

CAPITOLUL 13

TUBERCULOZA PULMONARĂ

DEFINIȚIE

Tuberculoza (TBC) este o boală infecto-contagioasă cu caracter cronic care în absența tratamentului evoluează în pusee, cu consecințe din ce în ce mai severe, până la deces. Agentul etiologic face parte din familia *Mycobacteriaceae*, grupul micobacteriilor patogene (*Mycobacterium tuberculosis* de tip uman sau bacilul Koch, *M. bovis* și *M. africanum*).

ISTORIC

Conform studiilor pe fosile, infecția tuberculoasă a apărut la *Homo sapiens* în neolitic, odată cu sfârșitul ultimei glaciațiuni, în momentul trecerii de la stilul de viață seminomad - de vânători-culegători, la o societate de agricultori și crescători de animale. În acel moment, coabitarea strânsă cu acestea a permis trecerea tuberculozei bovine la om, cu selectarea în timp unei specii noi de *Mycobacterii*, specifice omului, *M. tuberculosis* de tip uman. Studiile genetice confirmă filiația între *M. bovis* și bacilul Koch.

Trecerea la civilizația de tip citadin a creat condiții optime pentru dezvoltarea fenomenului epidemic. Amplitudinea endemiei a depins dintotdeauna de nivelul de civilizație (bunăstare, existența sistemului sanitar public, stabilitate socială).

Infecția tuberculoasă pare să fi evoluat endemic de-a lungul timpului, cu frecvente vârfuri epidemice, urmând îndeaproape expansiunea (colonizări, migrații) populațiilor din Lumea veche, devenind pandemie. O denumire, actualmente desuetă, este de „ciuma albă“.

În teritoriile „nou cucerite“ primul fenomen consta într-un val epidemic foarte amplu, care (împreună cu alte boli epidemice ale Lumii vechi - variolă, rujeolă, varicelă) ducea la o decimare rapidă a populației indigene. În final, prin selectarea indivizilor mai rezistenți și amestecarea cu coloniștii europeni, s-a ajuns la profilul european de endemie.

Numele de *Tuberculoză* provine din aspectul de tuberculi al leziunilor pulmonare descoperite la autopsie.

Agentul patogen a fost identificat în 1882 de Robert Koch, iar în 1896 Lehman și Newmann au definit familia căreia îi aparține ca *Mycobacteriaceae* (datorită aspectului de peliculă de mucegai pe care îl capătă cultura de *M. tuberculosis* la suprafața unui mediu nutritiv lichid - în greacă *Myces* = ciupercă, mucegai, iar bacterion = bastonaș).

EPIDEMIOLOGIE

Tuberculoza tinde să redevină cea mai importantă boală infecto-contagioasă din lume, atât datorită incidenței în continuă creștere (anual se înregistrează la nivel

mondial mai mult de 10 milioane cazuri noi) dar și mortalității deosebite (mai mult de 3 milioane anual) cu toate că boala beneficiază de un tratament teoretic eficient. Deși într-o serie de țări cu standard de viață ridicat incidența tuberculozei pare să fie într-o continuă și stabilă scădere, o serie de fenomene readuc problema tuberculozei în prim-plan. În primul rând, apariția și dezvoltarea în ultimii 20 de ani a pandemiei de infecție HIV/SIDA (TBC este cea mai frecventă infecție oportunistă în SIDA), a dus la apariția unui număr crescut de susceptibili de infectare, în final ridicând numărul de surse de infecție, adică expunerea populației generale la *M. tuberculosis*. În al doilea rând, apariția, în special în fostele țări comuniste (cel mai mult în Rusia și statele CSI) a fenomenului de *tuberculoză multidrog rezistentă* (rezistența tulpinii izolate la cel puțin 2 medicamente antituberculoase majore) sau *Multiple-Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-Tb)*, și răspândirea infectării cu astfel de tulpini prin al treilea fenomen, anume creșterea explozivă a emigrației (căderea Cortinei de fier, pauperizarea populației în cursul tranziției, războaie și conflicte interetnice regionale), întoarce practic în timp terapia tuberculozei în era pre-antibiotică (de la introducerea Rifampicinei în tratamentul TBC în deceniul VII al secolului XX, nu s-a mai descoperit nici un alt medicament antituberculos major, ci numai medicamente de rezervă, zise minore, mai puțin eficiente, mai toxice, cu efecte secundare mai frecvente, și mai scumpe, principalul motiv fiind lipsa de interes a companiilor farmaceutice în investițiile pentru cercetarea tratamentului unei boli aflate aparent sub control).

În România, de la introducerea tratamentului sistematic cu medicamente eficiente în 1950, tuberculoza a înregistrat un declin constant până în 1980. După o perioadă de relativă stabilitate între anii 1981 și 1988, se constată o creștere continuă a incidenței de la an la an (*tabelul 13.1*). La ora acesta, România se găsește pe primul loc ca incidență din Europa „tradițională” (republicile foste sovietice din Asia centrală au o incidență mai mare), în fapt nivelul este de tip „sub-saharian” (*tabelul 13.2*). Prin implementarea la toate nivelurile a sistemului de diagnosticare, raportare și tratament cuprins în Programul Național de Control al Tuberculozei elaborat în colaborare cu Organizația Mondială a Sănătății, bazat pe strategia DOTS (*Directly Observed Treatment*), se speră ca, după o nouă creștere, datorată ameliorării diagnosticului, incidența să rămână staționară, ca prim semn al redobândirii controlului. Acest obiectiv pare să fi fost atins în 2002-2003 (*tabelul 13.3*). Totalul numărului de cazuri a fost în 2002 de 30.984, în 2003 29.470, dintre care 26.567 cazuri noi în 2002 (25.245 în 2003) și 4.417 recidive în 2002 (4.225 în 2003).

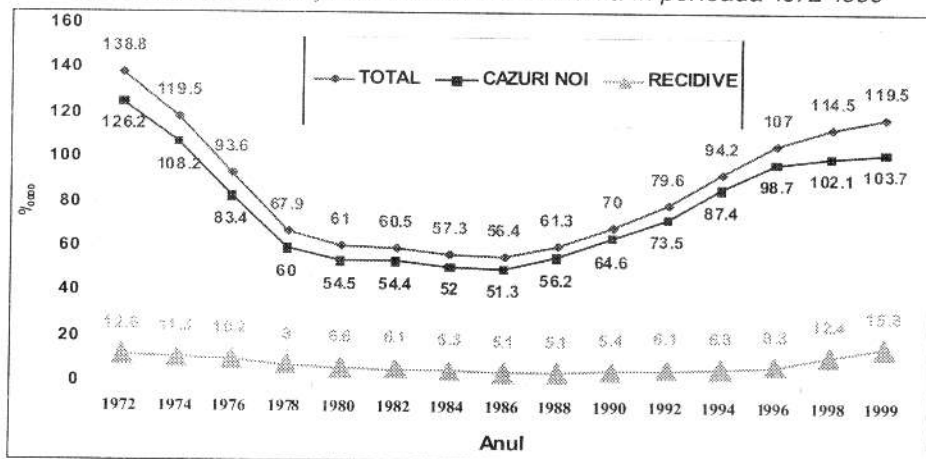
ETIOPATOGENIE

Ordinul *Actinomycetales* cuprinde alături de familia *Mycobacteriaceae* și familiile *Nocardiaceae*, *Actinomycetaceae*, *Thermoactinomycetaceae*, *Thermomonosporaceae* și *Streptomycetaceae*. În cadrul familiei *Mycobacteriaceae* se regăsește un singur gen, genul *Mycobacteria* care cuprinde două subgenuri: cu creștere rapidă și cu creștere lentă. S-au descris peste 50 de specii de micobacterii, unele (cu creștere lentă) strict patogene pentru om (grupul tuberculosis din care face parte și bacilul Koch) și pentru unele specii animale, oportuniste (denumite atipice) și strict saprofite (cele mai multe cu creștere rapidă).

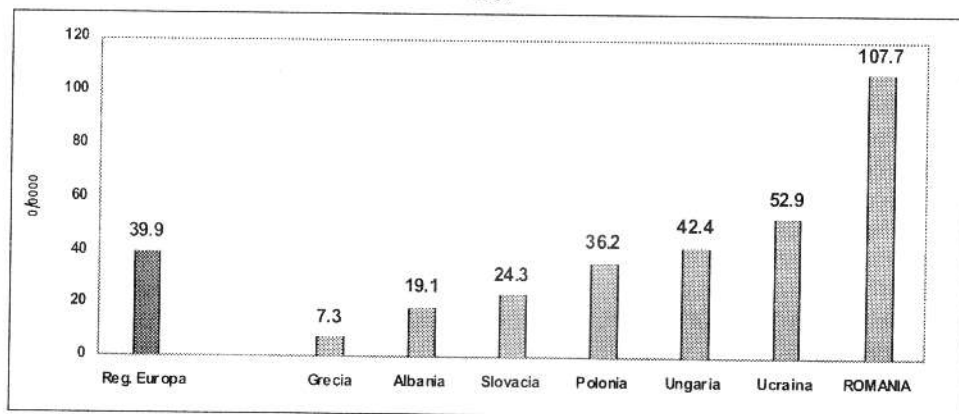
Speciile de micobacterii au în comun o serie de caractere definitorii: sunt bacili slab Gram (+) subțiri, imobili, nesporulați și neîncapsulați, aerobi, cu multiplicare

lentă și posedă caracterul de *acid-alcool-rezistență* (tradusă prin relativa rezistență la decolorare cu amestec de acid cu alcool, după o colorare prealabilă).

Tabelul 13.1. Incidența tuberculozei în România în perioada 1972-1999



Tabelul 13.2. Incidența tuberculozei în câteva țări din Europa Centrală și de Est - 1997



Tabelul 13.3. Incidența tuberculozei în perioada 2002-2004

	2002	2003
Cazuri noi	121,9/100.000	116,2/100.000
Recidive	20,3/100.000	19,4/100.000
Global	142,2/100.000	135,6/100.000

Din punct de vedere al comportamentului cromatic al coloniilor față de lumină, micobacteriile se împart în fotocromogene (incolore la întuneric, se colorează la expunerea la lumină), scotocromogene (colonii colorate indiferent de expunerea la

radiația luminoasă) și necromogene (incolore indiferent de condițiile de cultivare); speciile strict patogene pentru om sunt necromogene.

1. Subgenul micobacterii cu creștere lentă (colonii după 14-30 zile; timp de generație 14-24 de ore); specii strict patogene la om.

a. *Complexul M. tuberculosis cu (sub)speciile:*

- *M. tuberculosis* (Koch, 1882)
- *M. bovis*
- *M. africanum*

b. *M. laprae* (Hansen, 1874)

Specii facultativ patogene la om, (oportuniste) și/sau saprofite

- *Fotocromogene:* *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. simiae*, *M. asiaticum*
- *Scotocromogene:* *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. szulgai*
- *Necromogene:* Complexul MAI (*M. avium* - *M. intracelulare*), *M. ulcerans*,
- *M. paratuberculosis*, *M. xenopi* ș.a.

2. Subgenul micobacterii cu creștere rapidă (colonii la 5-7 zile; timp de generație 4-5 ore)

- Grup I non-cromogen: *M. fortuitium*, *M. chelonae*
- Grup II termofil: *M. smegmatis*, *M. phlei*
- Grup III scotocromogen
- Grup IV Altele: *M. vaccae* ș.a

Micobacteriile sunt bacili de aproximativ 3-10 μm lungime și 0,3-0,6 μm lățime (dimensiunile și forma variază foarte mult funcție de condițiile de cultivare, de existența unui tratament antituberculos în cazul examinării unui produs patologic). Gruparea bacililor în colonii se face în mici grămezi (dispunere laxă, asemenea unor bușteni într-o gireadă), cu excepția b.K. care are o dispunere particulară în „corzi” sau benzi șerpuitoare.

Clasic, micobacteriile se compun din *protoplast* și peretele celular. Protoplastul cuprinde citoplasma (conține granule electronodense – polifosfați – și vacuole translucide – lipide), corpul nuclear (fără membrană) și membrana citoplasmatică (separă citoplasma de peretele celular). „Mapping”-ul genomului micobacterian a arătat existența unor fragmente (gene) comune tuturor speciilor genului, unor fragmente specifice de grup (grupul tuberculosis, atipici sau saprofiți), gene definitorii de specie sau de tulpină.

Peretele celular micobacterian este cel mai complex descris până în prezent, fiind compus din 3 straturi: intern, mijlociu și extern. Stratul intern este constituit din *mureină* (macromolecule de peptidoglican dispuse în rețea) și conferă celei formă și rezistență. Stratul mijlociu conține arabinogalactan de ale cărui molecule se leagă o rețea densă de molecule de acizi micolici, de care la rândul lor se leagă lipide conținând dizaharidul trehaloză (sulfolipide – acid micoseric + trehaloză – și cord factor – dimicolat trehaloza). Acest strat conferă acid-alcool-rezistență. Stratul extern este compus din numeroase molecule lipidice denumite *micozide*, specifice de specie sau chiar de tulpină, cu numeroase roluri (morfologia coloniilor, locus de fixare pentru bacteriofagi, rezistență la enzimele lizozomale ale celulelor fagice în cazul micobacteriilor patogene utilizatoare de parazitism intracelular).

Micobacteriile patogene (pentru om sau alte specii animale) prezintă caracterul de *dublu parazitism*: intracelular (practic nu se multiplică decât intracelular sau în

cazeumul foarte proaspăt – medii foarte acide) și de specie (multiplicarea se realizează optim doar în condiții asemănătoare celor întâlnite în organismul specific parazitat). De exemplu, micobacteriile aparținând complexului MAI (*avium* – *intracelularae*) cresc optim la 41 grade Celsius, *M. tuberculosis* de tip bovin se multiplică cel mai bine în condiții de microaerofilie (determină rar infecții respiratorii la bovine). N.B. transmiterea infecției prin lapte necesită afectare tuberculoasă mamară; bacilul Koch are creșterea optimă la 37 grade Celsius și într-o atmosferă mai bogată în bioxid de carbon (compoziție gazoasă întâlnită la nivel alveolar), iar *M. leprae* nu se multiplică în afara corpului uman (nu s-a reușit multiplicarea lui nici pe culturi celulare).

M. tuberculosis este foarte sensibil la radiația ultravioletă, inclusiv cea naturală și la solvenți liposolubili.

Sursa naturală de infecție o constituie în majoritatea cazurilor pacientul bolnav – rezervor uman (TBC pulmonar pozitiv la examenul microscopic direct – înalt eliminatoare de bacili - sau TBC extrapulmonar „deschis” – TBC renal sau ganglionar fistulizat la piele), sau animalul bolnav (sursă de importanță din ce în ce mai mică, atât prin control veterinar, cât și prin prelucrarea produselor animale – pasteurizarea laptelui). Căile de transmitere este, în imensa majoritate a cazurilor, aeriană (alte căi de transmitere: digestivă, inoculare directă conjunctivală, foarte rar sexuală).

Vehicularea infecției se face prin picăturile Pflügge, din care prin uscarea rezultă *nucleosoli* (*droplet nucleus*), care sunt particule fine, cu diametrul mai mic de 10 μm , ceea ce le permite să plutească în atmosferă timp îndelungat. Prin uscarea lor rezultă praful bacilifer, care, odată inhalat, pentru a realiza infecția, trebuie să ajungă la nivelul alveolelor pulmonare, oriunde s-ar depune în altă parte la nivelul mucoasei respiratorii fiind epurate de clearance-ul muco-ciliar. În cazul tuberculozei cantitatea minimă infectantă este de un bacil.

Cel mai frecvent, aspirarea particulei infectante se face în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare, în zonele mai bine ventilate.

La nivel alveolar, particula infectantă este fagocitată de macrofagele locale, realizându-se un fagozom, din care prin cuplare cu un lizozom rezultă un fago-lizozom, în interiorul căruia enzimele lizozomale încearcă digerarea particulei. Macrofagele „de repaus” (neactivate) nu posedă echipamentul enzimatic necesar distrugerii peretelui micobacterian, în consecință prin diviziune se distruge fagolizozomul, cu eliberarea de enzime proteolitice în citoplasmă, inițiind autodigestia celulară (balonizare, distrofie tulbură, în final moartea celulei). Macrofagele eliberează diferite citokine (interleukine IL-2, IL-6, IL-8, produși de degradare ai acidului arahidonic, fie pe calea lipooxigenazei, fie pe calea ciclooxigenazei – TNF- α sau *cașectina*, proteine vasoactive). În acest mod se eliberează un număr sporit de bacili, care la rândul lor vor fi fagocitați de alte macrofage, chemate de factorii eliberați de moartea celulară. Nici PMN-urile, sosite în mare aflux, nu pot digera bacilii. Alături de celulele fage vor apare prin chemotactism diferite subpopulații limfocitare (mai ales L T4), constituindu-se treptat un focar pneumonic (afectul primar), care crește continuu în această fereastră imunologică. O parte din celulele care au fagocitat bacilii trec înapoi prin capilarele limfatice către stațiile limfatice loco-regionale (ganglionii hilari și mediastinali ipsilaterali), de unde prin canalul, respectiv ductul toracic, trec în circulația venoasă cavă su-

perioară. Pe această cale apare o diseminarea hematogenă sistemică, în cursul căreia apar diseminări în toate organele.

Această situație durează aproximativ 6-8 săptămâni, până în momentul în care macrofagele (care au capacitatea de a păstra epitopii semnificativi în cursul digestiei structurilor străine) reușesc să prezinte la suprafața membranei celulare, în asociere cu componentele complexului major de histocompatibilitate, antigenelor semnificative către o clonă de limfocite T4 fără memorie, acestea căpătând memorie anti-tuberculoasă. Prin eliberarea de interleukine (IL-2) și interferon γ , se activează macrofagele, care ajung să exprime un bogat echipament enzimatic litic, capabil să distrugă perețele micobacterian. Afluxul celular loco-regional mult sporit se traduce prin limfangită între focarul primar și ganglionii hilio-mediastinali, care se hipertrofiază, rezultând complexul primar tuberculos (afect primar, limfangită, adenopatie hilară sau mediastinală).

Caracterul histologic al leziunilor se transformă din afectare de tip pneumonic (spații alveolare umplute cu exsudat fibrinos, cu celularitate diversă reactivă și un conținut mare de bacili), în focare cu bogată celularitate mononucleară (macrofage și limfocite), cu tendință de izolare prin celulele epitelioide (macrofage activate implicate într-un intens proces de sinteză, cu important rol bactericid și bacteriostatic) și cu numeroase celule Langhans (celule multinucleate rezultate din contopirea mai multor macrofage, cu nuclei dispuși în coroană la periferie, au semnificație de proces inflamator cronic) și cu conținut relativ sărac de bacili. Limfocitele întâlnite sunt CD4+ helper, CD8+ (natural killer, implicate în procesul de distrugere a celulelor infectate), aflate într-un raport de 4,3/1, precum și așa-zisele celule neconvenționale, care includ limfocite T receptori dublu negativ (DN) $\alpha\beta - T$ și $\gamma\delta - T$ (cu funcții regulatorii), și numeroase limfocite producătoare de interferon γ (puternic promotor al activării macrofagice și stimulator al formării de granuloame, împreună cu TNF- α) identificate fenotipic ca subpopulație CDW29+. La periferia leziunii se găsesc numeroase limfocite și numeroși fibroblaști, care prin sinteza crescută de fibrină încearcă delimitarea leziunii. Accesul bacililor la vasele sanguine sau limfatice este blocat, din acest moment nu se mai realizează noi diseminări. În interiorul leziunilor tipice (foliculi tuberculoși) există zone centrale de necroză caseoasă. În această fază, mediatorii cei mai mult implicați în formarea de granuloame sunt interferonul γ , interleukina IL-12 (stimulează limfocitele T - helper tip 1 Th1), IL-10 (cu efect antiinflamator) și factorul de transformare a creșterii (TGF- β).

În evoluție se produce fibrozarea leziunii, zona centrală de caseificare calcificându-se, în interiorul ei putând persista bacili vii, denumiți dormanți (metabolism foarte lent și timp de generație mult crescut), mai ales în anumite zone particulare (apexurile pulmonare - mai puțin bine vascularizate și aerate - zona dintre epifiza și metafiza osoasă - posedă capilare cu structură particulară, sinusoidă -, corticala renală - menținută hipoxică și acidă pentru procesele tubulare de reabsorbție și secreție - și procesele coroide ale meningelui cerebral), în timp ce în restul organelor se realizează sterilizarea.

La o minoritate din cei infectați (5%), datorită anumitor cauze favorizante (genetici, alimentari, comorbidități), nu se poate controla multiplicarea germenilor, putând fi vorba de o reacție imună cu instalare puțin decalată, fie de intensitate mai mică. În aceste cazuri, zona centrală de necroză de caseificare din leziuni crește odată cu

numărul de bacili (b.K. este lipsit de enzime proteolitice sau toxine care să producă distrugerii tisulare, distrugerile reprezentând în fapt o auto-digestie sub acțiunea enzimelor lizozomale provenite din macrofagele distruse), erodând arhitectura pulmonară. Produsul de necroză – cazeumul – se evacuează printr-o fistulă bronșică. Se realizează trecerea directă de la tuberculoza primară la tuberculoza secundară și leziunea caracteristică acesteia, caverna tuberculoasă. Concomitent, descărcarea în circulație de produși secundari de inflamație – pirogeni, cașexină, substanțe vasoactive – prostaglandine, prostaciline, împreună cu efortul metabolic crescut determinat de turover-ul celular intens, determină instalarea sindromului de impregnare bacilară (subfebră/febră, inapetență, pierdere ponderală, transpirații intense, astenie/adinamie).

Teoretic, reinfectarea cu b.K. conduce la declanșarea unei reacții imune de tip IV – hipersensibilitate de tip întârziat, mediată celular, în care rolul central îl dețin limfocitele T4 cu viață lungă cu memorie antituberculoasă.

În practică, mijlocul de testare a intensității imunității antituberculoase (în fapt numărul efectiv de LT4 cu memorie specifică existent) este **testarea tuberculinică**. *Tuberculină PPD* (derivat proteic purificat) reprezintă un amestec înalt standardizat de antigene solubile din peretele bacterian (s-a sintetizat cândva o cantitate foarte mare de produs, folosit ulterior în toată lumea PPD-RT 23, cu o concentrație de 2 u.i. pe doză) care simulează antigenic prezența întregului bacil. Ca metode de inoculare s-au folosit inocularea în sacul conjunctival, testul cu scarificări multiple (mai ales în SUA), în prezent abandonate, și *Intra-Dermo-Reacția* IDR. Pentru realizarea testului IDR la PPD se inoculează 0,1 ml soluție PPD (2 u.i.) la nivelul antebrațului, pe fața internă, la unirea 2/3 distale cu 1/3 proximală, cu ajutorul unui ac intradermic. La inocularea corectă, apare o bulă palidă, ischemică cu diametrul de 5-8 mm, cu aspect de coajă de portocală. Citirea rezultatului se face după 72 de ore. La persoanele sensibilizate anterior, la locul inoculării apare o zonă de eritem–edem–indurație, maximă la 72 de ore, care se retrage după câteva zile, la locul inoculării putând rămâne o zonă de hiperpigmentație (hemocromatoză). La nivelul zonei de hiperemie se observă o zonă de infiltrație dermică (infiltrație perivasculară limfo-monocitară), supra-nivelată, al cărei aspect (respectiv intensitate) este cuantificat de gradele Palmer:

- Gradul I – infiltrație dură sau flictenă
- Gradul II – infiltrație elastică
- Gradul III – infiltrație depresibilă
- Gradul IV – fără infiltrație aparentă

Se măsoară diametrul transvers al infiltrației. La persoanele imunocompetente, se consideră o reacție pozitivă atunci când diametrul depășește 10 mm. La imuno-deprimați (SIDA) se consideră reacție pozitivă un diametru peste 6 mm.

Cu cât contactul imuno-stimulator (ultima infecție cu b.K.) este mai recent, cu atât numărul de limfocite T purtătoare de memorie anti-tuberculoasă este mai mare, iar intensitatea IDR-ului va fi mai mare. Limita de 10 mm a fost aleasă statistic ca separând răspunsul anamnestic de cel generat de infecția foarte recentă, actuală sau de boală. Semnificație de infecție actuală au de asemenea alte două fenomene:

- *Virajul tuberculinic* - La retestare după 8-12 săptămâni, reacția devine din negativă, pozitivă (semnificație de primoinfecție).

- *Saltul tuberculinic* - La retestare după 8-12 săptămâni, reacția pozitivă trece de la un grad Palmer inferior, la un grad superior.

Există posibilitatea unor *reacții fals pozitive*:

- inocularea unei cantități prea mari de tuberculină,
- infecție cu micobacterii atipice,
- retestarea la un interval mai mic de 8 săptămâni – efect booster,
- testarea prea aproape de o vaccinare BCG

precum și a unor *reacții fals negative*:

- testare efectuată în fereastra imunologică, de anergie (30% din pleureziile la tineri sunt IDR-negative, afectarea pleurală fiind o manifestare a primoinfecției, iar la retestarea după 2 luni evidențiază virajul),
- testarea unui pacient cu o formă gravă, extinsă, de tuberculoză, al cărui organism este mult prea epuizat, duce la o reacție negativă, retestarea după 2 luni, sub tratament antituberculos, pozitivează IDR-ul,
- co-morbiditate imuno-supresivă: SIDA, leucemie, limfom,
- sarcoidoză (90% din cazurile de sarcoidoză acută cu TBC au IDR-negativ),
- tratament imunosupresiv: corticoterapie, citostatice.

Modelul experimental pentru imunitatea antituberculoasă este reprezentat de tuberculoza experimentală la cobai și **fenomenul Koch**. Se utilizează cobaiul deoarece este lipsit de imunitate naturală antituberculoasă. Se inoculează subcutanat la nivelul coapsei, o cultură de micobacterii tuberculoase cu virulență atenuată (bacil Calmette–Guerin). În 2 săptămâni, apare un nodul dermic, care ulterior ulcerează, persistând până la exitus. Tabloul cuprinde adenopatie satelită inghinală, ulterior diseminare sistemică limfo-hematogenă. La necropsie, se constată leziuni diseminate miliariforme în toate organele. Dacă se inoculează o tulpină virulentă de b.K. subcutan, la nivelul celeilalte coapse, după 4-6 săptămâni, se remarcă o reacție rapidă, violentă, cu necroză locală, instituită în 72 de ore, lipsită de adenopatie satelită, fără diseminare limfo-hematogenă, cu vindecare completă, dar fără influențarea leziunilor datorate primei inoculări, sau a decesului final. Reacția de hipersensibilitate de la a doua inoculare apare și dacă se introduc bacili morți sau chiar fragmente proteice (tuberculină).

In vivo, organismul uman cu hipersensibilitate dobândită reintră în contact cu b.K., fie prin reinfecție, fie prin reactivarea leziunilor fibroase sau fibronodulare, reziduale în urma diseminării postprimare, sau unui puseu anterior de TBC secundar.

Reactivarea presupune distrugerea structurii fibroase și chiar fibro-calcare, cu care organismul a izolat inițial cazeumul solidificat în care persistă bacili dormanți. Mecanismele prin care se realizează acest fenomen nu sunt prea bine cunoscute, se poate discuta de o diminuare temporară (sau nu) a capacității de apărare imună, în special imunitatea celulară. Rezultatul reactivării este leziunea caracteristică tuberculozei secundare, *caverna tuberculoasă*. În interiorul acesteia, creșterea numărului de bacili este exponențială, multiplicarea realizându-se atât intracelular la nivelul stratului granulomatos de la periferie (responsabil de continuarea necrozei tisulare, respectiv de creșterea diametrului cavității), unde există un aflus permanent de macrofage și limfocite, cât în stratul de cazeum proaspăt (produs de necroză recentă) care tapetează la interior caverna. Acest strat acid reprezintă mediul ideal de cultură pentru b.K., în interiorul căruia creșterea este limitată doar de suprafața totală a acestuia (suprafața interioară a cavernei). Eliminarea materialului necrotic, împreună cu bacilii rezultați din diviziune se face prin bronhia de drenaj, numărul de micobacterii din cavernă rămânând relativ constant, creșterea populației fiind condiționată de

mărirea diametrului cavernei. Extensia lezională se face din aproape în aproape (afectând bronhiile, vase, nervi, foițe pleurale, elemente arhitecturale pulmonare), apariția de noi focare pulmonare sau la distanță (diseminarea bronhogenă sau limfo-hematogenă) fiind mult timp limitate de reactivitatea imună specifică (o manifestare clinică a fenomenului Koch). Tuberculoza pulmonară fiind o boală consumptivă, duce în timp la epuizarea acestei capacități, permițând constituirea unor noi leziuni. În general, datorită evoluției în pusee, o trăsătură caracteristică a tuberculozei pulmonare este co-existența leziunilor de vârste diferite (sechele, leziuni infiltrative, infiltrativ-nodulare, eventual escavate, caverne tuberculoase tipice).

Se observă cu ușurință că dobândirea hiperergiei tuberculinice pe cale naturală (primoinfecție cu bacili virulenți) include riscul persistenței unor bacili vii, dormanți, în interiorul structurii fibroase constituite în jurul focarelor de diseminare limfo-hematogenă. De aici vine ideea de a oferi organismului uman pentru câștigarea hiperergiei tuberculinice o tulpină de micobacterii cu virulență atenuată (care să se multiplice la locul inoculării, dar să nu disemineze sistemic), sub forma unui vaccin. Datorită faptului că toate micobacteriile prezintă aceeași structură antigenică, pe baza căreia se constituie memoria imună și/sau se declanșează răspunsul imun de hipersensibilitate, pentru acest vaccin a fost aleasă o tulpină de *M. bovis*, cu virulență atenuată prin cultivări multiple pe medii de cultură ce conțin săruri biliare (provenind de la bovine) – de aceea denumit și bilivaccin. Tulpina a fost denumită după cei doi care au realizat primul vaccin de acest tip, Calmette și Guerin. În urma vaccinării BCG (cu **b**acil **C**almette-**G**uerin), se speră realizarea unei premuniții imune, care să confere organismului uman o reactivitate sporită în momentul primei contagiuni naturale.

FACTORI FAVORIZANȚI AI TUBERCULOZEI (INFECȚIE ȘI ÎMBOLNĂVIRE)

I. Germen (expunere)

- contaminare masivă
- expunere prelungită/repetată
- bacili virulenți
- contact strâns

II. Teren (apărarea organismului gazdă)

- fond genetic – răspuns imun deficitar
- vârsta: 0-3 ani, pubertate, bătrânețe
- stări fiziologice speciale: sarcina, leuzia
- stări patologice (comorbidități) ce scad capacitatea de apărare (acute și cronice)
- terapii imunosupresoare (corticoterapie prelungită, citostatice)

III. Mediu (expunere/apărare)

- subalimentație cronică
- epuizare fizică
- stres
- traumatisme soldate cu depresie imună pasageră sau prelungită
- nivel igienico-sanitar și cultural deficitar
- locuință insalubră
- transhumanță, migrații
- război, lagăr
- deficiențe în lupta antituberculoasă în focar.

Ca un bilanț al eficienței apărării antituberculoase, s-a constatat statistic că un bolnav de tuberculoză pulmonară, pozitiv la examenul microscopic direct (considerat contagios), infectează într-un an alte 11 persoane, dintre care doar 2 vor dezvolta vreo dată boala (evident ca urmare a acestei contagiuni).

DIAGNOSTIC

A. DIAGNOSTIC ETIOLOGIC

Diagnosticul etiologic al TBC se poate face prin mai multe metode:

- Diagnostic bacteriologic (sau fenotipic)
- Diagnostic genetic (genotipic) și molecular
- Diagnostic serologic
- Diagnostic histopatologic

Diagnosticul bacteriologic pune în evidență prezența celei bacteriene ca un întreg funcțional. Este calea cea mai răspândită de diagnostic. Tradițional, cuprinde 3 metode: examenul microscopic direct, examenul bacteriologic prin culturi și inocularea la animale de experiență.

METODE DE DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIC AL TBC

Metodă	Variante	Sensibilitate	Avantaje	Dezavantaje
1. Microscopie - examen direct - examen prin concentrare (omogenizare + centrifugare/ flotație)	a. Colorație Ziehl-Neelsen	10.000 B.A.A.R./ml	Simplă Rapidă Repetabilă Economică Identifică „sursele bacilare“	Sensibilitate redusă Nu diferențiază bacili vii/morți Nu face diagnostic de specie
	b. Colorație cu fluorocromi		Asigură un contrast mai bun	Trebuie confirmată în Ziehl-Neelsen
2. Cultivare medii de cultură artificiale solide/lichide	a. Metoda clasică	10-100 bK/ml	Sensibilă Specifică Precizează tipul și viabilitate	Rezultat tardiv Laborios Exigent Costisitor
	b. Metode moderne „rapide“		Permite realizarea de antibiograme	Mai rapid Foarte costisitor
3. Inoculare la cobai		1-10 bK/ml	Sensibilă Apartenența de grup	Foarte costisitor Foarte exigentă Tardivă Abandonată

a. Examenul microscopic al unui frotiu realizat fie direct din produsul patologic, fie dintr-o colonie rezultată în urma cultivării. Metoda se bazează pe proprietatea micobacteriilor de *acid-alcool-rezistență*, tradusă prin relativa rezistență la decolo-

rare cu amestec de acid clorhidric cu alcool etilic, după o prealabilă colorare. Această proprietate apare la toate speciile de micobacterii, de aceea metoda identifică *bacili acid-alcool-rezistenți* (B.A.A.R). Proprietatea apare într-o măsură mai mică și la bacterii înrudite, *Nocardia* și *Actinomicetele*.

În cazul tuberculozei pulmonare, produsul patologic este reprezentat de *spută*, aceasta fiind definită ca secreții bronșice eliminate prin cavitatea bucală (prin filiera căilor aeriene superioare).

De regulă, dacă există expectorație spontană, se utilizează un set de 3 eșantioane de spută (baterie denumită *spot*), recoltate spațiat pe parcursul a 24 de ore (descărcarea bacililor din leziuni poate să nu fie continuă, prin recoltare spațiată crește probabilitatea surprinderii acesteia). Fiecare eșantion trebuie să aibă cel puțin 3 ml, să fie de aspect purulent (cât mai puțină salivă), să nu fie hemoptoică (bacilii sunt reținuți în rețeaua de fibrină).

Dacă pacientul nu poate expectora spontan, se pot utiliza tehnici de provocare: aerosoli salini (NaCl 10%), instilații laringo-traheale cu ser fiziologic, sau se recoltează la 24 de ore după o bronhoscopie (iritația produsă de manevra instrumentală). De asemenea, se pot utiliza metode instrumentale: tubajul gastric matinal, cu realizarea examenului din aspirat (pacienții care nu pot expectora, precum copiii), sau în cursul unei bronhoscopii (aspirat bronșic sau chiar lavaj bronho-alveolar).

Dacă se presupune că sputa este pauci-bacilară (examen de control al tratamentului, sau leziuni pulmonare minime) se utilizează metode de concentrare, fie centrifugare, cu realizarea examenului din sediment, fie flotație (modificarea tensiunii superficiale, permițând particulelor să plutească la suprafața lichidului) cu realizarea examenului din pelicula de suprafață.

În fața unui produs muco-purulent, se procedează în modul următor: se alege cu ansa sterilă un fragment opac (presupus cazeum), care se strivește energic, în mod repetat, pe o lamă curată, până se realizează un strat suficient de subțire. Se spune despre un frotiu că este corect realizat atunci când prin transparența frotiului se poate citi un ziar aflat la 10 cm distanța de lamă (în acel moment elementele sunt în unistrat).

Urmează *fixarea* frotiului fie cu alcool metilic, fie prin trecere rapidă prin flacăra (atenție să nu se carbonizeze).

Colorarea frotiului se poate face prin mai multe metode, diferențiate între ele prin metoda de facilitare a pătrunderii colorantului în bacili (rezistența la decolorare implică și rezistență la colorare). Din acest punct de vedere, există metode de colorare la cald și metode de colorare la rece.

Principală colorație la cald este colorația *Ziehl-Neelsen* (Z-N). Se utilizează o soluție de fuxină fenicată diluată 1/10, cu care se acoperă lama. Urmează colorarea, timp de 10 minute, prin 3-4 încălziri până la emisia de vapori, după care se spală cu apă de robinet. Următoarea etapă este decolorarea cu amestec acid-alcool, timp de 2 minute. Se spală din nou lama, până ce frotiul devine aproape incolor, sau cel mult roz. Recolorarea se realizează prin acoperirea lamei cu albastru de metilen 1%. Examinarea frotiului colorat Z-N se face la microscop cu obiectivul cu imersie.

Dintre celelalte metode de colorare la cald, amintim colorația vitală (Murohasi și Yosida 1957), cu verde malahit, care permite diferențierea bacililor vii (de culoare verde) de cei morți (de culoare roșie). Citirea se face de asemenea cu obiectivul cu

imersie. Marele dezavantaj al metodei este faptul că în 24 de ore culoarea verde se șterge, toți bacilii rămânând roșii.

Cea mai folosită metodă de colorare la rece este tehnica cu flurocromi (auramină – rodamină), utilizată pentru examenul microscopic în lumină ultravioletă (UV.). Examinarea frotiului se face într-o cameră întunecată, la un microscop cu sursă de iluminare o lampă cu UV., cu un obiectiv uscat (putere mai mică).

Citirea frotiului cu obiectivul cu imersie necesită parcurgerea a cel puțin 100 câmpuri diferite (dacă rezultatul pe 100 de câmpuri este de 1-3 bacili, se vor citi 300 de câmpuri). Pe un frotiu pozitiv în colorație Z-N, bacilii vor apare ca bastonașe drepte sau ușor incurbate, de culoare roșie, izolate sau grupate, intra- și extracelular, contrastând cu fondul albastru. Descrierea clasică este de „maci în câmp de albăstrele“ (figura 13.1.). Exprimarea rezultatelor se face semicantitativ, astfel:

- 0 B.A.A.R./100 câmpuri = negativ
- 1 - 3 B.A.A.R./300 câmpuri = se repetă
- 4 - 9 B.A.A.R./300 câmpuri = se comunică cifra exactă
- 10 - 99 B.A.A.R./100 câmpuri = slab pozitiv (+)
- 1 - 9 B.A.A.R./câmp = moderat pozitiv (++)
- 10 sau mai mulți B.A.A.R./câmp = intens pozitiv (+++)

Dacă se realizează un frotiu dintr-o colonie de *M. tuberculosis* uman, se remarcă dispunerea caracteristică în benzi șerpuitoare sau corzi (figura 13.2.).

Examenul cu lumină UV. se realizează cu un obiectiv slab măritor (doar 25x, față de cel cu imersie 90-100x), ceea ce face ca dimensiunea unui câmp microscopic să crească de 16 ori, ducând la scurtarea considerabilă a timpului de citire. Acest lucru este posibil datorită contrastului superior, pe frotiul pozitiv bacilii apărând galbeni luminoși pe fond întunecat. Se citesc aproximativ 30 de câmpuri. Dacă nu se găsește nici un bacil, rezultatul este negativ, 1-5 B.A.A.R. se comunică ca atare, iar mai mult de 5 B.A.A.R. reprezintă rezultat pozitiv. Metoda este considerată însă doar de triere, fiind necesară un rezultat pozitiv trebuind confirmat printr-un frotiu colorat Z-N.

Examenul microscopic direct are o serie de avantaje: este rapid (1 oră), permite punerea diagnosticului, respectiv declararea cazului (obligatorie, nominală, cu înscrierea în registrul național) și permite începerea tratamentului specific, este ieftină, necesită o dotare de laborator minimă, un personal cu pregătire medie, este reproductibilă și permite control ulterior de calitate.

Metoda are 3 mari dezavantaje:

1. Are o sensibilitate redusă (pozitivă la concentrații mai mari de 10.000 bacili/ml spută), ceea ce face necesară așteptarea rezultatului culturilor pentru b.K. (până la 2 luni) pentru confirmarea cazului. Din punct de vedere epidemiologic, se consideră contagioși doar pacienții pozitivi la examenul microscopic direct, această sensibilitate redusă permițând depistarea surselor (test screening).

2. Nu face diagnosticul de specie (diferențierea bacililor umani de cei bovini sau atipici). În cazul frotiurilor intens pozitive nu are importanță (doar TBC dă astfel de încărcări), dar frotiurile cu 1 - 9 B.A.A.R. pot reprezenta o contaminare accidentală cu micobacterii saprofite sau oportuniste din aerul sau apa din laborator.

3. Nu precizează viabilitatea bacililor identificați. La examenul inițial (de diagnostic) se consideră că toți bacilii eliminați sunt vii. Probleme apar în momentul controlului bacteriologic de monitorizare a evoluției sub tratament, primul efectuat la 2 luni

de la începerea tratamentului. Până în acest moment, pacientul, inițial pozitiv, a urmat tratament intensiv, zilnic, cu 4 sau 5 medicamente antituberculoase (faza de debacilizare rapidă), eficiența tratamentului traducându-se prin negativarea sputei la examenul microscopic. Dacă se întâmplă acest lucru, se poate trece la tratamentul intermitent, zis de consolidare, cu doar 2 sau 3 antituberculoase. Persistența pozitivității frotiului obligă la prelungirea tratamentului zilnic încă o lună, când se repetă examenul bacteriologic (posibil reactivitate individuală redusă, sau eventuale chimio-rezistențe). În fapt, este posibil să apară fenomenul „frotiu pozitiv – cultură negativă”, adică bacilii evidențiați să fie morți, eliminați în cursul curățării leziunilor, culturile efectuate concomitent să fie negative după încă 2 luni.

b. Examenul bacteriologic prin cultivare pe medii artificiale al micobacteriilor se deosebește de cel pentru bacterii nespecifice printr-o serie de particularități. În primul rând prin durata foarte mare de incubare (de la câteva zile pentru *M. smegmatis*, la *M. ulcerans* la care sunt necesare mai multe luni). Acest fapt se datorează timpului de generație (intervalul dintre două diviziuni celulare) care pentru flora nespecifică este cuprins între 30 minute și 4 ore, iar pentru micobacterii acesta ajunge la câteva zile. În cazul *M. tuberculosis* timpul de generație are 16-18 ore. Al doilea element particular este reprezentat de mediile speciale, îmbogățite, necesare suplirii caracterului de bacterie intracelular, al micobacteriilor patogene (în cazul *M. leprae* nu s-a reușit cultivarea lui pe medii artificiale). Un mediu special pentru *b.K.* necesită un conținut bogat de proteine, lipide, glucide, dar și săruri de fier.

Mediile de cultură sunt lichide sau solide.

Mediile lichide favorizează o creștere mai rapidă, în schimb sunt mai puțin adecvate testelor enzimatiche de tipizare. Prin adăugare de agenți tensioactivi (Tween 80) se pot obține culturi de *b.K.* în profunzime (în mod normal acesta crește doar la suprafața lichidului sub formă de peliculă, spre deosebire de tipul *bovis* care crește în toată masa lichidului, fiind favorizat de microaerofilie). Mediile lichide (Youmans, Dubos, Middlebrook) permit efectuarea culturilor pe lamă, metodă rapidă și comodă de diagnostic, dar care, necesitând agitare continuă (produc aerosoli), cresc foarte mult riscul de infectare la personalul de laborator.

Mediul Middlebrook este utilizat la metodele moderne de cultivare rapidă.

Mediile solide sunt cele mai utilizate în practică. Se folosesc medii pe bază de ou, și medii pe bază de agar.

Mediile pe bază de ou utilizează fie oul întreg, fie numai gălbenușul, și sunt îmbogățite cu amidon. Dintre aceste medii cităm Löwenstein, Löwenstein-Jensen, Ogawa, Stonebrink, Hohn, Henjy, etc, acestea conținând pe lângă diferite săruri minerale și verde malahit (bactericid la pH acid pentru flora nespecifică de suprainfecție și colorează mediul conferind contrast pentru evidențierea coloniilor). La noi în țară se utilizează alături de Löwenstein-Jensen, mediul Tebeglud similar acestuia, dar fără verde malachit. Mediile se folosesc fie solidificate în eprubete înclinabile (suprafața mediului este mai mare), fie în cutii Petri. Printre avantajele mediilor pe bază de ou menționăm că sunt practice pentru efectuarea testelor enzimatiche (testul niacinei) și că ovalbumina inactivează acizii grași toxici din spută.

Mediile pe bază de agar conțin numai principii nutritive simple, fiind mai puțin susceptibile la suprainfecții. Fiind transparente, coloniile pot fi observate mai ușor cu ajutorul unei lupe, rezultatul parvenind în 7-10 zile. Mai mult, pentru antibiogramă

inclusiunea medicamentelor antituberculoase în mediu la rece permite păstrarea intactă a activității acestora (spre deosebire de mediile pe bază de ou la care unii dintre constituenți pot inactiva o parte din medicamente). Au dezavantajul că mediile se usucă repede și sunt puțin adaptate pentru teste enzimaticе, fiind utilizate în cercetare, mai puțin în diagnosticul clinic.

Pentru *inoculare*, primul pas îl constituie decontaminarea sputei (prin definiție înalt contaminată cu floră nespecifică, în special oro-faringiană). Se pot utiliza metode chimice (cu hidroxid de sodiu, eventual cu adaos de antibiotice – penicilină) sau fizice. Se pot folosi mai multe metode de inoculare: cu picătura, cu centrifugare, metoda cu filtrare prin membrane milipor. La noi în țară se utilizează metoda de însămânțare cu centrifugare.

Incubarea se face în termostat la 37 grade Celsius (temperatura optimă de dezvoltare pentru b.K.), la întuneric, de preferință împreună cu medii cultivate cu floră nespecifică (care să producă excesul de bioxid de carbon necesar dezvoltării b.K.).

Prima *citire* se face la 24-48 ore, pentru surprinderea unei eventuale suprainfecții. Următoarea citire se face după o săptămână, pentru suprainfecții cu micobacterii nespecifice. Prima citire pentru b.K. se face după 14 zile. O cultură se descarcă din incubator, ca fiind negativă, după 60 de zile. Între timp se supraveghează săptămânal. Pentru depistarea precoce a creșterii (a coloniilor) se examinează mediul cu lupa. Alte metode propuse (raclarea suprafeței mediului și realizarea unui frotiu, utilizarea *Candida albicans* ca indicator, etc) s-au dovedit nespecifice.

Rezultatul se exprimă semi-cantitativ:

- 0 colonii = rezultat negativ
- Mai puțin de 20 colonii/tub = se comunică cifra exactă
- 20 – 100 colonii/tub = (+)
- peste 100 colonii izolate (numărabile) = (++)
- colonii confluențe = (+++)

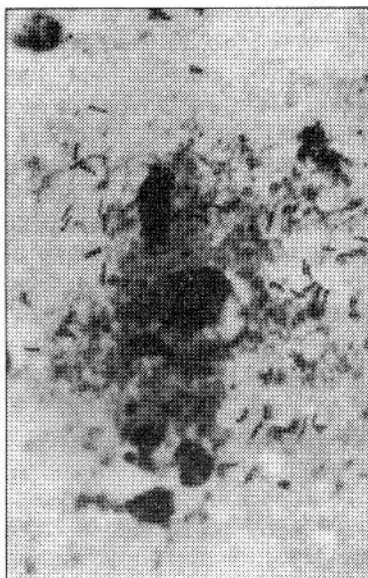


Figura 13.1. Aspect microscopic frotiu pozitiv colorat Ziehl-Neelsen

Metodele moderne, de cultivare rapidă, utilizează mediul lichid Middlebrook. Se folosesc 2 metode:

- BACTEC care conține acid palmitic marcat cu carbon radioactiv. Creșterea duce la eliberarea de bioxid de carbon radioactiv în atmosfera mediului.

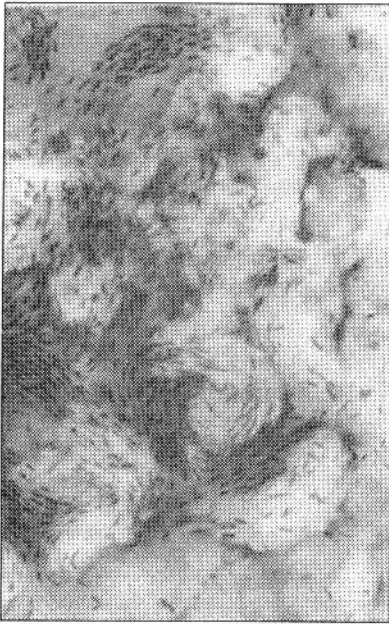


Figura 13.2. Aspect microscopic frotiu realizat din colonie de b.K., în colorație Ziehl-Neelsen (se remarcă dispunerea în benzi șerpuitoare sau corzi)

- MbBact se măsoară colorimetric modificarea culorii mediului determinată de creșterea b.K.

Rezultatele sunt mult mai rapide decât prin metoda clasică, sensibilitatea este sporită, dar costurile sunt mult mai mari.

Examenul bacteriologic prin culturi are o serie de avantaje: este sensibilă (până la 10 bacili/ml spută), este specifică, evidențiază viabilitatea bacililor, face diagnosticul de specie, permite testarea sensibilității la medicamente (antibiograma).

Diagnosticul de specie se face urmărind mai multe criterii:

- Viteza de creștere. Micobacteriile saprofite au creștere rapidă, în 5-7 zile, M. bovis mai lentă (45-60 zile), M. kansasii foarte lentă (mai mult de 60 de zile), cea mai lentă creștere M. ulcerans (mai multe luni).

- Culoarea coloniilor (fotocromogene, scotocromogene, sau necromogene). Micobacteriile patogene sunt necromogene.

- Aspectul culturilor: creștere, tip de colonie, mod de ocupare a mediului.

- Teste enzimice (prezența anumitor enzime specifice în echipamentul tulpinilor izolate). De exemplu testul niacinei (90% din tulpinilor de b.K. transformă niacina, nici o altă micobacterie nu o transformă), al catalazei (la cald, la rece), a diverselor amidaze, reductaze, transformarea nitriților în nitrați, etc.

- Sensibilitatea la chimioterapice sau alte substanțe (hidrazida acidului tiofen-2-carboxilic TCH, hidroxidul de amoniu, etc).

Dacă organismul bacterian identificat este o micobacterie atipică, pentru diagnosticul clinic de **micobacterioză** este necesară o a doua cultură (din alt eșantion de spută) care să identifice aceeași bacterie (risc de contaminare accidentală în cursul realizării examenului). Micobacteriozele nu se declară (nu prezintă risc epidemiologic – nu există contaminare interumană), dar problemele individuale terapeutice depășesc cu mult cele din TBC (micobacteriile atipice au chimiorezistențe naturale inițiale la medicamentele antituberculoase majore – Isoniazidă și/sau Rifampicină – toate sunt rezistente la Pirazinamidă), atât ca schemă de tratament, cât și ca durată (se ajunge și la 36 luni de tratament).

În *tabelul 13.3.* se face o comparație între aspectele culturale cele mai frecvente a două specii de micobacterii patogene, b.K. și *M. bovis* (sunt posibile și aspecte atipice, mai ales dacă tulpina respectivă a fost tratată; bacilul BCG are aspecte culturale asemănătoare b.K.).

Tabelul 13.3. Creșterea bacililor tuberculoși pe medii de cultură timp de generație 18-24 de ore aspectul coloniilor (pe mediu Löwenstein-Jensen)

Bacilul uman	Bacilul bovin
<ul style="list-style-type: none"> - precoce (14-21 zile) - creștere luxuriantă - colonii eugonice - culoare gălbuie - proeminente, conopidiforme - rugoase (tip R rough) - dispunere cordiformă (pe frotiu realizat din cultură) 	<ul style="list-style-type: none"> - tardiv (21-60 zile) - creștere dificilă - colonii punctiforme disgonice - culoare albicioasă, gelatinoase - plate, netede, tip S (smooth) - pe frotiu dispunere laxă, în grămezi

Metoda de examen bacteriologic prin culturi are unele dezavantaje: rezultat tardiv (pentru metoda clasică până la 2 luni), este scumpă, este exigentă, ușor supusă erorilor, necesită echipament de laborator complex, personal cu pregătire înaltă. Metodele moderne au dezavantajul prețului foarte ridicat.

Testarea sensibilității la medicamentele antituberculoase poate folosi metode directe (direct din produsul patologic, necesită concentrații bacilare mai mari decât 10 bacili/100 câmpuri la frotiu) și metode indirecte. În cazul metodelor indirecte se folosește metoda proporțiilor (densitatea bacilară a inoculului este prea mică pentru a utiliza metoda discurilor, utilizată la flora nespecifică). Această metodă, combinată cu cea a concentrațiilor absolute, presupune inocularea unui număr aproximativ egal de bacili (produs patologic omogenizat sau suspensie omogenă realizată din culturi) pe o serie de tuburi de cultură, dintre care unul este martor (mediu simplu), celelalte având incluse medicamentele antituberculoase de testat, unele în două concentrații (rezistența este dată de concentrația minimă care inhibă total sau aproape total creșterea), iar altele la concentrația minimă inhibitorie. Se incubează, apoi la citire se numără coloniile de pe fiecare tub. Numărul de colonii de pe tuburile test se compară cu numărul de colonii de pe tubul martor. Dacă raportul este sub 1%, tulpina testată este sensibilă la medicamentul respectiv (datorită apariției spontane de bacili chimio-rezistenți în cursul multiplicării pe mediul de cultură, prin erori de transcripție genică, inhibiția creșterii poate să nu fie totală). Un raport mai mare de 1% semnifică un grad de rezistență (semnifică prezența în inoculul inițial, adică la pacient, de bacili chimio-rezistenți).

Pot fi folosite și metodele moderne de cultivare rapidă (Bactec sau MbBact).

O metodă modernă de antibiogramă este cea care utilizează *micobacteriofagi purtători de luciferază*. Se introduce în genomul unei tulpini de micobacteriofagi, prin inginerie genetică, gena care codifică enzima denumită luciferază, pe care licuricii o folosesc pentru degradarea luciferinei, producând lumină. În acest mod tulpina infectată cu acești fagi, devine capabilă să producă luciferază. Dacă se incubează pe medii lichide conținând luciferină, se produce lumină. Dacă în mediile de cultură respective se adaugă tuberculostatice, metabolismul bacililor sensibili la medicamentul testat se oprește, oprindu-se producerea de luciferază, respectiv de lumină. Rezistența se traduce deci prin persistența emisiei luminoase.

Examenul bacteriologic (examen microscopic și cultivarea) se utilizează, după cum am mai spus, și la monitorizarea eficienței tratamentului antituberculos, fiind efectuat la anumite intervale față de momentul începerii terapiei, conform normelor stabilite prin **Programul Național de Control al Tuberculozei** (vezi tabelul 13.5.).

Tabelul 13.5.

Categoriile de bolnavi	Periodicitatea controlului	Direct	Culturi
Bolnavi noi	La 2, (3)* 4, 6, 10-12 luni de la începerea tratamentului	2 produse	2 produse ***
Retratament	La 3, 5, 8, 10-12 luni de la începerea tratamentului**	2 produse	2 produse ***

* În cazul bolnavilor rămași pozitivi la 2 luni, se repetă examenul la 3 luni de la începerea tratamentului.

** Controlul periodic (T2, T4, etc, respectiv T3, T5, etc pentru retratament) se va efectua în primele zile ale lunii următoare de tratament, respectiv în primele zile după încheierea acestuia.

*** Cu efectuarea obligatorie a antibiogramei pentru tulpina izolată după 3 luni de tratament și cu ocazia oricărei reluări de tratament.

Pe lângă diagnosticarea cazului de tuberculoză, examenul bacteriologic periodic permite clasificarea cazului:

- **Vindecat** – pacient confirmat bacteriologic cu tratament corect efectuat care are cel puțin 2 controale de spută negative, din care unul în ultima lună de tratament;
- **Tratament încheiat** – pacient cu tratament corect efectuat neconfirmat bacteriologic inițial sau care nu are 2 controale de spută negative, pentru a fi etichetat vindecat;
- **Eșec terapeutic** – pacient care este pozitiv la orice examen bacteriologic de spută după luna a patra de tratament;
- **Abandon terapeutic** – bolnavul care a întrerupt administrarea medicamentelor pe o perioadă de cel puțin 2 luni consecutive sau cumulate.

c. Inocularea la animale de experiență - Pentru acest tip de examen bacteriologic se preferă cobaiul, care o sensibilitate totală la infecția tuberculoasă. Cea mai folosită inoculare este cea subcutană la nivelul coapsei. Animalul se monitorizează 3 luni, după care este sacrificat. Se realizează disecția animalului și se notează extensia tuberculozei sistemice existente (aspect miliar) și se prelevă fragmente tisulare care se includ în parafină și se colorează inclusiv Z-N. Teoretic este o metodă foarte sensibilă (1 bacil/ml inocul), dar datorită costului ridicat (al animalului, hranei acestuia până la sacrificare) și pretențiozității metodei, aceasta a fost practic abandonată.

Diagnosticul genetic și molecular (genotipic) urmărește identificarea unor componente specifice al celei bacteriene, acestea putând fi fragmente nucleare (gene) specifice, sau constituenți ai altor structuri (acizi micolici).

Metoda de elecție în diagnosticul genetic este *reacția în lanț a polimerazei (Polymerase Chain Reaction - PCR)*, prin care un anumit fragment genetic este multiplicat până la un nivel detectabil. În acest mod, se pot multiplica gene specifice genului, grupului (tuberculosis sau atipici), de specie sau chiar unei tulpini (filiația cazurilor). Recunoașterea acestora se realizează cu ajutorul sondelor nucleare, construite astfel încât se identifice genele specifice de specie. Metoda pune rapid un diagnostic (o oră). Sondele nucleare pot fi utilizate pe material nucleic obținut în orice mod, numai cantitatea să fie mare (de exemplu dintr-o cultură). PCR nu se pot folosi în diagnosticul clinic, de zi cu zi, în special datorită sensibilității extrem de mari (un bacil pe tot produsul patologic), care poate duce la rezultate fals pozitive. Utilitatea metodei se regăsește în anchetele de filiație, și în confirmarea etiologiei tuberculoase unor leziuni histopatologice, fixate în bloc de parafină.

Prin realizarea hărții anumitor gene (cartografierea genică) se poate pune diagnosticul de chimiorezistență. De exemplu, 90% din mutațiile care codifică rezistența la Rifampicină se petrec la nivelul a doi codoni, iar studierea lor permite diagnosticul rapid. Au fost localizate genele la nivelul cărora se petrec mutațiile care conferă rezistență și pentru celelalte medicamente antituberculoase, la ora actuală fiind în curs de realizare teste clinice.

Diagnosticul molecular se bazează pe tiparea cromatografică a moleculelor de acizi micolici, ceea ce permite încadrarea tulpinii izolate într-un grup (tuberculosis sau atipici), cele mai mari molecule apărând la grupul tuberculosis.

Diagnosticul serologic se bazează pe identificarea de anticorpi anti-antigene specifice *M. tuberculosis* de tip uman, la titruri semnificative de boală. Se utilizează o reacție de tip ELISA, pozitivitatea pune diagnosticul de tuberculoză, dar nu permite aprecierea localizării. Este o metodă de screening rapid al suspecților, cei confirmați fiind trimiși pentru investigații suplimentare.

Diagnosticul histopatologic bazează pe identificarea pe preparatul histologic a leziunilor tipice tuberculozei, respectiv a foliculului tuberculos (granulom epitelioid cu cazeificare centrală).

Este posibilă, de asemenea, colorarea Z-N a preparatului, cu identificarea directă a B.A.A.R.

Există și un diagnostic macroscopic, pe piesa de exereză pulmonară constatându-se că formațiunea suspect tumorală (motivul intervenției) este de fapt un tuberculom.

B. RADIOLOGIA TUBERCULOZEI

Metodele de radiodiagnostic sunt doar orientative în tuberculoză, aspecte similare putând apare și în alte afectări pulmonare netuberculoase (micobacterioze, histoplasmoză pulmonară, alte infecții nespecifice cronice sau în curs de cronicizare). Un alt „deficit” al radiodiagnosticului este că nu se poate aprecia, în mod real, activitatea leziunilor eventual tuberculoase, identificate (sechelare sau proces inflamator-infecțios-activ).

Caracteristic pentru aspectul radiologic al tuberculozei primare este complexul primar (afectul primar – șancrul de inoculare -, limfangita între el și adenopatia sa-

telită, hilară sau mediastinală). Afectul primar se găsește de obicei în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare (mai bine ventilate), în apropierea pleurei viscerale. Totuși, de cele mai multe ori afectul nu este vizibil (sau cel mult după ce s-a calcificat), iar suspiciunea se ridică pe baza adenopatiei. Această este de regulă ipsilaterală (satelită), dar datorită particularităților de drenaj limfatic, poate fi uneori bilaterală.

Primoinfecția complicată poate avea următoarele manifestări radiologice:

- Pleurezia serofibrinoasă;
- O adenopatie voluminoasă poate determina compresie bronșică extrinsecă, cu apariția mai întâi a unui mecanism de supapă, cu dezvoltarea unei hiperinflații localizate, ulterior chiar atelectazie;
- Fistulizarea adenopatiei într-o bronșie, cu apariția unei caverne ganglionare. Atunci când fistula ganglio-bronșică este voluminoasă, poate determina stenozarea bronhiei, cu apariția unei atelectazii, sau unei pneumonii retrostenotice, sau chiar pneumonie cazeoasă prin aspirație;

● Apariția cavernei semnifică trecerea directă la stadiul secundar al bolii (tuberculoză primo-secundară).

Leziunea specifică tuberculozei secundare este caverna tuberculoasă, însă caracteristic pentru stadiul secundar este co-existența leziunilor de vârste diferite (tuberculoza evoluează în pusee, eventuale extensii loco-regionale sau mai la distanță – diseminare limfohematogenă sau bronhogenă), de la leziuni sechelare fibronodulare, la leziuni cavitare.

În cazul TBC secundar, leziunile sunt localizate caracteristic la nivelul segmentelor apical și dorsal al lobilor superiori și în segmentul apical al lobului inferior (segmentul Fowler). Această predilecție este așa de mare, încât putem afirma că o afectare izolată a segmentului ventral al lobului superior nu are etiologie tuberculoasă.

În funcție de leziunea radiologică dominantă, tuberculoza intratoracică se clasifică în:

- Pleurezia sero-fibrinoasă
- Tuberculoza infiltrativă
- Tuberculoza nodulară
- Tuberculoza cazeos-circumscrisă
- Tuberculoza cazeos-extensivă
- Tuberculoza cavitare
- Tuberculoza miliară

S-a realizat o clasificare radiologică a TBC pulmonar, cuantificându-se extensia lezională și importanța leziunilor cavitare. Scorul lezional (de extindere) are 3 trepte:

- Scor lezional 1 (forme minime) totalul leziunilor necavitare din ambii plămâni nu depășește volumul unei sfere cu diametrul de 3 cm.

- Scor lezional 2 (moderat avansat) pentru leziunile diseminative suma lor să nu depășească un hemitorace, sau în cazul leziunilor dense sau confluențe (inclusiv volumul cavităților, dacă există) suma să nu depășească jumătate din suprafața unui hemitorace sau o treime din volumul lui.

- Scor lezional 3 (grav avansat) se depășesc limitele pentru categoriile anterioare

Scorul cavitare total:

- „O” – cavernă absentă

- „?” – cavernă incertă (fără caractere complete – contur complet, sau diametru mai mare de 2 cm)
- „1” – una sau mai multe pierderi de substanță al căror volum însumat nu depășește volumul unei sfere de 4 cm diametru
- „2” – una sau mai multe caverne al căror volum însumat este mai mare decât pentru „1”, dar mai mic decât al unei sfere cu diametrul de 8 cm
- „3” – suma volumului cavitat depășește „2”

Microradiografia (MRF) este o metodă de scening al populației generale, justificată de numărul apreciabil de cazuri de tuberculoză complet asimptomatice, sau cele cu simptomatologie ignorată. Se efectuează obligatoriu cu anumite ocazii (recrutare în serviciul militar, căsătorie, angajări, etc). Un clișeu suspect necesită investigații radiologice clasice și bacteriologice complete, fiind de prea mici dimensiuni pentru aprecierea lezională corectă.

Tomografia computerizată este metodă mai puțin uzuală de investigare a tuberculozei. Este rezervată diferențierii leziunilor maligne de cele tuberculoase, sau aprecierii unei afectări interstițiale de tip miliar.

C. BIOLOGIC

Se remarcă un important sindrom inflamator biologic (VSH mult crescut, fibrinogen crescut, proteină C reactivă pozitivă), leucogramă cu leucocitoză cu limfo-monocitoză (în stadii tardive apare leucopenie cu limfopenie). Anemia poate apare atât prin blocarea fierului în depozitele medulare, ca urmare a inflamației cronice, cât și autentic feriprivă (consum crescut – creștere bacilară, dar și eventuale pierderi crescute prin hemoptizii repetitive). În caz de distrucție pulmonară extensivă (sau complicații gen pneumotorax, pleurezii sau empieme pleurale masive, pahipleurite extinse) cu afectare severă a funcției ventilatorii, poate apare insuficiență respiratorie acută sau cronică, funcție de rapiditatea instalării disfuncției ventilatorii (afectarea gazelor sanghine, a echilibrului acido-bazic).

După începerea tratamentului este necesară monitorizarea funcției hepatice și a celei renale, datorită riscului de efecte secundare ale terapiei.

CLINICA TUBERCULOZEI

În funcție de momentul din ciclul natural al infecției în care devine manifestă boala, discutăm de tuberculoză primară (primoinfecție clinic manifestă) și tuberculoză secundară (reactivarea focarelor restante din diseminarea postprimară, reinfecții, sau recidive – un nou puseu evolutiv).

Primoinfecția tuberculoasă este apanajul copiilor de vârstă mică (cu cât endemia este mai extinsă, cu atât scade vârsta medie de primoinfecție, și invers, în țările cu endemie redusă vârsta medie de primoinfecție crește). Peste 90% din aceste evenimente sunt complet asimptomatice (primoinfecție benignă) surprinse ocazional radiologic, cu ocazia controlului contactilor în focar, sau investigarea unui viraj tuberculinic. Tuberculoza primară reprezintă restul de 10%. Tabloul clinic este dominat de tusea fără altă explicație, cu o durată mai mare de 3 săptămâni, deficitul ponderal mai mare de 10%, febră sau subfebră, eventuală kerato-conjunctivită flictenulară sau

eritem nodos. Aspectul endobronșic poate fi sugestiv în caz de fistulă ganglio-bronșică: reacție inflamatorie granulomatoasă exuberantă localizată, care poate chiar stenoza bronhia (aceste cazuri sunt eliminatoare de bacili, cazeumul din ganglion putând fi eliminat în exterior, fie aspirat în teritoriul distal bronșic, cu apariția de noi complicații). Pleurezia sero-fibrinoasă pare a fi legată de prezența șancrului de inoculare imediat subpleural (la acest tip de pleurezie afectarea foițelor este minimă, lichidul de tip exsudat fiind rapid resorbit, chiar în absența tratamentului antituberculos). Necesită totuși evacuare, pentru a preîntâmpina ca fibrina restantă să se organizeze în pahipleurită.

Spre deosebire de cea primară, TBC secundară (ftizia) este forma caracteristică adultului, afectând persoanele de vârstă activă (tinerii și adulții) în teritoriile cu incidență ridicată, și bătrânii în țările cu endemie scăzută.

Simptomele cele mai frecvent acuzate la prezentare sunt:

- tusea cronică, de obicei productivă de spută redusă cantitativ, mucoasă, cel mai frecvent muco-purulentă, uneori hemoptoică;
- sindrom de impregnare bacilară: subfebră/febră, inapetență, pierdere ponderală, transpirații abundente mai ales nocturne, astenie, adinamie cu hipersomnie;
- hemoptizia (poate apare atât în formele active avansate – cavitare – cât și datorită sechelelor) poate fi minimă (câteva striuri sanguinolente) sau chiar masive, cu risc vital;
- amenoree;
- dezechilibrarea unui diabet zaharat, în prealabil controlat (necesar crescut de insulină datorită fagocitozelor intense).

Sunt frecvente cazurile de ftizie complet asimptomatice (aproximativ 20% din cazuri), ceea ce justifică metodele de depistare activă. Debutul poate fi insidios (aproximativ 40% din cazuri) cu simptome nespecifice, motiv pentru care se întârzie prezentarea la medic. Debutul poate fi acut, fie de tip gripal (10–20%) cu tuse intensă, inițial neproductivă, ulterior cu expectorație sero-mucoasă, eventual muco-purulentă, febră ridicată (până la 40 grade), mialgii, artralгии, stare generală alterată, fie de tip pneumonic (5%), diagnosticul de TBC fiind luat în considerare doar când tratamentele antibiotice nespecifice nu dau rezultat. Uneori, afecțiunea este demascată de o hemoptizie (aproximativ 20%).

Forme clinice

- **Pleurezia sero-fibrinoasă tuberculoasă** reflectă afectarea diseminativă a foițelor pleurale, putând apare atât în tuberculoza primară, cât și în tuberculoza secundară. Diseminarea se poate face direct din focare tuberculoase subpleurale, pe cale limfatică sau hematogenă, dar mecanismul poate fi doar imunologic (fenomen datorat hipersensibilității tuberculinice de tip întârziat). Această ipoteză pare susținută de constatarea asocierii evidente cu primoinfecția, cu o latență de 6-8 săptămâni, în absența unor leziuni pulmonare semnificative, cu culturi negative sau lichid paucibacilar. Totuși, afectarea infecțioasă directă este frecvent evidențiată de examenul toracoscopic, când se vizualizează granuloame pe suprafețe extinse. Examenul macroscopic al lichidului descrie cel mai frecvent aspect sero-citrin, putând fi și hemoragic sau purulent. La examenul citologic al lichidului pleural se descriu frecvent numeroase limfocite (peste 90%), hematii întregi sau lizate, în număr variabil (de la rare

la mase de hematii – aspect macroscopic sero-hemoragic sau chiar hemoragic), rare PMN-uri, relativ rar aspect franc purulent (empiem tuberculos – deschiderea în pleură a unui focar tuberculos parenchimos) și, caracteristic, foarte rare celule mezoteliale (sub 2% - afectarea pleurală pare însoțită de o denudare extensivă a foițelor pleurale).

Biochimia lichidului pleural evidențiază caracter de exsudat (proteine >3 g/dl), cu glicopleuria scăzută (mai ales în raport cu glicemia), *adenozin desaminaza* ADA crescută (enzimă specifică activității limfocitelor LT4, a cărei dozare este o metodă sensibilă și specifică, dar ADA este crescută și în pleurezia din poliartrita reumatoidă, când și glicopleuria este foarte scăzută). Determinarea ADA în paralel cu raportul lizozim pleural/lizozim plasmatic (un raport mai mare de 2 crește probabilitatea etiologiei tuberculoase în defavoarea celei neoplazice).

Examenul bacteriologic (microscopie plus culturi) de rutină al lichidului pleural, deși diagnostic, este pozitiv în doar 11-15% din cazuri. Examenul bacteriologic din sedimentul obținut prin centrifugarea întregii cantități de lichid (utilizată în cercetare) este pozitivă în 40-50% din cazuri.

În practica curentă, diagnosticul se pune pe examenul histopatologic al unui fragment obținut prin biopsie pleurală. În aproximativ 80% din cazuri se evidențiază foliculi tuberculoși. Se pot realiza însămânțări pe medii de cultură din fragmentul biopsiat, cu posibilitatea unei antibiogramme ulterioare (contact de MDR-TB). Biopsia se poate realiza percutan, cu anestezie locală, sau în cursul unei toracoscopii (anestezie generală, cu intubație oro-traheală).

Tratamentul de bază este cel medicamentos (caz nou - Regimul III, recidivă – Regimul II), dar se poate adăuga (după cum am spus) corticoterapie în doze antiinflamatorii (0,5 mg/kgc Prednison) și evacuarea cât mai completă a lichidului, fie prin punționări repetate, fie prin drenaj pe tub de dren (mai ales în empieme, când tubul de dren constituie o cale convenabilă și pentru spălături pleurale cu soluții dezinfectante).

Vindecarea se face, în condițiile unui tratament corect, cu sechele minime, dar uneori aderențele pleurale și îngroșarea foițelor (pahipleurită) pe suprafețe extinse duc la sindroame restrictive importante (plămân încarcerat), necesitând decorticarea chirurgicală.

- **Tuberculoza miliară** reprezintă o formă gravă de diseminare tuberculoasă, descrisă la copil, ca manifestare a TBC primar, dar și la adult, în TBC secundar. Afectarea miliară poate fi sistemică (multiorganică), dar mai ales pulmonară. Mecanismul incriminat este diseminarea limfo-hematogenă a infecției din focarul tuberculos inițial. Cum în mod obișnuit acest lucru este împiedicat (izolarea de vase prin țesut de granulație, fenomenul Koch, etc), apariția unei miliare semnifică un răspuns imun de foarte proastă calitate al pacientului respectiv. La nivel pulmonar, leziunile, reprezentate de foliculii tuberculoși, se găsesc inițial numai în interstițiu, de unde rezultă, pe de o parte, sindromul restrictiv (eventual cu scăderea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară), dar și negativitatea examenului bacteriologic – examen direct și culturi (inclusiv din lavajul bronho-alveolar). Prin evoluție, sunt treptat afectate alveolele, pozitivând sputa la examenul bacteriologic.

Radiologic se descrie o granulie: desen interstițial accentuat, cu numeroase opacități micronodulare de intensitate subcostală sau chiar costală, cu margini difuze

(inflamație perilezională), diseminate uniform (cu afectarea inclusiv a apexurilor), cu respectarea sinusurilor costodiafragmatice.

Eventualele biopsii (pleurale în pleurezie de însoțire, hepatice, etc) pot surprinde diseminarea sistemică.

Tratamentul antituberculos (Regim I/Regim II) trebuie instituit fără întârziere, însoțit de eventuală corticoterapie, tratament de susținere (oxigenoterapie în caz de insuficiență respiratorie).

Vindecarea se poate face cu restitutio ad integrum, dar frecvent poate persista un desen reticulo-nodular mult după episodul acut.

- Asocieri agravante ale tuberculozei:

- **TBC și infecția HIV/SIDA** - Tuberculoza constituie principala infecție oportunistă în SIDA. Cele două boli se agravează reciproc (Infecția HIV/SIDA distruge limfocitele T4, necesare opririi infecției tuberculoase, iar TBC-ul stimulează multiplicarea acestor celule, ceea ce duce la creșterea replicării virale, intrându-se într-o spirală descendentă care duce la decesul bolnavului). Cu cât depresia imună (numărul de celule CD4 mai scăzut) este mai mare, cu atât aspectul radiologic pulmonar este mai atipic, mergând până la aspect normal la cei cu LT4 sub 200. Tratarea concomitentă a celor două afecțiuni (antiretroviral și antituberculos individualizat) conduce chiar la vindecarea puseului tuberculos, cu ameliorarea SIDA.
- **TBC și neoplasmul bronhopulmonar** - La nivelul cicatricilor tuberculoase vechi (în general sechele de afecțiuni granulomatoase), după 10-20 de ani se poate dezvolta un adenocarcinom. Dezvoltarea acestuia distruge structura fibroasă, putând elibera eventualii bacili rezanți sau nu. Aceștia pot fi morți și să pozitivizeze pasager sputa la examenul microscopic (culturi negative = bacili „de sortie”), sau viabili (dormanți), cu reactivarea tuberculozei. Din punct de vedere al apărării imune, țesutul neoplazic este foarte slab, o eventuală necroză tumorală centrală putându-se suprainfecta tuberculos. Tratamentul citostatic nu este contraindicat în tuberculoză, putându-se realiza concomitența celor două tratamente.
- **TBC și ciroza hepatică** - Giroza hepatică este suficient de imunosupresivă pentru a facilita apariția unei tuberculozei (infecție exogenă sau reactivare endogenă). Apar probleme de toleranță a medicației antituberculoase (HIN, RMP, PZM), acestea necesitând introducerea treptată, eventual la doze reduse, cu testarea frecventă a funcției hepatice.
- **TBC și diabetul zaharat** - Ca orice infecție, și tuberculoza este favorizată de prezența diabetului. Semnificativă este dezechilibrarea diabetului: necesarul de insulină crește, ceea ce face ca eventuala echilibrare anterioară prin antidiabetice orale să se piardă, necesitând trecerea pe insulină (chiar și așa diabetul se va echilibra doar după ce se obține controlul terapeutic al tuberculozei). În D.Z. echilibrat prin insulină, în cazul suprapunerii TBC, este necesară creșterea dozelor.
- **TBC și insuficiența renală cronică** - Asocierea ridică probleme de dozare a medicamentelor antituberculoase (SM și EMB). Dacă pacientul se află pe dializă cronică (care conduce la imunosupresie), tuberculoza este o complicație frecventă.

- **TBC și supurația pulmonară** - O cavernă tuberculoasă se poate suprainfecta, rezultând un abces secundar. În acest caz, baciloscopia este negativă (flora banală inhibă creșterea bacililor tuberculoși, dar și constituie un nor de fum care le ascunde).

TRATAMENTUL TUBERCULOZEI PULMONARE este în primul și primul rând medicamentos, iar terapia chirurgicală, cea adjuvantă, rămânând pe plan secund.

Tratamentul medicamentos antituberculos

Pentru a înțelege tratamentul tuberculostatic, sunt necesare câteva precizări.

1. Tratamentul bactericid este eficient doar dacă este administrat în perioada de diviziune celulară, iar cum teoretic b.K. se divide *intra vitam* o dată pe zi, medicamentele antituberculoase se administrează în priză unică, într-un interval cât mai scurt de timp (minute), zilnic în perioada de atac și intermitent în faza zisă de consolidare.

2. Trebuie luat în calcul *efectul bacteriostatic postbactericid*: în urma administrării unei doze de antibiotic, teoretic bactericid, cu eficiența terapeutică de 90%, bacteriile supraviețuitoare intră într-o perioadă de stază (putând sări peste o perioadă de diviziune), a cărei durată depinde atât de tipul bacteriei, cât și de antibioticul respectiv. Administrarea unei noi doze de antibiotic în acest interval este inefficientă. În cazul terapiei combinate antituberculoase, perioada de bacteriostază se întinde pe 2-3 zile.

3. Într-o leziune tuberculoasă tipică (cavernă = mediul de cultură ideal pentru b.K.), sunt prezenți bacili cu viteze diferite de diviziune: rapidă (zilnică), cu diviziune lentă și/sau intermitentă (o dată la câteva zile) și bacili dormanți. Chiar și cei cu diviziune rapidă nu intră toți în același moment în diviziune. Bacilii pot trece, în funcție de condițiile locale, dintr-o grupă în altă, schimbându-și ritmul de multiplicare. Tratamentul antituberculos urmărește, în prima fază, diminuarea până la dispariție a bacililor cu multiplicare rapidă, în faza a doua administrarea intermitentă urmărește să surprindă bacilii supraviețuitori (cel mai probabil dintre cei cu multiplicare lentă/intermitentă sau dormanți) în momentul în care ar intra în diviziune.

4. Rezistența la medicamentele antituberculoase este fie naturală (de specie – *M. bovis* este rezistent la Pirazinamidă PZM, micobacteriile atipice și la Isoniazidă HIN și/sau Rifampicină RMP), fie dobândită. Unicul mecanism prin care micobacteriile dobândesc rezistența la tuberculostatice îl constituie erorile de transcripție genică din cursul diviziunii celulare, prin care gena care codifică substratul pe care ar urma să acționeze medicamentul respectiv suferă mutații, care exprimate împiedică legarea medicamentului și deci acțiunea lui. Aceste mutații au o probabilitate de apariție, variabilă în funcție de medicament (pentru HIN 10^{-6} , pentru RMP 10^{-7} , pentru PZM 10^{-4} , pentru etambutol EMB și streptomycină SM 10^{-3}). În continuare este necesar să folosim un model teoretic: luăm în considerare o cavernă tuberculoasă cu diametru de 2 cm. Pe suprafața internă a acestei cavități pot trăi aproximativ un milion (10^6) de bacili. Dacă toți ar intra în diviziune zilnic, la fiecare 24 de ore numărul de bacili s-ar dubla. Cum rezistența la HIN apare o dată la un milion de diviziuni, rezultă că după prima zi apare un bacil rezistent la HIN, a doua zi 4 (2×10^6 diviziuni plus multiplicarea

primului bacil), etc. Cum caverna se comportă ca un bacteriostat (până când nu crește diametrul, nu pot supraviețui în ea mai mult de 10^6 bacili), rezultatul multiplicării zilnice se elimină prin bronhia de drenaj, baciliile cu chimiorezistență având aceeași probabilitate de eliminare ca și ceilalți. Mai mult, varianta cea mai eficientă metabolic a b.K. este cea sălbatică (cu sensibilitate totală), fapt dovedit de selecția naturală. De exemplu, majoritatea tulpinilor de *M. tuberculosis* care devin rezistente la HIN pierd enzima catalază (nu catalaza este ținta acțiunii HIN, dar probabil aceasta este codificată de o genă aflată în apropierea celei care codifică substratul acțiunii acesteia, mutația afectându-le pe amândouă), deci acești bacili au un handicap în condiții normale (absența tratamentului cu HIN) față de cei sensibili. Dacă s-ar face monoterapie cu HIN, acest handicap metabolic nu ar mai conta, creșterea bacililor sensibili fiind oprită. Acest fenomen a fost observat practic după introducerea în terapie a primului medicament antituberculos realmente eficient, Streptomina. Sub tratament, pacienții inițial pozitivi (evident cu sensibilitate inițială) se negativau, pentru ca după 2-3 luni să se repositiveze, toți baciliile eliminați fiind rezistenți la SM. Prin asocierea mai multor medicamente antituberculoase, probabilitatea de apariție concomitentă de rezistență medicamentoasă multiplă – singura variantă neacoperită terapeutic – scade dramatic (la un regim cvadruplu HIN+RMP+PZM+SM probabilitatea este 10^{-20}). În aceste condiții terapeutice, luând în considerare și faptul că nu toți baciliile sunt în fază de multiplicare, rezultă că este practic imposibil să apară chimiorezistențe.

5. După cum am mai spus, eficiența tratamentului nu este de 100%, ca rezultat numărul de bacili tinde asimptotic către 0, fără a ajunge niciodată nul. Ținta reală a tratamentului antituberculos este aducerea numărului de bacili la o proporție la care sistemul imun al gazdei să reușească fie să îi distrugă (sterilizarea focarelor, idealul), fie să îi izoleze prin fibroză (persistență de bacili dormanți). Reactivarea leziunilor tuberculoase fibroase poate semnifica fie un număr prea mare de bacili restanți – eventuale chimiorezistențe inițiale nedepistate – fie o reactivitate deficitară a organismului, retratamentul necesitând o asociere de 5 medicamente.

Practic, stabilirea intensității (numărului de medicamente asociate) unui tratament antituberculos necesită evaluarea aproximativă a numărului de bacili prezenți în organism, a condițiilor în care aceștia se multiplică, a riscului de chimiorezistență și a capacității de apărare a organismului respectiv. În acest mod chimioprofilaxia (IDR la PPD pozitiv, cu șanse de infecție activă, asimptomatic și cu radiografie pulmonară normală) – număr foarte mic de bacili, cu leziuni microscopice – se poate face cu un singur antituberculos (HIN), tratamentul cazurilor de TBC extrapulmonar, fără risc vital, și de TBC pulmonar necavitar cu extensie limitată se face cu o triplă asociere, cel al cazurilor de TBC extrapulmonar cu risc vital (meningită, miliară) și pulmonar pozitiv la examenul microscopic direct cu cvadruplă asociere, iar al cazurilor de recidivă, indiferent de localizare, cu cvintuplă asociere, un timp mai îndelungat (vezi tabelul 13.6.). S-a impus ca fiind necesară **standardizarea regimurilor terapeutice inițiale**, conform **Programului Național de Control al Tuberculozei 2001 - 2005** (tabelul 13.7.).

Tabelul 13.6. Regimuri de chimioterapie inițială recomandate

Categorii de regim	Indicații	Observații
I 2 RHZE(S) ₇ + 4 RH* ₃	<p>În tuberculoza pulmonară:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cazuri cu frotiu pozitiv - cazuri cu frotiu negativ, dar cu imagine cavitară, leziuni extinse <p>În tuberculoza extrapulmonară:</p> <ul style="list-style-type: none"> cazuri cu prognostic sever prin localizare și/sau evoluție (meningo-encefalite, pericardite, miliară) <p>Pentru bolnavii aflați la primul retratament (recidive, eșec și reluări după abandon)</p>	La cazurile cu frotiu încă pozitiv la 2 luni: 3 RHZE(S) ₇ + 3 RH ₃
II 2 RHZES ₇ + 1 RHZE ₇ + 5 RHE ₃	Restul formelor de tuberculoză pulmonară (cu frotiu negativ și extensie limitată a leziunilor), pleurezie și alte localizări extrapulmonare*	Sunt necesare antibiograme fiabile preterapeutice și la cazurile pozitive la 3 luni de tratament
III 2 RHZ ₇ + 4 RH ₃		

H = Hidrazida, R = Rifampicina, Z = Pirazinamida, S = Streptomicina, E = Etambutol

Numărul trecut înaintea simbolurilor reprezintă numărul de luni iar cel trecut postsimbol reprezintă ritmul de administrare.

Medicamentele antituberculoase sunt clasificate în:

- De primă linie, subîmpărțite în *majore sau esențiale* (HIN și RMP) și *minore sau de asociere* (PZM, EMB și SM). Acestea sunt drogurile cele mai utilizate la nivel mondial în tratamentul oricărei localizări a TBC cu germeni sensibili, fiind cele mai eficiente și relativ ieftine.

- De rezervă, droguri utilizate doar în caz de rezistență la cele majore, sau de intoleranță (reacții adverse majore). Ele au o eficiență modestă, cu toleranță redusă și sunt scumpe. Din această grupă fac parte Tioamidele (Protionamidă PTM și Etionamidă ETM), fluorochinolone (Ciprofloxacina CPX și Ofloxacina OFX), Cicloserină (CS), unele macrolide moderne (claritromicină) și PAS.

Tratamentul bolnavilor cu chimiorezistență la drogurile majore va fi individualizat în funcție de antibiogramă, toleranță, asocieri morbide și medicamente disponibile. Regimul adoptat trebuie să aibă cel puțin 3 medicamente (preferabil 4 sau 5), la care bacilii sunt încă sensibili sau care nu au fost administrate niciodată pacientului.

Tablelul 13.7. Dozele terapeutice ale medicamentelor antituberculoase

Medicament	Doze (mg/kgc)*		Doze maxime		Nr. comprimate	
	6/7 sau 7/7	3/7	6/7 sau 7/7	3/7	6/7 sau 7/7	3/7
H	5	10	300 mg	600 mg		
R	10	10	600 mg	600 mg		
H100 + R150					3 cp.+1 R	4 cp+2 H
H150 + R300					2 cp	2 cp+3 H
H50 + R120 + Z300					5 cp+1H+1Z	
Z	30	40	2 g	2,5 g		
S**	20	20	1 g	1 g		
E**	25	25	1,5 g	1,5 g		

* Dozele (mg/kgc) sunt aceleași la adulți și la copii

**Se adaptează doza în funcție de clearance-ul creatininei

Ori de câte ori este posibil, se va păstra structura regimului, înlocuindu-se numai medicamentul antituberculos în cauză cu altul sau altele disponibile, folosindu-se cel mai apropiat (spre dreapta) medicament disponibil și încă neutilizat din lista următoare:

RMP, HIN, PZA, SM (AK, KM), ETM (PTM), CS, CPX (OFX), EMB

Astfel:

- HIN sau RMP se înlocuiesc cu SM + PZM;
- SM se înlocuiește cu kanamicină (KM) sau amikacină (AK);
- PZM se înlocuiește cu EMB.

Tratamentul cu aceste medicamente, mai puțin active, trebuie prelungit cel puțin 12 luni, cu control bacteriologic lunar până la negativare, și apoi trimestrial până la terminarea tratamentului.

Pentru aceste cazuri se ia în calcul opțiunea chirurgicală.

Înlocuirea unuia sau mai multor medicamente din regimurile standard, din cauză de rezistență sau intoleranță/efecte adverse majore, sau schimbarea dozelor, a

ritmului sau a duratei administrării acestora (insuficiențe de organ, co-morbidități), duce la *individualizarea schemei terapeutice*.

Criteriile de prelungire a tratamentului sunt majore (înlocuirea HIN și/sau a RMP, oprirea tratamentului cel mult 2 săptămâni, imunosupresii – HIV/SIDA, insuficiență renală cu hemodializă, imunosupresie iatrogenă) și minore (înlocuirea PZM și/sau SM, co-morbidități – diabet zaharat, silicoză, etc). În cazul prezenței unui criteriu major sau a întrunirii a cel puțin 2 minore se prelungeste tratamentul la 9 luni.

Tratamentul chirurgical al tuberculozei, cândva de bază (era preantibiotică), a devenit o opțiune rezervată cazurilor a căror rezolvare prin tratament medicamentos este improbabilă (cazurile cronice și cele cu chimiorezistențe).

Din punct de vedere tehnic, discutăm despre operații de exereză (de preferință urmând diviziunile anatomice pulmonare – lobectomii, pneumectomii), sau de intervenții chirurgicale care încearcă să „închidă” cavernele (prin dispariția spațiului cavității, ritmul de diviziune al bacililor în interiorul leziunii scade dramatic, dându-se astfel eficiență unui tratament de rezervă. Acest tip de intervenții se fac numai atunci când nu sunt posibile rezecțiile pulmonare (existența de leziuni active contralateral sau în parenchimul restant contraindică exereza – se facilitează deschiderea de noi caverne prin tracțiune – dar și V.E.M.S. mai mic de 1000 ml). Dintre aceste intervenții amintim:

- *Toracoplastia* prin rezecția unui număr variabil de coaste (3–5) permite plămânului subiacent să colabeze parțial, cu închiderea cavităților. Este aplicabilă cavităților aflate la nivelul lobilor superiori, sau cel mult la nivelul apicalului inferior și determină un grad apreciabil de disfuncționalitate a membrului superior de partea respectivă.

- *Colapsul extraperiostal* cu bile este aplicabilă cavităților cu pereți duri, fibroși, situate tot la nivelul lobilor superiori. În aceste cazuri realizarea directă a unei toracoplastii nu ar da rezultat, deoarece caverna nu ar colaba. Printr-o incizie intercostală se abordează pleura parietală, care este decolată cu grijă de pe perete; se curăță coastele din zona vizată de periost. În spațiul creat de colabarea plămânului, împreună cu cele 2 foițe pleurale, se introduc un număr de bile de ping-pong. Se închide plaga, plămânul în re-expansiune se turtește de planul dur reprezentat de bile, „strivind” caverna.

- În cazul localizării leziunilor la nivelul unui segment pulmonar a cărui bronhie este bine individualizată (cum este de exemplu bronhia segmentului Fowler), se pot închide cavitățile (cavitatea) prin *ligaturarea bronhiei*, realizându-se o atelectaziere cel puțin parțială a segmentului. O variantă a acestei tehnici presupune ligaturarea concomitentă a pediculului vascular.

Intervenția chirurgicală în sine este șocogenă, deci imunosupresivă, regula fiind ca soluția chirurgicală să fie precedată de tratament medicamentos conform unei scheme teoretic eficiente (cel puțin 3 luni), eventual până la negativare, și de asemenea urmat de același tratament până la încheierea acestuia. Evident, atunci când sunt absolut necesare (urgente cu risc vital – hemoptizii masive – pneumotorax secundar cu necesitate de drenaj, etc) se poate interveni „la cald”, continuându-se terapia antituberculoasă postoperator.

În ultimă instanță, chirurgia este singura metodă de amendare a sechelelor tuberculozei (descarcerare pulmonară după pahipleurită extinsă posttuberculoasă, rezecția unui plămân distrus tuberculos, etc).

Corticoterapia în tuberculoză se utilizează în formele exsudative (afectări ale seroaselor, sau afectări de tip miliar sau bronhopneumonic). În afectările seroase (serozite: pleurezii, pericardite, meningite) se administrează cortizon în doză de 0,5 mg/kgc prednison, în ideea de a scurta perioada simptomatică, de a limita cantitatea de lichid exsudat, implicit cantitatea de fibrină ajunsă în spațiul dintre foițele seroaselor, cât și de a împiedica organizarea ei fibroasă, care ar duce la aderențe întinse între aceste foițe (în cazul meningitei ar putea astupa orificiile interventriculare, cu apariția de hidrocefalie internă). Durata administrării nu depășește 10–14 zile.

În cazul mliarei tuberculoase, aceasta fiind o afectare inflamatorie interstițială, determină o disfuncție ventilatorie de tip restrictiv, uneori mergând până la insuficiență respiratorie. Corticoterapia în doze antiinflamatorii (0,5 mg/kgc prednison) restrânge rapid fenomenul inflamator, cu ameliorarea semnificativă a funcției ventilatorii. În cazul afectării extensive de tip bronhopneumonic, focarul pneumonic are la periferie o zonă de parenchim cu arhitectură intactă, dar cu spațiile alveolare ocupate de exsudat inflamator. Dacă plămânii sunt extensiv afectați, pot apare fenomene de insuficiență respiratorie. Corticoterapia are aici rolul de a recupera rapid aceste teritorii, care redevin funcționale.

Profilaxia tuberculozei

a. Profilaxia primară

În populația generală:

- Vaccinarea BCG la naștere. Deși există îndoieli asupra eficienței profilactice a acestei măsuri (studiul Madras), recomandarea OMS este ca vaccinarea la naștere să fie obligatorie în țările cu endemie ridicată.

- Depistarea surselor - activă (ancheta în focar, ascendentă și descendentă) sau pasivă (control IDR periodic al copiilor, MRF) – și izolarea lor epidemiologică (internare).

- Măsuri igienice generale: aerisirea încăperilor, iluminare UV periodică, dezinfectarea suprafețelor cu soluții dezinfectante.

- Tratamentul profilactic (chimioprofilaxia) se adresează stărilor de infecție suspectate (IDR pozitiv) sau sigure (viraj tuberculinic - primoinfecție). Se realizează de regulă prin monoterapie cu HIN pe o durată de maxim 6 luni. În zonele cu incidență crescută a chimiorezistențelor, se pot asocia 2 medicamente (HIN + PZM, sau HIN + EMB). Se spune că tratamentul profilactic scade de 7 ori probabilitatea de dezvoltare a tuberculozei boală în urma acestei infecții.

b. Profilaxia secundară

Prima măsură este tratamentul strict supravegheat (TSS sau DOTS), cu monitorizarea radiologică și bacteriologică a evoluției. În acest scop se încearcă stimularea aderenței pacientului de tratament (gratuitate de transport, eventuale stimulente arteriale sub formă de ajutoare alimentare, dar și măsuri coercitive, care merg de la amenzi până la aducerea la tratament sub escorta poliției).

După încheierea tratamentului, pacienții rămân în evidență, urmând să facă controale radiologice și bacteriologice semestrial, până la 2 ani.

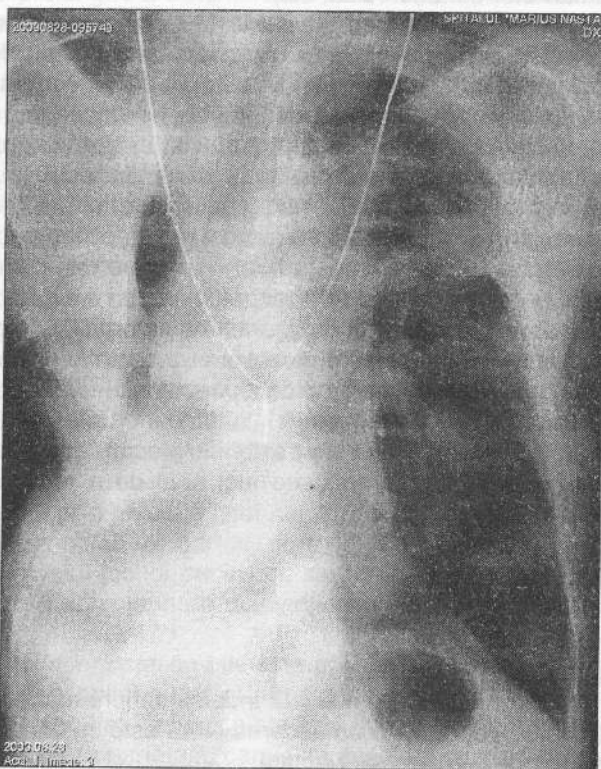


Figura 13.3. Status post-pneumectomie dreaptă, consecutiv unei toracoplastii întinse. Sechele fibroase și fibroză.

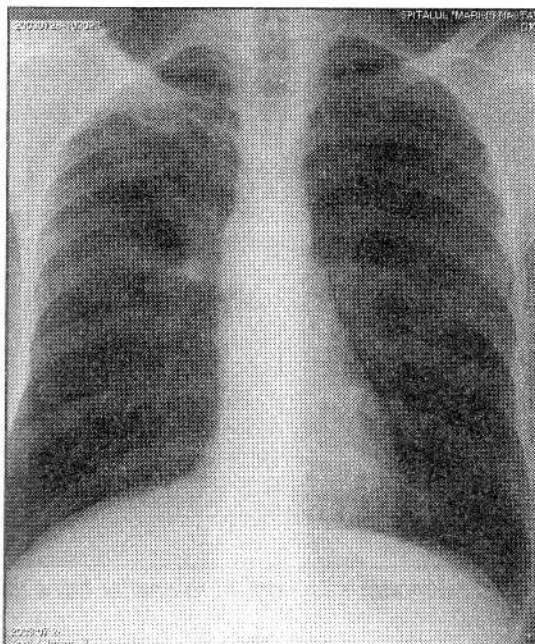


Figura 13.4. TBC pulmonar fibro-ulcerat lob superior drept (se remarcă rețracția LSD, cu ascensiunea micii scizuri)

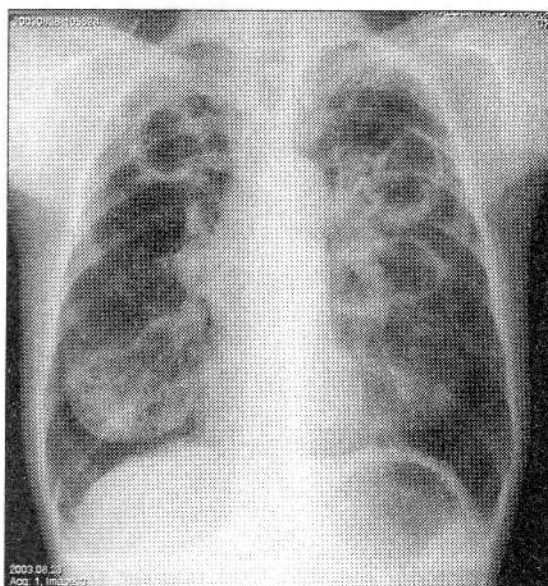


Figura 13.5. TBC pulmonar secundar fibro-cazeos-cavitar și infiltrativ nodular extins bilateral

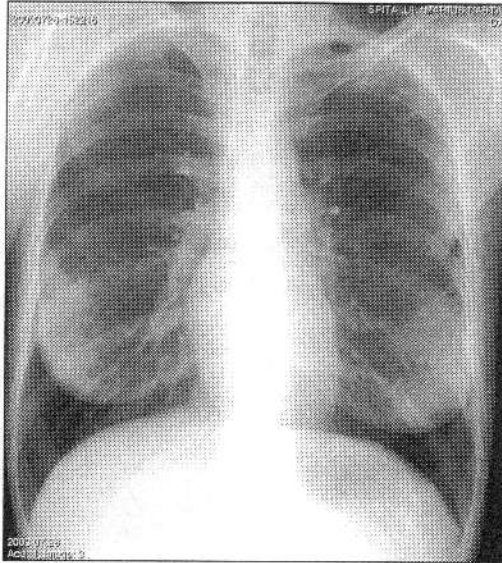


Figura 13.6. TBC pulmonar secundar fibro-cavitar lob superior stâng

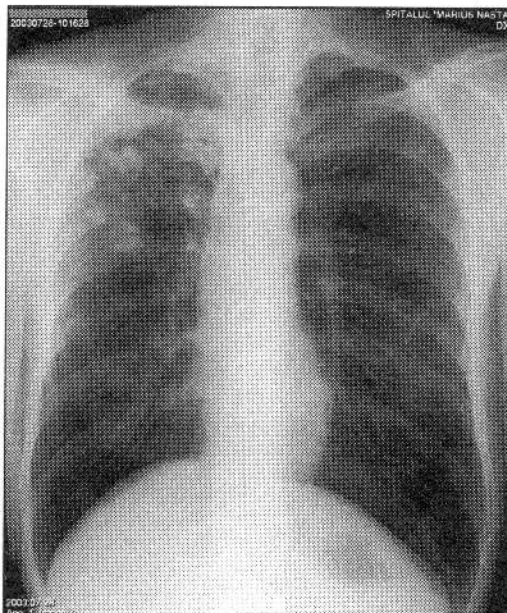


Figura 13.7. TBC pulmonar secundar fibro-nodular și infiltrativ-nodular ulcerat lob superior drept

Bibliografie selectivă:

1. E. Corlan. Tuberculoza pulmonară. În: *Medicină internă vol. 1 sub redacția L. Gherasim, Ed. Medicală, 1998.*
2. *Programul Național de Control al Tuberculozei 2001-2005 – Ministerul Sănătății și Familiei, Direcția Generală de Promovare a Sănătății și Sănătății Publice, Comisia de Pneumoftiziologie, București, 2001.*
3. Gh. Bungetzianu, Olga Moldovan. *Investigația bacteriologică în Tuberculoză și Micobacterioze. Ed. Academiei Republicii Socialiste România, 1987.*
4. T. Panghea, O. Berceanu. *Tuberculoza pulmonară, Sibiu, 1997.*