipică de boală datorită aspectului clinic nespecific și confuz al intricării bolilor specifice vârstnicului. Ftizia bătrânilor stricto sensu se instalează la pacienții trecuți de 60 de ani, bolnavi tratați, cu deteriorarea sănătății mentale, dar și fizice, cu numeroase comorbidități, greu deplasabili, unii dintre ei instituționalizați, fiind diagnosticată cu dificultate, uneori chiar postmortem. Include și forme de TBEP cu localizări diferite, dar și miliară criptică, areactivă, meningită.

8) *TB pe plămân unic* apare la bolnavii pneumonectomizați și se poate dezvolta din leziuni nodulare inactive preexistente rezecției sau din leziuni de suprainfecție, are un prognostic mai rezervat sub tratament, chiar dacă bacilii tuberculoși din noile leziuni sunt sensibili și nu rezistenți ca în plămânul rezecat.

9) *TB pulmonară atipică* a fost descrisă radiologic în secolul al XIX-lea de către Kidd (1886). În diagnosticul radiologic topografic al leziunilor tuberculoase localizarea este strictă la nivelul lobului mediu (LM), lingulă și/sau piramidei bazale (PB), lobului inferior (LI). Frecvența este rară (4 - 5% din forme). Diagnosticul pozitiv este facilitat de investigația bronhologică, bacteriologică și cea computerizată. Aceste forme radiologic atipice ca localizare sunt sugestive pentru asocierea TB-HIV.

10) *TB fibroase* denumite și TB reticulo-nodulare sau scleroze pot fi forme de TBP reactivată, caracterizate prin predominanța elementelor proliferative, fibroase, ireversibile, printr-o evoluție lentă și relativ benignă și prin absența manifestărilor hiperergice. Din punct de vedere anatomopatologic, sclerozele tuberculoase primitive și pure sunt foarte rare, adesea fiind leziuni intricate fibrocazeoase și fibroase sau apare fibrozarea secundară a unor leziuni fibrocazeoase inițiale.

Se descriu trei forme anatomo-clinico-radiologice, de multe ori intricate între ele:

- Sclerozele nodulare discrete nu reprezintă altceva decât stadiul de fibroză secundară a TB în focare nodulare sau infiltrative sau stadiul de „leziuni minime” fibroase post primare cu potențial ftiziogen incert.

- Sclerozele difuze apar după diseminări hematogene cu evoluție sclerogenă, sunt mai frecvente după 45 de ani, se prezintă ca procese de fibroză perivasculară și perilobulară fără caracter specific, cu proliferare celulară conjunctivă și multiple vase de neoformație. Se asociază frecvent cu bronșite cronice, emfizem, dilatații bronșice și pot evolua spre cord pulmonar. Simptomatologia este dominată de fenomenele bronșice, astmatiforme. Sclerozele difuze sunt limitate la un teritoriu lobar sau extinse la unul sau la ambii plămâni, asociate sau nu cu leziuni nodulare realizând un aspect „reticulo-nodular”. Tabloul radiologic este dominat de opacifieri liniare sau reticulare, difuze, cu desen perihilar și peribronhovascular accentuat, cu umbre nodulare apicale, hipertransparența bazelor, festoane pleurale și diafragmatice, cu rigiditate a diafragmului etc. Dovada etiologiei bacilare este adeseori greu de făcut, aspecte similare putând să fie date și de o silicoză incipientă, de o sarcoidoză sau de alte fibroze interstițiale difuze nespecifice, cu sau fără bronșită cronică. Evidențierea bacteriologică prin microscopie este de obicei fără succes. Diagnosticul se bazează pe antecedentele TB și pe coexistența altor leziuni caracteristice TB (calcifieri, simfize pleurale etc), decât pe simptomatologie. [6,9,15]

- Sclerozele dense, constituite din țesut fibros dens, fără fibre elastice, slab vascularizat, cu vase de neoformație periferică, pot interesa porțiuni mai restrânse (segmente) sau mai extinse de parenchim (lobi sau un plămân în întregime). Se produc, mai frecvent, prin

fibrozarea secundară a unor leziuni fibrocazeoase preexistente. În blocurile de scleroză pot să fie incluse zone de ulceratie sau de emfizem, dilatații bronșice, cu alterarea totală a parenchimului („scleroza mutilantă”). Simptomatologia e nespecifică, (tuse cu expectorație redusă, frecvent hemoptoică, inapetență cu menținerea sub greutatea normală, etc), iar examenul fizic pune în evidență deformări toracice, zone de submatitate limitate, raluri bronșice, subcrepitante cu caracter uscat.

Examenul bacteriologic al sputei este în majoritatea cazurilor negativ, ceea ce nu implică absența certă a MTB din leziuni.

Radiologic se constată opacifieri intense, în conglomerate sau mase compacte, de obicei în lobii superiori. În localizările lobare superioare se realizează frecvent aspectul de „lobită retractilă” cu apicalizarea și încurbarea scizurii superioare, retracții sau încurbări ale traheii, apicalizarea umbrei hilare, cu verticalizarea desenului vascular infrahilar care ia un aspect în „ploaie” sau în „salcie plângătoare”, uni- sau bilateral, festoane diafragmatice.

Evoluția este relativ benignă, de lungă durată, mai ales sub chimioterapie antituberculoasă, dar se cunosc și cazuri cu reactivări tardive (chiar după 20-30 de ani) de tip infiltrativ-cavitare, din focare latente reziduale. Cazurile cu leziuni extinse conduc în timp și la fenomene de decompensare, cu apariția cordului pulmonar.

Referințe

1. Arghir O.C.; Gilda Georgeta Popescu, Constantin Marica- Tuberculoza- Curs . Ed.Bucuresti 2015.
2. Didilescu C., Marica C.- Tuberculoza- Trecut, Prezent, Viitor.Ed. Universitară Carol Davila, București, 2004:1-38.
3. Weber J.-The Story of AIDS.Ed.Adelphi Communications Limited,1993
4. Socaci A, Nini G., Marica C. „Tuberculoza de la diagnostic la tratament“ – Ed. Partoș Timișoara 2013.
5. Shirin Karimi, Masoud Shamaei, Mihan Pourabdollah, Makan Sadr, Mehrdad Karbasi, Arda Kiani, Moslem Bahadori- Histopathological Findings in Immunohistological Staining of the Granulomatous Tissue Reaction Associated with Tuberculosis. Tuberculosis Research and Treatment. Volume 2014 (2014), <http://dx.doi.org/10.1155/2014/858396>
6. Macavei C.T., Crișan E., Gilda Georgeta Popescu, Daniela Homorodean.- Diagnostic și tratament în tuberculoză. Ed Universității „Transilvania“ 2013:1-100;
7. WHO Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. The End TB Strategy, 2015
8. Crișan Marilena Umbrița, Elena Barbu. Ghid pentru managementul cazurilor de TB la copii. București Ed TOP AEDITION, 2017, ISBN 978-606-94469-3-4, Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.
9. Marica C., Didilescu C, Murgoci G, Tănăsescu M, Arghir O. „Compendiu de tuberculoză“ – Ed. Curtea Veche 2011, București, 5-433.
10. Mihăescu T. - Tuberculoza – Mic tratat de pneumologie, Ed. Dan, Iași, 2002;
11. Harisson vol.I;14th ed; Teora ed.a II-a în limba română; 2003: 917,1102-1126.
12. Norbis Luca, Paolo Miotto, Riccardo Alagna, Daniela M. Cirillo. Tuberculosis: lights and shadows in the current diagnostic landscape. NEW MICROBIOLOGICA, 111-120, 2013
13. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM; C. Lange; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009 May;33(5)
14. WHO Suppl. Global Tuberculosis Report 2014-Drug- Resistant TB Surveillance & Response. <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/>
15. Pop M.- Ghid de ftiziologie, Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu“ Cluj Napoca, 2003;

CAPITOLUL VI TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

TB extrapulmonară (TBEP) este definită ca boala care implică alte localizări decât cele de la nivelul parenchimului pulmonar. Datele epidemiologice recente au arătat că proporția de TBEP este în creștere în diferite țări, reprezentând între 10-25% din totalul cazurilor de TB la nivel mondial. Principalii factori de risc raportați ca responsabili au fost: infecția HIV cu număr scăzut de CD4, sexul feminin, vârstele extremele, sărăcia și antecedentele bacilare. Cunoașterea factorilor de risc este un pas crucial pentru orientarea strategiilor preventive și pentru implementarea intervențiilor eficiente, în consecință. [1]

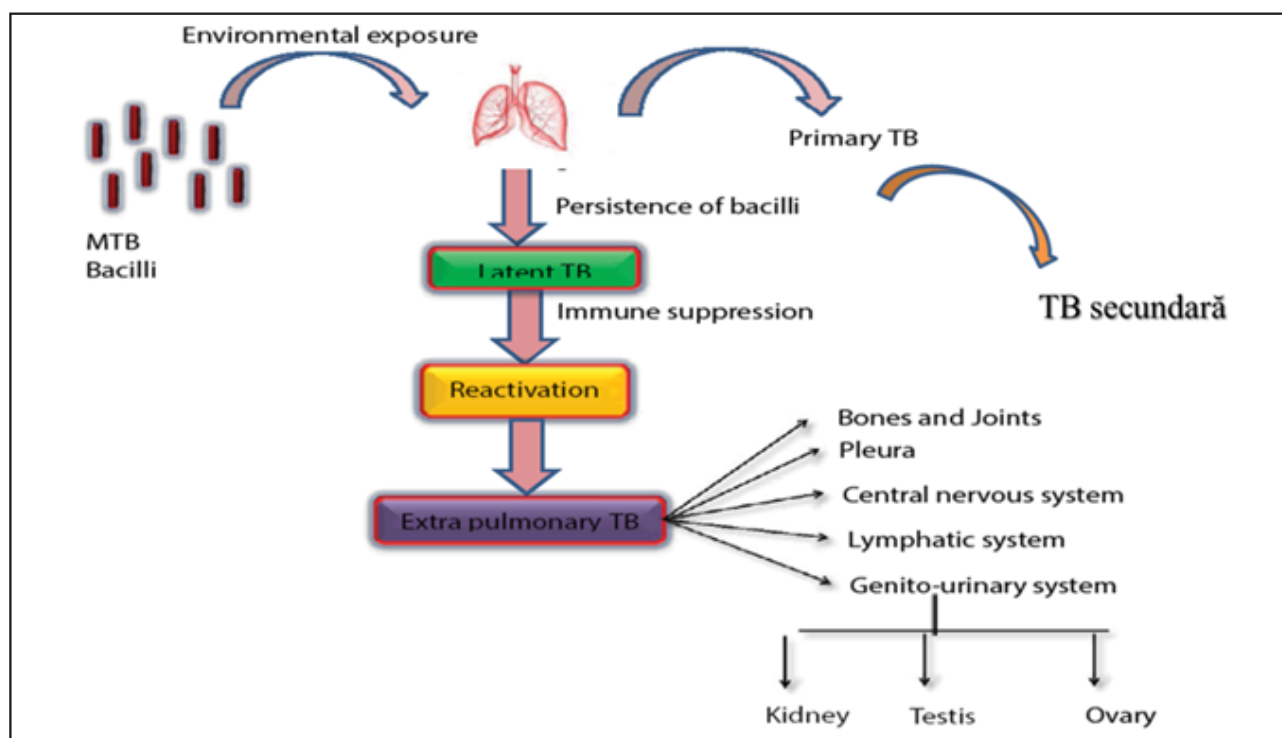


Figura nr. 34 Ciclul evolutiv al MTB de la expunere la diseminare

Sursă: Meena LS, Ansari R. *Pathogenic Aspects of Genito-Urinary Tuberculosis in Males and Females*. J Mol Biol Biotech. 2017, 2:1.

În funcție de *încărcătura bacteriană* și *variabilitatea receptivității individuale*, efectul unei expuneri potențial generatoare de infecție TB poate căpăta aspecte diferite: [1,2,3]

- *absența infecției TB* prin eliminarea sau distrugerea germenilor înainte de multiplicarea lor în țesuturi și amorsarea reacțiilor imune, presupune o apărare nativă eficientă (neimunologică) și este atestată prin negativitatea testului tuberculinic;

- *prezența infecției cu absența simptomelor* = *infecție TB latentă*, ocultă prin apărare imună eficientă. În condiții de supresie imunologică, este activat răspunsul imun mediat celular, existând riscul transformării infecției TB în boală pulmonară / extrapulmonară; TBEP poate fi rezultatul unei infecții primare progresive sau a unei reactivări a ITBL, care apoi diseminează (Figura nr. 34).

- *infecție urmată de îmbolnăvire în caz de depresie imună, conducând imediat* sau la distanță** la transformarea infecției în boală* (*TB primară și **TB secundară).

Elemente de diagnostic în TBEP

Simptomele pot fi aceleași ca în cazul TBP – simptome de „impregnare bacilară”. În plus, pacienții dezvoltă adesea simptome specifice organului infectat: hematurie (TB renală), cefalee / confuzie (meningită TB), dureri toracice dorsale (TB coloană vertebrală), disfonie (TB laringe). TB diseminată (miliara) poate prezenta anemie, trombocitopenie și semne extrapulmonare: limfadenopatie generalizată (40%), splenomegalie (15%), hepatomegalie (40%), pancreatită (< 5%). [4]

Diagnosticul TBEP este responsabilitatea specialistului organului afectat, fiind susținut de examenul bacteriologic și/sau histopatologic.

Localizarea extrapulmonară reprezintă adesea o provocare datorită gradului scăzut de suspiciune din partea clinicienilor, precum și datorită dificultăților de diagnostic generate de obținerea probelor biologice din leziunile extrapulmonare care pot fi dificil de abordat din punct de vedere tehnic, sau nu sunt disponibile în mai multe servicii. Pe de altă parte, încărcătura mică de bacili în fluidele și țesuturile analizate contribuie la rate scăzute de rezultate pozitive ale investigațiilor bacteriologice (frotiu și cultură), dar au șanse sporite de diagnostic molecular datorită introducerii în practică a tehnicilor respective.

WHO a recomandat efectuarea de teste moleculare rapide, culturi și testarea sensibilității la medicamente pentru fiecare probă prelevată de la pacienții cu tuberculoză extrapulmonară suspectată, inclusiv pe probele obținute în timpul intervențiilor chirurgicale sau ale altor proceduri invazive, care frecvent sunt examinate histologic. Prin urmare, chirurgii trebuie sfătuiți să păstreze o probă biologică într-o cantitate minimă de ser fiziologic pentru examinări microbiologice și teste de biologie moleculară și una în formol pentru examinări histopatologice. [5]

Toate cazurile suspecte de TBEP ar trebui evaluate concomitent și pentru TBP. Cu toate acestea, diagnosticarea TBEP rămâne dificilă, întrucât eşantioanele clinice obținute din zone relativ inaccesibile pot fi paucibacilare, scăzând sensibilitatea testelor de diagnostic.

Microscopia optică pe frotiu, are o sensibilitate scăzută, cu un interval de 0%-40%, rezultatele negative neputând exclude prezența tuberculozei. [6]

Unii pacienți cu TBEP au rezultate bacteriologice pozitive ale sputei în culturi, în ciuda constatărilor aspectelor normale ale radiografiei toracice.

Sensibilitatea culturii din spută a variat în datele de literatură pentru TBEP: între 28%–50% pentru TB abdominală, 10%–11% pentru pericardită TB, 24%–29% pentru meningita TB și 5%–14% pentru limfadenita TB. [4,6]

Selecția procedurilor de diagnostic depinde de organul implicat în TBEP. Au fost folosite diverse metode pentru a stabili diagnosticul de certitudine precum: puncția-biopsia cu ac fin, endoscopia, laparoscopia și biopsiile sub ghidare ecografică, tomografică sau ecografia endoscopică.

1) TB miliară

În 1700, John Jacob Manget a descris forma de TB diseminată, comparând în dimensiune și aspect, tuberculi minusculi evidențiați la examenul histopatologic cu semințele de mei. A introdus termenul de TB miliară, derivat din cuvântul latin „miliarius” (semințe de mei), pentru a indica această formă fatală de TB diseminată. Tuberculoza miliară este prezentă în aproximativ 2% din toate cazurile de tuberculoză raportate și poate reprezenta până la 20% din toate cazurile de tuberculoză extrapulmonară. [7]

Foarte rar (< 5% din cazuri) este localizată la un singur organ, de obicei există o afectare difuză ce interesează mai multe organe. Această localizare poate să apară la orice vârstă. Leziunile au dimensiuni mici, cuprinse între 1-5 mm, cu tropism frecvent la nivel pulmonar, ficat și splină, iar în absența tratamentului corespunzător boala poate fi rapid progresivă și fatală. Semnele și simptomele de boală sunt nespecifice.

Tabloul clinic este dominat de febră 38-40°C, frisoane, astenie fizică intensă, anorexie, scădere ponderală, tuse seacă, dispnee progresivă mergând până la detresă respiratorie. Poate să apară hipercalcemia ca răspuns la activitatea crescută a macrofagelor în organism. Hipercalcemia se corelează cu niveluri crescute de calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol) care favorizează capacitatea macrofagelor de a distruge micobacteriile. Examenul fizic poate pune în evidență tahicardia, hepato-/ splenomegalia, tuberculi coroizi, acele leziuni palide pe nervul optic, care indică, de obicei tuberculoza miliară la copii (tabelul nr.21). [7,8]

COPIL	ADULT
Formă severă de boală: - debut brusc: febră înaltă, inapetență, torpoare, vărsături, diaree; - obiectiv: tahicardie, dispnee, cianoză, +/- hepatosplenomegalie; - +/- insuficiență respiratorie acută; - RxCP: imagine miliară, +/- adenopatie hilară sau mediastinală; - IDR (+); - Ex.FO, Ex LCR - argumente diagnostice.	Formă acută: - clinic: febră, frisoane, anorexie, scădere ponderală, dispnee, tuse seacă, uneori tablou de detresă respiratorie acută; - obiectiv: tahicardie, hepatomegalie, rar splenomegalie; - RxCP: normală la debut/aspect tipic de miliară; - Sputa: microscopie (-); - biopsia pulmonară transbronșică diagnostică Forma cronică: - la vârstnici: febra de etiologie neprecizată, sindrom consumptiv - RxCP: imagine miliară Forma diseminată areactivă: - rară/HIV/prognostic rezervat

Tabelul nr. 21 Formele de manifestare ale TB miliare la copil și adult

Diagnosticul diferențial se face cu alte boli infecțioase (pneumocystoză, micoze, varicela, etc), cu boli neoplazice (carcinomatoza pulmonară cu punct de plecare renal, tiroidian, sân), cu pneumopatii interstițiale (sarcoidoză, histiocitoza X, pneumopatii de hipersensibilitate, proteinoza alveolară), cu pneumoconioze (silicoză formă micronodulară).

Diagnosticul pozitiv este dificil de stabilit, de aceea se subliniază importanța tratamentului precoce, cu un prag scăzut de suspiciune diagnostică datorită prognosticului grav, chiar în absența unei confirmări bacteriologice sau de altă natură. [5,9]

2) TB sistemului nervos central este responsabilă pentru aproximativ 5% dintre localizările extrapulmonare ale TB. Este întâlnită, frecvent la copiii mici (sub 3 ani) din focare TB, dar apare și la adulți, mai ales la bolnavii HIV/SIDA. [10]

a) Meningita/meningoencefalita TB la copii este un indicator de gravitate al endemiei TB dintr-un teritoriu (indicele meningitic). S-a dovedit că între numărul de cazuri de meningită raportate la grupa de vârstă 0-4 ani și riscul anual de infecție există un raport constant; s-a stabilit o corelație cu prevalența surselor de infecție bacilară.

În ordine cronologică, este prima dintre localizările extrapulmonare postprimare, ce apare ca urmare a diseminării hematogene a bolii pulmonare primare sau postprimare (reactivării), sau datorită rupturii unui tubercul subependimar în spațiul subarahnoidian. În majoritatea cazurilor, pe radiografia toracică există context evocator de TB (sechele sau miliară pulmonară). [5,10,11]

Meningita survine de obicei la copilul mic, fiind produsă de diseminarea hematogenă ce apare curând după primoinfecție, în perioada de formare a complexului primar (primele 6 luni) și mai rar la adulți, prin diseminare tardivă din leziunile diferitelor organe intra- sau extratoracice. Leziunile meningeale sunt multiple, difuze, cu embolizare la nivelul vaselor mici corticale, producând hipertensiunea LCR și dilatarea ventriculilor.

Tabloul clinic diferă în funcție de faza clinică:

Faza de debut poate fi precedată de un *prodrom* cu durată variabilă (de la o săptămână până la o lună) cu manifestări de tip febră, vărsături, constipație sau diaree, ulterior apar modificări de comportament (iritabilitate alternând cu perioade de afectivitate și indiferență), cefalee, somnolență, inapetență; obiectiv se constată sindromul meningian cu redoarea cefei (tentativă nereușită de a flecta capul pe trunchi), semnul Brudzinski (flectarea gambelor pe coapse apare la tentativa de a flecta capul pe trunchi), semnul Kerning I (tentativa de a flecta trunchiul pe bazin determină flectarea gambelor) și Kerning II (tentativa de a flecta pe bazin membrele inferioare în extensie, determină flexiunea lor).

În **faza de stare**, simptomele se accentuează, apar fotofobia, convulsiile de tip Jacksonian (24%), paralizii ale membrelor, paralizii de nervi cranieni (a nervilor oculari în particular), cu strabism și diplopie, sindromul de hipertensiune intracraniană cu vărsături, convulsii, tulburări de puls și de ritm respirator, somnolență profundă cu privire fixă și pupile dilatate, bombarea fontanelei (la sugari). Hidrocefalia este frecventă la copilul mic.

Perioada de invazie este caracterizată de triada Huttinel (cefalee, vărsături, constipație), eventual, tulburări neurologice (hiperestezia cutanată).

Perioada finală este sugerată de apariția comei meningeale ce necesită diagnostic diferențial cu stările comatoase de diverse alte cauze (metabolice - uremie, diabet, alergice, intoxicații cu substanțe neurotrope - alcool, monoxid de carbon, azot, plumb, medicamente, etc). Puncția rahidiană (lombară sau suboccipitală) este «piatra de temelie» a diagnosticului pozitiv.

LCR - macroscopic	LCR - citologie	LCR - biochimie
aspect clar, incolor sau ușor opalescent	număr variabil de celule 200-500/mm ³	- albuminorahie ↑ > 100 mg% (> 3g % – suspect blocaj medular)
cu caracter hipertensiv	inițial - neutrofile ↑ la 72 h: - limfocite adulte (80-90%) - PMN (neutrofile) intacte și nealterate (10-15%)	reacția Pandy – intens pozitivă - glicorahie ↓ în 90% cazuri (<30 mg%) - clorurorahie ↓ sub 7 g ‰ (valoare constant ↓ sub tratament antituberculos - prognostic grav)

Tabelul nr. 22 Caracteristicile lichidului cefalorahidian (LCR)

Examenul bacteriologic microscopic al LCR pentru evidentiarea MTB din vâl este pozitiv în aproximativ 10% din cazuri. Cultura din LCR este pozitivă în proporție variind între 12-80% din cazuri. În formele cu bacteriologie negativă, sunt utile metodele rapide moderne care să asigure un diagnostic cât mai precoce, prin analiza LCR (cultivare în mediul lichid, sau metode moleculare tip GeneXpert). [5,10,11]

Radiografia toracelui poate fi normală sau poate pune în evidență prezența unor imagini care sugerează elemente ale primoinfecției ca: adenopatii hilare, forme extensiv inflamatorii sau miliare (30% din cazuri).

Examenul fundului de ochi (mai dificil de realizat la copilul mic), poate evidenția tuberculi coroidieni caracteristici sau stază papilară, atrofie optică, edem papilar.

Testul cutanat tuberculinic poate fi pozitiv în 60% din cazuri, negativ în formele grave (anergie în 40% cazuri). Investigațiile imagistice (CT și RMN) pot evidenția hidrocefalia (la 75% din copiii cu meningită) și opacifierea anormală a ventriculilor bazali. Infarctul bazal și hemoragia periventriculară, vizibile prin CT sunt factori de prognostic grav. Tomografia computerizată și RMN pot aduce argumente în diferențierea meningitei tuberculoase de cea virală, bacteriană, fungică. [5,10,11]

Diagnosticul pozitiv se bazează pe manifestările clinice de meningită sau meningoencefalită, pe modificările chimismului și citologiei LCR (creșterea albuminelor și a limfocitelor, scăderea glucozei și a clorurilor), testul tuberculinic pozitiv sau virajul tuberculinic după 2 luni de tratament antituberculos, examenul fundului de ochi cu evidențierea tuberculilor coroidieni, contextul epidemiologic cu depistarea sursei de infecție. [5]

Confirmarea bacteriologică este prezentă într-o proporție scăzută de cazuri (5-10%), fiind dată de culturile TB pozitive sau testul XpertUltra MTB/Rif pozitiv (chiar și cele cu rezultat TRACE!).

Prognosticul depinde de: starea generală de la internare, precocitatea diagnosticului, vârstă, alte localizări, asocieri morbide, starea de nutriție și prezența hipertensiunii intracraniene. Menținerea sau pozitivarea testului la tuberculinică după 2 luni de la începerea trata-

mentului are un prognostic favorabil, evidențiind restaurarea apărării imunologice a organismului, însă anergia are prognostic defavorabil.

Diagnosticul precoce reprezintă premiza esențială a salvării vieții bolnavului prin instituirea promptă a tratamentului specific. Boala răspunde la chimioterapia anti-TB doar dacă este instituită precoce. Dacă tratamentul este început în stadiul I, când nu există semne neurologice de focar sau hidrocefalie, mortalitatea este foarte scăzută, în timp ce în stadiile II și III, în care apar semnele neurologice de focar, 15-30% din bolnavi decedează și numai 30% se vindecă fără sechele neurologice. Incidența sechelelor majore neurologice este prezentă la 55% din cazuri. Glucocorticoizii sunt un adjuvant util al chimioterapiei, mai ales, în cazurile cu edem cerebral sau proteinorahie crescută. În lipsa tratamentului, moartea este inevitabilă. Mortalitatea în meningitele tuberculoase este estimată la 15-30%. [5,10,11]

b) Tuberculomul cerebral, manifestare extrem de rară a TB la copil, reflectă un răspuns imunologic activ și poate fi prezent în 15-17% din cazuri. Se prezintă sub forma uneia sau mai multor leziuni înlocuitoare de spațiu, provocând crize convulsive și semne de focar. CT sau RMN relevă leziuni inelare ce fixează substanța de contrast, dar pentru stabilirea diagnosticului este necesară biopsia formațiunii.

Rezonanța magnetică nucleară (RMN) poate evidenția modificări meningeiene bazilare, infarctizare, edem cerebral, cât și apariția hidrocefaliei și a tuberculomului cerebral.

Diagnosticul diferențial al tuberculomului cerebral se face cu abcesul cerebral bacterian, metastatic cu iritație meningiană, metastazele cerebrale, tumorile cerebrale primitive cu hipertensiune intracraniană și sindrom de fosă posterioară. [5]

3) Pleurezia TB - reprezintă cea mai frecventă formă de TBEP; apare în special la adolescenți, adulții tineri, rar la vârstnici. Dezvoltarea pleureziei bacilare poate apare ca urmare a reacției de hipersensibilitate întârziată la micobacterii sau antigene micobacteriene în spațiul pleural la indivizii sensibilizați sau prin ruperea în pleură a unui nodul pulmonar subpleural sau ca o complicație a TBP. Aproximativ 20% dintre pacienții cu pleurezie TB au afectare parenchimotoasă coexistentă pe radiografia toracică. [5,12,13]

Clinic se manifestă prin debut acut cu durere intensă toracică cu caracter pleural, febră, tuse seacă, dispnee, scădere ponderală, fatigabilitate, dar poate prezenta și debut insidios, în special la vârstnici. Obiectiv se decelează matitate cu abolirea MV și a vibrațiilor vocale, eventual suflu pleuretic; radiologic: opacitate de tip lichidian cu amputarea SCD în pleureziile mici și cu deplasarea mediastinului în pleureziile în cantitate medie / mare.

Pleurezia TB este invariabil un exudat serocitrin, cu predominanță limfocitară în aproximativ 90% din cazuri. Cu toate acestea, celulele polimorfonucleare neutrofile pot domina la pacienții cu simptome sub 2 săptămâni, deși o tendință către predominanță limfocitară se observă la toracentezele repetate. Măsurarea activității adenozindezaminaza (ADA), unul dintre biomarkerii cei mai studiați și utilizați pe scară largă în diagnosticul TBEP are o sensibilitate și specificitate de 92%, respectiv 89%, folosind o valoare cut-off de 40 UI/L. Argumente în favoarea unei etiologii bacilare pot fi reprezentate de glicopleuria < 0.80 g/L și raportul lizozim pleural/lizozim plasmatic > 2. [5,10,11]

Diagnosticul molecular (XpertMTB/Rif Ultra) este pozitiv uneori, iar IDR la PPD negativ inițial, testul se poate pozitiva în cursul tratamentului = viraj tuberculinic - argument pentru diagnosticul retrospectiv al TB.

Examenul histopatologic obținut prin biopsia pleurală confirmă diagnosticul în 80% din cazuri; randamentul crește când se asociază cultivarea fragmentelor bioptice pe mediul Levenshtein - Jensen.

4) Pericardita TB - se produce ca urmare a invaziei directe a unui focar de TB primară în interiorul pericardului, reactivării unui focar latent sau rupturii unui ganglion limfatic adiacent. Apare mai frecvent la infecției HIV și debutează de obicei cu febră și durere retrosternală. Revărsatul pericardic e discret, dar frecvent hemoragic, cu frecătură pericardică, iar simptomele cardiovasculare și semnele de tamponadă cardiacă apar rar.

Culturile pentru BK efectuate din lichidul pericardic pot fi pozitive în 30% din cazuri, pe când biopsia are rezultate superioare. Se poate folosi testul XpertMTB/Rif Ultra pentru lichidele care nu au conținut hematic.

În lipsa unui diagnostic de certitudine și a tratamentului antituberculos, boala e fatală, dar și sub tratament, mai ales dacă e instituit precoce, pot surveni complicații precum pericardita constrictivă cu insuficiență cardiacă hipodiastolică. Îngroșarea pericardului, fibroza și uneori calcificările, pot fi vizibile pe radiografia toracică standard și pe tomografia toracică computerizată. Glucocorticoizii, în asociere cu medicația anti-TB, pot preveni apariția fenomenului de constricție pericardică. [5]

5) Tuberculoza sistemului ganglionar periferic

Limfadenita periferică bacilară, una dintre cele mai frecvente manifestări ale TBEP, este adeseori diagnosticată în rândul consumatorilor de droguri intravenoase și a populației imunocompromise, în special infecției HIV. Lanțurile ganglionare cele mai afectate sunt reprezentate de ganglionii latero-cervicali și supraclaviculari (63%), urmați de ganglionii mediastinali (27%) și axilari (8%). Cei mai afectați sunt copiii și adulții tineri (11-30 ani) și poate exista o ușoară predilecție pentru sexul feminin. În majoritatea cazurilor, limfadenita este unilaterală. Mecanismul de apariție este, cel mai probabil, prin reactivarea post-primară a focarelor de MTB diseminate limfohematogen în timpul primo- infecției. Pot fi implicate una sau mai multe mase ganglionare, adenopatiile pot fi dure, nedureroase, elastice, neaderente și rar se însoțesc de manifestări generale. [5,7,11]

Diagnosticul este susținut de: testul cutanat la tuberculina, frecvent pozitiv, cultura pentru BK din puncția / fragmentul ganglionar, examenul histopatologic și testele moleculare (GeneXpert MTB/Rif).

Diagnosticul diferențial se face cu alte adenopatii din bolile infecțioase, sarcoidoza, neoplaziile, limfoamele maligne, alte micobacterii, NTM (*M. scrofulaceum*, *M. intracellulare*).

Evoluția variabilă sub tratament anti-TB, necesită uneori intervenție chirurgicală. Drenajul percutan trebuie evitat înainte de instituirea tratamentului medical, deoarece este posibil să creeze fistule. În timpul terapiei antituberculoase, pot să apară adenopatii noi sau se pot extinde cele existente, lucru care nu trebuie confundat cu un eșec al terapiei deoarece o astfel de extindere este adesea posibilă, dar trecătoare.

6) Tuberculoza osteoarticulară

Tuberculoza osteoarticulară reprezintă 1-5% din toate cazurile de boală tuberculoasă și 10-18% din implicarea pulmonară suplimentară. Principalele localizări de predilecție sunt, în ordinea frecvenței, coloana vertebrală, șold, genunchi, picior, cot, mână, umăr, teci bursale. În general, tuberculoza este monoarticulară sau localizată într-un segment al coloanei vertebrale; cu toate acestea, la aproximativ 10% dintre cazuri, pot fi detectate clinic și radiologic leziuni multiple. [5,14]

Leziunea tuberculoasă osteoarticulară rezultă din diseminarea hematogenă a focarelor de MTB în plămâni, vase limfatice sau alte viscere în timpul primo-infecției. Acestea pot fi active sau silențioase, aparente sau latente. Caracteristic: debut insidios, implicare monoarticulară și prezența simptomelor constituționale, reprezentate de durerile articulare, limitarea dureroasă a mișcării articulației afectate și mărirea regională a ganglionilor limfatici. Durerea locală, inflamația și limitarea mișcării articulației respective pot preceda modificările radiologice cu 4 până la 8 săptămâni. De obicei, există o întârziere în stabilirea diagnosticului final, datorită tendinței de a imita alte boli din punct de vedere al prezentării clinice variate și al aspectului radiologic. [14]

Tuberculoza scheletică trebuie inclusă în diagnosticul diferențial al artritei monoarticulare, abcesului cronic sau osteomielitei. Scanarea tomografică evidențiază leziunile în stadiu precoce, fiind eficientă în definirea calcificărilor abceselor țesuturilor moi. Rezonanța magnetică este cea mai bună metodă pentru demonstrarea compresiei neurale. Investigația poate diferenția spondilita tuberculoasă de cea piogenică.

Ori de câte ori există îndoieli (în special în stadiile incipiente), este obligatoriu să se demonstreze diagnosticul prin obținerea unui specimen de biopsie a țesutului afectat (sinovial, osos, ganglionar) sau prin examen bacteriologic din cazeumul exteriorizat, punctat sau biopsiat, sau chiuretarea osului afectat. Aspirația cu ac fin percutană a abceselor și leziunilor tuberculoase, pentru a obține mostre de țesut, este o procedură sigură care asigură și drenajul abceselor paraspinale mari. Mostrele de țesut sunt utile pentru microbiologie pentru a obține confirmarea bacteriologică. [5]

Odată cu utilizarea medicamentelor antituberculoase moderne, indicațiile pentru chirurgie au devenit universal mai selective și direcționate către prevenirea și corectarea deformărilor și îmbunătățirea funcției articulației afectate.

Prognosticul tuberculozei articulare depinde de stadiul bolii la instituirea tratamentului antituberculos. Boala concomitentă trebuie tratată, iar spitalizarea este necesară când apar complicații sau pentru tratament recuperator cu scopul corectării deformărilor osoase.

Spondilita tuberculoasă (denumită și **Morb Pott**) este o infecție a coloanei vertebrale, care începe într-un corp vertebral și se răspândește adesea în vertebrele adiacente, cu îngustarea spațiului dintre discuri. Este cea mai gravă formă a tuberculozei musculoscheletice, deoarece poate determina distrucție, deformare și paraplegie. Afectează mai ales coloana toracică și lombară. Vertebrele toracice inferioare sunt zonele cele mai afectate, urmate de coloana lombară, iar în 10% dintre cazuri coloana cervicală. [14]

Localizarea leziunii, extinderea distrugerii vertebrale și prezența compresiei medulare sau a deformării spinale determină abordul intervențional specific. Distrugerea vertebrală este considerată semnificativă când 50% din corpul vertebral este colapsat sau distrus, sau există o deformare spinală peste 5 grade. Canalul spinal poate fi colapat prin abcese, țesut de granulație sau invazie durală directă conducând la compresia măduvei spinării și deficite neuroligice. Un abces rece se poate dezvolta dacă infecția se extinde la ligamentele adiacente și țesuturile moi. [8,14]

Diagnosticul bolii Pott cuprinde următoarele aspecte:

- stadiul bolii, zona afectată
- prezența de complicații, de tip deficite neurologice, abcese și fistule.

Durerea toracică este cel mai precoce și comun simptom. Anomaliile neurologice apar în 50% dintre cazuri și includ compresia medulară cu paraplegie, pareză, hipoestezie, durere radiculară și manifestări ale sindromului de „coadă de cal.”

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni: actinomicoza, blastomicoza, bruceloza, candidoza, histoplasmoza, metastaze, tuberculoza miliară, mielom multiplu, nocardioza, artrita septică, abcese ale măduvei spinale. [14]

Indicațiile pentru intervenția chirurgicală includ:

- deficit neurologic: deteriorare neurologică acută, parapareza, paraplegie;
- deformare spinală cu instabilitate și durere;
- lipsa răspunsului la terapia farmacologică;
- abces paraspinal mare;
- mostre de biopsie nondiagnostice.

Modalitățile actuale de tratament sunt foarte eficiente dacă boala nu s-a complicat cu deformări severe sau deficite neurologice stabile. Complanța la terapie și rezistența la medicamente sunt factori adiționali care afectează semnificativ evoluția pacientului.

7) TB gastrointestinală - provocată în trecut de ingestia de lapte provenit de la vaci cu TB bovină, astăzi boala este foarte rar întâlnită. Orice segment al tractului gastrointestinal poate fi afectat fie prin înghițirea sputei bacilifere, cu însămânțare directă (inoculul trebuind să fie de 3000 ori mai mare), fie prin diseminare hematogenă. Localizările frecvent implicate sunt: ileonul terminal și cecul. Durerea abdominală, uneori similară celei asociate cu apendicita, diareea, sindroamele subocluzive și palparea unei formațiuni abdominale, sunt manifestări frecvente de debut al bolii. Febra, scăderea ponderală și transpirațiile nocturne sunt, de asemenea, frecvente. Având în vedere că în majoritatea cazurilor se impune tratamentul chirurgical, diagnosticul poate fi stabilit prin examen histologic și/sau bacteriologic prin identificarea culturii pozitive din probele prelevate intraoperator. [5,8,11]

Peritonita tuberculoasă este secundară fie diseminării directe a bacililor tuberculoși de la nivelul ganglionilor limfatici fistulizați sau a unor organe intraabdominale perforate, fie diseminării hematogene. Prezența durerilor abdominale nespecifice, a febrei și ascitei trebuie să crească suspiciunea de peritonită TB. Cultivarea unui volum mare de lichid de ascită poate crește sensibilitatea metodei bacteriologice, dar adeseori, pentru stabilirea diagnosticului este nevoie de efectuarea biopsiei peritoneale sau, poate fi utilizat testul molecular XpertMTB/Rif Ultra. [5,6,7]

8) Alte tipuri de localizări:

TB renală: frecventă la vârstnici, asociază manifestări de organ, IDR la PPD (+). La pacienții cu tuberculoză a tractului urinar, trei până la șase probe de urină de dimineața pot îmbunătăți cu aproximativ 80%-90% probabilitatea unui rezultat pozitiv pentru MTB, (doar 30%-40% din probe sunt pozitive). Examenul microscopic direct nu este recomandat datorită prezenței micobacteriilor comensale în zona perineală (M smegmatis, M phlei), fiind necesară cultivarea și identificarea florei microbiene dezvoltate. [5,8]

Din păcate, testul molecular Xpert MTB/Rif, poate da și rezultate neinterpretabile datorită inhibării PCR de către acidul uric din urină. Clinic, boala se poate manifesta sub formă de pielonefrită (febră, dureri de spate, piurie) cu piurie sterilă.

TB genitală: salpingita/ orhiepидidimita, diagnosticul bacteriologic se efectuează din urină sau sânge menstrual;

TB laringiană: este o formă rară, intens contagioasă, care se manifestă clinic prin disfonie, tuse seacă iritativă. Se examinează bacteriologic lichid de spălătură bronșică sau aspirat laringian.

TB cutanată apare în 1-2% din indivizii infectați. Clasificarea modificărilor cutanate variază și depinde nu numai de aspectul clinic, ci și de modalitatea de infectare, de factorii predispozanți și de expunerea preexistentă la MTB. Modalitatea de infectare se produce prin inocularea secundară a unui focar tuberculos exogen, endogen (reactivare), sau ca urmare a diseminării hematogene. [15]

Scrofuloderma rezultă prin extinderea directă a focarului tuberculos subiacent la piele formând ulcere și traiecte sinuoase. Scrofulodermele sunt noduli roșii-bruni nedureroși localizați subcutanat, cel mai frecvent în zonele axilare, gât și inghinal. [16]

Lupus vulgaris apare prin diseminarea hematogenă sau limfogenă la nivelul pielii a unui focar extracutanat la un pacient sensibilizat. Leziunea pielii este o papulă roșie-brună care progresează spre o placă hipopigmentată. Pot exista, de asemenea, variații ale leziunii, de tipul hipertrofie, ulceratie sau leziunea poate avea un contur galben-brun cu aspect de „jeleu de mere“. Histopatologic se evidentiază granuloame tuberculoide cu leziuni cazeoase centrale în zona dermică. Zona epidermică poate dezvălui acantoză atrofică, hiperkeratoză. [15,17]

Miliara cutanată este o manifestare rară care apare mai frecvent la cei cu imunitate mediată celular deficitară, cum ar fi sugarii și sindromul de imunodeficiență dobândită. Leziunile sunt papule roșu-albăstrui sau purpurice asociate cu vezicule care formează cruste. Leziunea se poate rezolva în câteva săptămâni lăsând o cicatrice hipopigmentată. TCT este de obicei negativ, un rol important în diagnostic îl are biopsia cutanată. [16]

Tuberculoza „*verrucosa cutis*“ apare după inocularea directă exogenă a micobacteriilor pe pielea unui pacient sensibilizat anterior.

Tuberculidele reprezintă o reacție de hipersensibilitate la antigenele micobacteriene. Leziunile pot fi papulonecrotice sau eritem induratum. Diagnosticul este susținut prin urmă-

toarele teste: prezența ITBL identificată prin testele TCT / IGRA, identificarea leziunii granulomatoase la nivelul pielii, lipsa identificării agentului MTB atât în microscopie cât și în cultură, rezoluția leziunii cutanate sub tratamentul anti-tuberculos. [15,16]

Tuberculidele papulonecrotice sunt papule violacee care progresează spre pustule și necrozează. Sunt localizate mai frecvent pe față, gât, zone extensoare ale extremităților. Pot fi recurente dacă sunt netratate. Leziunile se pot rezolva singure lăsând cicatrici reziduale. Diagnosticul se bazează pe istoricul de TB și pe dovezi de necroză în zonele dermice și epidermice cu inflamație granulomatoasă, identificarea ADN micobacterian, TCT de obicei pozitiv, răspunsul favorabil la tratamentul anti-tuberculos. [16,17]

Alte forme extrem de rare: Tuberculoamele cerebrale, TB intestinală, TB hepatosplenică, TB auriculară, TB oculară, TB tiroidiană, TB suprarenaliană. [5]

9) TB congenitală este excepțional raportată în prezent, fiind datorată transmiterii transplacentare a bacililor tuberculoși către făt sau prin ingestia de lichid amniotic contaminat.

Referințe

1. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2019.
2. Latent tuberculosis infection, Updated and consolidated guidelines for programmatic management, World Health Organization 2018
3. CDC. Center for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers, 2011.
4. Onix J. Cantres-Fonseca, Extra Pulmonary Tuberculosis: An Overview, DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.81322>
5. Arghir Oana Cristina, Chiotan Domnica Ioana, Cioran Nicoleta Valentina, Dantes Elena, Homorodean Daniela, Palaghianu Luminita Silvia, Popa Cristian George, Popescu Georgeta Gilda, Socaci Adriana, Spinu Victor. Ghid metodologic de implementare a programului de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei. București Ed Alpha MDN, 2015, ISBN 978-973-139-325-4, autorii ghidului în ordinea alfabetică: Ordin MS 1771 din 2015 modificat prin Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.
6. Solovic I, Jonsson J, Korzeniewska-Koseła M, Chiotan DI, Pace-Asciak A, Slump E, Rumetshofer R, Abubakar I, Kos S, Svetina-Sorli P, Haas W, Bauer T, Sandgren A, van der Werf MJ. Challenges in diagnosing extrapulmonary tuberculosis in the European Union, 2011. *Euro Surveill.* 2013 Mar 21;18(12).
7. CDC. Core Curriculum on Tuberculosis Sixth Edition, 2013 http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/corecurr_all.pdf.
8. Ates Gulera S, Mehmet B, Incic Omer F, Kokoglua Hasan F, Sevinc Ozdend U, Yukselc M. Evaluation of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults: A retrospective case series analysis. *Medical Principles and Practice.* 2014; 24:75-79
9. Socaci A, Nini G, Marica C. Tuberculoza de la diagnostic la tratament. Ed. Partoș Timișoara 2013.
10. Angharad Grace Davis, Ursula Karin Rohlwick, Alizé Proust, Anthony A. Figaji, Robert J. Wilkinson, The pathogenesis of tuberculous meningitis, *J Leukoc Biol.* 2019;1-14.
11. WHO International Standards for Tuberculosis Care (ISTC) 3rd edition, 2014 http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf?ua=1
12. Vorster MJ, Allwood B, Koegelenberg C. Tuberculous pleural effusions: Advances and controversies. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016
13. Kan Zhai, Yong Lu, Huan-Zhong Shi, Tuberculous pleural effusion, *Journal of Thoracic Disease*, Vol 8, No 7 July 2016, 8(7):E486-E494, <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.05.87>
14. Kuldeep Kumar Gogia, Osteoarticular Tuberculosis - A Study Associated with Socio Demographic Factors, *Annals of International Medical and Dental Research*, Vol (2), Issue (6)
15. Spelta K, Diniz LM. Cutaneous tuberculosis: a 26-year retrospective study in an endemic area of tuberculosis, Vitória, Espírito Santo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016;58:49.
16. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VLS, Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - Part I, *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):219-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142334>
17. Dias MFRG, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Nery JAC, Azulay DR, Update on cutaneous tuberculosis, *An Bras Dermatol.* 2014;89(6):925-38, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142998>
18. Meena LS, Ansari R. Pathogenic Aspects of Genito-Urinary Tuberculosis in Males and Females. *J Mol Biol Biotech.* 2017, 2:1.

CAPITOLUL VII

TUBERCULOZA ÎN SITUAȚII SPECIALE

VII.1. Tuberculoza la copil

Tuberculoza pediatrică reprezintă o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. Aproximativ 1 milion de copii cu vârsta sub 15 ani dezvoltă tuberculoză în fiecare an, contribuind cu 3-25% din numărul total al cazurilor incidente. Cu toate acestea, tuberculoza pediatrică a fost neglijată în ultimii ani, în principal datorită dificultăților de izolare a mico-bacteriei la această grupă de vârstă, diagnosticul fiind dificil. [1]

Deși se știe că în general, leziunile TB la copiii sunt paucibacilare, se recomandă obținerea confirmării microbiologice cu toate resursele disponibile. Izolarea complexului MTB din diferite specimene, cum ar fi sputa (naturală sau indusă), aspiratul gastric, spălătura bronșică, lichidul pleural sau cefalorahidian, urină sau țesutul bioptic, este standardul de aur pentru diagnosticul TB.

Copiii mai mari și adolescenții pot produce spută spontan sau prin mijloace de inducere a sputei folosind aerosoli de soluție salină hipertonică. Deși cultura este standardul de aur pentru confirmarea bacteriologică a TB, MTB este izolat în mai puțin de 50% dintre copiii și 75% dintre sugarii cu TB pulmonară. [2]

O îmbunătățire relevantă în identificarea directă a MTB a rezultat din introducerea testului de amplificare a ADN. El poate oferi rezultate în 24-48 de ore, mult mai repede decât cultura, având o sensibilitate de peste 95% în probele respiratorii pozitive în microscopie cu evidențierea BAAR și între 50-80%, în probele cu frotiu BAAR negativ.

În prezent, în România sunt disponibile mai multe teste de amplificare a acidului nucleic (LPA, GeneXpert Ultra). [1,3]

Pentru diagnosticul pozitiv sunt luate în considerare următoarele criterii: [3,4,5]

1. Context epidemiologic (contact cunoscut cu un caz de tuberculoză cu bacteriologie pozitivă).
2. TCT pozitiv (peste 9 mm la cei vaccinați BCG sau peste 5 mm la cei cu imuno-depresie), virajul sau saltul tuberculinic.
3. Semne și simptome clinice sugestive (tuse, febră, subfebrilitate, deficit ponderal peste 10%, keratoconjunctivită flictenulară, eritem nodos, adenopatie periferică); la copilul mic - semne de compresie ganglio-bronșică (tiraj, cornaj), hepatosplenomegalie, convulsii, pareze sau alte semne meningo-encefalitice sugestive pentru diseminările miliare.
4. Aspect radiologic/CT sugestiv: adenopatii hilare sau mediastinale, condensări de tip pneumonic sau bronhopneumonic cu hipertransparențe incluse cu/fără reacții pleurale sau atelectazii.
5. Examen bronhoscopic: fistule, compresiuni sau stenoze bronșice, țesut de granulație perifistular.
6. Examen bacteriologic pozitiv în aspiratul gastric matinal sau bronșic, spută indusă sau emisă spontan.
7. Teste de amplificare genică (GeneXpert MTB/ RIF) pozitive.

8. Alte investigații pentru tuberculoza extrapulmonară - examen histopatologic sugestiv (ex. biopsie ganglionară, pleurală, pericardică), examen citologic și biochimic (lichid pleural, rahidian, pericardic).

9. Test HIV la orice copil confirmat sau suspect TB.

Tabelul nr. 23 Recomandări pentru utilizarea TCT și IGRA la copii [6]

Standardul	TCT	IGRA	TCT și IGRA
WHO	Orice copil, indiferent de statusul HIV, în țările cu venituri mici și mijlocii		
NICE	Copii < 5 ani	Copii vaccinați BCG (> 5 ani) Copii cu vârsta > 5 ani, în situație de epidemie	Copii > 5 ani al căror TCT este pozitiv
American	Copii < 5 ani Înainte de inițierea terapiei imunosupresive	Copii vaccinați BCG (> 5 ani) Copii > 5 ani, care puțin probabil revin pentru citirea TCT Înainte de începerea terapiei imunosupresive	<i>IGRA inițial și repetat este indeterminat</i> Testul inițial (TST sau IGRA) este negativ și: - suspiciunea clinică ↑ pentru boala TB - riscul ↑ de progresie și rezultat nefavorabil <i>TST inițial este pozitiv și:</i> - copil > 5 ani care s-a vaccinat BCG - suspiciune de NTM - necesitate de dovezi suplimentare pentru creșterea complianței
European (și PNPST)	Copii < 5 ani Copii > 5 ani care NU: - sunt infectați HIV - sunt vaccinați BCG	Copii vaccinați cu BCG (> 5 ani)	Copii infectați cu HIV Înainte de a începe terapia imunosupresivă (inhibitori anti-TNF alfa)

Spaniol	Orice copil		<i>Inițial TCT negativ și:</i> - copil imunocompromis - risc mare de infecție, de progresie la boală și de rezultate nefavorabile <i>Inițial TST pozitiv și:</i> - copil vaccinat BCG - factori de risc negativi
Canadian	Ori de câte ori este planificată repetarea testului ulterior pentru a evalua riscul unei noi infecții (adică conversii)	Copii care s-au vaccinat BCG. Copii din grupuri cu istoric redus de revenire pentru citirea TCT.	Risc mare de infecție, de progresie a bolii și de rezultat nefavorabil IGRA inițial și repetat este nedeterminat

În ciuda progreselor înregistrate pentru metodele de diagnostic al tuberculozei în ultimul deceniu, lipsa uniformității în disponibilitatea, indicarea și interpretarea acestora are consecințe relevante pentru practica clinică.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a identifica un diagnostic fiabil și reproductibil, nu numai pentru a îmbunătăți gestionarea individuală a cazurilor, dar și pentru a oferi o bază valabilă pentru analiza datelor epidemiologice, evaluarea eficacității medicamentelor și îmbunătățirea studiilor clinice.

VII.2. Tuberculoza la vârstnic

Manifestările clinice atipice ale tuberculozei la persoanele în vârstă pot duce la întârzierea diagnosticului și inițierea tratamentului, ceea ce conduc la rate mai mari de morbiditate și mortalitate. Bolile subiacente, scăderea imunității odată cu înaintarea în vârstă, frecvența crescută a reacțiilor adverse la medicamente și instituționalizarea pot influența rezultatul final la pacienții vârstnici cu TB.

Un indice ridicat de suspiciune de TB la această populație vulnerabilă este, așadar, în-doielnic justificabil. Bolile acute sau cronice, malnutriția și modificările biologice asociate cu îmbătrânirea pot perturba barierele de protecție, pot afecta mecanismele de clearance microbian și pot contribui la scăderea preconizată relaționată cu vârsta în răspunsurile imune celulare la MTB.

Adulții vârstnici au de asemenea, o capacitate redusă de a produce un specimen de spută de calitate bună. Mai mult, unul dintre cele mai frecvente teste care ajută la diagnosticarea tuberculozei cu frotiu negativ de spută, testul Mantoux (TCT), tinde să producă rezultate negative la pacienții vârstnici. Din această cauză, diagnosticul de TB la această grupă de vârstă poate fi dificil, această infecție tratabilă fiind documentată uneori doar la examinarea post mortem. Rata crescută a mortalității la pacienții vârstnici cu TB trebuie interpretată cu precauție, deoarece mortalitatea crește odată cu vârsta. S-a raportat o mortalitate mai mare la cazurile cu TB și vârste de peste 70 ani. [7]

Vârstnicii dezvoltă în general forme atipice de TB, cu afectare pulmonară cu localizare la nivelul lobilor inferiori sau cu frotiu de spută negativ, precum și șanse mai mari de a dezvolta TB-DR, forme de boală care sunt adesea mai greu de diagnosticat și de tratat decât TBP convențională. Sunt totuși diverși factori asociați cu vârsta care pot determina complicații în diagnosticul, tratamentul și rezultatele la terapia anti-TB.

Aderența la terapia anti-TB poate fi deosebit de provocatoare în ceea ce privește durata tratamentului, adesea fiind necesară terapia combinată cu efecte secundare destul de frecvente. Adesea, pacienții vârstnici au o îmbunătățire rapidă a simptomelor cauzate de boală, ceea ce poate eclipsa importanța continuării tratamentului prelungit cu medicamente care pot fi percepute ca inutile.

VII.3. Tuberculoza drogrezistentă – TB MDR/XDR

Istoric

Cercetările din anii '50 evidențiază chimiorezistență la tulpinile sălbatice de MTB, chiar înaintea contactului cu orice medicament antituberculos, observații care au condus la necesitatea standardizării ABG. În orice populație de CMTB există subpopulații cu mutații spontane de rezistență față de substanțele anti-TB, problema care se pune fiind nu existența mutanților cu rezistență, ci aprecierea lor astfel încât proporția lor să devină relevantă clinic pentru a putea afirma rezistența. În anul 1955, ANR Marea Britanie, relevă rezistența primară la HIN, SM, PAS. La sfârșitul secolului al XX-lea, TB-MDR devine o formă recunoscută de TB non-responsivă la regimurile antituberculoase standardizate. [8]

TB DR este tuberculoza produsă de o tulpină de MTB rezistentă la unul sau mai multe medicamente antituberculoase.

TB MDR (multidrog rezistentă) este tuberculoza produsă de o tulpină de MTB rezistentă în vitro cel puțin la HIN și RMP.

TB XDR (extensiv drog-rezistentă) este tuberculoza produsă de o tulpină de MTB rezistentă în vitro cel puțin la HIN și RMP + fluorochinolonă + unul dintre aminoglicozidele injectabile: amikacină, kanamicină sau capreomicină. [3,9]

Cauzele apariției TB DR pot fi împărțite în:

- *microbiană*: prin mutații cromozomiale care pot apărea spontan la tulpinile neexpu-se la medicamente anti-TB;
- *clinică și programatică*: prin intervenția factorului uman (fenomen „man-made“, consecință a tratamentului inadecvat);

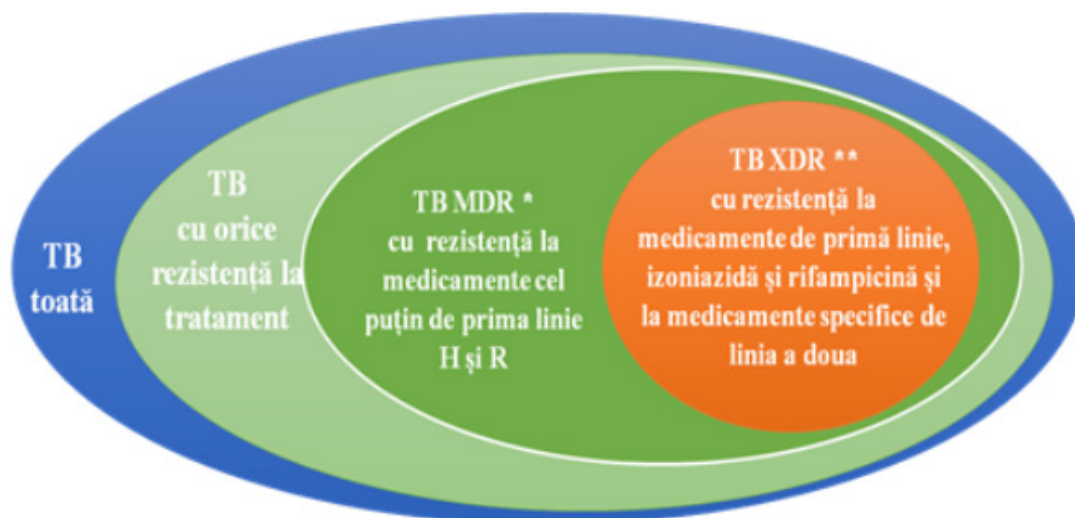


Figura nr. 35 Termeni și definiții

Sursă: *Chapter 2: Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis, Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know, CDC, Sixth Edition 2013*

* Adesea rezistențe la medicamente suplimentare

** Rezistență la orice fluorochinolonă și la cel puțin una din cele trei medicamente injectabile de linia a doua (amikacină, kanamicină sau capreomicină)

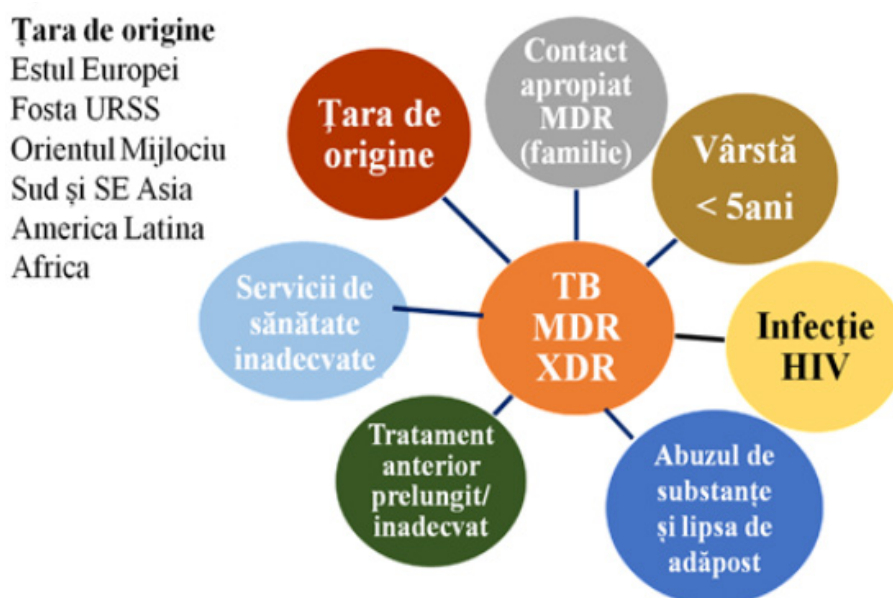


Figura nr. 36 Factorii de risc în TB DR

Sursă: *Sursă: WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019, ISBN 978-92-4-155052-9*

Mecanismele apariției chimiorezistenței au caracter distinct și independent. Probabilitatea apariției spontane a unui mutant MTB monorezistent este în general redusă. Monoterapia conduce la apariția fenomenului „fall and rise“ (descreștere și apoi înmul-

țire), prin distrugerea bacililor sensibili, bacilii rezistenți multiplicându-se și devenind dominanți. Într-o populație mare de mutanți rezistenți se pot produce în plus și alte mutații adiționale, ducând la apariția de presori selectivi (birezistență). Chimiorezistența primară nesuspectată este echivalent al monoterapiei și poate genera germeni polichimiorezistenți. Tratamentul inadecvat creează o presiune selectivă față de dezvoltarea și înmulțirea mutanților rezistenți, conducând la TB MDR secundară sau câștigată.[8] Tratamentul antituberculos inadecvat, ca principal factor în apariția chimiorezistenței, se poate asocia și cu alți determinanți, cum ar fi: [3]

a) *Serviciile de sănătate inadecvate*, răspunzătoare de absența ghidurilor sau a unor ghiduri necorespunzătoare, noncomplanța la ghiduri, calitatea slabă a instruirii sau lipsa de monitorizare a tratamentului, programe de control al TB slab organizate sau finanțate. Facilitarea transmiterii germenilor rezistenți se produce în condiții improprii de izolare a pacienților cu TB MDR sau în absența unor spații ventilate corespunzător.

b) *Nerespectarea regimurilor standard de tratament* prin administrarea medicației în monoterapie, subdozarea medicamentelor, număr insuficient de medicamente asociate, adăugare a câte unui medicament activ, administrarea inadecvată a tratamentului cu diminuarea duratei tratamentului sau administrarea acestuia intermitent, omiterea unuia sau mai multor medicamente anti-TB, omiterea unor doze, autoadministrarea medicației, lipsa de complianță la terapie.

c) *Medicamente insuficiente* (aprovizionare inadecvată) sau de calitate necorespunzătoare: indisponibilitate, medicamente de calitate inferioară, cu biodisponibilitate redusă, condiții improprii de păstrare, doze sau combinații greșite.

d) *Alte cauze-legate de pacienți sau sistem:*

- Pacienți: administrare inadecvată, aderență redusă, comorbidități prezente, abuz de substanțe (consumatori de droguri), persoane fără adăpost.
- Sistem: finanțare insuficientă, bariere sociale, educația pacientului.

Măsuri pentru scăderea transmiterii TB DR:

- Identificarea precoce a rezistențelor (utilizarea metodelor genetice);
- Triajul cazurilor suspecte (ex. separarea tușitorilor la consultații);
- Circuite epidemiologice distincte în unitățile sanitare;
- Izolarea bolnavilor TB în funcție de spectrul de chimiorezistență a MTB, cel puțin în perioada de contagiozitate (centre speciale pentru TB MDR, bolnavi MDR separați de ceilalți pacienți TB);
- Implementarea măsurilor pentru asigurarea controlului transmiterii tuberculozei în unitățile de pneumoftiziologie: ventilație, UV, măști chirurgicale pentru pacienți, măști cu protecție respiratorie pentru personal.

Primul pas în diagnosticul tuberculozei drog-rezistente (TB DR) este recunoașterea pacienților la risc. *Suspiciunea existenței TB MDR* trebuie luată în considerare în următoarele situații: caz nou, contact cu pacient TB MDR, eșecul tratamentului anti-TB, pacient încadrat ca formă cronică, infectat HIV, personal medical expus. [8]

Pacientul suspectat de TB DR va beneficia de servicii de laborator adecvate, precum examen bacteriologic convențional și de biologie moleculară, cu includerea ABG ca element esențial de fundamentare a spectrului de chimiorezistență. Rezultatul antibiogramei confirmă diagnosticul de tuberculoză rezistentă. [3,9]

Metodele genetice (GeneXpert Ultra, LPA-Hain) nu înlocuiesc metodele fenotipice, dar identifică precoce mutațiile răspunzătoare de rezistență la medicația anti-TB.

În prezent, în laboratoarele din România există facilități pentru efectuarea examenelor bacteriologice utilizând metode fenotipice sau genotipice de identificare MTB, precum și pentru evaluarea sensibilității la medicația anti-TB.

De reținut!

- *Pentru fiecare caz confirmat de TB trebuie să avem un rezultat de ABG;*
- *Cazul de TB MDR trebuie să aibă un rezultat de ABG serie scurtă urmat de ABG serie lungă;*
- *Orice suspiciune de rezistență trebuie diagnosticată cât mai rapid prin testare genetică sau fenotipică rapidă;*
- *Testul genetic nu înlocuiește testarea fenotipică, dar orientează rapid asupra terapiei ce trebuie inițiată.*

VII.4. Tuberculoza și infecția HIV/SIDA

Coinfecția TB-HIV rămâne una dintre cele mai frecvente și defavorabile combinații de boli transmisibile, reprezentând o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. Ea asociază două boli grave cu costuri mari de tratament și îngrijire, însumând un număr semnificativ de decese și o speranță de viață tot mai redusă. [10]

Diagnosticul precoce al HIV / SIDA asociat cu TB este esențial pentru a se asigura un management integrat, pentru a putea începe terapia antiretrovirală (ART) în timp util și pentru a reduce riscul de complicații și mortalitate la aceste persoane.

Disponibilitatea instrumentelor de diagnostic va determina promptitudinea diagnosticului, dar trebuie depuse toate eforturile pentru ca această informație să devină disponibilă cât mai repede posibil, în aceeași unitate în care pacientul cu TB este tratat.

Printre testele de diagnostic HIV disponibile în practica clinică pentru persoana suspectată sau diagnosticată cu TB, se numără testele din sânge sau ser efectuate pentru detectarea anticorpilor, sau a unei combinații de anticorpi și antigene virale (anumite teste rapide pot utiliza probe de salivă). [11]

Cele mai frecvent folosite teste de acest tip sunt: testul rapid și testul ELISA. Acestea sunt teste fiabile, cu sensibilitate și specificitate de peste 99%. Din păcate, ca toate testele serologice, ele se confruntă cu ceea ce este cunoscut sub numele de „perioadă de fereastră imunologică”, perioada dintre infecție și apariția anticorpilor sau antigenelor HIV detectabile, care dau un rezultat pozitiv (cunoscut și ca reactiv). Această perioadă are o durată variabilă, între două săptămâni până la trei luni din momentul infecției, în funcție de tipul de test serologic și de starea imună a individului.

Anumite grupuri populaționale sunt în mod particular expuse infecției HIV sau TB, așa cum se întâmplă la persoanele private de libertate, care din cauza factorilor de mediu (aglomerație, condiții de ventilație deficitară, iluminare inadecvată, posibilitatea contactului cu alți pacienți bolnavi TB), persoanele cu comportament la risc prin utilizarea în special de droguri injectabile, tatuaje, sex neprotejat.

Infecția HIV este cel mai important factor de risc al reactivării ITBL. Riscul de progresie a ITBL spre boala TB este de 7-10% *mai frecvent în fiecare an* pentru persoanele infectate HIV în absența tratamentului ARV, în timp ce persoanele cu status HIV negativ au un risc de TB boală de 10% pe tot parcursul vieții. Pe de altă parte, TB diminuează numărul CD4 și intensifică efectul imunodeprimant al HIV (Figura nr.37). [12]

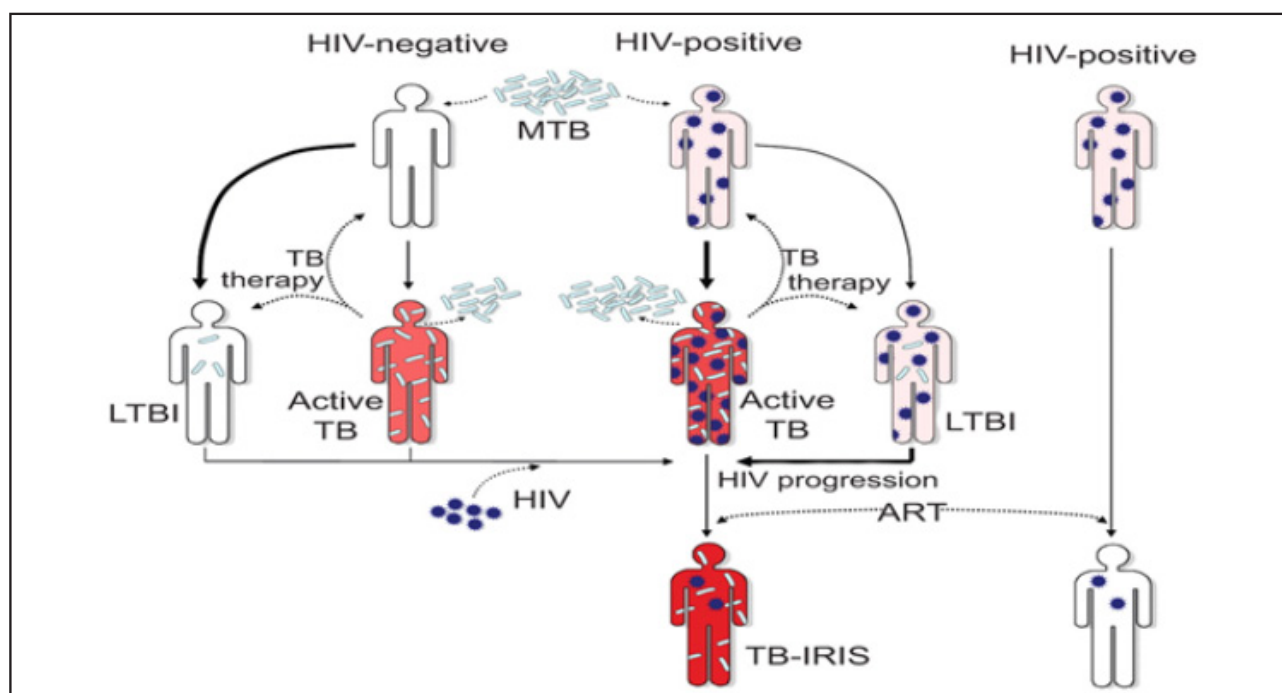


Figura nr. 37 HIV influențează istoria naturală a TB

Sursă: M. Sester, C. Giehl, R. McNerney, B. Kampmann, G. Walzl, P. Cuchi, C. Wingfield, C. Lange, G.B. Migliori, A.L. Kritski and A. Meyerhans, *Challenges and perspectives for improved management of HIV/Mycobacterium tuberculosis co-infection*, Eur Respir J 2010; 36: 1242–1247

Tuberculoza activă poate apare în orice stadiu al infecției HIV, dar manifestările sale variază în funcție de starea de imunosupresie: [13]

- în stadiile incipiente ale infecției HIV, când imunitatea celulară este doar parțial compromisă, TBP se manifestă în cele mai multe cazuri prin aspectul tipic de infiltrate lobare superioare, sau cu prezența cavelor și frotiu de spută pozitiv BAAR.
- în stadiile avansate ale infecției HIV apare mai frecvent un aspect de tip TB primară, cu infiltrate interstițiale difuze, adenopatii intratoracice sau aspect de miliară, prezența cavităților este rară, dar pot apare revărsate pleurale sau TBEP.
- la persoanele sever imunodeprimare poate exista TBP cu aspect radiologic normal. TBEP este frecventă, asociată sau nu cu TBP.

Aspectele clinice ale TB la persoanele HIV pozitive sunt strâns legate de deficitul imun, pe măsură ce scade nivelul limfocitelor CD4+, aspectele se modifică de la forme tipice localizate, la forme atipice diseminate.

Coinfecția HIV-TB este cea mai de temut povară, întrucât persoanele dublu infectate au un risc de 7 ori mai mare de a prezenta eșec al tratamentului și de 3 ori mai mare de a deceda, comparativ cu persoanele cu TB boală neinfectate HIV. [14,15]

Recomandări atunci când se face testarea HIV

Următoarele principii de bază ar trebui să fie aplicate tuturor modelelor de screening HIV în toate circumstanțele. *Principiul celor „5 C”*: Consimțământ, Confidențialitate, Consiliere, rezultate Corecte ale testelor, Conexiuni la servicii de îngrijire, tratament și prevenire. [16]

Înainte de a fi evaluate privind statusul HIV, persoanele trebuie să fie consiliate, urmând să își dea consimțământul pentru a fi investigate. Consimțământul este necesar să fie în scris, existând posibilitatea ca fiecare persoană să poată refuza efectuarea testului, dacă există suficiente argumente după consilierea făcută de un psiholog.

Testarea obligatorie contravine principiilor de drept și nu este niciodată justificată!

Serviciile de testare și consiliere:

- *sunt confidențiale*, ceea ce înseamnă că informațiile partajate între profesionist și pacient nu vor fi dezvăluite terților fără acordul expres al pacientului.
- *trebuie să fie însoțite de informații înainte de testare.*

Testarea trebuie să fie făcută după o consiliere adecvată și de înaltă calitate. Consilierea ar trebui să includă un sistem eficient pentru trimiterea fiecărui caz la servicii complementare adecvate, inclusiv servicii de prevenire și asistență pe termen lung.

VII.5. Tuberculoza și sarcina

Incidența tuberculozei la gravide este neevaluată în România. În lume se estimează existența a 200.000 cazuri de TB activă la femeile însărcinate / an. TB contribuie major la mortalitatea maternală, fiind între primele 3 cauze de deces la femeile cu vârste cuprinse între 15-45 ani, în zonele cu endemie TB. Sarcina și tuberculoza se influențează reciproc. [17]

Sarcina, la femeia cu TB:

- Ar putea produce colabarea leziunilor cavitare provocate de TB (Hipocrate – sec XIX)
- Nu ar aduce beneficiu, dar nici efecte adverse în evoluția TB (Hedvall, Schaefaeer)
- Modificarea răspunsului imun din sarcină favorizează manifestări neobișnuite ale TB.

Tuberculoza afectează femeia gravidă în funcție de:

- Severitatea bolii
- Vârsta sarcinii la debutul bolii
- Prezența diseminărilor extrapulmonare
- Coinfecția HIV-TB
- Momentul inițierii tratamentului

Tuberculoza afectează negativ sarcina!

Prognosticul este nefavorabil când există:

- formă severă de boală la gravidă
- femeie în perioada puerperală (între nașterea copilului și revenirea uterului la dimensiunile normale - aprox. 6 săptămâni)

- co-infecția HIV/TB
- noncompliance la tratament

Complicațiile obstetricale ale tuberculozei sunt reprezentate de:

- Avort spontan, naștere prematură (crește riscul de până la 9 ori)
- Întârziere în dezvoltare intrauterină, greutate mică a fătului la naștere
- Mortalitate neonatală crescută (crește riscul de până la 4 ori)

TB congenitală este o formă rar întâlnită și se asociază cu mortalitate perinatală.

Transmiterea TB de la mamă la copil se produce:

- *In utero:* Diseminarea hematogenă prin vena ombilicală;
Aspirația/ingestia lichidului amniotic infectat;
- *Intrapartum:* Aspirația/ingestia lichidului amniotic infectat sau a secrețiilor genitale;
- *Postpartum:* Inhalarea/ingestia picăturilor respiratorii de la mamă;
Ingestia laptelui matern infectat.

Diagnosticul tuberculozei în sarcină se bazează pe: [3,17]

- Istoric de expunere recentă la persoane cu TB;
- Simptome similare celor întâlnite la femeia neînsărcinată: transpirații nocturne, scădere ponderală, febră, hemoptizie, tuse persistentă peste 3 săptămâni; uneori simptomatologia poate fi mascată de sarcină (scăderea ponderală, astenia, fatigabilitatea);
- TCT (inițial se credea că sensibilitatea testării scade în sarcină, dar studii recente nu au arătat diferențe);
- IGRA – alternativă preferată TCT efectuat adultului, întrucât dă informații despre infecția TB recentă.
- Examenе imagistice (Rx cu șorț de protecție);
- Ecografia toracică (revarsate pleurale);
- Examenе bacteriologice (microscopie, culturi, antibiogramă, teste genetice din spută sau din alte secreții).

Tratamentul tuberculozei la femeia însărcinată

„Tuberculoza netratată, reprezintă un pericol mai mare pentru femeia gravidă și făt decât tratamentul bolii în sine“.

Tuberculoză cu germeni sensibili

Utilizarea medicației anti-TB de linia I este considerată fără riscuri pentru mamă și făt.
ECDC nu recomandă utilizarea PZM în sarcină.

VII.6. Tuberculoza și diabetul zaharat

Persoanele cu un sistem imunitar afectat ca urmare a bolilor cronice precum diabetul, prezintă un risc mai mare de progresie a infecției TB latente spre boală activă. TB poate provoca temporar toleranța alterată la glucoză, care este un factor de risc pentru dezvoltarea diabetului.

Prevalența crescută a DZ în zonele endemice ale tuberculozei poate afecta în mod critic controlul acesteia (figura nr.38). Dubla povară DZ-TB a atras atenția în ultimii ani, deoarece

DZ nu numai că crește riscul de TB activă, dar influențează și rezultatele tratamentului. Pe de altă parte, TB continuă să afecteze milioane de oameni în întreaga lume, în ciuda disponibilității răspândite a unui tratament eficient. Majoritatea cazurilor de TB sunt diagnosticate în țările cu venituri medii mici și deseori concentrate în zonele endemice cu condiții de viață precare (figura nr 39). Screeningul de TB la pacienții diabetici a fost recomandat, dar necesită dovezi reale, luând în considerare raportul cost-eficiență, cost-utilitate și raport cost-beneficiu. [18]

OMS a recomandat un cadru de colaborare pentru managementul clinic și controlul co-morbidității TB-DZ. Astfel au fost recomandate trei strategii de intervenție importante, și anume, stabilirea mecanismelor de colaborare între TB și programele de control ale DZ, detectarea precoce și gestionarea TB la pacienții cu DZ și detectarea precoce și gestionarea DZ la pacienții cu TB.

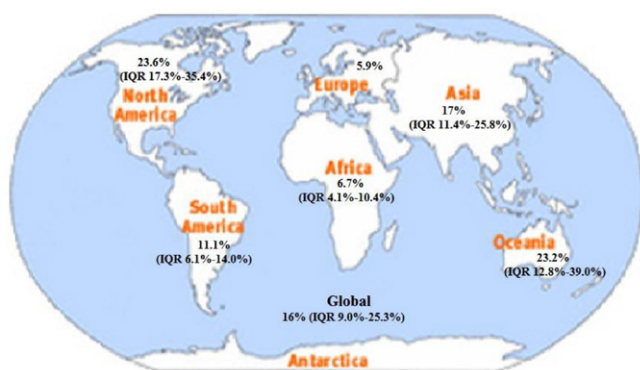


Figura nr. 38 Prevalența medie a DZ în rândul TB pe regiuni

Sursă: Mahteme Haile Workneh, Gunnar Aksel Bjune, Solomon Abebe Yimer, *Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review*, PLoS ONE 12(4): e0175925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>

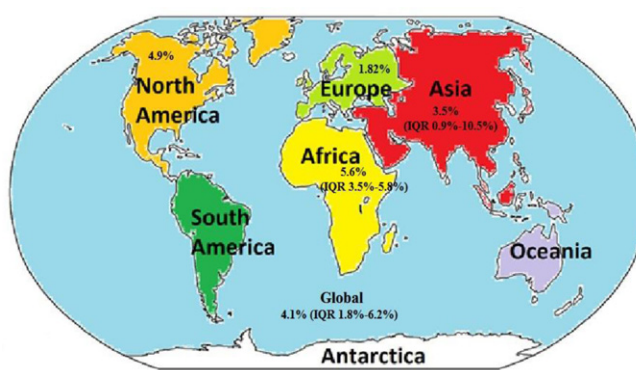


Figura nr. 39 Prevalența medie a TB în rândul pacienților cu DZ pe regiuni

Impactul DZ asupra infecției TB

Efectul DZ asupra apariției și severității tuberculozei, conexiunile complexe între nutriție, obezitate, diabet și tuberculoză rămân probleme provocatoare de sănătate publică. Diabetul poate duce la creșterea susceptibilității la boli infecțioase, inclusiv cea cauzată de MTB prin mecanisme multiple, care includ pe cele direct legate de hiperglicemie și insulinopenia celulară, precum și indirect, prin efecte asupra funcției macrofagelor și a limfocitelor, ceea ce duce la diminuarea capacității de apărare a organismului. Cele mai importante celule implicate în acest proces sunt fagocitele (macrofagele alveolare și monocitele lor precursori) și limfocitele. Diabetul zaharat alterează chemotaxia, fagocitoza, activarea și prezentarea antigenului de către fagocite ca răspuns la MTB. La pacienții diabetici, chemotaxia monocitelor este afectată și acest defect nu se îmbunătățește cu insulina. [19,20]

Datele de literatură au arătat că la pacienții cu tuberculoză și DZ, activitatea macrofagelor alveolare este diminuată ducând la producție scăzută a cantității de peroxid de hidrogen. Prin rolul lor de celule prezentatoare de antigen, activează limfocitele, astfel fagocitele se leagă, internalizează antigenul pentru prelucrare și prezentare prin receptorii Fc; odată activat, produce interleukina 2, îmbunătățind proliferarea celulelor T. Deficitul de insulină poate provoca o internalizare deteriorată a receptorului Fc legat de materialul prelucrat. Diabetul

poate afecta negativ producția de interferon γ , funcția și proliferarea celulelor T. Interferonul γ potențează activitatea macrofagelor de apoptoză intracelulară dependentă de oxidul nitric (figura nr.40). [21,22]

Contribuția relativă a geneticii moleculare, a deficiențelor de vitamine și a altor factori la creșterea riscului de tuberculoză la pacienții diabetici, sunt apanajul cercetărilor viitoare.

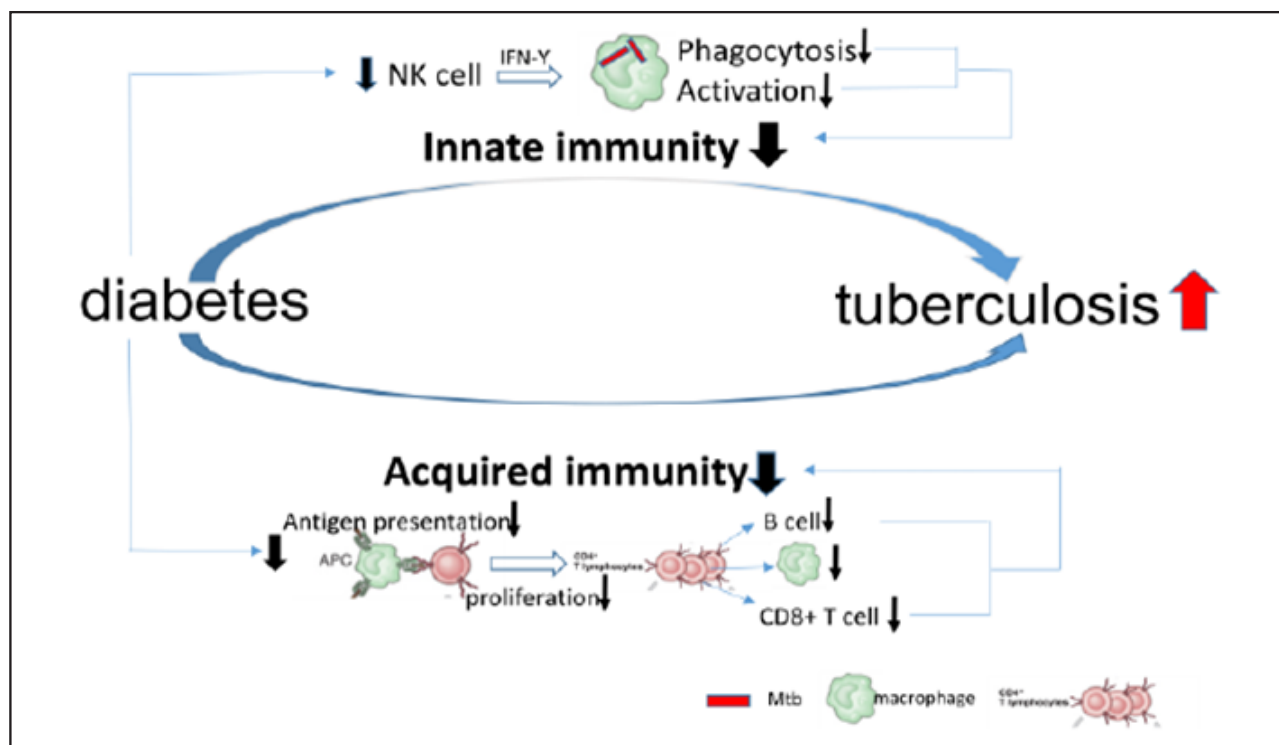


Figura nr. 40 Mecanismul complex al conexiunii TB - DZ

Sursă: Qiuzhen Wang, *A Double Burden of Tuberculosis and Diabetes Mellitus and the Role of Vitamin D Deficiency*, ISBN: 978-94-6343-903-9, DOI: <https://doi.org/10.18174/472258>

Sumarizând **DZ asociat TB crește:**

- De 3x riscul de progresie al ITBL spre TB boală;
- De 2x riscul de a rămâne cultura pozitivă și de apariție a eșecului;
- De 4x riscul de recidivă după tratamentul standard;
- De 5x riscul de deces în timpul tratamentului anti-TB.

La gazdele imunocompromise, riscul anual de reactivare a ITBL depășește 10%, comparativ cu riscul de numai 10-20% de-a lungul întregii vieți la gazdele imunocompetente (figura nr.41).

Prezența mai multor simptome, a mai multor episoade de recidivă, de eșec al tratamentului și decese au fost observate la indivizii cu TB și DZ, în special la cei cu diabet necontrolat. [22]

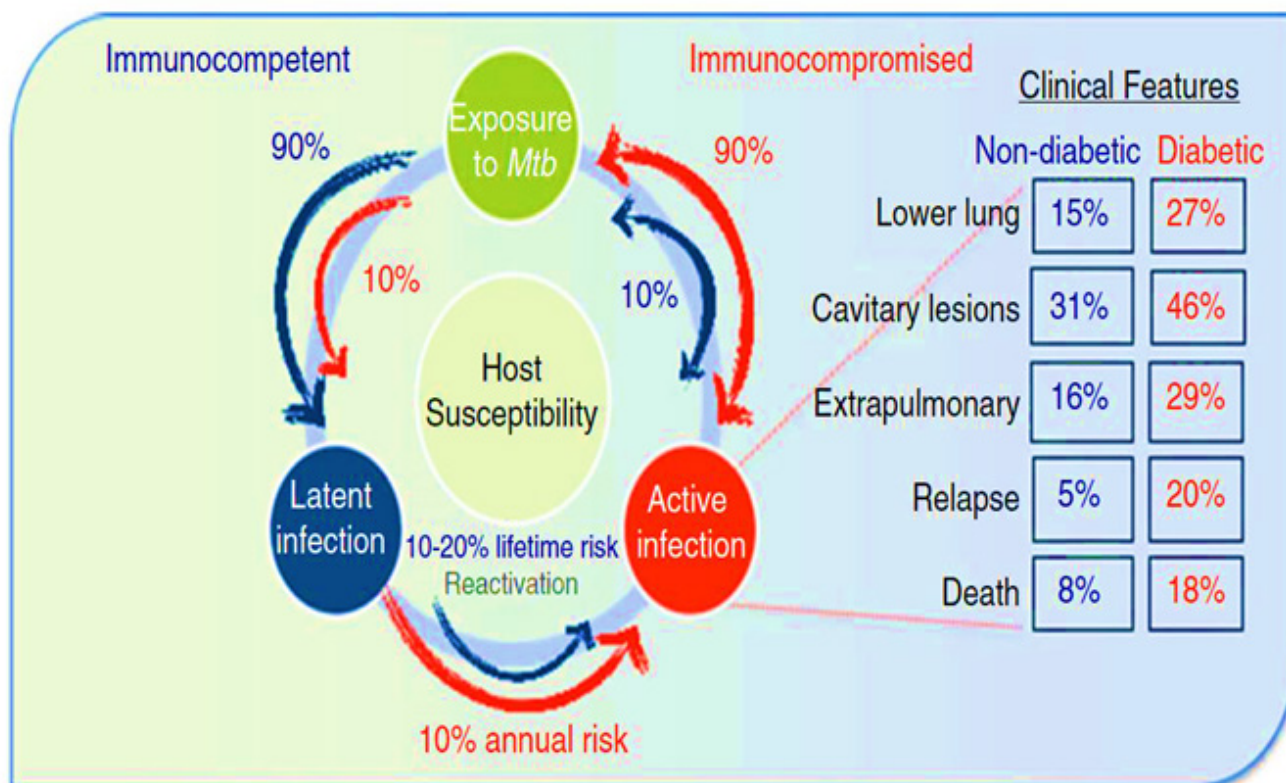


Figura nr. 41 Conexiunea între sistemul imun al gazdei, DZ și formele de tuberculoză.

Sursă: Kelly Hodgson, Jodie Morris, Tahnee Bridson, Brenda Govan, Catherine Rush and Natkunam etheesan, *Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections*, *Immunology*, 144, 171–185, doi:10.1111/imm.12394

Prezentare clinică atipică:

- TBEP (29%) versus TBP
- Forme cavitare (46%)
- Recidive (20%)
- Localizare pulmonară atipică (lobi inferiori)

Localizările atipice, în special la nivelul lobilor inferiori, ale leziunilor pulmonare au implicații clinice importante, deoarece TB localizată la acest nivel este frecvent diagnosticată greșit ca pneumonie sau tumoră. Astfel diagnosticul precoce și inițierea imediată a tratamentului specific joacă un rol esențial în controlul TB, în special în stoparea transmiterii bolii în cadrul comunității.

Legătura dintre diabetul zaharat și tuberculoză este recunoscută de secole. Diabetul zaharat rămâne un important factor de risc pentru TB, care influențează prezentarea clinică și răspunsul la tratament; invers, tuberculoza poate induce intoleranță la glucoză și agrava controlul glicemic la persoanele cu diabet.

VII.7. Tuberculoza și transplantul de organe solide

Pacienții cu transplant de organe solide (TOS) prezintă un risc de 36-74 ori mai mare de dezvoltare a TB, comparativ cu populația generală. Incidența TB la cei cu TOS este de 1,2-6,4% până la 15% în țările cu endemie foarte crescută. Riscul apariției TB active este mai

mare la beneficiarii de transplant pulmonar și renal, cele mai multe cazuri apărând în primul an post-transplant. [23]

Factorii de risc pentru tuberculoză (TB) după transplant:

- terapia imunosupresoare;
- intensificarea imunosupresiei asociate cu respingerea grefei;
- istoric de expunere la MTB
- primitor sau donator cu rezultat pozitiv al TCT (IGRA)
- dovadă radiologică a tuberculozei netratate anterior
- condiție clinică asociată: insuficiență renală cronică, hemodializa, DZ, infecția cu virusul hepatitei C, boala cronică a ficatului, vârsta primitorului, IMC<18,5kg/m²
- alte infecții coexistente: micoze invazive, citomegalovirus sau Pneumocystis jirovecii sau pneumonia cu Nocardia.

Sursele de TB la beneficiarii de transplant de organe

Majoritatea cazurilor de TB la beneficiarii de TOS se datorează probabil reactivării infecției pre-transplant după efectuarea acestuia și inițierea terapiei imunosupresive. Cu toate acestea, sunt posibile următoarele surse principale de boală TB:

- *Reactivarea* la primitor a ITBL sau TB activă netratată sau necunoscută (85-90%);
- *Expunerea* post-transplant (5-10%): probabil mai frecventă în țările cu incidență TB foarte ridicată, în cazul focarelor nozocomiale;
- *TB transmisă prin alogrefă* de organe la *donator*, care reprezintă <5% din TB post-transplant; probabil mai frecventă la *primitorii de plămân*;
- *Recidivă*: istoric de TB tratată anterior cu bacili viabili persistenți, în ciuda tratamentului. Rata recidivelor la 2 ani după terapia anti-TB cu 4 medicamente timp de 6 luni este de 3,5%.

Diagnosticul de TB post-transplant

Manifestările pot fi minime, absente, sau prezentări clinice atipice: febră de origine necunoscută, disfuncție alogrefă, implicarea unor zone neobișnuite: tract gastrointestinal, rinichi, oase, piele.

Cavitățile sunt mai puțin frecvente la pacienții cu transplant; 33-50% din cazurile de TB post-transplant sunt forme diseminate sau cu localizare extrapulmonară și doar 15% din cazuri apar la alte gazde. Peste 50% dintre pacienți pot avea TCT negativ și în 80% din cazuri frotiul de spută este negativ. [48]

Recomandări la pacienții cu transplant de organe solide:

- Începerea tratamentului anti-TB rapid, fără a se aștepta culturile, dacă suspiciunea clinică este mare și pacientul este instabil;
- Clasificarea severității pacientului, considerând pacienții cu risc ridicat pe cei cu afectare a SNC, pericardului sau cu instabilitate clinică;
- Dacă este posibil a nu se folosi RMP, din cauza riscului ridicat de interacțiune cu medicamentele imunosupresive;
- Dacă tratamentul este început precoce, iar pacientul este stabil nu se reduce nivelul de imunosupresie;
- Nu se utilizează streptomycină sau alte medicamente nefrotoxice, dacă este posibil, din cauza riscului de nefrotoxicitate stimulat de aceste medicamente prin inhibitorii de calcineurin;

- Nu se prelungește terapia de întreținere până la 12-18 luni, dacă rifampicina și/sau izoniazida nu sunt incluse în regim;

- Se verifică răspunsul clinic și microbiologic la terapie, dacă este posibil;
- Nu se începe cu medicamente de linia a doua fără a consulta un expert;
- Se oferă pacientului opțiunea terapiei direct observate cu asistență medicală și psihologică.

TB determină morbiditate și mortalitate semnificative la beneficiarii de transplant de organe, prin faptul că tratamentul anti-TB la această populație implică interacțiuni medicamentoase semnificative, absența unor indicații clare pentru tratamentul ITBL, precum și toxicitate crescută a medicamentelor anti-TB, în special la receptorii hepatici.

VII.8. Tuberculoza și bolile renale

Afectarea aparatului genito-urinar în tuberculoză poate fi parte a unei infecții diseminate sau a unei boli localizate. Majoritatea pacienților cu TB renală prezintă piurie „sterilă”, care poate fi însoțită de hematurie microscopică.

Deși în mare parte diagnosticul de TB a tractului urinar se bazează pe constatarea semnelor de afectare renală și prezența piuriei în absența unei infecții bacteriene comune, totuși rămâne o boală subdiagnosticată în majoritatea unităților medicale.

Pacienții care au suferit un transplant renal, în special cei care au utilizat medicamente imunosupresive, sunt mai susceptibili la infecția cu MTB, prin reactivarea infecțiilor latente și a infecțiilor primare.

Tratamentul cu vaccin BCG al pacienților diagnosticați cu cancer de vezică urinară a fost de asemenea, raportat ca o cauză posibilă de dezvoltare a TB urogenitale.

Rinichii sunt afectați în mod obișnuit în TB miliară, unde leziunile miliare pot fi găsite în țesutul renal ca urmare a diseminării hematogene, în special în regiunea corticală. La unii pacienți cu TB pulmonară sau diseminată există dovezi de insuficiență renală, fără dovezi de leziuni localizate tipice în parenchimul renal. La acești pacienți pot fi întâlnite frecvent nefrite interstițiale.

Locul preferat pentru colonizarea MTB este regiunea medulară renală, unde pot apărea leziuni granulomatoase, cu necroză caseoasă, care duc la distrugerea țesutului local. Leziunea renală începe de la cortex, care tinde să se vindece atunci când persoana este imunocompetentă. Ulterior, bacilii migrează spre joncțiunea cortico-medulară și formează granuloame corticale. Aceste granuloame rămân stabile timp de mai mulți ani, însă în timpul reactivării, organismele invadează zona medulară renală și provoacă papilită. Odată cu evoluția bolii, zone extinse de necroză papilară pot provoca formarea de cavități, care distrug parenchimul renal și pot migra în sistemul de colectare. Leziunile renale pot disemina dincolo de capsula renală și pot duce la dezvoltarea leziunilor în masă, simulând o leziune neoplazică. Implicarea ureterală poate provoca stenoză și dilatații segmentare, ceea ce duce la obstrucție urinară și reflux urinar. Boala avansată poate provoca stenoză infundibulară și pelvină, mergând până la pierderea funcției renale și calcificări difuze. [24]

Majoritatea pacienților au infecții ale tractului urinar (cistită acută) și nu mai după un secol terapeutic îndreptat împotriva infecțiilor urinare obișnuite bacteriene, cu piurie persistentă

asociată cu uroculturi sterile, sunt suspectați pentru o etiologie bacilară renală. Unii pacienți au dureri lombare sau suprapubiene, hematurie, polakiurie și nicturie, ceea ce sugerează inițial cistită bacteriană acută. Peste 90% dintre pacienții asimptomatici prezintă piurie sterilă, care poate fi însoțită de hematurie microscopică. Mai puțin de 10% dintre pacienții cu TB renală prezintă simptome de colică renală. [25]

Diagnosticul de TB se face de obicei prin izolarea agentului patogen din probele de urină sau prin biopsia tisulară. Testarea microscopică pentru evidențierea BAAR are o sensibilitate scăzută comparativ cu cultivarea pe medii specifice a agenților patogeni. Există câteva caracteristici ale examenului de urină care sugerează un diagnostic de TB renală, cum ar fi pH-ul acid, leucociturie și / sau hematurie, asociate cu rezultat negativ în cultură pentru bacteriile obișnuite care provoacă infecții ale tractului urinar. [24]

Recent, tehnicile de biologie moleculară au fost utilizate pentru a obține rezultate mai rapide și cu o sensibilitate mai mare pentru detectarea MTB. Amplificarea acizilor nucleici (PCR) pentru detectarea MTB în urină are o sensibilitate care variază de la 25% la 93% și o specificitate ridicată (95-100%). [25]

Pacienții care au funcție renală deficitară trebuie să primească dozele uzuale de rifampicină, izoniazidă, pirazinamidă și etionamidă, deoarece aceste medicamente sunt excretate biliar, fiind metabolizate în compuși care nu sunt excretați renal. Cu toate acestea, trebuie să se utilizeze cu prudență atunci când se administrează streptomcina, alte aminoglicozide și etambutol, deoarece aceste medicamente se excretă pe cale renală. Etambutolul poate provoca nevrită optică, care este reversibilă, dacă doza este redusă în funcție de rata filtrării glomerulare (RFG); 25 mg de trei ori pe săptămână, dacă RFG este 50–100 mL/minut și de două ori pe săptămână dacă RFG este 30–50 mL/minut. Streptomcina și alte aminoglicozide pot provoca ototoxicitate și nefrotoxicitate și nu trebuie utilizate la pacienții cu funcție renală afectată. [24,25]

Encefalopatia este o complicație neobișnuită a tratamentului cu izoniazidă și este de obicei prevenită prin tratamentul cu piridoxină (25–50 mg/zi). Unii pacienți supuși hemodializei au encefalopatie indusă de izoniazidă care nu răspunde la piridoxină, însă poate apare reversie la retragerea medicamentului. Deoarece rifampicina afectează metabolismul medicamentelor utilizate în mod obișnuit ca imunosupresoare (de exemplu corticosteroizi, ciclosporină), concentrația serică a acestui medicament trebuie monitorizată. [25]

În stadii avansate de boală renală, intervalul de administrare ar trebui crescut până la de trei ori pe săptămână pentru EMB, PZM și aminoglicozide. Pentru pacienții aflați în hemodializă, intervalele de administrare ar trebui să crească până la trei ori pe săptămână pentru a reduce riscul acumulării și a toxicității medicamentelor. Tratamentul poate fi administrat imediat după hemodializă, pentru a evita eliminarea precoce a medicamentului. Există însă un posibil risc de creștere a nivelului seric al EMB și PZM între sesiunile de dializă.

În mod alternativ, tratamentul poate fi administrat cu 4-6 h înainte de dializă, crescând posibilitatea eliminării precoce a medicamentelor și reducând totodată posibila toxicitate dată de EMB / PZM.

Modificările fibrotice pot fi diminuate prin utilizarea corticosteroizilor în asociere cu medicamentele anti-TB. În ciuda acestor modificări, pacienții cu boală avansată sau cei cu un diagnostic întârziat, ar putea beneficia de tratament după intervenția chirurgicală.

Procedurile sau intervențiile chirurgicale invazive sunt indicate în următoarele situații: drenarea hidronefrozei (dilatarea ureterului sau nefrostomia percutanată), abcesele și drenajul colectării, tratamentul definitiv al tuberculozei renale (nephrectomie parțială), reconstrucția tractului urinar superior, dilatarea vezicii urinare, reconstrucția ureterului și TB genitală. [24,25]

Tuberculoza renală este subdiagnosticată, ceea ce duce la dezvoltarea insuficienței renale și a bolilor renale cronice, toate situațiile care pot fi prevenite cu terapie specifică corectă și precoce instituită.

Sunt necesare noi cercetări pentru a urmări principalele forme de prezentări clinice ale TB renale, precum și pentru a dezvolta noi metode de diagnostic mai eficiente și medicamente anti-TB mai puțin toxice.

VII.9. Tuberculoza și bolile hepatice

Tratamentul tuberculozei la pacienții cu boală hepatică reprezintă o provocare din mai multe motive. Abilitatea de a tolera terapia anti-TB și potențialul său de hepatotoxicitate sunt preocupări majore pentru pacienții cu ciroză avansată sau boală hepatică în stadiu final, deoarece cea mai mare parte a terapiei anti-TB poate genera hepatotoxicitate ca efect advers și poate duce la întreruperea tratamentului din cauza morbidității asociate.

Definiția hepatotoxicității la pacienții cu boală hepatică preexistentă este mult contestată deoarece este dificil să se definească influența evoluției naturale a bolii hepatice subiacente. În primul rând, în prezența unei boli hepatice preexistente, probabilitatea de a induce hepatită poate fi mai mare. Pe de altă parte, rezultatul hepatitei induse medicamentos la pacienții cu rezerve hepatice marginale poate fi grav, chiar fatal. În plus, monitorizarea acestei forme de hepatită poate fi confundată în prezența bolii hepatice preexistente datorită fluctuației valorilor funcției hepatice. [26]

Hepatotoxicitatea terapiei anti-TB manifestată prin anorexie, greață, vărsături și icter apare în general la 15-60 de zile după inițierea terapiei. Prin urmare, monitorizarea funcției hepatice mai frecvent la începutul terapiei este o cale rezonabilă de a identifica pacienții cu hepatotoxicitate indusă de tratamentul antituberculos.

Trei dintre medicamentele de primă linie (HIN, RMP și PZM) pot provoca hepatotoxicitate importantă, de aceea se recomandă ca verificarea funcției hepatice să fie efectuată săptămânal timp de o lună, apoi la fiecare 2 săptămâni timp de 2 luni și în fiecare lună, la pacienții cu boală hepatică preexistentă.

Riscul de a dezvolta hepatită indusă de terapia anti-TB nu este crescut pentru HIN în monoterapie, însă este de 5 ori mai mare în timpul terapiei asociate, de 4 ori mai mare dacă pacientul este HIV pozitiv și de 14 ori dacă este co-infectat atât cu VHC cât și cu HIV, indicând faptul că infecția cu VHC și HIV sunt factori de risc independenți și aditivi pentru dezvoltarea hepatitei induse medicamentos în timpul tratamentului anti-TB. [27]

Hepatita indusă de medicația anti-TB este de obicei un diagnostic de excludere, dar având în vedere frecvența cu care sunt prezente alte cauze posibile, poate fi dificil de suspionat existența ei la fiecare pacient.

RMP prezintă eficacitate ridicată și incidență mai mică de apariție a hepatotoxicității comparativ cu HIN și PZM. PZM poate provoca o hepatotoxicitate dependentă de doză și ar trebui să fie utilizată cu precauție la pacienții cu afectare hepatică suplimentară. Agenți suplimentari în astfel de regimuri ar putea include, fluoroquinolona, cicloserina și agenți injectabili, cum ar fi streptomycina și amikacina, după o analiză pertinentă făcută în colectivul medical.

Reintroducerea medicamentelor antituberculoase

Reintroducerea terapiei DOT este contraindicată la cei care au avut efecte hepatotoxice amenințătoare de viață, cu hepatită fulminantă și inclusiv insuficiență hepatică gravă sau suferă o boală hepatică decompensată. Terapia DOT implicată în hepatotoxicitate ar trebui să fie reintrodusă la momentul la care concentrația transaminazelor a revenit la mai puțin de două ori limita superioară a normalului. În aceste cazuri reapariția efectelor hepatotoxice ar putea fi fatală. Medicamentele non-hepatotoxice adecvate ar trebui să fie selectate pe baza gravității bolii hepatice subiacente și a scorului Child-Turcotte-Pugh (Tabelul nr.24). [26,27]

Scorul Child-Turcotte-Pugh	Boală hepatică	Tratament
< 7	stabilă	Se recomandă tratamentul cu două medicamente potențial hepatotoxice care sunt bine tolerate; de evitat PZM
8-10	avansată	Se recomandă un regim cu un singur medicament potențial hepatotoxic; de preferat RMP în loc de HIN; PZM nu trebuie utilizată
≥ 11	foarte avansată	Se recomandă un regim de tratament cu medicamente fără potențial hepatotoxic; se pot utiliza (S, EMB, fluoroquinolone, amikacină, kanamicină) și alte medicamente de linie II timp de 18–24 luni.

Tabelul nr. 24 Utilizarea medicamentelor anti-TB în bolile cronice ale ficatului.

RMP trebuie reluată prima deoarece este mult mai puțin probabil să provoace hepatotoxicitate comparativ cu HIN.

În concluzie, boala renală cronică, dar și alte afecțiuni cu evoluție cronică au atras atenția datorită contribuției reprezentative la abordarea comorbidităților în TB, cauzată de scăderea imunității celulare, deficitul de vitamina D și malnutriție.

Referințe

1. Bertiet et al, Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines, BMC Infectious Diseases 2014, 14 (Suppl 1): S3<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/S1/S3>
2. Crișan Marilena Umbrița, Elena Barbu. Ghid pentru managementul cazurilor de TB la copii. București Ed TOP AEDITION, 2017, ISBN 978-606-94469-3-4, Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018
3. Arghir Oana Cristina, Chiotan Domnica Ioana, Cioran Nicoleta Valentina, Dantes Elena, Homorodean Daniela, Palaghianu Luminita Silvia, Popa Cristian George, Popescu Georgeta Gilda, Socaci Adriana, Spinu Victor. Ghid metodologic de implementare a programului de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei. București Ed Alpha MDN, 2015, ISBN 978-973-139-325-4, autorii ghidului în ordinea alfabetică: Ordin MS 1771 din 2015 modificat prin Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.
4. IUATLD. Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children. A Guide For Low Income Countries 2003. IJTLD, October 2003:1-55.
5. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. Lancet Glob Health. 2014;2(8):e453–9.
6. Stoicescu I.P. coordonator. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul tuberculozei la copii. INCDS. Public H Press București 2006.
7. Sandhyarani Moharana et al, Pulmonary Tuberculosis in Elderly - Peculiarities and Dissimilarities: A Geriatric Clinic Experience, International Journal of Scientific Study, July 2017, Vol 5, Issue 4
8. WHO. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) August 2018
9. WHO Multidrug Resistant Tuberculosis, Update 2014 <http://www.who.int/tb/challenges/mdr/>
10. Pan American Health Organization. TB/HIV Coinfection Regional Clinical Manual. 2017 Update, ISBN: 978-92-75-11985-3
11. Arghir O.C. Asocierea Tuberculoza - SIDA. Ed. Muntenia Constanța, 2009: 52-56.
12. Socaci Adriana, Adriana Hristea. Ghid national- managementul cazurilor TB-HIV. București Ed TOP AEDITION, 2017, ISBN 978-606-94469-2-8, Ordin. MS nr. 6 din 4.01.2018.
13. WHO policy on collaborative TB/HIV activities Guidelines for national programmes and other stakeholders, World Health Organization 2012
14. TB/HIV Coinfection Regional Clinical Manual 2017 Update, Pan American Health Organization 2018, ISBN: 978-92-75-11985-3
15. WHO - HIV/AIDS TREATMENT AND CARE CLINICAL PROTOCOLS FOR THE WHO EUROPEAN REGION, Management of tuberculosis and HIV Coinfection
16. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med. 2003;163(9):1009–21.
17. Olabisi M. Loto and Ibraheem Awowole, Tuberculosis in Pregnancy: A Review, Journal of Pregnancy Volume 2012, Article ID 379271, doi:10.1155/2012/379271
18. Workneh MH, Bjune GA, Yimer SA (2017) Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review. PLoS ONE 12(4): e0175925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>
19. [org/10.1371/journal.pone.0175925](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925)
20. Sarvath Ali et al, Co-Management of Active Tuberculosis and Diabetes Mellitus Under Supervised DOTS Strategy—A Saudi Perspective, Reports 2018, 1, 25; doi:10.3390/reports1030025
21. Qiuzhen Wang, A Double Burden of Tuberculosis and Diabetes Mellitus and the Role of Vitamin D Deficiency, ISBN: 978-94-6343-903-9, DOI: <https://doi.org/10.18174/472258>.
22. Meghan A Baker et al, The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review, BMC Medicine 2011, 9:81<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/81>
23. Kelly Hodgson et al, Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections, 2014 John Wiley & Sons Ltd, Immunology, 144, 171–185.

24. Patricia Muñoz et al, Mycobacterium tuberculosis in Organ Transplant Recipients, Clinical Infectious Diseases, March 2005, <https://www.researchgate.net/publication/8021301>
25. Heather Milburn et al, Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease, Thorax 2010; 65:559-570. doi:10.1136/thx.2009.133173
26. Elizabeth De Francesco Daher, Review: Renal Tuberculosis in the Modern Era, Am. J. Trop. Med. Hyg., 88(1), 2013, pp. 54-64, doi:10.4269/ajtmh.2013.12-0413
27. Radha K. Dhiman et al, A Guide to the Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease, Journal of Clinical and Experimental Hepatology, Sept. 2012, Vol.2, No.3, 260-270
28. Radha K. Dhiman, A Guide to the Management of Tuberculosis in Patients with Chronic Liver Disease, J CLIN EXP HEPATOL 2012;2:260-270
29. Chapter 2: Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis, Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know, CDC, Sixth Edition 2013
30. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019, ISBN 978-92-4-155052-9
31. M. Sester, C. Giehl, R. McNerney, B. Kampmann, G. Walzl, P. Cuchi, C. Wingfield, C. Lange, G.B. Migliori, A.L. Kritski and A. Meyerhans, Challenges and perspectives for improved management of HIV/Mycobacterium tuberculosis co-infection, Eur Respir J 2010; 36: 1242-1247
32. Mahteme Haile Workneh, Gunnar Aksel Bjune, Solomon Abebe Yimer, Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity: A systematic review, PLoS ONE 12(4): e0175925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175925>
33. Qiuzhen Wang, A Double Burden of Tuberculosis and Diabetes Mellitus and the Role of Vitamin D Deficiency, ISBN: 978-94-6343-903-9, DOI: <https://doi.org/10.18174/472258>
34. Kelly Hodgson, Jodie Morris, Tahnee Bridson, Brenda Govan, Catherine Rush and Natkunam Ketheesan, Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections, Immunology, 144, 171-185, doi:10.1111/imm.12394

CAPITOLUL VIII

TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

Tratamentul cazurilor de TB se face cu asocieri de medicamente active împotriva CMTB. Administrarea regimului optim de tratament trebuie susținută prin pachetele de măsuri ce au drept scop creșterea aderenței la tratament. Acestea vizează informarea și educarea pacientului, asigurarea de suport psihologic și social, monitorizarea administrării fiecărei doze de tratament, identificarea și tratarea precoce a reacțiilor adverse. Rareori, cazurile de TB necesită asocierea de proceduri chirurgicale, care au doar rol adițional tratamentului medicamentos eficient. [1]

Scopul tratării cazurilor de tuberculoză:

1. vindecarea pacienților;
2. reducerea riscului de apariție a recidivelor;
3. prevenirea deceselor;
4. prevenirea instalării chimiorezistenței MTB;
5. prevenirea complicațiilor;
6. limitarea răspândirii infecției.

Principiile administrării terapiei antituberculoase [2]

1. Tratamentul cazurilor de tuberculoză se face prin regimuri standardizate ce conțin scheme prestabilite dovedite eficiente împotriva MTB.
2. Individualizarea terapiei anti-TB (administrarea altor regimuri în afara celor standardizate) se justifică în următoarele situații:
 - a. Identificarea prin teste de sensibilitate a chimiorezistenței MTB sau suspiciune foarte înaltă de rezistență la medicamentele anti-TB, ce nu poate fi dovedită datorită lipsei confirmării bacteriologice;
 - b. Apariția de reacții adverse majore la medicamentele antituberculoase din schemele terapeutice standardizate;
 - c. Coexistența unor boli asociate și interacțiuni medicamentoase care contraindică administrarea medicamentelor din schemele standard;
 - d. altor micobacterii, în afara complexului tuberculosis (NTM).
3. Terapia anti-TB este etapizată, structurată în regimuri bifazice:
 - a. faza de atac (inițială sau intensivă);
 - b. faza de continuare.
4. Medicamentele antituberculoase se administrează fără întreruperi, zilnic, pe toată durata tratamentului; administrarea intermitentă (3/7) este permisă în faza de continuare pentru cazurile cu sensibilitate, deși WHO recomandă administrare zilnică și în această situație sau, pentru medicamente care au indicație de administrare intermitentă în posologie (bedaquilina); [3,4]
5. Accesul la tratament este gratuit, egal pentru toți bolnavii de tuberculoză;
6. Dozele de medicamente antituberculoase se ajustează în funcție de greutate;
7. Tratamentul antituberculos se administrează sub directă observare; se preferă administrarea supervizată de către personal medical sau alte persoane din comunitate, special instruite dar sunt acceptate și alte metode de observare, inclusiv prin mijloace video sau audio.
8. Eficacitatea tratamentului anti-TB crește prin utilizarea combinațiilor de antibiotice cu doze fixe (singura combinație cu doze fixe disponibilă în prezent în România este combinația Isoniazidă 150 mg- Rifampicină 300 mg).

Alegerea schemei de tratament se face pe baza spectrului de rezistență al MTB.

- Cazurile de TB la care nu se identifică rezistență la rifampicină și/sau izoniazidă se tratează cu regimul standardizat de tratament pentru TB sensibilă.

- Regimurile terapeutice individualizate se administrează în cazul identificării rezistenței la medicamentele anti-TB esențiale (izoniazida și rifampicina) sau în cazul reacțiilor adverse severe la acestea, situații ce se tratează similar celor cu rezistențe.

Tratamentul tuberculozei cu germeni sensibili [3]

- Pentru tratamentul TB cu germeni sensibili se recomandă regimul standard, cu durată de 6 luni, bazat pe rifampicină; regimul constă din administrarea timp de 2 luni de izoniazidă (H), Rifampicină (R), Pirazinamidă (Z) și Etambutol (E), urmat de faza de continuare timp de 4 luni cu Isoniazidă (H) și Rifampicină (R):

2HRZE/4HR

- Alte regimuri terapeutice (inclusiv regimuri bazate pe fluoroquinolone) nu s-au dovedit la fel de eficiente și nu sunt recomandate pentru tratamentul tuberculozei sensibile.

- Prelungirea peste 6 luni a duratei de tratament pentru pacienții cu TBP sensibilă nu s-a dovedit superioară ca eficacitate față de regimul standard cu durată de 6 luni.

- WHO nu recomandă prelungirea fazei intensive la pacienții cu TB sensibilă la care examenul microscopic din spută este pozitiv la încheierea fazei intensive.

- Administrarea intermitentă (3 zile pe săptămână) a medicației în regimurile de tratament pentru TB sensibilă nu este recomandată în cursul fazei intensive sau de continuare.

- Toate cazurile de TB la retratament trebuie să beneficieze de un test genetic (GeneXpert) înainte de inițierea tratamentului antituberculos; în cazul identificării rezistenței la rifampicină, se va iniția regim de tratament pentru TB rezistentă.

- În cazul în care nu se identifică rezistență la rifampicină, se recomandă regimul pentru TB cu germeni sensibili.

- Utilizarea categoriei II de tratament (regim ce includea streptomicina, folosit anterior pentru cazurile de TB la retratament) nu este recomandat, întrucât nu aduce un beneficiu suplimentar în raportul eficiență/risc și nici în situația unor eventuale rezistențe medicamentoase. Detalii despre utilizarea streptomicinei în TB sunt prezentate la capitolul de tuberculoză rezistentă.

- Cazurile de TB cu germeni sensibili vor fi tratate în ambulatoriu, cu excepția situațiilor când au indicație specială pentru spitalizare:

- spitalizarea cazurilor de TB pulmonară cu microscopie negativă și extrapulmonară trebuie să fie limitată numai la cazurile severe;

- cazurile pulmonare cu microscopie pozitivă pot începe tratament în ambulatoriu, dacă se poate asigura tratament direct observat în condiții de izolare.

Medicamentele anti-TB de primă linie indicate în tratamentul tuberculozei sensibile sunt: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida și Etambutolul (vezi tabelul nr.25).

Medicamentul	Forma de prezentare	Modul de acțiune	Calea de administrare	Ritmul de administrare	
				7/7 (mg/kg)	3/7 (mg/kg)
Isoniazida (H)	tb. de 100 mg și 300 mg; sol. inj (100 mg/ml fl a 5 ml); sirop 100mg /5ml fl. a 200ml	bactericid	oral / inj	5 (4-6)	10 (8-15)
Rifampicina (R)	cps. de 150, 300 mg, sol. inj. 30mg/ml, fl. a 20ml	bactericid	oral / inj	10 (8-12)	10 (8-12)
Etambutol (E)	tb. de 400 mg, cps. de 250 mg, sol. inj. 100mg/ml, fl. a 10ml	bacteriostatic	oral / inj	15 (15-25)	30 (25-35)
Pirazinamida (Z)	tb. de 500 mg	bactericid	oral	25 (20-30)	35 (30-40)

Tabelul nr. 25 Medicamentele anti-TB esențiale, mod de acțiune, forme de prezentare, cale de administrare și dozaj în funcție de ritmul de administrare

Combinatiile în doze fixe de medicamente antituberculoase includ cel puțin Isoniazida și Rifampicina. Sunt recomandate întrucât asigură creșterea complianței și previn monoterapia accidentală care ar putea produce chimiorezistență.

Medicamentele antituberculoase de linia I sub formă injectabilă sau siropuri

Pentru situații speciale există alternativa preparatelor medicamentoase sub formă de soluții injectabile, perfuzabile sau siropuri. Formele injectabile sau perfuzabile permit administrarea unui tratament corect la cazurile de tuberculoză la care nu este posibilă administrarea pe cale orală:

- a) intoleranțe digestive severe la medicamentele orale (greață, vărsături)
- b) sindroame de malabsorbție
- c) dificultăți de deglutiție
- d) intervenții chirurgicale în sfera digestivă
- e) pacienți cu stare generală gravă, comatoși
- f) meningite sau meningo-encefalite tuberculoase
- g) pacienți cu tuberculoză ce sunt supuși intervențiilor chirurgicale în perioada pre și postoperatorie.

Siropurile sunt recomandate în special copiilor până la vârsta de 6 ani; Isoniazida sirop poate fi folosită inclusiv pentru tratamentul profilactic al tuberculozei. Dozele maxime admise ale medicamentelor antituberculoase esențiale sunt prezentate în tabelul nr. 26.

Medicamentul	Doza maximă admisă	
	7/7	3/7
Isoniazidă	300mg	900mg
Rifampicină	600mg	600mg
Pirazinamidă	2000mg	3000mg
Etambutol	1600mg	2000mg

Tabelul nr. 26 Dozele maxime admise la medicamentele antituberculoase de linia I

Tratamentul tuberculozei cu germeni rezistenți (TB DR)

La pacienții la care testele genetice și ABG pentru INH și RMP sugerează tuberculoză rezistentă la medicamente, este inițiat tratamentul individualizat, cu schemă terapeutică ce ia în considerare istoricul terapeutic al pacientului, eventual contact anterior cu un caz cunoscut cu TB DR, dar odată cu obținerea rezultatului ABG extinse, schema de tratament se va adapta astfel încât să se obțină o eficiență maximă terapeutică cu schema anti-TB individualizată.

Clasele de medicamente antituberculoase

Modul actual de grupare al medicamentelor anti-TB are relevanță terapeutică în alcătuirea schemelor, susținute de studii clinice, studii de cohorte/obsevaționale.

În tabelul nr. 27 este prezentată clasificarea WHO a medicamentelor anti-TB, precum și date despre dozele zilnice, dozele minime și maxime pentru fiecare dintre medicamente, așa cum sunt recomandările din ghidul WHO recent publicat.

Grup	Denumirea medicamentului	Abreviere	Doză recomandată, ritm de administrare	Doza minimă - maximă zilnică ce poate fi administrată	
Grup A <i>Se includ în schema de tratament toate medicamentele din grup A</i>	Moxifloxacină	Mfx	400 mg/zi	400mg	800 mg
	Levofloxacină	Lfx	750 mg/zi	500mg	1000-1500mg
	Bedaquilina	Bdq	400mg/zi 14 zile apoi 200mg/zi timp de 22 săptămâni 3/7	-	400 mg/zi maxim 24 săptămâni
	Linezolid	Lnz	600 mg/zi	300mg	1200 mg
Grup B <i>Se adaugă în schema de tratament unul sau amândouă medicamentele din grupul B</i>	Clofazimină	Cfz	100 mg/zi	100mg	200 mg
	Cicloserina sau Terizidona	Cs sau Tzd	750 mg/zi	500mg	1000 mg

Grup C <i>Se adaugă în schema de tratament medicamente de grup C, până la un număr total de 5 medicamente antituberculoase în cazul asocierii doar a 2 medicamente din grup A și B</i>	Etambutol	E	1200 mg/zi	800mg	2000 mg
	Delamanid	Dlm	200 mg/zi în 2 prize	-	200 mg timp de 24 săptămâni
	Pirazinamidă	Z	1500 mg/zi	1000mg	2000 mg
	Imipenem - Cilastatin sau Meropenem	Ipm-cln sau Mpn	2g de 2 ori/zi 1g de 3 ori/zi sau 2g de 2 ori/zi		
	Amikacina (sau Streptomicina)	Ak (sau S)	1000 mg/zi	500mg	1000 mg
	Etionamida sau	Etm sau	750 mg/zi	500mg	1000 mg
<i>din grup A și B</i>	Protionamida	Ptm			
	Acid para-aminosalicilic	PAS	8 g/zi	8g	12 g

Tabelul nr. 27 Gruparea actuală a medicamentelor antituberculoase în regimurile TB RR/MDR/XDR

Amoxicilină / Clavulanat (Amx-clv) se administrează doar înainte de administrarea de imipenem-cilastatin deoarece clavulanatul prelungește durata de eliminare a imipenemului din organism, prelungind astfel eficiența terapeutică a acestuia; nu se numără ca medicament activ antituberculos (se administrează câte 1g înainte cu ½ oră de administrarea de imipenem/cilastatin sau meropenem). Kanamicina (Km) și Capreomicina se asociază cu o rată de eșec și deces mai mare la pacienții tratați cu aceste medicamente, de aceea e de preferat să nu se mai folosească. Pentru Claritromicină (Clr) și Hidrazidă în doze mari nu sunt studii care să dovedească eficiența lor.

Strategii de tratament în TB DR [5,6,7]

Strategia de tratament pentru TB DR recomandată în România este tratamentul individualizat, respectiv schema de tratament se va stabili în funcție de rezultatele testărilor genetice (test GeneXpert, LPA: MTBDR plus și/sau MTB DRsl) sau fenotipice ale tulpinii de MTB identificate (antibiogramă de linia întâi sau a doua, în mediu lichid sau solid). La întocmirea schemei terapeutice se folosesc date despre istoricul terapeutic al pacientului, mai cu seamă aspecte ale reacțiilor adverse la medicamentele antituberculoase.

Alte tipuri de strategii clasificate de WHO (tratamentul standardizat, empiric) sunt recomandate în funcție de accesul la ABG și medicamente, procentul de rezistențe identificate la pacienții cu tuberculoză din populația respectivă, prevalența HIV, capacitatea tehnică și resursele financiare ale fiecărui program național.

Suspiciunea de TB DR trebuie să fie confirmată de ABG ori de câte ori este posibil.

În cazul TB RR/MDR/XDR, PNPSCT recomandă inițierea tratamentelor individualizate adaptate în funcție de rezultatele ABG convenționale de linia a doua.

Tratamentul de lungă durată în TB DR

Durata tratamentului pentru tuberculoza rezistentă (rifampicin rezistentă, multidrogrezistentă, cu rezistență extinsă) este de 18 luni după obținerea conversiei în culturi (2 culturi negative la două controale consecutive, la cel puțin 30 zile interval între ele).

În schemele în care se utilizează în primă linie medicație injectabilă, faza intensivă a regimului individualizat este stabilită de administrarea injectabilului la minim 8 luni, iar durata totală a tratamentului este de 18 luni după obținerea conversiei în culturi.

Atunci când schema poate fi alcătuită eficient în absența injectabilului, durata tratamentului va fi de 18 luni după obținerea conversiei în culturi a sputei.

Considerând că folosirea noilor medicamente și regimuri terapeutice va duce în majoritatea cazurilor la obținerea negativării în culturi în 2 luni de la inițierea tratamentului, durata estimată totală este de 20 luni, în concordanță cu recomandările actuale din 2019 ale WHO, „Consolidated Update Guideline on drug-resistant treatment“.

Principii generale de tratament pentru TB DR

Principiile de bază în tratamentul TB DR: [8]

- Se recomandă discutarea fiecărui caz și stabilirea tratamentului individualizat în cadrul comisiei MDR.
- Inițierea tratamentului este condiționată de diagnosticul cât mai rapid al rezistențelor prin teste genetice, izolare în culturi, ABG de linia întâi cu identificarea spectrului de rezistență, ulterior validată de o nouă ABG serie lungă în LNR (obligatorie pentru fluorochinolonă și injectabil).
- Înainte de inițierea oricărui tratament se va obține acordul informat al pacientului pentru tipul și numărul de medicamente administrate, calea lor de administrare, durata tratamentului, posibilele efecte adverse și modul de management pentru acestea, monitorizarea evoluției sub tratament, prevenirea reacțiilor adverse; se va răspunde la orice altă întrebare pusă de pacient, inclusiv alternative posibile de tratament.
- În alcătuirea schemei se va ține cont de eficiența terapeutică prioritizată în clasificarea actuală a medicamentelor antituberculoase. Se vor folosi medicamentele din grupa A și B pentru un regim oral cu cel puțin 4 medicamente.
- Până la asigurarea schemelor cu bedaquilină, linezolid, clofazimină, sau în cazul în care din diverse motive acestea nu pot fi folosite (intoleranță, reacții adverse, contraindicații), la cele 2 medicamente din grupele A și B (moxifloxacină și cicloserină) se vor adăuga medicamente din grupa C, ajungându-se la totalul de 5 medicamente antituberculoase.
- Bedaquilina și Delamanidul vor fi folosite doar pentru 6 luni de tratament, o prelungire a administrării peste această limită va fi posibilă doar în situații speciale care vor fi discutate și argumentate în cadrul comisiei MDR.
- Linezolidul se administrează pe toată durata tratamentului, dar va fi întrerupt mai devreme dacă apar reacții secundare majore.
- Tratamentul va fi administrat zilnic pe toată durata lui, excepție fac medicamentele care au recomandări exprese de administrare intermitentă (ex Bedaquilina 3/7 după primele 14 zile de tratament).
- Dozele medicamentelor antituberculoase vor fi maxime (coeficientul lor de depășire e mic), dar se va corela cu toleranța lor.
- Este de preferat ca medicația să se administreze în doză unică sub directă observare (vârf comun de concentrare plasmatică), dar pentru anumite medicamente administrarea poate fi

grupată, respectiv fracționată: pentru Ptm, Cs, PAS (2/3+1/3 doză); pentru Delamanid și Imipenem/cilastatin administrarea este fracționată pe parcursul zilei în 2 prize, respectiv 3 prize.

- Durata totală a tratamentului va fi de 18 luni după obținerea conversiei în culturi.
- Medicația injectabilă cu Amikacină (Ak) sau Streptomycină (S) ar putea fi adăugată dacă se confirmă sensibilitatea MTB la medicamentele respective.
- Administrarea injectabilului definește faza intensivă a tratamentului; durata tratamentului va fi de 18 luni după conversia bacteriologică în culturi.
- În TB XDR succesul terapeutic este mai mare dacă se utilizează cel puțin șase medicamente în faza intensivă și patru în faza de continuare (mai ales pentru scheme cu Bedaquilină și/ sau Delamanid).
- Fiecare factor responsabil din mecanismul de procurare al medicamentelor antituberculoase va asigura la nivelul său de competență continuitatea aprovizionării cu medicamente pentru toată durata prevăzută a tratamentului.
- Se va lua în considerare utilitatea și posibilitatea chirurgicalizării.
- Se va asigura suportul nutrițional, psihologic și social corespunzător.
- Vor fi tratate prompt reacțiile adverse pentru a limita nonaderența la tratament.
- Este necesară colaborarea cu alți specialiști pentru managementul terapeutic corect al situațiilor particulare asociate (infecția HIV, diabet, afecțiuni gastroenterologice, boli renale, toxicomanie, boli psihice, boli neoplazice, sarcină, copii etc).

Ghidurile internaționale nu mai recomandă utilizarea în tratamentul TB:

- Ciprofloxacină (CFX) și Ofloxacină (Ofx), acestea fiind înlocuite cu fluorochinolone de generație nouă cu eficiență crescută;
- Kanamicina (Km) și Capreomicina (Cpm) datorită observării unui risc mai mare de eșec sau deces.

Medicamentele antituberculoase se administrează asociat, de preferat în doză unică pentru a se respecta criteriul de observare directă a tratamentului. Rareori se pot diviza pe parcursul zilei, când apar reacții adverse sau când sunt recomandări exprese de împărțire a dozelor pe parcursul zilei (vezi tabelul nr. 27)

Tratamentul de scurtă durată în TB DR

Ca urmare a rezultatelor de noninferioritate a studiului clinic STREAM 1 (rezultate cvasisimilare pentru succes terapeutic la încheierea tratamentului, rată de abandon mai mică), Organizația Mondială a Sănătății a recomandat utilizarea regimului de scurtă durată pentru tratamentul tuberculozei rifampicin rezistente/multidrogrezistente.

Tratamentul de scurtă durată pentru aceste forme de TB la pacienți care nu au mai primit medicație anti-TB de linia a doua, indiferent de vârstă sau statusul HIV, prevede administrarea pe perioada a 9-12 luni a unui regim cu următoarea asociere, care a fost modificată după recomandarea de a nu se mai folosi kanamicina:

4-6 luni Ak Mfx Ptm/Etm Cfz Z E H doze înalte + 5-6 luni Mfx Cfz Z E

Asocierea de mai sus se administrează doar la pacienți cu TB RR/ MDR confirmată. În cazul uneia dintre situațiile de mai jos, NU se va administra regimul de tratament de scurtă durată:

- Rezistență confirmată sau suspectată la unul dintre medicamentele din schema de mai sus (excepție doar rezistența la izoniazidă);

- Tratament anterior pentru mai mult de 1 lună cu cel puțin 1 medicament de linia a doua din schema de mai sus;
- Intoleranță la cel puțin 1 medicament din schema de mai sus sau risc de toxicitate (ex. interacțiune intermedicamentoasă);
- Sarcină;
- TB extrapulmonară;
- Imposibilitate de asigurare a schemei de mai sus prin lipsa de medicamente;
- Eșec al tratamentului de scurtă durată.

Prezența a cel puțin unui criteriu din cele de mai sus (de exemplu, lipsa din schemă a unuiu dintre medicamente), orientează decizia clinicianului spre inițierea tratamentului cu regimul de lungă durată.

Tratamentul situațiilor de monorezistență și polichimiorezistență non-MDR

Identificarea rezistenței la **RIFAMPICINĂ** / polirezistențele asociate rifampicinei (**RE, RS, RZ, RZE, RZS, RZSE**) **SE TRATEAZĂ DUPĂ ACELEAȘI PRINCIPII ȘI CU ACELEAȘI SCHEME DE TRATAMENT CA ȘI TB MDR întrucât rezistența la Rifampicină este marker surogat al TB MDR** (se poate asocia cu rezistența la INH în până la 99,5% din cazuri).

În ultimele recomandări din 2018, OMS stabilește că monorezistența la Isoniazidă / polirezistențele HE, HS, HZ se tratează cu schema:

6 R Z E Q (MFX/LFX) 7/7 din momentul adăugării fluorochinolonei.

VIII.4. Tratamentul chirurgical în tuberculoză

Tratamentul chirurgical în tuberculoză își găsește oportunitatea în TB-MDR în următoarele situații: leziuni unilaterale active, leziuni limitate, toleranța scăzută la tratamentul individualizat, spectru extins de chimiorezistență fără rezerve terapeutice, hemoptizii majore sau recurente, pneumotoraxul spontan, empiemul TB cu sau fără fistulă bronhopleurală.

Criteriile de operabilitate constau în rezervă funcțională pulmonară acceptabilă, risc chirurgical și anestezic (comorbidități, stare generală) acceptabil pentru a tolera intervenția planificată, acceptul pacientului, boala este suficient de localizată pentru a permite rezecția țesutului pulmonar afectat (lobectomie sau pneumonectomie), parenchimul pulmonar restant să conțină leziuni minime, în cazul chirurgiei de rezecție, bronhoscopia să evidențieze bronhiile indemne.

Tipurile de intervenții chirurgicale pot fi *colapsoterapia*, *toracoplastiile* (leziuni bilaterale, pacienții tarați, contraindicațiile de chirurgie rezecțională și indicații de tip pleural: cavitate restantă), *plombajul* (extramusculoperiostal blocat cu bile, proteze, expandere, etc – util mai ales la pacienți tarați, cu leziuni bilaterale extinse), *chirurgia de rezecție* – reprezintă tipul major de intervenție cu intenție curativă, propunându-și excluderea definitivă a leziunilor, chirurgia pentru eliminarea complicațiilor, decorticarea și pleuro-pneumonectomia.

VIII.5. Tratamentul TB în condiții speciale

WIII.5.1. Tratamentul anti-TB și sarcina

Toate pacientele de vârstă fertilă trebuie testate pentru sarcină înainte de orice evaluare.

Deși sarcina nu este o contraindicație pentru tratamentul TB-DS (cu germeni sensibili), se recomandă avortul terapeutic la gravidele cu TB-MDR sau controlul sarcinii la toate femeile care primesc tratament pentru TB-MDR, datorită potențialelor consecințe atât pentru mamă cât și pentru făt ce rezultă din reacțiile adverse frecvente și severe ale medicamentelor antituberculoase.

Pacientele însărcinate trebuie atent evaluate, atât din punct de vedere al vârstei gestationale cât și al severității bolii pulmonare. Trebuie evaluate corect riscul și beneficiul tratamentului, al cărui scop este negativarea sputei în microscopie, pentru a proteja mama și copilul, înainte și după naștere.

Cum majoritatea efectelor teratogene apar în primul trimestru, tratamentul poate fi amânat până în al doilea trimestru de sarcină. Decizia de a amâna începerea tratamentului trebuie să fie de comun acord între pacientă și medic, după analiza riscurilor și beneficiilor. Se bazează pe raționamentul clinic ce rezultă din analiza semnelor și simptomelor amenințătoare de viață și a severității bolii (de obicei, reflectată în scăderea ponderală marcată și afectarea pulmonară în ultimele săptămâni).

Când se începe tratamentul trebuie folosite 3 sau 4 medicamente orale cu eficacitate demonstrată împotriva tulpinii infectante, apoi se asociază postpartum un agent injectabil și posibil și alte medicamente antituberculoase.

Gravida va primi și 10-20 mg Piridoxină/zi.

Se recomandă evitarea următoarelor medicamente:

1. Aminoglicozidele nu ar trebui utilizate în tratamentul pacientelor însărcinate, prezintă toxicitate fetală.
2. Capreomicina poate prezenta un risc de ototoxicitate, dar este medicamentul injectabil de alegere dacă acesta nu poate fi evitat.
3. Etionamida crește riscul de greață și vărsături asociate sarcinii și s-au observat efecte teratogene în studiile pe animale. Dacă este posibil, etionamida ar trebui evitată la pacientele însărcinate.

WIII.5.2. Tratamentul anti-TB și alăptarea

O femeie care alăptează și are TB-MDR activă trebuie să primească tratamentul anti-TB complet. Cu cât mai precoce și corect administrat, cu atât se previne cel mai bine transmiterea bacililor la copil.

La mamele care alăptează aflate în tratament anti-TB, cea mai mare parte a medicamentelor anti-TB se vor găsi în lapte în concentrații care reprezintă doar o mică fracțiune din doza recomandată la copii. Nici un efect nu a fost identificat la copiii cu expunere, pe parcursul întregului tratament.

Mama și copilul nu ar trebui separați, decât dacă mama este pozitivă în microscopie, situație în care copilul trebuie izolat până la negativarea sputei. Când mama și copilul sunt împreună, trebuie să își petreacă acest timp în încăperi foarte bine ventilate sau afară. Este obligatoriu ca mama să poarte mască de protecție, până când sputa devine negativă în cultură.

Chimioprofilaxia la nou-născut va fi luată în considerare în funcție de statusul bacteriologic al mamei și de momentul instituirii tratamentului antituberculos al acesteia. În cazul

în care mama este identificată cu examen bacteriologic pozitiv în microscopie în momentul nașterii, sau dacă este negativată, dar nu a încheiat tratamentul antituberculos, se poate lua în considerare administrarea chimioprofilaxiei cu Isoniazidă a nou-născutului, cu atentă monitorizare a funcției hepatice și asocierea de piridoxină.

Vaccinarea BCG va fi amânată până la terminarea chimioprofilaxiei și va fi efectuată numai după testarea la tuberculină a sugarului.

WIII.5.3. Tratamentul anti-TB și contracepția

Rifampicina interacționează cu medicația contraceptivă orală scăzând nivelul de protecție al anticoncepționalelor. Astfel, o bolnavă cu TB, activă sexual, trebuie sfătuită să utilizeze și un mijloc contraceptiv mecanic.

Nu există contraindicații în folosirea anticoncepționalelor în regimurile care nu conțin rifampicină. Paciente care prezintă vărsături imediat după administrarea de anticoncepționale pot prezenta riscul de scădere a absorbției medicamentului și prin urmare o eficiență scăzută. De aceea, trebuie să-și administreze anticoncepționalele la distanță de medicamentele anti-TB.

Pot fi recomandate alte metode contraceptive precum metodele mecanice sau utilizarea steriletului. Aceleași recomandări sunt date și pacienților cu TB-DS sau TB-DR, cu mono sau polichimiorezistență, dar cu sensibilitate păstrată la RMP, pentru a se putea folosi rifampicina în schema terapeutică. O femeie care utilizează anticoncepționale per os, pe parcursul tratamentului cu rifampicină poate alege între a folosi o doză mai mare de estrogen (50 µg) la indicația medicului sau o altă formă de contracepție.

Tratamentul anti-TB în asocierea coinfecției TB-HIV

Va fi instituit în colaborare cu medicul infecționist care tratează și monitorizează pacientul cu HIV. Acesta trebuie să respecte următoarele recomandări:

- Obligatorietatea administrării schemelor terapeutice standard, întrucât răspunsul terapeutic cel mai bun se obține dacă schema terapeutică include cele două droguri esențiale, HR;
- R este indicată pe toată durata tratamentului, utilizând antiretrovirale selective a căror acțiune nu interferează cu cea a rifampicinei;

În prezent, se utilizează medicamente antiretrovirale (inhibitori de proteaze, inhibitori reverstranscriptazei non-nucleozidice) care nu mai prezintă interacțiuni potențiale cu Rifampicina, putându-se astfel administra simultan cele două terapii.

- Regimul terapeutic antituberculos recomandat folosește regimurile standard recomandate de PNPSCT, cu administrare zilnică, pe toată durata celor 9 - 12 luni.
- Rifabutina, procurată prin diferite proiecte (TB-HIV/SIDA), poate înlocui Rifampicina în tratamentul pacienților HIV pozitivi, cu administrare în doză de 10-20 mg/kgc/zi, la recomandarea specialiștilor din rețeaua de boli infecțioase.

WIII.5.5. Tratamentul anti-TB și bolile hepatice

Efectul hepatotoxic pe care unele medicamente anti-TB (H, R și Z) îl pot exercita, este bine cunoscut în prezent. Dintre acestea, Z are cea mai mare activitate hepatotoxică. Din acest motiv, la bolnavii cu afecțiuni hepatice cunoscute și care pot dezvolta sindroame de hepatocitoliză, se recomandă evitarea administrării medicamentelor cu toxicitate hepatică, în special a pirazinamidei.

Dacă în timpul administrării tratamentului apare citoliza hepatică (cu creșterea de cel puțin 5 ori a valorii transaminazelor la pacient asimptomatic, și de cel puțin 3 ori mai mari la pacient simptomatic) se întrerupe tratamentul până la normalizarea valorilor probelor hepatice (7-10 zile) cu reluarea cu doze scăzute timp de 2-3 zile și apoi ajungându-se la doza utilă.

Terapia anti-TB la bolnavul hepatic poate include HR și alte 2 chimioterapice fără hepatotoxicitate, de exemplu S sau E.

În prezent nu există un consens terapeutic pentru hepatita virală acută. Unii autori recomandă întreruperea tratamentului anti-TB până la vindecarea hepatitei, alții recomandă pentru faza inițială 2HSE și pentru faza de continuare 6-9 HE. Atitudinea va fi individualizată în funcție de fiecare pacient.

WIII.5.6. Tratamentul anti-TB la bolnavul cu insuficiență renală (IR)

Administrarea tratamentului anti-TB la pacienții diagnosticați cu insuficiență renală are în vedere utilizarea următoarelor medicamente antituberculoase, a căror toxicitate renală este redusă sau absentă: H, R și Z, cu administrare în doze normale.

Întrucât S și E se elimină pe cale renală, ele se vor folosi în doze mici (în funcție de clearance-ul la creatinină) și se va monitoriza funcția renală pe toată durata tratamentului.

WHO recomandă în IR cronică doze normale de Z, iar ca schemă de tratament: 2 luni HRZ, urmat de 4 luni de HR, drept cea mai sigură alternativă. În cazul în care este necesară administrarea S și E, ele vor fi recomandate de 3 ori pe săptămână.

La bolnavii hemodializați, medicația anti-TB se administrează imediat după ședința de hemodializă.

VIII.5.7. Tratamentul anti-TB la bolnavul cu diabet zaharat

Deși există recomandarea de utilizare a regimurilor standard I și II (TB sensibilă și chimiorezistentă), trebuie reținut faptul că R și E diminuează nivelele serice ale unor hipoglicemizante orale, cum ar fi compușii sulfonilureici, Z are efect hiperglicemiant și trebuie administrată cu prudență la pacienții diabetici.

VIII.5.8. Tratamentul anti-TB la pacientul comatos

Tratamentul anti-TB standard este recomandat și pacientului comatos, evitându-se administrarea E datorită afectării nervului optic și imposibilității de monitorizare a acuității vizuale. Se poate apela la următoarele modalități de administrare: H și R pot fi administrate amândouă sub formă de sirop; R, prin perfuzie intravenoasă; H și pe cale intramusculară, iar Z transformată în pudră pe sonda nazogastrică. Când nu dispunem de toate formele de administrare menționate mai sus, condiționarea în tablete / capsule impune administrarea acestora pe sondă nazogastrică.

VIII.5.9. Tratamentul anti-TB în silicotuberculoză

Se recomandă un tratament cu durată mai lungă decât cel standardizat, de 8 luni până la 9-12 luni, datorită penetrării dificile a medicației anti-TB la nivelul parenchimului pulmonar fibrosat și a funcționării defectuoase a macrofagelor alveolare.

VIII.5.10. Tratamentul unor forme speciale de TB extrapulmonară necesită o abordare multidisciplinară între pneumoftiziolog și specialistul de organ.

Tratamentul chirurgical poate face parte din recomandările tratamentului curativ.

Tratamentul meningitei TB este de 12 luni și poate include și Etambutolul (care are o penetrabilitate redusă la nivelul meningelui normal, dar crescută în condițiile meningelui inflammat). Schema terapeutică H: 15 mg/kg/zi, Z: 40 mg/kg/zi, R: 20 mg/kg/zi, E: 20 mg/kg/zi. Corticoizii se recomandă de rutină sub formă de prednison, 1 mg/kg/zi (nedepășind 60 mg/zi) pe o perioadă de 3-4 săptămâni, după care se reduce progresiv doza, în minim 3-4 săptămâni.

VIII.5.11. Reacții adverse la medicamentele antituberculoase

Tabelul nr. 28 Reacții adverse la medicamentele antituberculoase de linia I

Efecte adverse	Medicamente responsabile	Atitudine
MINORE		Se continuă tratamentul, se verifică dozele
anorexie, greață, dureri abdominale	Z, R	Se va efectua controlul funcției hepatice Se administrează tratamentul cu un prânz sau la culcare
dureri articulare	Z	Aspirină/AINS; se monitorizează acidul uric și dacă nivelurile sunt mari se administrează Allopurinol
senzația de arsură la nivelul membrelor inferioare	H	Piridoxina 50-75 mg/zi (5-10 mg/zi la copii)
colorarea în portocaliu a urinei	R	Se asigură pacientul că e un fenomen normal
flu syndrom	R - doze intermitente	Schimbarea ritmului de administrare din intermitent în zilnic
MAJORE		Se întrerupe medicamentul responsabil;
prurit, rash cutanat, peteșii	H, R, Z	* dacă nu este intens și nu influențează calitatea vieții, se va trata cu antihistaminice; * dacă este generalizat se oprește medicamentul responsabil și se reintroduc după remisiune la 2-3 zile în ordinea R, H, E și Z; * în cazul apariției rashului peteșial se face controlul trombocitelor și dacă trombocitele sunt scăzute se întrerupe R.
icter, hepatită (excluderea altor cauze)	H, Z, R	Hepatita medicamentoasă este atestată de creșterea AST de 3 ori în cazul asocierii simptomelor clinice (sindrom disepptic, icter) sau când AST crește de 5 ori la pacientul asimptomatic. Se întrerupe medicamentul cauzator și se utilizează medicamente cu hepatotoxicitate mică.

Efecte adverse	Medicamente responsabile	Atitudine
confuzie (suspiciune de insuficiență hepatică acută)	majoritatea medicamentelor anti-TB	Se întrerupe tratamentul, se investighează funcția hepatică și protrombina
alterarea acuității vizuale	E	Se întrerupe E
șoc, purpură, IRA	R	Se întrerupe R

Tabelul nr. 29 Reacții adverse apărute în cursul tratamentului TB DR

Reacții adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacției adverse	Comentarii
Reacții anafilactice	Toate medicamentele antituberculoase	Se exclud alte cauze. Se întrerupe medicația și se administrează adrenalina 0,2-0,5 1:1000 sc, repetat/ hidratare/ corticoizi/ antihistaminice; când simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele antituberculoase.	Reacția anafilactică apare în interval de minute de la administrarea medicamentului; simptome: dispnee, eczeme, angiodem, hipotensiune, febră, șoc.
Reacții cutanate			
Prurit, rash, eritem, erupții, dermatită,	Toate medicamentele antituberculoase Pirazinamida Clofazimina	Se exclud alte cauze. Se întrerupe medicația, se pot administra antihistaminice, soluții locale mentolate, creme; când simptomele dispar se reintroduc treptat medicamentele antituberculoase.	Pot apărea imediat sau de la 1 - 21 zile de la administrarea medicamentelor antituberculoase.
Sindrom Stevens Johnson și necroliza epidermică toxică (SJS / TEN)	Toate medicamentele antituberculoase	Reacții acute, rare și potențial fatale postmedicamentoase. <i>Caracteristici:</i> febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$, sindrom gripal, tuse și afectarea tegumentelor și mucoaselor (vezicule/pustule și răni pe piele și pe membranele mucoase ale gurii, gâtului, ochilor, organelor genitale și anusului). Se întrerupe medicația antituberculoasă. Tratament în Unitate de Terapie Intensivă: corticoizi sistemici în doză mare și locali, hidratare, soluție electroliți, antipiretice.	Pot apărea la 4 - 28 zile de la administrarea medicamentelor antituberculoase.

Reacții adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacției adverse	Comentarii
		O abordare multidisciplinară este adesea necesară pentru gestionarea corectă a SJS / TEN. Greu de identificat medicamentul incriminat, prognostic foarte grav.	
Sindromul eozinofilic sistemic (<i>DRESS syndrome - Drug Related Eosinophils Systemic Symptoms syndrome</i>)	Toate medicamentele antituberculoase (în special Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutolul și Streptomicina)	Reacție acută postmedicamentoasă, potențial amenințătoare de viață. <i>Caracteristici:</i> febră $\geq 38^{\circ}$ C, sindrom gripal, erupție cutanată maculopapuloasă, adenomegalie, afectare hepatică, renală și eozinofilie în sângele periferic (>700 celule/ μ l). Se întrerupe medicația antituberculoasă. Tratament în Unitate de Terapie Intensivă: corticoizi sistemici în doză mare, hidratare, soluție electroliți, antipiretice. O abordare multidisciplinară este adesea necesară pentru gestionarea corectă a DRESS. Greu de identificat medicamentul incriminat, prognostic foarte grav.	Pot apărea la 2 - 6 săptămâni de la administrarea medicamentelor antituberculoase.
Reacții neuropsihiatrice			
Cefalee	Cicloserina Fluorochinolone	Se exclud alte cauze: migrenă, meningită. Tratament: antiinflamatorii nesteroidiene	
Convulsii	Cicloserina Isoniazida Fluorochinolone	Se exclud alte cauze. Se inițiază tratament anticonvulsivant: - Fenitoină 3-5mg/kgc/zi - Carbamazepină 600-1200 mg/kg - Fenobarbital 100-200 mg/zi - Acid valproic 250 – 750 mg/zi - se crește doza de Piridoxină la 300 mg/zi - se micșorează doza de Cicloserină la 500 mg sau se întrerupe - apoi se reintroduce 250 mg, apoi 500 mg/zi.	Se continuă tratamentul anticonvulsivant pe toată perioada tratamentului sau până la întreruperea medicamentului incriminat. Istoricul medical cu antecedente de convulsii nu constituie contraindicație pentru a primi aceste medicamente, dar poate fi factor de risc în apariția convulsiilor pe perioada tratamentului TB DR.

Reacții adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacției adverse	Comentarii
Neuropatie periferică	Izoniazida Injectabile (S, Km, Ak, Cpm) Cicloserina Etambutol Fluorochinolone	Se crește doza de piridoxină până la 300 mg/zi. Multivitamine, fizioterapie, masaj Amitriptilină (25-100mg) Dacă e posibil se înlocuiește agentul cauzal, se micșorează doza sau se întrerupe până la ameliorare. <i>În dureri severe:</i> - Nortriptilină 25 mg – 150 mg înainte de culcare - Amitriptilină 25 mg – 100 mg înainte de culcare - Carbamazepină 200mg – 600 mg	Factori de risc: consum de alcool, greutate scăzută, diabet zaharat, deficit de vitamine, anemie, infecție HIV, insuficiență renală, hipotiroidism. Neuropatia este, în general, ireversibilă.
Nevrită optică	Etambutol Linezolid	Consult oftalmologic Se întrerupe E, Lnz	Reversibilă la întreruperea E.
Anxietate	Cicloserina Fluorochinolone Izoniazida Protionamida PAS Alți factori: Circumstanțe socio-economice	Tratament anxiolitic	Necesită evaluarea unui specialist (psiholog, psihiatru).
Depresie	Cicloserina Fluorochinolone Izoniazida Protionamida PAS Alți factori: Circumstanțe socio-economice	Consult psihiatric, psihoterapie. Psihoterapie individuală sau de grup. Se crește doza de Piridoxină la 300 mg/zi dacă pacientul primește tratament cu Cs și se scade doza de Cicloserină. Se administrează antidepresive. Se întrerupe temporar medicamentul suspect.	Se îmbunătățesc circumstanțele socio-economice. Poate duce la idei de suicid (cea mai gravă formă)

Reacții adverse	Medicamente implicate	Sugestii pentru managementul reacției adverse	Comentarii
Simptome psihotice	Cicloserina, Fluorochinolone, Isoniazida, Protionamida	Se administrează antipsihotice. - Haloperidol 1 – 5 mg p.o sau i.m., se repetă la fiecare oră; - Alprazolam 0,5-1mg, Diazepam 5-10 mg dacă anxietatea este semnificativă. Se întrerupe agentul cauzal pentru o perioadă scurtă (1-4 săptămâni) până la controlul simptomelor, apoi se reintroduce în doze mici. Consult psihiatric, psihoterapie. Se crește doza de Piridoxină.	Reacții moderate: iritabilitate, anxietate, tulburări de comportament. Reacții severe: psihoze, depresii, tendințe de suicid. Unii pacienți necesită medicamente antipsihotice pentru întreaga perioadă a tratamentului pentru TB DR. Istoricul cu antecedente de afecțiuni psihiatrice nu constituie contraindicație pentru administrarea medicamentelor implicate. Simptomele sunt de obicei reversibile.

Reacții gastrointestinale			
Dispepsie Grețuri Vărsături Diaree	PAS Isoniazida Pirazinamida Protionamida	Rehidratare 1 L NaCl 0,09% i.v în primele 12 ore apoi i.v. sau p.o. Tratamentul antiemetic: p.o cu 30 min. înainte de administrarea tratamentului antituberculos (metoclopramid 10-30 mg) sau adm. im. sau iv. în cazuri severe. Se scad dozele medicamentelor implicate: - PAS: de la 12 g la 8 g - Protionamida de la 0,75g la 0,5g; - se administrează Ptm divizat în 3 prize/zi - PAS se administrează după celelalte medicamente cu lapte, iaurt, suc de fructe. Asociere de benzodiazepine dacă pacientul este anxios.	Simptomele sunt comune în timpul primei luni de tratament și de obicei dispar la administrarea de medicamente adjuvante. Monitorizarea nivelului de electroliți și înlocuirea lor în vărsături severe. Simptomele sunt reversibile după reducerea dozei sau întreruperea agentului cauzal.

Gastrite	Protionamida Etambutol Pirazinamida Isoniazida PAS	Se evită alimentele iritante, țigări, alcool. Se scade doza sau se întrerupe medicamentul implicat (1-7 zile). Se administrează mai curând inhibitori de pompă protonică sau anti H2 decât antiacide: carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu, hidroxid de Mg. Se efectuează examen radiologic diagnostic, endoscopie.	Simptomele sunt reversibile la întreruperea medicamentului suspectat. Atenție la administrarea antiacidelor pentru a nu interfera cu absorbția medicamentelor antituberculoase.
Hepatita toxică (creștere transaminaze 1x4VN)	Pirazinamida Flurochinolone Protionamida Isoniazida Rifampicina	Se evaluează testele hepatice: transaminaze crescute de 4 ori, creșterea bilirubinei – se întrerupe tratamentul. Se exclud alte cauze de hepatotoxicitate (hepatita virală B,C). După normalizarea testelor hepatice, se reîncepe tratamentul prin administrarea medicamentelor unul câte unul, ultimul medicament fiind cel mai hepatotoxic. Se înlocuiește medicamentul hepatotoxic cu unul cu aceeași eficiență.	Factori de risc pentru hepatotoxicitate: antecedente de hepatită, consum de alcool, vârsta peste 50 ani, administrarea altor medicamente hepatotoxice. Istoricul cu antecedente de hepatită trebuie atent analizat pentru a preciza agentul hepatotoxic; acesta trebuie evitat în regimurile terapeutice viitoare. În general, sunt reversibile după sistarea drogurilor implicate.
Tulburari metabolice			
Hipo-potasemie Hipo-magneziemie	Injectabile (S, Km, Ak,Cpm)	Administrare suplimentară de Km și Magneziu, peros și chiar iv (10-30 mmol iv zilnic) până la corectare	Nu se mai administrează injectabile.
Acidoza metabolică	Linezolid	Monitorizare clinică, ASTRUP, gazometrie pentru pH, acid lactic seric. Se oprește Lnz, corectare cu bicarbonați	Nu se va mai relua Lnz.
Modificări hematologice anemie, trombocitopenie, leucopenie	Linezolid Fluorochinolone	Se exclud alte cauze. Adăugare de fier peros, acid folic, transfuzii sânge, masă trombocitară	Reversibile la întreruperea medicamentelor.

Tulburări endocrine			
Hipotiroidism	PAS, Etionamida/ Protionamida, mai ales folosite în combinații	Consult endocrinologie. Tratament cu Euthyrox 25 mcg/zi și se crește doza la fiecare 2-3 săptămâni dacă este necesar. Dacă simptomele nu se ameliorează se reduc dozele de PAS, Etm sau se întrerupe administrarea lor.	Normalizarea TSH după 2-3 luni când se întrerupe Euthyrox. Complet reversibil la întreruperea PAS sau Etm/Ptm.
Ginecomastie	Izoniazida Pirazinamida	Mărirea uni/bilaterală glande mamare, prin hiperplazie de țesut mamar, dureroasă	Se remite după încheierea tratamentului.
Reacții renale			
Insuficiență renală	Injectabile (S, Km, Ak, Cpm)	Se monitorizează lunar ureea, creatinina. Se înlocuiește Km cu Cpm sau se scad dozele sau se întrerupe agentul cauzal. Se exclud alte cauze. Dacă este foarte severă se întrerup toate medicamentele antituberculoase. Se reintroduc medicamentele antituberculoase după normalizarea ureei și creatininei.	Doza maximă recomandată pe 6 luni, 150g. De obicei reversibilă la oprirea tratamentului. Factori de risc: - dozele și durata tratamentului, - hipopotasemie, - vârsta înaintată, - afecțiunile hepatice și renale, - administrarea concomitentă a altor medicamente potențial nefrotoxice.
Reacții osteoarticulare			
Artralгии Artrita Tendinita Mialgii	Pirazinamida Fluorochinolone	Tratament cu antiinflamatorii nesteroidiene Fizioterapie Se scade doza sau se întrerupe medicamentul suspectat. Se înlocuiește, dacă e posibil, medicamentul.	Simptomele se atenuează în timp chiar fără nici o intervenție. Nivelul acidului uric poate fi crescut la unele persoane, iar terapia antigută a dovedit ocazional beneficii la acești pacienți (Alopurinollul pentru controlul hiperuricemiei). Aspirina nu este recomandată.

Reacții la nivelul acusticovestibular			
Vertij Amețeli Tinitus Scăderea acuității auditive până la Hipoacuzie severă	Injectabile (S,Km,Ak,Cpm)	Pot apare de la doze mici sau ulterior prin acumulare de doză, administrarea intermitentă ar putea întârzia apariția efectului.	Foarte puțin reversibile, este un efect advers invalidant care a dus la cautare de noi opțiuni terapeutice.
Reacții cardiovasculare			
Prelungirea conducerii ventricular e (QT _c peste 500msec)	Fluorochinolone Clofazimina Bedaquilina Delamanid	Încă se studiază efectul cumulativ la asocierea medicamentelor cu aceeași reacție adversă. Poate duce la deces prin favorizarea torsadei vârfurilor.	Moxifloxacina mai mult decât levofloxacina. Reversibilă după întreruperea medicației.

Referințe

1. Macri Anca &colab - Pregătirea medicală preoperatorie a pacienților cu afecțiuni respiratorii, ed Carol Davila, 2017
2. Ord. M.S. nr. 422/29.03.2013 pentru aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2013 și 2014, cu modificările și adăugirile ulterioare
3. WHO - Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care - 2017 update - World Health Organization 2017 (ISBN 978-92-4-155000-0)
4. WHO. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) August 2018
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis - Module 4 Treatment; Drug resistant tuberculosis treatment - World Health Organization 2020 (ISBN 978-92-4-000705-5)
6. WHO policy on TB infection control in health care facilities, congregate settings and households - Stop TB Department, Epidemic and Pandemic Alert and Response Department, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2009 (ISBN 978 92 4 159832 3)
7. Ordin MS 1701/5 oct 2020 - Ghid Național Managementul cazurilor de tuberculoza chimiorezistentă - elaborat sub egida Societății Române de Pneumologie - secțiunea Tuberculoză, 2020.
8. WHO Operational handbook on tuberculosis - Module 4 Drug resistant tuberculosis treatment - World Health Organization 2020 (ISBN 978-92-4-000-700-0)

CAPITOLUL IX

CONTROLUL TRANSMITERII TUBERCULOZEI

IX.1. Informații generale privind transmiterea tuberculozei

Tuberculoza se transmite pe cale aeriană, prin picături mici, invizibile de spută ("nuclei de picătură" - eng "droplet cells"), eliminate de bolnavul cu tuberculoză pulmonară prin tuse, strănut, vorbit. Acestea pot rămâne suspendate în aer un timp îndelungat, sub formă de aerosoli. Ele pot transmite boala doar dacă provin de la un bolnav care elimină microbi vii de tuberculoză: cei mai contagioși sunt bolnavii care au în plămâni cavități, sau alte forme avansate de boală, apărute după mai multe luni de evoluție a acesteia. După începerea tratamentului antituberculos eficient, contagiozitatea sputei scade drastic. [1]

Microbii conținuți în aerosolii infectanți eliminați de un bolnav cu TB pot ajunge în plămânii persoanei care i-a inhalat (persoană receptoare), producând infecția tuberculoasă. Persoanele infectate nu au semne de boală și nu transmit tuberculoza; doar o parte dintre cei infectați dezvoltă boala tuberculoasă, prin multiplicarea microbilor în organism și apariția leziunilor de tuberculoză în special în plămâni, rareori în alte organe.

Alte modalități de transmitere a tuberculozei în afara celei aeriene - prin contactul direct cu o sursă de tuberculoză, prin alimentație (lapte infectat), transplacental, de la animal la om (sau om - animal) sunt teoretic posibile, dar foarte rare; în literatură sunt descrise un număr foarte mic de cazuri transmise prin alt mecanism decât cel aerian, prin aerosolii infectanți, încât putem să considerăm că acestea sunt doar excepționale, fără semnificație statistică. [2]

Hainele, vesela, lenjeria folosită de bolnavul cu TB nu sunt contagioase, iar spațiile în care acesta a locuit se dezinfectează rapid prin aerisire.

Factorii care favorizează transmiterea infecției tuberculoase sunt reprezentați de:

- concentrația mare a microbilor în sputa celui care îi elimină (leziuni cavitare, conținut mare de microbi evidențiați prin examenul microscopic pozitiv al sputei).
- mediul în care sunt eliminați microbii: spațiile cu volum mic, închise, cu aer stagnant, favorizează infectarea organismului receptor, în timp ce în medii largi, deschise, bine ventilate, transmiterea microbilor este foarte puțin probabilă. În aer liber, aerosolii infectanți se diluează rapid, riscul de transmitere al bolii fiind practic nul.

Persoanele cu imunitate bună dezvoltă rar tuberculoza boală, chiar dacă au fost infectate cu microbul tuberculozei; evoluția infecției tuberculoase către boală este mai probabilă în următoarele condiții: [3]

- persoane imunodeprimăte (infectați HIV, persoane cu boli ce le scad imunitatea sau care utilizează medicamente ce le scad apărarea imună - neoplazii, diabet, afecțiuni autoimune)
- persoane sănătoase, în condiții de suprasolicitare, stress, oboseală prelungită.

IX.2. Măsuri de control al transmiterii tuberculozei

Cea mai eficientă măsură de control al transmiterii TB o reprezintă identificarea și tratarea surselor de boală. Evitarea spațiilor aglomerate, închise, în care pot exista surse de tuberculoză scade riscul de infectare și implicit de dezvoltare a bolii.

IX.2.1. Măsurile de control al tuberculozei în unitățile sanitare

Fiecare unitate sanitară cu risc pentru tuberculoză are obligația de a-și elabora și implementa un plan de control al transmiterii TB (Plan CT-TB). Planul cuprinde mai multe tipuri de activități: manageriale, administrative, de control al mediului („ingineresc”) și protecția respiratorie.

- *Activitățile manageriale* sunt utilizate de către conducerea/managerul unității sanitare pentru a oferi suport și autoritate în vederea implementării, funcționării și monitorizării planului de CT-TB.

- a) Identificarea și numirea unei /unor persoane responsabile cu CT-TB în unitate;
- b) Evaluarea riscului de transmitere a tuberculozei în unitate și separat pentru fiecare secție / compartiment;
- c) Elaborarea planului de control al transmiterii tuberculozei în unitatea sanitară ținând cont de evaluarea riscului și de bugetul alocat;
- d) Reorganizarea sau amenajarea (dacă este cazul) a spațiilor, circuitelor epidemiologice în funcție de riscul de transmitere a tuberculozei;
- e) Instruirea personalului în domeniul CT-TB;
- f) Advocacy, Comunicare și Mobilizare Socială (ACSM) în colaborare cu Direcția de Sănătate Publică și alte instituții;
- g) Supravegherea apariției cazurilor de tuberculoză în rândul angajaților;
- h) Participarea la activități de cercetare operațională;
- i) Monitorizarea și evaluarea activităților de CT-TB.

- *Măsurile administrative sunt menite să reducă riscul prin evitarea contactului cu persoane cu tuberculoză contagioasă; au eficiență mare și costuri de implementare relativ scăzute.* Principalele măsuri administrative de control al transmiterii TB sunt reprezentate de:

1. Triaajul (identificarea rapidă, separarea și monitorizarea persoanelor cu simptome sugestive de tuberculoză)
2. Stabilirea circuitului pacienților contagioși în unitatea sanitară
3. Scurtarea timpului până la stabilirea diagnosticului
4. Educația pacienților, vizitatorilor și personalului în privința igienei tusei; stabilirea unei politici pentru vizitatorii serviciilor de tuberculoză.
5. Recoltarea corespunzătoare a sputei, numai în spații special amenajate sau afară
6. Izolarea și separarea suspecților, respectiv pacienților cu TB în secții:
 - a) cazurile cu suspiciune de tuberculoză vor fi izolate în saloane speciale până la obținerea rezultatului bacteriologic;
 - b) pacienții diagnosticați vor fi separați după spectrul de rezistență, pacienții cu multidrog rezistență fiind plasați în saloane cu număr cât mai mic de paturi;
 - c) perioada de spitalizare trebuie redusă la minim; cazurile bacteriologic negative și cele cu posibilități de izolare la domiciliu pot fi tratate ambulator, dacă se asigură tratamentul direct observat și monitorizarea corespunzătoare; cazurile spitalizate vor fi menținute în staționar atâta timp cât este necesar pentru asigurarea eficienței tratamentului și monitorizarea efectelor adverse.

- Măsurile de control al mediului au drept scop reducerea concentrației de particule infectante din aer. Sunt reprezentate de ventilație și radiația ultravioletă.

- a. Se recomandă utilizarea maximală a ventilației naturale, în lipsa ventilației mecanice. În zonele cu risc foarte mare de transmitere a tuberculozei (secții cu pacienți contagioși, în special MDR sau XDR, laboratoare de micobacteriologie, săli de proceduri potențial producătoare de aerosoli infectanți) se recomandă ventilație mecanică cu presiune negativă.

b. Folosirea radiației UV este recomandată ca măsură adițională în spațiile în care pot fi întâlniți aerosoli infectanți (saloane dedicate pacienților cu suspiciune de TB sau forme transmisibile de TB, săli de așteptare, camere de consultații pentru pacienții TB, săli de proceduri, holuri de tranzit ale pacienților cu TB, laboratoare de micobacteriologie). Se recomandă folosirea dispozitivelor ce iradiază partea superioară a încăperii (de preferat cele care produc un flux orizontal de radiație UV), permițând locuirea permanentă a spațiului de către persoane.

- Protecția respiratorie se aplică acolo unde măsurile administrative și ingineresti nu protejează suficient împotriva inhalării de particule infectante și constă în:

a. Utilizarea măștilor pentru protecția respirației ce respectă standardele de filtrare FFP2 sau FFP3 de către orice persoană care intră în contact cu bolnavul contagios cu tuberculoză; măsura se aplică lucrătorilor sanitari, dar și vizitatorilor sau altor persoane expuse;



b. Folosirea măștilor chirurgicale de către suspecții sau pacienții cu TB potențial contagioși în spații închise, oricând ar putea genera aerosoli în prezența altor persoane: în sălile de așteptare, în timpul transportului prin unitatea sanitară sau cu ambulanța, fie în saloane în prezența altor persoane (personal medical, vizitatori).

Contagiozitatea scade rapid după inițierea tratamentului antituberculos: cazurile de TB cu sensibilitate sunt considerate necontagioase după 2 săptămâni de la inițierea tratamentului, perioadă după care se poate întrerupe izolarea strictă; la cazurile cu tuberculoză multi-drog rezistentă, contagiozitatea scade de asemenea rapid după începerea tratamentului eficient, totuși se recomandă menținerea izolării până la negativarea în microscopie a sputei.

IX.2.2. Măsurile de control al transmiterii tuberculozei în comunitate

- Evaluarea riscului în comunitate (identificarea persoanelor susceptibile, a locațiilor cu risc)
- Implicarea comunității în suportul pacienților cu tuberculoză
- Identificarea unor responsabili și instruirea lor în controlul tuberculozei
- Implicarea liderilor comunitari și reprezentanților comunității
- Implicarea societății civile, organizarea de campanii de schimbare a comportamentelor
- Oferirea screeningului rapid pentru contactii familiali și alți contacti apropiați ai cazurilor TB
- Educație pentru igiena tusei:
 - instruirea bolnavilor și simptomaticilor privind modul corect în care să tușească: acoperirea gurii și nasului cu șervețele de unică folosință sau cu cotul

- educație pentru igiena generală: spălarea mâinilor, expectoratul doar în șervețel sau la toaletă
- educație pentru pacienții contagioși să poarte mască chirurgicală când sunt în contact cu persoane susceptibile
 - Creșterea nivelului de cunoaștere în comunitate în ceea ce privește:
- simptomele TB,
- tratamentul corect până la vindecare și
- strategia de reducere a riscului la domiciliu (deschiderea ferestrelor, dormitul în spații separate față de pacient, chimioprofilaxia la copiii contacți ai cazurilor TB).
 - Încurajarea pacienților contagioși să doarmă separat de alți membri ai familiei în primele săptămâni, dacă este posibil
 - Oferirea consilierii pentru testarea HIV
 - *Măsuri de control al mediului*
- Utilizarea la maxim a ventilației (naturale– deschidere ferestre, eventual mecanice - ventila-toare) în comunitate și la domiciliu
- Petrecerea a cât mai mult timp în aer liber, soare
- Întâlnirea pacientului cu persoane potențial susceptibile de preferat afară

Referințe

1. Volchenkov- Grigory, Mădălina Dragoș, Amalia Șerban Controlul transmiterii tuberculozei în unitățile sanitare de pneumoftiziologie și alte instituții cu risc din România.
2. WHO - Implementing the WHO Policy on TB Infection Control in Health Care Facilities, Congregate Settings and Households -A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level - The Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, CDC, USAID
3. WHO - WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control 2019 update - The End TB Strategy, World Health Organization, 2019 (ISBN 978-92-4-155051-2)

CAPITOLUL X CIRCUITUL INFORMAȚIONAL

X.1. Managementul cazului TB

Definiția cazului TB în accepțiunea generală, se referă la bolnavul cu TB confirmată bacteriologic sau histopatologic (HP) sau bolnavul care nu are confirmare, dar la care medicul pneumolog are suficiente date clinice și paraclinice pentru a decide începerea tratamentului antituberculos. [1]

1. *Cazul de TB* poate fi definit în funcție de: localizarea bolii, vârsta pacientului și etapa de boală, localizarea procesului tuberculos, confirmarea bacteriologică sau histopatologică, istoricul terapeutic, clasificarea ECDC [2] și WHO [3].
2. TBP - dacă leziunile sunt în parenchimul pulmonar, în arborele traheo-bronșic sau în laringe. *Aceste localizări la nivelul tractului respirator sunt, de obicei, contagioase, cu interes epidemiologic crescut.*
3. TBEP – dacă leziunile sunt în alte locuri decât pulmonar și tractul respirator.
4. În situația în care pacientul are o singură localizare a bolii, aceasta va fi înscrisă la diagnosticul principal și va determina încadrarea cazului într-una din categoriile P/EP.
5. Cazul TB cu *două sau mai multe localizări*, dintre care cel puțin una pulmonară, va avea ca diagnostic principal pe cel al localizării pulmonare, iar ca diagnostic secundar (diagnostice secundare) pe cel (cele) al (ale) localizărilor extrapulmonare. Cazul se va înregistra ca TB pulmonară.
6. Dacă nici una dintre localizări nu este pulmonară, se va considera diagnostic principal cel al localizării celei mai grave, iar celelalte localizări vor fi înscrise ca diagnostice secundare. Cazul se va înregistra ca TB extrapulmonară.
7. TB diseminată, dacă are și localizare pulmonară, se va considera cu localizare pulmonară și se va înscrie la diagnostic principal forma anatomo-radiologică pulmonară, iar la diagnostice secundare, localizările extrapulmonare.
8. TB diseminată, în absența determinării pulmonare, se va înregistra ca TB extrapulmonară și se va considera diagnostic principal diagnosticul formei celei mai grave, iar diagnosticele secundare vor include celelalte determinări.
9. TB copilului va fi considerată cu localizare pulmonară dacă se evidențiază leziuni ale parenchimului pulmonar, ale arborelui traheo-bronșic sau ale laringelui (diagnostic principal), respectiv cu localizare extrapulmonară dacă nu sunt leziuni în aceste structuri (diagnostic principal cel al localizării unice sau cel al localizării celei mai grave). Adenopatia traheo-bronșică, neînsoțită de alte determinări va fi înregistrată ca diagnostic principal, iar localizarea se va considera extrapulmonară. Dacă însă la un astfel de caz, rezultatul examenului bacteriologic din spută sau dintr-un alt produs recoltat este pozitiv, se va presupune existența fistulei traheo-bronșice, chiar dacă aceasta nu a fost evidențiată, iar cazul va fi înregistrat cu localizare pulmonară. [1,4-6]

Din punct de vedere epidemiologic, în concordanță cu Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor Transmisibile (ECDC), pentru integrarea TB în rândul bolilor transmisibile, cazul de TB va fi clasificat în: [2]

1. certe,
2. probabile și
3. posibile.

Numărul de cazuri conform definițiilor de caz recomandate de ECDC vor putea fi extrase automat prin prelucrarea datelor înscrise în baza națională a sistemului informatic al PNPSCT.

Cazul de TB conform definițiilor ECDC poate fi confirmat, probabil și posibil. [1,2]

a. Cazul de TB confirmat:

- pozitiv la cultură (C+): are cel puțin o cultură pozitivă din sputa recoltată înainte de începerea tratamentului antituberculos, indiferent de rezultatul microscopiei.
- pozitiv la microscopie (M+) și detecția acizilor nucleici în produsul patologic și criteriile clinice pentru TB.

Cazul de TBP pozitiv la microscopie (M+) este cel care are la examenul eșantioanelor de spută recoltate înainte de începerea tratamentului pentru TB (T0):

- cel puțin două rezultate M+
- un rezultat M+ și unul C+.
- un rezultat M+ și aspect radiologic interpretat de specialist ca fiind sugestiv pentru o TB pulmonară evolutivă

b. Cazul de TB probabil, valabil pentru pacientul care are cel puțin unul dintre examinările de laborator de mai jos:

- este pozitiv la microscopie (M+)
- au fost detectați acizi nucleici pentru MTB în produsul patologic
- are un examen histopatologic pozitiv pentru TB.

Pentru toți pacienții suspecți de TBEP, se vor recolta specimene specifice în funcție de localizare, pentru a fi examinate atât histopatologic cât și bacteriologic.

Din orice biopsie recoltată de la un pacient suspect de TB trebuie să se facă și un examen bacteriologic pentru MTB. [5]

c. Cazul de TB posibil, este pacientul cu TBP sau TBEP care nu are nici unul din criteriile de confirmare de mai sus, dar este considerat de medicul pneumolog ca fiind un caz de TB evolutivă și la care se decide instituirea tratamentului antituberculos.

Conform Normelor PNPSCT 2013-2017, cazul de TB este:

- bolnavul cu TB confirmată bacteriologic sau histopatologic (HP) sau
- bolnavul fără confirmare la care medicul pneumolog decide începerea tratamentului antituberculos.

Orice tratament antituberculos, indiferent de localizarea bolii și de existența unei eventuale coinfecții HIV/SIDA, trebuie instituit numai cu avizul medicului pneumolog. Medicul pneumolog care a instituit/avizat tratamentul are obligația să anunțe cazul de TB respectiv la dispensarul de pneumoftiziologie teritorial (domiciliu), în vederea înregistrării lui.

Anunțarea cazului

Pentru orice caz de TB la care se decide începerea tratamentului anti-TB, se va completa „Fișa de anunțare a cazului de tuberculoză” în cel mult 48 ore. [1]

1. Fișa de anunțare a cazului este completată de către medicul care a diagnosticat cazul și/sau care a inițiat tratamentul și este imediat trimisă (prin fax sau prin poștă) la DPF de pe teritoriul căruia locuiește în fapt bolnavul, indiferent de adresa înscrisă în documentele sale de identitate.

2. Fișa de anunțare a cazului TB-MDR este completată ori de câte ori este diagnosticat un caz de TB-MDR de către medicul care a diagnosticat cazul și este trimisă în 48 ore Centrului de Excelență TB-MDR arondat, CTJ al PNPSCT, precum și UATM din IPMN.

Inițierea tratamentului pentru această categorie de bolnavi se va face la recomandarea (avizul) comisiei din Centrul TB-MDR arondat.

Declararea și înregistrarea

După depistarea / primirea fișei de anunțare a unui caz de TB (chiar decedat), dacă pacientul locuiește la adresa comunicată, DPF anunță în termen de 3 zile apariția cazului prin scrisoare medicală adresată MF în a cărei arie teritorială reală își are domiciliul, pentru declanșarea AE. Totodată, pacientul este înregistrat atât în Registrul TB, cât și în baza de date electronică din calculatorul unității de pneumoftiziologie.

După înregistrare, cazul este raportat în baza națională de date prin conectare prin internet, la serverul din UATM a PNPSCT. [1]

Cazul de TB este definit și declarat în funcție de localizarea bolii (pulmonară, extrapulmonară, mixtă dar prevalează localizarea pulmonară), istoricul terapeutic (sistem OMS) sau confirmarea bacteriologică sau histopatologică (sistem E1).

Caz nou (N) – este pacientul care nu a luat niciodată tratament cu medicamente anti-tuberculoase în asociere pe o perioadă mai mare de o lună de zile. La încadrarea pacientului „Caz nou” nu se ia în considerare chimioterapia preventivă efectuată cu un singur medicament (în RO singurul medicament anti-TB aprobat pentru tratamentul profilactic este HIN).

Caz la retratament – este unul din următoarele categorii: [1,4-6]

- **Recidivă (R)** – pacientul care a fost evaluat vindecat sau tratament complet în urma unui tratament anti-TB anterior și care are un nou episod de TB confirmat bacteriologic sau HP. Cazurile de TB neconfirmate pot fi înregistrate ca „recidive” în baza deciziei colectivului medical.

- **Retratament pentru eșec (E)** – pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat „eșec” al unui tratament anterior.

- **Retratament pentru abandon (A)** – pacientul care începe un retratament după ce a fost evaluat „abandon” al unui tratament anterior și este bacteriologic pozitiv, sau la care medicul pneumolog decide reluarea unui nou tratament după abandonul celui anterior.

- **Cronic (C)** – pacientul care începe un nou retratament după ce a fost evaluat „eșec” al unui retratament anterior.

Fișa de declarare a cazului de TB – este generată de aplicația software – se imprimă, se semnează și se parafează. Toate fișele generate în cursul unei luni sunt transmise la DSPJ în primele 5 zile ale lunii următoare. De la DSPJ sunt trimise la UATM a PNPSCT până la cel târziu 10 ale lunii următoare celei de raportare. Dacă pacientul nu locuiește la adresa indicată, se vor face toate demersurile pentru a afla adresa reală. Dacă aceasta nu poate fi identificată,

cazul va fi totuși înregistrat de către DPF pe raza căruia pacientul declară că locuiește și dacă nu se prezintă timp de 2 luni de la externare va fi evaluat „Pierdut“.

Infirmarea. Dacă, după înregistrare se constată că diagnosticul de TB activă nu a fost corect, cazul respectiv este infirmat de către medicul pneumolog din DPF care a înregistrat cazul. Când infirmarea este făcută de către o altă unitate, aceasta este comunicată DPF prin „Fișa de anunțare a infirmării diagnosticului de TB“

Decesul. În cazul decesului unui bolnav de TB în spital, în termen de maxim 48 ore se completează „Fișa de anunțare a decesului în spital“, care se trimite DPF. În cazul în care diagnosticul de TB este pus cu ocazia necropsiei se completează fișa de anunțare a cazului de TB, în vederea efectuării anchetei epidemiologice și declarării post-mortem a cazului de către DPF.

Transferul. Dacă un caz își schimbă adresa după înregistrare până la momentul evaluării, se va opera electronic în aplicație transferul, iar după primirea confirmării preluării pacientului, se va evalua „Mutat“ de către primul DPF și se va trimite documentația medicală celui de-al doilea DPF.

Dacă pacientul nu apare la noua adresă în maximum două luni de la operarea transferului, primul DPF va evalua cazul ca „Pierdut“.[1]

Cazurile de TB-MDR vor fi încadrate atât într-o categorie de caz de TB, conform definițiilor cazurilor la înregistrare, cât și într-una din categoriile următoare, conform anamnezei terapeutice:

- **Caz nou de TB MDR:** pacientul care nu a primit înainte de episodul actual tratament antituberculos în asociere mai mult de o lună;

- **Caz de TB MDR tratat anterior numai cu medicamente de linia I:** pacientul care a primit anterior episodului actual tratament antituberculos mai mult de o lună, dar numai cu medicamente de linia I;

- **Caz de TB MDR tratat anterior cu medicamente de linia a II-a:** pacientul care a primit în antecedente tratament antituberculos mai mult de o lună cu medicamente de linia a II-a, indiferent dacă împreună sau fără medicamente de linia I.

- **Caz suspect de TB MDR** este pacientul la care se suspectează TB MDR, dar la care nu există (temporar) confirmarea prin ABG (ex: eșecul unui tratament/retratament pentru TB, recidivă la un pacient care a avut în antecedente un tratament pentru TB MDR corect/complet efectuat, contactul apropiat al unui caz cunoscut cu TB MDR, copii cu TB din focare TB MDR.

Pe parcursul tratamentului, pacienții MDR vor fi evaluați din 12 în 12 luni (în categoria „**Continuă tratamentul**“), dar evaluarea finală se va face la 3 ani de la instituirea tratamentului pentru MDR sau în orice moment înainte de împlinirea celor 3 ani dacă intervine o situație ireversibilă (abandon, eșec al tratamentului, pacient pierdut, deces). În intervalul acestor 3 ani se face monitorizarea periodică privind evoluția bacteriologică. Pacientul care se menține

cvasiconstant pozitiv în cultură la 12 luni de la începerea tratamentului individualizat, va fi declarat „Eșec” și reînregistrat.

Conversia culturii: se înregistrează în momentul în care, pacientul inițial pozitiv în cultură, după începerea tratamentului pentru TB MDR, are 2 controale succesive (efectuate la interval de minimum 30 de zile) negative în cultură. [1]

Cazurile de TB MDR sunt anunțate, declarate și înregistrate atât în Registrul de TB cât și în aplicația pentru gestionarea datelor de endemie TB. Cazurile TB MDR pot fi introduse în aplicație atât de la DPF, cât și de la cele 2 Centre de Excelență pentru TB MDR de la București și Bisericani.

În momentul confirmării diagnosticului TB MDR și al înregistrării cazului, trebuie completat în aplicație câmpul special pentru TB MDR, unde se vor înscrie datele de înregistrare, scheme de tratament, reacții adverse, monitorizare și evaluare.

Referințe

1. Ghid metodologic de implementare a programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei: 2015-2010. Editura Alpha MDN, București 2015.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020
3. WHO. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics. March 2010.
4. Didilescu C, Marica C. Tuberculoza – trecut, prezent, viitor. Editura Universitară „Carol Davila“, București 2004
5. Marica C, Didilescu C, Murgoci G, Tănăsescu M, Arghir O. Compendiu de tuberculoză. Editura Curtea Veche, 2011.
6. Boișteanu D, Trofor A, Crișan-Dabija R. Pneumologie, volumul 1. Tuberculoza: note de curs. Editura Tehnopres, Iași 2019.

CAPITOLUL XI

POLITICI DE SĂNĂTATE PUBLICĂ PENTRU ASIGURAREA CONTROLULUI TUBERCULOZEI ÎN ROMÂNIA

XI. Strategia națională de control al tuberculozei 2015-2020

XI.1. Obiectivele Strategiei Naționale de Control al Tuberculozei

Reducerea incidenței astfel încât tuberculoza să nu mai reprezinte o problemă de sănătate la nivel global, a determinat guvernele și serviciile de sănătate publică să caute soluții în vederea reducerii poverii reprezentată de boală, prin elaborarea de politici și strategii capabile să asigure CONTROLUL TUBERCULOZEI la nivel mondial. [1,2,3,4]

În profil european, incidența TB s-a modificat de la o țară la alta, fiind condiționată de factori precum epidemia HIV/SIDA, densitatea populației, nivelul socio-economic și igienico-sanitar, dar influențată în mod evident și de calitatea, extensia și eficiența programelor naționale de prevenire, supraveghere și control al TB.

Pentru a echilibra balanța și a-și focaliza eforturile, WHO a promovat campania „Stop TB – use DOTS” concentrată pe cele cinci axe ale strategiei DOTS (directly observed treatment, short course / tratamente de scurtă durată sub directă observare), dezvoltarea unei rețele naționale de laboratoare de bacteriologie TB capabile să efectueze investigația bacteriologică, servicii clinice care să asigure administrarea sub directă observare a fiecărei doze de medicament, sistem eficient de monitorizare și evaluare a evoluției bolii, asigurarea medicamentelor anti-TB necesare tratamentului și angajarea politico-financiară a guvernelor.

Elaborarea strategiilor de sănătate și implementarea urgentă a programelor pentru asigurarea controlului TB în România s-a realizat cu asistența tehnică a Organizației Mondiale a Sănătății (WHO), entitate care a participat de altfel la aplicarea măsurilor, mai ales în țările unde boala constituie încă o „urgență mondială de sănătate publică”.

1994: WHO - DOTS STRATEGY

Aplicarea DOTS Strategy în România începând cu anul 1998, a inclus Iașiul ca primul județ pilot. În anul 2000 au fost înrolate alte trei noi teritorii, județele BV, CT, B sect.4.

2001: alte zece teritorii - BZ, CL, CJ, GR, GL, HR, HD, TM, SB,

2002: zece noi teritorii - B s.1, B s.2, B s.3, B s.5, B s.6, BH, VL, DJ, NT, MM

2005: s-a realizat acoperirea DOTS în 100% din teritoriul României;

GHIDURI PNPST, elaborate cu asistență tehnică din partea WHO:

1997- 2000 (Or.MS nr. 773/1997)

2001- 2005 (Or.MS nr. 91/2002)

OBIECTIVELE GHIDULUI PNPST, pentru perioada 1997-2000, prevăd:

- Detectarea a cel puțin 70% din cazurile noi de TB pulmonară;
- Rata de succes terapeutic de peste 85%;
- Prevenirea apariției unor noi infecții TB prin vindecarea pacienților contagioși;

- Prevenirea dezvoltării TB rezistente la medicamente prin efectuarea unui tratament corect, complet și de calitate;

2006: STOP TB STRATEGY

Având în vedere noua strategie a WHO, Programul Național de Control al Tuberculozei a elaborat **Ghidul Metodologic de Control al TB 2007 - 2011**, aprobat prin ordin MS nr. 68/2007.

OBIECTIVE:

- Menținerea acoperirii cu DOTS a 100% din teritoriu;
 - Menținerea ratei de depistare a TB la valori de peste 70%;
 - Atingerea și menținerea ratei de succes terapeutic la 85% pentru cazurile de TB pulmonară confirmate bacteriologic;
 - Scăderea ratei mortalității prin TB la sub 8‰;
- Activitățile PNPSCT s-au derulat în România în perioada 2012-2014 prin Or. MS, aprobat de Ministrul Sănătății;

Aplicarea Ghidului Metodologic de Implementare al PNPSCT, 2015-2020 a fost posibilă prin ordin MS, nr. 1171/ septembrie 2015;

Obiectivele stabilite prin ghidul cu nr.1171/2015 urmăresc:

- asigurarea accesului universal la tehnicile rapide pentru diagnosticul TB și a identificării profilului de rezistență a MTB;
- diagnosticarea a cel puțin 85% din cazurile estimate cu TB;
- atingerea ratei de succes terapeutic la 90%, pentru cazurile noi diagnosticate cu tuberculoză pulmonară confirmate bacteriologic;
- atingerea ratei de succes terapeutic la 75% pentru cazurile noi de TB MDR;
- reducerea ratei de mortalitate a TB până la 4,3‰;
- scăderea incidenței globale a TB la 45,59‰;

2016: WHO - END TB STRATEGY

Acte normative aprobate în vederea asigurării controlului TB în România:

- **Hotărârea de Guvern 121 din 25.02.2015** pentru aprobarea Strategiei Naționale de Control al Tuberculozei în România 2015-2020;
- **Ordinul nr. 1171 din 21.09.2015** pentru aprobarea Ghidului metodologic de implementare a Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei, cu modificările și completările ulterioare;
- **Ordinul Ministrului Sănătății nr. 377/2017** privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2017 și 2018, cu modificările și completările ulterioare;
- **Ordinul nr. 6 din 4.01.2018** privind modificarea și completarea Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1.171/2015 pentru aprobarea Ghidului metodologic de implementare al Programului național de prevenire, supraveghere și control al tuberculozei;
- **Ordinul MS/CNAS NR 397/826 din 23.03.2018** pentru aprobarea Normelor Metodologice de aplicare în anul 2018 a Hotărârii Guvernului numărul 140/2018, privind aprobarea pachetelor de servicii medicale și al Contractului Cadru care reglementează condițiile acordării asistenței medicale a medicamentelor și dispozitivelor medicale, în cadrul sistemului de asigurări sociale de sănătate pentru anii 2018-2019;

Strategia Națională de Control al Tuberculozei în România 2015-2020

Document aprobat de Guvernul României HG121 în 25.02.2015

VIZIUNE: Eliminarea TB ca problemă de sănătate publică în România, până în 2050;

SCOP: Obținerea unor reduceri dramatice ale incidenței și mortalității TB până în 2020;

XI.1. Obiectivele Strategiei Naționale de Control al Tuberculozei

Guvernul României va urmări îndeplinirea scopului prin implementarea următoarelor **OBIECTIVE:**

Obiectivul 1: Asigurarea, până în 2020, a accesului universal la metode rapide de diagnostic al TB;

Obiectivul 2: Diagnosticarea a cel puțin 85% a cazurilor de TB sensibilă și TB rezistentă;

Obiectivul 3: Tratarea cu succes, până în 2020, a cel puțin 90% din cazurile noi de TB pozitivă în cultură și a cel puțin 85% din retratamente înregistrate;

Obiectivul 4: Tratarea cu succes până în 2020, a 75% din cazurile de TB MDR;

Obiectivul 5: Reducerea până în 2020, a ratei generale a mortalității TB la mai puțin de 4,3 ‰ de locuitori;

Obiectivul 6: Nu vor mai exista familii afectate de TB care să se confrunte cu costuri catastrofale cauzate de această boală;

Obiectivul 7: Rata de notificare (incidența) a tuturor formelor de TB confirmate bacteriologic plus cele diagnosticate clinic, cazuri noi și retratamente, va scădea de la 73 ‰ în 2013 la 46,59 ‰ de locuitori până în 2020;

Obiectivul 8: Îmbunătățirea capacității sistemului sanitar pentru controlul TB;

XI.2. Direcțiile de acțiune ale Strategiei Naționale de Control al Tuberculozei

XI.2. Direcții de acțiune:

2.1. *Servicii integrate de prevenție și asistență centrată pe pacient;*

2.2. Dezvoltarea și implementarea de politici pentru controlul TB;

2.3. Cercetare inovativă și strategii bazate pe dovezi;

2.1. Servicii integrate de prevenție și asistență centrată pe pacient

2.1.1. Dezvoltarea accesului universal la metode rapide de diagnostic și testarea universală a sensibilității la medicamente;

2.1.2. Îmbunătățirea depistării corecte și la timp a TB;

2.1.3. Tratarea eficientă a pacienților cu TB respectând recomandările de tratament ale WHO;

2.1.4. Îmbunătățirea rezultatelor la tratament pentru pacienții cu TB MDR/ XDR, prin respectarea recomandărilor ghidurilor de tratament ale WHO;

2.1.5. Îmbunătățirea sprijinului pentru pacient și creșterea aderenței la tratament;

2.1.6. Prevenirea transmiterii TB prin vaccinare, screeninguri țintite și controlul infecției TB;

2.1.7. Asigurarea activităților de colaborare între cele două programe TB/HIV;

2.2. *Dezvoltarea și implementarea de politici pentru controlul TB*

2.2.1 Asigurarea resurselor adecvate pentru tratamentul și prevenirea TB;

2.2.2 Consolidarea capacității Programului Național de Prevenire, Supraveghere și Control al TB;

2.2.3 Dezvoltarea capacității resurselor umane pentru tratamentul și prevenirea TB;

2.2.4 Crearea unui sistem centralizat de achiziție și distribuire a medicamentelor anti-TB;

2.2.5 Stabilirea standardelor de control al infecției TB și cerințelor pentru unitățile sanitare;

2.2.6 Atragerea și facilitarea implicării comunităților afectate de TB și a organizațiilor societății civile din sfera controlului TB;

2.2.7 Sprijinirea sectorului public, a medicilor de familie și al asistenților comunitari în vederea furnizării de îngrijiri și servicii de tip ambulatoriu și la nivel comunitar, pentru TB;

2.3. *Cercetare inovativă și strategii bazate pe dovezi*

2.3.1 Asigurarea unui sistem dinamic și eficient de supraveghere al TB;

2.3.2 Dezvoltarea capacității epidemiologice și de cercetare pentru controlul TB;

2.3.3 Realizarea de cercetări operaționale și epidemiologice pentru îmbunătățirea controlului TB;

2.3.1 *Asigurarea unui sistem dinamic și eficient de supraveghere al TB*

Sistemul de supraveghere al bolilor infecțioase din România a fost până în prezent, eficient pentru raportarea informațiilor epidemiologice dar, s-a constatat din păcate instalarea uzurii morale, devenind învechit, nerăspunzând nevoilor curente. O mare parte a echipamentului de supraveghere și al formularelor sunt, de asemenea, depășite și necesită actualizare. Pentru a furniza o analiză pertinentă pentru planificarea și luarea deciziilor, Programul Național de Control al TB din România, trebuie să dezvolte nu numai capacități pentru hardware și software, dar și capacități analitice pentru investigarea și cercetarea aspectelor epidemiologice. Ca reacție la această nevoie, PNPSCT va actualiza sistemul național de colectare a datelor până în anul 2020. Etapa inițială va necesita o revizuire a nevoilor de înregistrare și raportare, dar și de stabilire a necesarului pentru colectarea datelor, evaluarea suspectilor și investigarea contactilor.

Una dintre problemele curente pentru planificare este utilizarea limitată a datelor furnizate de sistemul de informare și supraveghere TB în vederea luării deciziilor. Coordonatorii județeni desemnați în vederea aplicării normelor PNPSCT vor fi formați în domeniul planificării și realizării analizelor de cohortă, participând activ la procesul de revizuire a programului.

2.3.2 *Dezvoltarea capacității epidemiologice și de cercetare pentru a asigura controlul TB*

Pentru asigurarea controlului TB în România, PNPSCT va înființa o comisie de cercetare care să elaboreze ghiduri de cercetare operațională, precum și pentru stabilirea priorităților serviciilor de pneumoftiziologie, entități capabile să analizeze propunerile venite de la toți specialiștii implicați în controlul TB.

2.3.3 *Realizarea de cercetări operaționale și epidemiologice necesare îmbunătățirii controlului tuberculozei.*

Pentru a îmbunătăți înțelegerea problemelor programatice și epidemiologice ale TB în România, PNPSCT va realiza cel puțin o cercetare operațională sau studiu epidemiologic anual.

Cercetarea va investiga factorii legați de:

- Solicitarea și utilizarea ABG;
- Implementarea de noi metode bacteriologice de diagnostic al TB;
- Eficiența strategiilor de depistare activă a cazurilor;
- Achiziția de medicamente și evaluarea stocurilor;
- Depistarea cazurilor TB la copil;
- Implicațiile politice și financiare legate de spitalizarea pacienților depistați cu TB.

XI.3. Monitorizare și Evaluare

Pentru asigurarea implementării Strategiei Naționale de Control al TB 2015-2020, documentul actual a fost revizuit de partenerii guvernamentali și de factorii cheie de decizie, beneficiind de sprijinul Guvernului în vederea finanțării PNPSCT.

Pentru a monitoriza și evalua implementarea și rezultatele Strategiei, PNPSCT va coordona și superviza implementarea ei și va raporta anual progresul și barierele, atât către CCM, cât și către întreaga rețea de pneumoftiziologie din România.

Procesul de monitorizare și evaluare va măsura succesul activităților din perspectiva rezultatelor de proces și de impact.

Monitorizarea va urmări furnizarea de informații privind nivelul de îndeplinire al activităților, prin comparare cu standardele definite și va permite un proces de urmărire în comparație cu așteptările.

Procedura va fi orientată în special către proces, activitățile specifice (de ex. cursuri de formare adecvate, performanța furnizorilor etc.) și mai puțin către rezultate (informare și schimbare de comportamente etc.) sau impact (scăderea morbidității și mortalității, îmbunătățirea stării de sănătate a populației etc.).

Evaluarea este procesul de examinare sistematică a efectelor și impactului activităților și intervențiilor Strategiei, având ca scop estimarea gradului de îndeplinire al obiectivelor.

Monitorizarea și evaluarea procesului de asigurare a controlului TB oferă informații esențiale cu privire la îmbunătățirea viitoare a intervențiilor și activităților urmărind:

1. Monitorizarea și evaluarea implementării Strategiei Naționale de Control al TB;
2. Crearea comisiilor de experți responsabili de elaborarea și implementarea intervențiilor;
3. Evaluarea și revizuirea intervențiilor curente, al nivelului de localizare și integrare în Strategia Națională de Control al TB;
4. Dezvoltarea de noi intervenții, adecvate planurilor de acțiune strategice;
5. Consolidarea dezvoltării intervențiilor și identificării resurselor;
6. Monitorizare, evaluare și ajustarea constantă a fiecărei intervenții;
7. Integrarea programelor internaționale cu intervențiile necesare pentru a îndeplini obiectivele Strategiei Naționale de Control al TB, asigurând coordonarea intervențiilor și evitarea dublării acestora;
8. Asigurarea comunicării între partenerii implicați;
9. Mobilizarea partenerilor în vederea asigurării resurselor necesare.

XI.4. Finanțarea strategiei naționale de control al TB 2015-2020

Bugetul total calculat pentru îndeplinirea obiectivelor Strategiei Naționale de Control al TB pentru perioada 2015-2020 a fost de 1.570.931.572 lei (aproximativ 349,1 milioane euro), incluzând următoarele surse de finanțare:

- Bugetul Național: 294,1 milioane euro
- Alte surse (fonduri externe): 55 milioane euro (15,75%)

Proiect	Valoare (euro)
RO 19.01 (07.08.2014-30.04.2017)	10,8 milioane
ROU-T-RAA 679 (15.04.2015 - 31.03.2018 martie cu extindere 30.09.2018 (cheltuiala din următorul grant) - 38, 39% derulat prin IPMN (3,225 milioane euro)	8,4 milioane
E-DETECT TB (03.05.2016-02.05.2019) - IPMN partener	970.000
3rd Health Programme (INTEGRATE) - (01.09.2017-31.08.2020) - IPMN Partener	82.390
POCU 4.8 (2017-2020) - principal recipient IPMN	3 milioane
POCU 4.9 (2018-2023) - principal recipient IPMN	15 milioane
GFATM (2018-2021) - viitorul grant FG - principal recipient MS și RAA	3,5 milioane
EEA grants (2018-2021/2) - în faza de contractare !!!	10 milioane
Total	51,7524 milioane

Tabelul nr. 30 Finanțarea Strategiei de Control al TB

XI.5. Prevenția tuberculozei - metode de depistare a tuberculozei

5.1. Activitatea de depistare a persoanelor simptomatice revine atât medicilor din rețeaua de asistență medicală primară, cât și celor din diverse alte specialități. [5,6,7]

Pacientul care se prezintă din proprie inițiativă la medic și care prezintă: *tuse seacă sau slab productivă, însoțită de subfebrilitate, astenie fizică, inapetență, scădere ponderală, paloare, transpirații nocturne, insomnie, simptome cu o vechime de 2-3 săptămâni trebuie considerat un potențial bolnav de TB*; în aceste cazuri este necesară dirijarea acestora către Dispensarul de Pneumoftiziologie (DPF) teritorial, unde va continua investigațiile pentru precizarea diagnosticului.

Medicul de familie trimite pacientul suspect TB la DPF teritorial, pe raza căruia domiciliază real pacientul.

Medicul pneumolog din DPF teritorial este obligat să informeze prin scrisoare medicală dacă este un caz de tuberculoză activă și în funcție de tipul de caz (cu baciloscopie pozitivă/negativă, forma anatomopatologică, comorbidități), pacientul se îndrumă, fie către unitatea spitalicească pentru internare, sau se instituie tratament anti-TB, care va fi urmărit sub directă observare de către personalul medical din dispensarul de pneumoftiziologie sau prin cabinetul medicului de familie, unde își are domiciliul real bolnavul.

Se declanșează ancheta epidemiologică!

5.2. Ancheta epidemiologică (AE)

Ancheta epidemiologică este activitatea prin care, pornind de la un caz de tuberculoză nou descoperit, denumit "caz index", aflat în viață sau decedat, se urmărește identificarea tuturor persoanelor care au fost în contact cu bolnavul TB. [8,9,10]

Ancheta își centrează investigațiile pe cazul index (este cazul identificat inițial), care poate să fie, sau să nu fie, cazul sursă.

Contactul reprezintă orice persoană care a fost expusă infectării de către cazul index. În funcție de natura contactului, aceștia pot fi: *contacti domiciliari*, reprezentând acele persoane care au împărțit spațiul de locuit pentru una sau mai multe nopți în intervalul de 3 luni înainte de începerea episodului de boală; *contacti extradomiciliari* sunt persoanele dinafara locului de domiciliu, dar care au împărțit același spațiu închis cu cazul index (de exemplu la locul de muncă, spații sociale) perioade îndelungate de timp (minim 4 ore cumulativ la o distanță necesară unei conversații în ultimele 3 luni).

Prin ancheta epidemiologică se urmărește:

- identificarea și controlul tuturor contactilor unui caz de tuberculoză (stabilirea arealului focarului);
- identificarea sursei de la care s-ar fi putut infecta cazul de tuberculoză;
- identificarea cazurilor suplimentare de tuberculoză;
- identificarea persoanelor infectate.

Ancheta epidemiologică poate porni de la un caz de tuberculoză contagioasă sau posibil contagioasă, urmărind descoperirea persoanelor pe care le-ar fi putut contamina (îmbolnăviți sau infectați), caz în care se numește ***anchetă descendentă***.

În cazul ***anchetei ascendente*** se urmărește descoperirea sursei, pornindu-se de la un caz necontagios, de obicei copil bolnav sau infectat.

AE se declanșează obligatoriu la orice suspiciune privind apariția unui caz de TB, în decurs de maximum 72 ore, de către medicul pneumolog din dispensarul de pneumoftiziologie în a cărei arie teritorială a apărut cazul/focarul. În urma interviuării cazului index se face lista contactilor domiciliari și a altor contacti apropiați. Se vor investiga cu prioritate contactii cazurilor cu tuberculoză pulmonară bacteriologic pozitivă și a cazurilor TB MDR, în special dacă se încadrează în una din grupele de risc: copii, infectați HIV, alte condiții imunosuprimante (terapii imunosupresoare - corticosteroizi, terapie biologică, boli imunosupresoare - neoplazii, leucemii, silicoză, status post transplant). La persoanele din aceste grupe de risc, contacti cu un caz index, se recomandă reevaluarea după 6-12 luni, chiar dacă la prima evaluare nu au fost găsite modificări sugestive de infecție sau boală.

Instrumentele utilizate în cadrul anchetei epidemiologice:

- anamneză și examen clinic pentru identificarea semnelor de boală
- examen radiologic pulmonar
- examen bacteriologic pentru identificarea MTB microscopie și cultură din spută
- test cutanat la tuberculină (TCT) pentru identificarea infecției latente tuberculoase sau dozarea gama interferonului (Quantiferon test)

Atribuții în efectuarea AE:

- *Medicul pneumolog din DPF:*
 - a. inițiază ancheta epidemiologică, organizează și participă direct, ori de câte ori este nevoie la aplicarea măsurilor profilactice și antiepidemice (caz index);
 - b. efectuează (împreună cu medicul de familie/școlar/medicina muncii) ancheta

epidemiologică în cazurile de tuberculoză, asigurând controlul contactilor (control clinic, TCT, radiologic, bacteriologic);

- c. răspunde de calitatea anchetei epidemiologice și de finalizarea acesteia;
- d. raportează focarele (cu mai mult de 3 cazuri) din colectivități școlare/muncă la DSPJ/MB

Compartimentul de epidemiologie. Date minimale raportate:

- a. data debutului;
- b. numărul de cazuri;
- c. localizarea evenimentului: tip colectivitate/efectiv (număr de persoane expuse la risc)
- d. statusul curent al cazurilor;
- e. măsurile întreprinse.

Formularul utilizat pentru AE este prezentat în anexă la „Ghid metodologic PNPSCT 2015-2020.”

• *Medicul de familie, școlar sau medicina muncii:*

- a. participă efectiv la anchetele epidemiologice de filiațiune în teritoriul unde domiciliază sau lucrează persoana suspectă de TB, prin identificarea tuturor contactilor și trimiterea lor la control de specialitate după efectuarea examenului clinic;
- b. aplică măsurile indicate de medicul pneumolog din DPF (tratament profilactic);
- c. efectuează educația pentru sănătate a bolnavilor cu tuberculoză și familiilor acestora.

• *Medicul epidemiolog:*

- a. coordonează investigația epidemiologică în focarele cu minim 3 cazuri;
- b. raportează focarele la INSP - CNSCBT;
- c. colaborează cu rețeaua de pneumoftiziologie la instruirea personalului medical pentru aplicarea prevederilor programului;
- d. monitorizează la nivel județean derularea programului, în colaborare cu medicul coordonator județean TB și propune, dacă este nevoie, măsuri suplimentare de supraveghere și control al focarului.

Rolul biologiei moleculare în studiul epidemiologic al transmiterii tuberculozei devine tot mai important în ultimii ani, putând oferi date asupra modalităților de transmitere ale bolii, factorilor de risc pentru dobândirea infecției TB, filiației tulpinilor de MTB, frecvenței reinfecției cu o tulpină nouă sau a reactivării leziunilor vechi TB, dar și asupra altor subiecte care sunt în prezent teme de cercetare.

5.3. Vaccinarea BCG

Vaccinul Calmette- Guerin (BCG) utilizat împotriva tuberculozei este un vaccin viu atenuat obținut din tulpina de *Mycobacterium bovis* în anul 1921, independent de către doi cercetători al căror nume îl poartă. În România, vaccinul a fost adus de la Institutul Pasteur-Paris de către profesorul Ioan Cantacuzino la Institutul care astăzi îi poartă numele, în anul 1926. Este o metodă de imunizare activă prin care se realizează o profilaxie antituberculoasă relativă (protecția conferită este cuprinsă între 50-80%), care nici nu împiedică infectarea cu MTB și nici nu întrerupe lanțul epidemiologic al bolii tuberculoase. [5,11]

Rolul vaccinării BCG este de a oferi, în primul rând, *protecție împotriva diseminărilor sistemice micobacteriene severe* (meningita și miliara TB).

Indicațiile vaccinării BCG în România vizează obligatoriu doar nou-născuții și se efectuează nediscriminatoriu, la toți nou-născuții cu vârsta de 4-7 zile (dacă nu există contraindicații), înainte de externarea din maternitate și fără testare tuberculinică prealabilă.

Tehnica vaccinării BCG trebuie respectată cu strictețe, conform indicațiilor din prospectul produsului biologic utilizat. În caz contrar, riscul de apariție al reacțiilor adverse post-vaccinale indezirabile (RAPI) este mare.

Sistarea producției de vaccin BCG în Institutul National de Cercetare Ioan Cantacuzino din București a determinat achiziționarea altor produse biologice BCG omologe de la alți producători. Produsul aflat în uz în prezent în România este BCG Vaccine SSI, produs Statens Serum Institute din Danemarca sau produsul importat din Bulgaria. Studiile efectuate la nivel internațional de către OMS (pentru 25 de țări) au demonstrat că nu există o corelație între puterea protectivă și diametrul cicatricei postvaccinale de ≥ 3 mm. Din acest considerent, recuperarea copiilor cu cicatrice vaccinală sub 3 mm, la vârsta de 6 luni nu e suficient de bine argumentată, putând fi eventual efectuată în teritoriile cu nivel deosebit de ridicat al endemiei tuberculoase, corespunzător unei incidențe globale de $>100\%$ locuitori.

Dacă din diverse motive nou-născutul nu a putut fi vaccinat în maternitate și nu a avut contraindicații, urmează să fie recuperat vaccinal de către medicul de familie, până la vârsta de 3 luni, fără testare tuberculinică.

Recuperarea copiilor în vârstă de peste 3 luni va fi efectuată numai cu avizul medicului pneumolog și după testare tuberculinică prealabilă.

Recuperarea copiilor nevaccinați din diferite motive (născuți în străinătate, contraindicații ale vaccinării la naștere), se poate realiza până la vârsta de 4 ani. DSPJ va analiza condițiile existente pe plan local și va decide unitățile medicale unde se va efectua vaccinarea.

Contraindicațiile vaccinării BCG sunt:

- temporare: starea febrilă, leziunile tegumentare eruptive, greutate sub 2.500g;
- absolute: infecția HIV simptomatică, imunodeficiențe (congenitale, leucemii, limfoame, neoplazii generalizate), tratamente imunosupresoare cu corticosteroizi, agenți alkilanți, antimetaboliți etc.

Complicațiile vaccinării BCG constau în reacții locale și sistemice. Nu orice reacție locală este considerată RAPI.

Din punct de vedere al severității, reacțiile locale sunt considerate:

- ușoare - limfadenopatiile axilare unice, cu diametrul de minim 1,5 cm;
- moderate - limfadenopatiile cu alte localizări decât cea axilară, limfadenopatii multiple, adenoflegmoane, limfadenopatii abcedate, supurate, fistulizate, chiar dacă dimensiunile ganglionilor au fost sub 1,5 cm; abces, necroză la locul inoculării.

a. *Cazul RAPI local* apare la copilul vaccinat BCG recent, care prezintă la locul inoculării ulcerații trenante (durată $>2-3$ luni) + limfadenopatie/limfadenită la 1-12 luni după vaccinare, situate de aceeași parte cu inocularea (cel mai frecvent axilară).

Cazul RAPI se ia în considerație dacă există una din următoarele situații de afectare:

- cel puțin un ganglion limfatic axilar de 1,5 cm sau mai mare;
- adenopatii multiple (axilare sau axilară plus alte localizări);
- cel puțin un ganglion limfatic cu altă localizare decât axilară;
- un ganglion limfatic fistulizat/abcedat/supurat/adenoflegmon;
- un ganglion limfatic necrozat.

Dimensiunile adenopatiei se menționează pe baza examenului clinic obiectiv și nu echografic (valoare orientativă).

b. Cazul RAPI sistemic este diagnosticat în caz de:

1. Infecție BCG diseminată - apare după 1-12 luni după vaccinarea BCG; se manifestă prin scădere în greutate, febră, sindrom meningeal, hepatosplenomegalie și e confirmată prin izolarea tulpinii vaccinale BCG de *Mycobacterium bovis*.

2. Osteita/osteomielita - reprezintă o inflamație osoasă consecutivă vaccinării BCG, apărută la 8-16 luni după vaccinare.

Pot fi sugestive pentru RAPI la BCG procesul specific activ, diseminat, cu simptome respiratorii (tuse, dispnee) și radiografia toracică anormală. Din punct de vedere al severității, aceste reacții sunt considerate severe.

Data fiind protecția medie spre scăzută conferită de vaccinarea BCG (50-80%), *prevalența* încă ridicată a tuberculozei (2018 - 97,5 ‰), a riscului anual de infecție (RAI) crescut față de valoarea medie globală (1%), România menține încă măsura de imunizare obligatorie prin vaccinarea BCG a tuturor nou-născuților cu vârstă de peste 4 zile. De altfel, și WHO recomandă ca în țările cu valori ridicate ale TB, o doză unică de BCG să fie administrată tuturor sugarilor cât mai curând posibil după naștere, inclusiv sugarilor născuți din femei cu statut HIV necunoscut, pentru zonele cu o înaltă prevalență a HIV.

Evaluarea politicilor privind noile vaccinuri care sunt dezvoltate pentru înlocuirea actualului vaccin BCG, vor putea fi făcute atunci când se va lua în considerare întregul spectru de protecție oferit de vaccinarea BCG, în baza tuturor dovezilor disponibile.

5.4. Abordul multidisciplinar al pacientului cu TB

În vederea asigurării managementului pacientului cu tuberculoză este necesară constituirea unei echipe multidisciplinare, ale cărei activități sunt bazate pe servicii centrate pe pacient. [1,9,12]

În cadrul acestei abordări sunt parcurse următoarele etape:

- evaluarea pacientului și dezvoltarea unui plan de tratament cu urmărirea profilului psihologic, social și economic al pacientului;
- stabilirea unei alianțe terapeutice care se bazează pe încredere și respect reciproc;
- comunicarea clară, pe înțelesul pacientului, folosind un limbaj adecvat culturii și gradului de înțelegere al acestuia;
- oferirea de informații pentru educarea pacientului și familiei acestuia cu privire la boală și tratament;
- efectuarea DOT, cu accent pe pacienții la care probabilitatea de non-aderență este mai mare (istoric de non-aderență, recidivă, fără locuință, consumatori de alcool / droguri, prezența de comorbidități);

- structurarea de sisteme eficiente de programare a vizitelor, păstrarea documentelor în care se înregistrează informațiile despre caz, furnizarea de servicii farmaceutice;
- furnizarea de servicii sociale sau medicale pentru pacienți sau referirea acestora către servicii adecvate;
- furnizarea de stimulente și facilități pentru a încuraja aderența la tratament.

Din echipa multidisciplinară fac parte experți din domeniul sănătății, având roluri strategice în asigurarea îngrijirilor centrate pe pacient.

Rolul medicului pneumolog din Dispensarul PNF/TB este:

- Identificarea și asistarea corespunzătoare a bolnavilor cu TB-DS/DR.
- Analiza tuturor informațiilor legate de cazul TB pe care îl are în asistență, procedând la:
- Realizarea anamnezei terapeutice a cazului suspect sau confirmat TB DR
- Informarea corectă asupra particularităților psiho-sociale și familiale ale pacientului TB MDR/XDR;
- Asigurarea unui tratament corect, complet și de calitate, administrat numai sub directă observare (DOT), în colaborare cu medicul de familie, în special pentru pacienții din mediul rural;
- Identificarea pacienților care îndeplinesc criteriile de internare în centrele TB MDR /XDR.
- Respectarea schemelor de tratament prescrise conform recomandărilor Comisiilor TB MDR în vigoare, pentru toate cazurile TB-DS și TB-MDR/XDR;
- Asigurarea administrării DOT la nivelul dispensarului TB pentru pacienții care domiciliază în localitățile urbane și în aceleași condiții, la cabinetul medicului de familie, în mediul rural.
- Inițierea de întâlniri metodologice trimestriale cu medicii de familie;
- Realizarea de vizite de monitorizare la cabinetele medicilor de familie care au pacienți în tratament anti-TB, pentru a verifica modul în care se aplică DOT.
- Monitorizarea și evaluarea cazului de TB-DS conform recomandărilor Ghidului Național PNPSCT 2015-2020, iar pentru TB MDR/XDR cu o periodicitate:
 - lunară: clinic, biologic, bacteriologic (microscopie, cultură)
 - trimestrială: investigare radiologică
 - inițial, apoi la fiecare 6 luni (dacă nu se obține negativarea în culturi): antibiograma;
 - ori de câte ori este cazul: audiograma, alte investigații de specialitate, teste biologice ș.a.
- Monitorizarea toleranței terapeutice și tratamentului adecvat în cazul apariției de reacții adverse; tratamentul efectelor adverse trebuie să fie imediat pentru a reduce riscul de abandon și de a reduce morbiditatea și mortalitatea prin efecte adverse serioase;
- Gestionarea corespunzătoare a comorbidităților;
- Indicarea atribuțiilor asistentului medical de la camera DOT în managementul cazului
- Abordarea consultativă a Comisiei în vederea rediscutării oricărui caz care are o evoluție nefavorabilă;
- Urmărirea înregistrării, raportarea, monitorizarea și evaluarea corectă și la timp a bolnavului (conform Normelor Metodologice de Implementare a Măsurilor PNPSCT);
- Efectuarea controlului semestrial al contactilor, monitorizarea clinică a acestora și aplicarea chimioprofilaxiei numai după o decizie atent gândită;
- Aplicarea măsurilor recomandate în cazul îmbolnăvirii unuia dintre contacti;
- Inițierea AE în maximum 48 ore de la primirea fișei de anunțare a cazului TB;
- Organizarea și participarea directă la aplicarea măsurilor profilactice și antiepidemice în focar;

- Informarea medicului epidemiolog de la nivelul DSPJ, cu responsabilități în derularea PNPSCT;
- Efectuarea (împreună cu medicul de familie/școlar /medicina muncii) AE în cazurile suspecte sau confirmate de TB, asigurând controlul contactilor (control clinic, biologic, bacteriologic, radiologic, etc.);
- Răspunde de calitatea anchetelor epidemiologice (atât la adulți cât și la copii) și de finalizarea acestora;
 - Raportarea focarelor cu mai mult de 3 cazuri din colectivități școlare/muncă la DSPJ-Compartimentul epidemiologie.

Rolul medicului de familie, școlar / medicina muncii

- Participă efectiv la AE prin identificarea tuturor contactilor și trimiterea lor la control de specialitate;
- Efectuează împreună cu medicul pneumolog AE în cazurile suspecte sau confirmate de TB, asigurând controlul contactilor (control clinic, biologic, bacteriologic, radiologic, etc.);
- Aplică măsurile indicate de medicul pneumolog din DPF (tratamentul cazurilor de infecție tuberculoasă latentă identificate în cadrul anchetei la grupe de risc);
- Efectuează educație pentru sănătate a bolnavilor de TB și familiilor acestora.

Rolul medicului epidemiolog

- Informează ierarhic Institutul Regional de Sănătate Publică, Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor Transmisibile din Institutul Național de Sănătate Publică, Direcția de Sănătate Publică și Control în Sănătate Publică a Ministerului Sănătății asupra apariției și evoluției focarului, conform legislației în vigoare;
- Participă împreună cu medicul pneumolog la efectuarea AE în focarele cu cazuri multiple din colectivități de copii/adulți (focar cu peste 3 cazuri);
- Analizează rezultatele investigațiilor descriptive obținute de medicul pneumolog împreună cu medicul de cabinet (medicul de familie, medicul școlar și medicul care asigură servicii de medicina muncii) din focarul de colectivitate;
- Evaluează acțiunile derulate în cadrul AE: depistare activă, măsuri față de bolnavi, contacti, suspecti, dezinfecție și eficiența acestora;
- Estimează nivelul de afectare al colectivității (loc de muncă sau școală);
- Elaborează împreună cu medicul pneumolog din DPF, strategia de control al focarului în vederea limitării răspândirii infecției;
- Propune, dacă este nevoie, măsuri suplimentare de supraveghere/control al focarului.

De reținut!

1. Cazurile TB MDR sunt anunțate, declarate și înregistrate atât în Registrul de TB, cât și în aplicația electronică pentru gestionarea datelor de endemie TB în momentul sosirii primei ABG cu rezistența HR; în acest moment, cazul va fi referit comisiei TB MDR în vederea stabilirii schemei terapeutice;
2. În momentul sosirii primei ABG cu confirmarea rezistenței la HR, se înregistrează cazul MDR, iar în aplicație se deschide un câmp special pentru TB MDR, unde se vor înscrie datele de înregistrare, monitorizare și evaluare.

Rolul medicului pneumolog din secția PNF

- Colaborează cu medicii din celelalte unități medicale de pneumologie pentru depistarea cazurilor TB și pentru stabilirea atitudinii în fiecare caz;

- Completează documentele de anunțare, înfirmare caz TB, deces TB;
- Ia parte la ședințele colectivului medical în care se discută selecția cazurilor posibil TB care necesită tratament, cazurile MDR/XDR care sunt susceptibile sau nu de a fi internate în centrele MDR;
- Asigură administrarea sub directă observare a tratamentului (DOT) prescris pe parcursul întregii perioade de internare și urmărește posibilele reacții adverse.

Rolul medicului pneumolog din secția MDR

- Monitorizează evoluția sub tratament a cazului de TB MDR / XDR cu următoarea periodicitate prevăzută de PNPSCT:
 - lunar: clinic, biologic, bacteriologic (microscopie, cultură);
 - trimestrial: investigație imagistică;
 - inițial, apoi la fiecare 6 luni, dacă nu se obține negativarea în culturi, se face ABG;
 - ori de câte ori este necesar: explorare funcțională respiratorie, bronhoscopie, tomografie computerizată, audiograma, examen oftalmologic, endocrinologic etc.
- Gestionează reacțiile adverse și comorbiditățile pacienților aflați în tratament în centrul TB MDR;
- Comunică din timp medicului din dispensarul PNF/TB, momentul externării unui bolnav TB MDR/XDR, astfel încât acesta să poată avea timp să pregătească medicația necesară continuării tratamentului respectivului bolnav;
- Actualizează în aplicația electronică rezultatele monitorizării tratamentului individualizat;
- Discută cu medicii din dispensarul PNF/TB cazurile la care, după externarea din centrul TB MDR, evoluția este nefavorabilă;
- Implementează planul privind controlul infecției TB în centrul TB MDR.

Rolul asistentului medical din rețeaua de control al TB

Activitatea asistentului medical se desfășoară în cadrul echipei medicale sau altor structuri independente pentru îngrijiri de sănătate. Asistentul medical este subordonat medicului pneumolog cu care se află în relație profesională nemijlocită și respectă responsabilitățile celorlalți membri ai echipei medicale cu care se poate afla în situația de colaborare în cadrul asistenței multidisciplinare a bolnavului TB;

În spiritul deontologiei medicale, asistentul medical are următoarele *obligații*:

- de a nu divulga secretul profesional, respectând dreptul la intimitate al pacientului, informațiile privitoare la identitatea acestuia, starea fizică, cauza bolii, având un caracter privat;
- de a informa persoanele responsabile de gestionarea situației medicale a unui bolnav TB ori de câte ori survine un eveniment care poate afecta îngrijirea corespunzătoare sau calitatea tratamentului acestuia;
- să evite orice discriminare a bolnavilor pe criterii religioase, etnice, ideologice, etice, culturale sau sexuale;
- să trateze cu aceeași responsabilitate și profesionalism toți pacienții, acceptând necondiționat că aceștia au dreptul la o egală considerație și îngrijire;
- va respecta integral indicațiile terapeutice ale medicului pneumolog/comisiei medicale, fiindu-i interzis a face sugestii pacientului asupra utilizării concomitente de către acesta a altor remedii, lipsite de un suport științific.

În funcție de locul de muncă, responsabilitățile asistentului medical capătă particularitățile determinate de acesta.

1. Asistentul medical din secția PNF/MDR

- Asigură administrarea tratamentului sub directă observație (DOT);
- Gestionează medicația pentru fiecare pacient în mod separat, într-un plic pe care se consemnează: schema de tratament cu dozele în mg pentru fiecare preparat și ritmul de administrare; plicurile se păstrează într-un dulap special, în camera de tratament;
- Consemnează în fișa de tratament fiecare doză de medicament administrată bolnavului;
- Întocmește necesarul pentru un aparat de urgență în vederea asistării unor posibile reacții adverse survenite după administrarea medicamentelor anti-TB;
- Aduce la cunoștință pacienților și familiilor acestora elementele specifice tratamentului anti-TB, în limita competenței sale;
- Participă la educația sanitară a pacienților TB și a membrilor de familie ai acestora;
- Sesizează posibilele probleme medicale (efecte adverse ale tratamentului) și sociale ale pacientului;
- Gestionează evidența controalelor pentru monitorizarea tratamentelor;
- Recoltează produsele biologice pentru monitorizarea tratamentului: spută, sânge, urină.

2. Asistentul medical din Dispensarul PNF/TB

- Asigură administrarea tratamentului sub directă observație (DOT);
- Gestionează medicația pentru fiecare pacient în mod separat (într-un plic). Există evidențe unde se consemnează: schema de tratament cu dozele în mg pentru fiecare preparat și ritmul de administrare; plicurile se păstrează într-un dulap special, în camera de tratament;
- Consemnează în fișa de tratament fiecare doză de medicament administrată bolnavului și ține evidența prizelor omise;
- Întocmește necesarul pentru un aparat de urgență în vederea asistării unor posibile reacții adverse survenite după administrarea medicamentelor anti-TB;
- Are grijă ca asigurarea medicamentelor să fie continuă, fără întreruperi, neacceptând medicamente cu termen de utilizare expirat;
- Ține evidențele statistice ale pacienților TB;
- Aduce la cunoștință pacienților și familiilor acestora elementele specifice tratamentului anti-TB, în limita competenței sale;
- Participă la educația sanitară a pacienților TB și a membrilor de familie ai acestora;
- Sesizează posibilele probleme medicale (efecte adverse ale tratamentului) și sociale ale pacientului;
- Gestionează evidența controalelor pentru monitorizarea tratamentelor;
- Recoltează produsele biologice pentru monitorizarea tratamentului: spută, sânge, urină;
- Anunță pacienții cu câteva zile înainte că trebuie să se prezinte la control la medicul pneumolog de cabinet, pentru evaluarea evoluției clinice, bacteriologice și radiologice sub tratament (conform periodicității prevăzute de PNPSCT sau prilejuit de alte *necesități medicale de moment*).

Rolul suporterului DOT în susținerea tratamentului antituberculos

- Participă prin acțiuni organizate la identificarea suspectilor TB;
- Contribuie la referirea suspectilor TB către unitățile de diagnostic;
- Urmăresc / observă pacientul asigurându-se că își administrează fiecare doză de medicație;
- Încurajează și susține pacientul în momentele de pierdere a speranței;
- Îndrumă pacientul la vizitele de monitorizare programate;
- Anunță medicul de familie sau medicul de la dispensarul de pneumoftiziologie, după caz, atunci când pacientul se confruntă cu probleme de tip reacții adverse, pierderea speranței;

- Încurajează familia pacientului în a-l susține pe acesta în finalizarea tratamentului și în a urma recomandările medicale;
- Participă la distribuirea de tichete sociale, suspendarea acordării stimulentele la cei cu non-aderență;
- Participă la activități specifice adresate populațiilor specifice: consumatori de droguri, persoane fără adăpost.

Rolul asistentului comunitar (furnizorului DOT) pentru evaluarea și îmbunătățirea măsurilor de control al transmiterii TB:

- Verifică dacă pacientul și familia știu cum să aprecieze contagiozitatea;
- Explică pacientului și familiei semnificația celui mai recent examen de spută;
- Apreciază și îmbunătățește ventilația (pătrunderea aerului) și pătrunderea luminii în casă;
- Chestionează familia dacă are cunoștințe despre simptomele tuberculozei;
- Instruiește pacienții privitor la igiena tusei, cum să își acopere gura cu șervețele, batiste sau măști chirurgicale când tușesc sau strănută;
- Instruiește pacienții să reducă la minim contactul cu nou născuții și copiii în primele săptămâni de tratament;
- Recomandă pacienților să doarmă în camere separate, bine ventilate în primele săptămâni de tratament.

Referințe

1. Kam KM. Laboratory issues in the context of MDR TB. Malaysia, 2007. Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing in low and medium-income settings. Geneva, 2007. Available at: http://www.who.int/tb/laboratory/policy_statements/en/index.html.
2. WHO- TB and tobacco http://www.who.int/tobacco/resources/publications/factsheet_tb_tobacco_sep09.pdf.
3. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision.
4. WHO. The global plan to stop Tb 2006-2015: Progress report 2006-2008.
5. Ord. M.S. nr. 422/29.03.2013 pentru aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2013 și 2014, cu modificările și adăugirile ulterioare.
6. Review of the National Tuberculosis Programme in Romania. Raport al Organizației Mondiale a Sănătății, 10-21 Mar 2014.
7. Cepoi Vasile. Elaborarea registrului riscurilor clinice. Curs de perfecționare a evaluatorilor 17.11.2016, Agentia Națională de Management al Calității în Sănătate.
8. Harisson vol.I;14th ed; Teora ed.a II-a în limba română; 2003: 917,1102-1126.
9. Justin O`Grady and col. New and improved diagnostics for detection of drug resistant pulmonary tuberculosis. Available at: www.medscape.com. 2011 May;17(3):134-41. doi: 10.1097/MCP.0b013e3283452346.
10. WHO. TB Partnership's Statement, 22 August 2018. Geneva.
11. WHO. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. 2017.
12. WHO. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. WHO/HTM/TB/2013.16.