

## Cursul IX

### TUBERCULOZA PULMONARĂ

Metode de diagnostic. Tuberculoza primară.

#### Dr. Olimpia NICOLAESCU

doctor în medicină

medic primar pneumolog

medic specialist hematologie clinică

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

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

## METODE DE DIAGNOSTIC

Suspiciunea diagnosticului de tuberculoză se bazează pe:

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

Confirmarea diagnosticului de tuberculoză se face prin izolarea MTB în culturi din probe clinice specifice localizării tuberculozei, aceasta fiind singura investigație patognomonică pentru diagnosticul de tuberculoză. Evidențierea bacililor acido-alcoolo-rezistenți (BAAR) la examenul microscopic pe frotiuri de spută sau mai rar din alte probe clinice crește foarte mult probabilitatea diagnosticului de tuberculoză, fără a fi absolută. Examenul microscopic al sputei are un rol important epidemiologic, întrucât identifică și permite izolarea pacienților cei mai contagioși.

Evidențierea leziunilor histopatologice caracteristice tuberculozei în țesuturile afectate are o precizie mai mică decât izolarea MTB în culturi, fiind o investigație utilă mai ales în TB extrapulmonară.

Testarea cutanată tuberculinică permite diagnosticul infecției tuberculoase latente cu o precizie relativă, nu oferă însă relații asupra tuberculozei boală.

### 1. Examenul bacteriologic

Probe clinice. Pentru *tuberculoza pulmonară* sputa spontană sau indusă (cu aerosoli de soluție salină izo-sau hipertona) este produsul de elecție. Randamentul investigației bacteriologice este condiționat de calitatea probelor de spută recoltate. Se recoltează întotdeauna 3 probe de spută separate, chiar și la acei suspecți la care examenul radiologic pulmonar este normal. Colectarea se realizează în flacoane curate (nu obligatoriu sterile) întrucât secrețiile respiratorii sunt deja contaminate cu bacterii din orofaringe. Recoltarea sputei trebuie efectuată în spații special amenajate, depozitarea la frigider (4°C) și transportul trebuie să fie cât mai rapid.

Pentru *tuberculoza extrapulmonară*, probele biologice (lichid din seroase, lichid cefalorahidian, urină, fragmente tisulare) se recoltează în condiții sterile stricte pentru a evita contaminarea și a permite efectuarea culturilor fără decontaminare prealabilă. Fragmentele bioptice nu trebuie puse în formol (care omoară bacilii) decât după însămânțarea culturilor pentru bK.

Examenul microscopic. Examenul microscopic se practică pe frotiu din proba clinică respectivă și identifică micobacteriile punând în evidență proprietatea de acid-alcoolo-rezistență. Frotiul se prepară steril (ansă bacteriologică), se usucă la aer și se fixează prin încălzire. *Colorația Ziehl-Nielsen* este standardul de referință și constă din mai multe etape:

- Colorarea cu fuxină la cald pentru a permite pătrunderea colorantului prin peretele micobacterian; astfel micobacteriile se colorează în roșu;
- Decolorarea cu acid-alcool (alcool 70° și acid sulfuric) până la dispariția macroscopică a colorației roșii; se decolorează toate structurile cu excepția micobacteriilor care rămân colorate roșu;



Figura 14. BAAR pe frotiu Ziehl-Nielsen

- Recolorare cu albastru de metilen (pentru contrast).

Examenul se face la microscopul optic cu obiectiv cu imersie, micobacteriile apărând ca niște bastonașe subțiri, roșii, ușor incurbate, mai mult sau mai puțin granulare, izolate sau grupate în perechi sau grupuri, pe fond albastru (Figura 14). Se numără BAAR de pe 100 de câmpuri microscopice. Rezultatele se exprimă semicantitativ în funcție de densitatea bacililor de pe lamă. Metoda este ieftină, rapidă (1-2 ore), relativ specifică (în special pentru rezultatele net pozitive), dar slab sensibilă (Tabelul 14). Probele clinice recoltate în tuberculoza extrapulmonară sunt de obicei paucibacilare, fiind deci negative la examenul microscopic.

Cultura micobacteriilor. Este metoda de referință pentru diagnosticul tuberculozei, având sensibilitatea și specificitatea cea mai mare. În plus permite identificarea tulpinii de micobacterie și ulterior testarea sensibilității acesteia la medicamentele antituberculoase. Valoarea comparativă a metodelor clasice de diagnostic bacteriologic (microscopie, culturi) este prezentată în tabelul 14.

**Tabelul 14. Valoarea comparativă a metodelor clasice de diagnostic bacteriologic**

METODĂ	AVANTAJE	DEZAVANTAJE	OBSERVAȚII
<b>MICROSCOPIE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- simplă</li> <li>- rapidă</li> <li>- ieftină</li> <li>- specifică</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- slab sensibilă (pragul pozitivității: 5000 – 10000 bacili / ml spută)</li> <li>- numai morfologică (viabilitate? specie? sensibilitate?)</li> </ul>	Triază rapid bolnavii intens baciliferi (marii contaminatori)
<b>CULTURĂ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- f. sensibilă (pragul pozitivității: 10-100 bacili / ml spută)</li> <li>- evidențiază: viabilitatea, specia, antibiograma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- exigentă</li> <li>- lentă</li> <li>- costisitoare</li> </ul>	De aplicat numai în laboratoarele specializate

Cultura pe medii solide (de ex Löwenstein-Jensen) constituie standardul de referință pentru izolarea MTB. Perioada necesară pentru identificarea creșterii micobacteriilor pe aceste medii este principalul dezavantaj al acestei metode, ajungând până la 60 de zile.

Cultura pe medii lichide cu detecție radioactivă/fluorescentă (mediul Middlebrook) permite detectarea creșterii micobacteriilor după 1-2 săptămâni, dar este mai scumpă.

Se recomandă implementarea acestor teste de izolare rapidă a tulpinilor de MTB în special în cazul suspiciunii de MDR și XDR-TB.

Coloniile de MTB pe medii solide sunt rotunde, galben palid, conopidiforme, cu suprafață rugoasă, izolate sau confluențe în funcție de densitatea bacililor din inoculul inițial (Figura 15).

Exprimarea rezultatelor se face semicantitativ în funcție de densitatea coloniilor. Identificarea speciei se realizează prin teste biochimice.

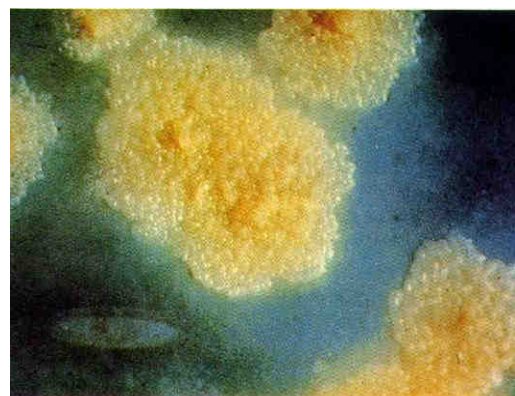


Figura 15. Colonii *M. tuberculosis*, mediu Löwenstein

Testarea sensibilității la medicamente antituberculoase. Rezistența tulpinilor este în general consecința tratamentului incorect prescris sau incorect administrat, putând duce la eșec terapeutic. Programul Național de Control al Tuberculozei (PNCT), în forma propusă pentru următorii 4 ani, și aflat acum în discuție, are în vedere nu numai identificarea și tratarea bolnavilor sursă de infecție, dar și limitarea apariției și răspândirii tulpinilor cu rezistență la medicamentele antituberculoase, ținând seama de amploarea fenomenului, așa cum a fost descris la capitolul de „Epidemiologie”. Acest nou program propune efectuarea testelor de sensibilitate pentru toate cazurile de TB confirmate prin cultură, spre deosebire de programele precedente care recomandau testarea sensibilității numai la cazuri selectate. Am considerat că este util să mă raportez la viitorul PNCT, nu numai în această situație, ci și în cele care vor urma, deoarece cu probabilitate maximă acest program va fi operativ în momentul în care acest curs va fi publicat. Efectuarea culturilor și a testelor de sensibilitate la medicamentele antituberculoase se face numai de către laboratoare cu expertiză în acest domeniu și care fac parte dintr-un sistem de control de calitate al diagnosticului bacteriologic.

Indiferent de metoda de testare folosită, se compară creșterea bacteriană de pe tuburile test (conținând medicamente), cu cea de pe tuburile martor, după însămânțarea unui eșantion reprezentativ din populația bacilară de testat. Rezistența unei tulpini de MTB la un antituberculos este definită cantitativ, atunci când există o proporție semnificativă de mutanți rezistenți în populația micobacteriană respectivă.

*Rezistența primară* (inițială) a tulpinilor de MTB se întâlnește la pacienții care nu au primit niciodată tratament antituberculos sau au primit pentru un interval de timp mai mic de o lună și care s-au infectat cu bacili chimiorezistenți.

*Rezistența dobândită* (secundară) a tulpinilor de MTB poate fi întâlnită la pacienții care au primit cel puțin o lună tratament antituberculos. Poate fi afirmată doar în situația în care avem dovada sensibilității inițiale a tulpinii (înainte de începerea tratamentului antituberculos).

Metode moleculare de detecție. Există o serie de metode moleculare ce permit identificarea unor secvențe specifice de acizi nucleici într-o probă clinică, cea mai folosită fiind PCR (reacția de polimerizare în lanț). PCR se bazează pe amplificarea acidului dezoxiribonucleic (ADN) micobacterian. Aceste metode pot identifica cu precizie specia de micobacterie sau anumite caracteristici ale acesteia, inclusiv rezistența la antituberculoase. Prețul unor asemenea determinări este însă mare și de aceea sunt destul de puțin folosite în practica curentă.

## 2. Examenul histopatologic

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

Probele clinice recoltate depind de localizarea bolii. Se pot recolta prin puncție-biopsie sau prin biopsie chirurgicală fragmente de pleură, ganglion, pericard sau peritoneu, os / membrană sinovială, rar perete bronșic, laringian sau plămân, și mai rar alte localizări.

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

### 3. Testul eliberării de citokine

Aceste teste măsoară eliberarea interferonului- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) și sunt folosite pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente (*Interferon gamma releasing assay*-IGRA). Ele au ca principiu faptul că celulele T sensibilizate anterior la antigene bacilare produc niveluri înalte de INF- $\gamma$  când are loc o nouă expunere la antigenele micobacteriene.

Există două teste IGRA disponibile în lume: Quantiferon TB Gold (Cellestis) și T-SPOT. TB (Oxford Immunotec).

QuantIFERON-TB Gold este un test ELISA de măsurare a IFN- $\gamma$  eliberat de către limfocitele sensibilizate, necesitând incubarea unei probe de sânge periferic cu PPD și antigene de control.

În cazul testului T-SPOT.TB, celulele mononucleate din sângele periferic sunt incubate cu antigene de MTB, iar numărul de celule T care au produs INF- $\gamma$  este determinat prin reacția ELISPOT.

Există studii finalizate sau în desfășurare asupra performanțelor acestor teste la contactii bolnavilor de tuberculoză, suspecți, infecției HIV, copii.

Noile teste utilizează antigene care nu se găsesc în vaccinul BCG sau la speciile de micobacterii atipice, nontuberculoase, putând diferenția infecția cu MTB de reacțiile postvaccinale BCG și de micobacteriozele atipice.

Indicațiile clare de utilizare și interpretare a rezultatelor acestor teste, în mod special în ceea ce privește riscul de TBC activă, rămân incerte la acest moment, fapt ce nu le recomandă încă în utilizarea clinică de rutină, fiind necesare studii suplimentare.

### 4. Testarea cutanată tuberculinică

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

Testul tuberculinic se utilizează în scop diagnostic pentru evidențierea sensibilizării la tuberculină în cazul unor suspiciuni de infecție TB la copii simptomatici sau la cei din focare TB (simptomatici sau nu) cu ocazia anchetei epidemiologice, la pacienții cu infecție HIV și la copii la intrarea în centre de plasament, școli ajutoare, școli de corecție și alte instituții cu risc. Ca metodă de investigație epidemiologică se utilizează pentru calculul prevalenței infecției și a riscului anual de infecție ca indicatori ai endemiei TB și pentru aprecierea eficienței vaccinării BCG.

Până în prezent produsul biologic utilizat în România pentru intradermoreacție este **PPD**. Pe fiole este marcată data limită a valabilității. Fiolele se păstrează la frigider, produsul fiind sensibil la lumină și căldură.

Tehnică. Singurul test acceptat în scop diagnostic și epidemiologic dintre cele folosite este intradermoreacția (IDR) Mantoux. Se folosește seringă etanșă de unică folosință de 1 ml gradată din 0,1 ml în 0,1 ml cu un ac intradermic subțire (de 10 mm cu bizou scurt). Injectarea trebuie făcută pe fața anterioară a antebrațului, la unirea 1/3 superioare cu 2/3 inferioare, în tegument sănătos, după dezinfectia pielii în zona respectivă cu alcool sanitar. Se injectează strict intradermic doza de PPD recomandată de producător, injectarea corectă fiind urmată de apariția unei papule albe, ischemice de 5-6 mm „în coajă de portocală”, care nu trebuie tamponată după ce s-a extras acul.

IDR corectă este confirmată de absența sângerării și de obținerea papulei.

Citirea se face la 72 de ore de la injectare. Se identifică marginile laterale ale *indurației* prin palpare, eventual prin trecerea unui pix/creion peste margini cu presiune foarte ușoară. Se măsoară cu precizie (cu rigla transparentă) diametrul transversal al indurației. Nu se va măsura diametrul longitudinal și nici eritemul!!! Citirea și interpretarea trebuie făcute de personal cu experiență care notează mărimea diametrului indurației în mm și data citirii.

Interpretare. În populațiile vaccinate BCG testarea tuberculinică este dificil de interpretat. Interpretarea se face în funcție de diametrul reacției și în funcție de testările consecutive din antecedente. Se consideră reacție pozitivă prezența unei indurații de peste 10 mm la locul inoculării. Indurația este reliefată, eritematoasă, delimitată net de restul tegumentului normal. Interpretarea rezultatului testului cutanat la PPD este figurată în tabelul 15.

**Tabelul 15. Interpretarea rezultatului testului cutanat la PPD**

DIMENSIUNI	REZULTAT INTRADERMOREACȚIE
< 5 mm	NEGATIV
5-9 mm	NEGATIV în general dar POZITIV: subiecți infectați cu HIV/SIDA, imunodeprimați
> =10 mm	POZITIV

*Virajul tuberculinic* reprezintă trecerea de la o reacție negativă (< 10 mm) la una pozitivă (≥ 10 mm) și dacă nu este consecința unei vaccinări BCG, traduce o infecție de dată recentă.

Semnificația reacției pozitive. Reacția pozitivă la PPD este marker al infecției TB, nu certifică TB activă. Dacă rezultatul testului a fost pozitiv, repetarea lui nu mai furnizează informații suplimentare și nu este indicată. Convențional se admite că la persoanele imunocompetente: 1) reacția sub 9 mm semnifică alergie post-vaccinală BCG (în primii ani după naștere) sau infecție cu micobacterii atipice; 2) reacția moderată, 10-14 mm, sugerează infecția cu MTB; 3) reacția intensă, peste 15 mm (hiperergie), cu/fără ulceratii, flictene, nu semnifică neapărat TB activă, ci doar probabilitatea unui risc crescut de evolutivitate a leziunilor.

*Reacțiile fals-pozitive* pot fi cauzate de tehnica sau citirea defectuoasă (interpretarea reacțiilor nespecifice, injectarea subcutană a tuberculinei), alte infecții micobacteriene atipice, vaccinarea BCG și reacții încrucișate cu alți antigeni bacterieni (de exemplu, ASLO în cantitate mare).

Semnificația reacției negative (anergia). O reacție negativă la PPD sugerează faptul că organismul testat este neinfestat, dar nu exclude diagnosticul de TB. Situațiile în care reacția este negativă dar organismul este totuși infectat sunt: organismul este infectat și se află în faza antealergică, organismul este infectat dar testul este efectuat după o boală anergizantă, stingerea hipersensibilității după tratament sau spontan.

În cazul în care rezultatul la PPD este negativ, dar există suspiciunea infecției (copil aflat în contact strâns cu o sursă de TB activă), se poate repeta testul la antebrațul opus după aceeași tehnică dar la un interval de 6-8 săptămâni. *Saltul tuberculinic* constă în înregistrarea unei creșteri a diametrului indurației cu mai mult de 10 mm între 2 testări succesive.

*Reacții fals negative* apar datorită unor factori individuali, factori legați de produsul utilizat sau defecte de tehnică. Factorii individuali sunt multipli și variați: vaccinări recente cu virusuri vii (urlian, rujeolic,

polio), boli cu efect imunodepresor (sarcoidoză, limfoame maligne, leucemii, neoplazii maligne avansate, infecții virale și micotice severe, hepatita, SIDA, diabet, dializați, ș.a.), deficite imune congenitale ce afectează răspunsul imun celular, terapie citostatică, corticoterapie, raze X sau UV, stări de șoc (chirurgical, traumatic, arsuri grave), stări fiziologice (nou născuți, menstruație, graviditate, vârstnici), stări patologice (malnutriție, distrofie, cașexie, etilism), tuberculoze avansate (pulmonare distructive extinse, miliare). Produsul poate fi necorespunzător în urma inactivării sale prin expunere la lumină și căldură, diluții improprii, denaturări biochimice, contaminare. Defectele de tehnică privesc atât administrarea incorectă (dozare prea mică, injectare prea profundă, sângerare, tamponarea energetică după injectare) cât și erorile de citire și interpretare.

## TUBERCULOZA PRIMARĂ

Ansamblul manifestărilor anatomo-radiologice, clinice și biologice, consecință a primei penetrări a bK într-un organism indemn de orice contact anterior cu tuberculoza constituie tuberculoza primară. Deoarece înainte de cel de-al doilea război mondial majoritatea primoinfecțiilor se realizau la copii, datele clasice consideră tuberculoza primară ca fiind apanajul copilăriei. Această situație se întâlnește și astăzi în țările cu un risc de infecție ridicat, dar pe măsură ce amploarea endemiei tuberculoase se reduce, un număr nebănuț de mare de tuberculoze la adolescenți, tineri sau chiar maturi sunt consecința unei infecții recente.

Tuberculoza primară apare după o perioadă antealergică (corespunzătoare incubăției din alte boli infecțioase) de 3-8 săptămâni. Originea ei este *complexul primar*, ocult sau manifest, necomplicat sau complicat (cu complicații benigne sau maligne). Se caracterizează printr-un potențial ridicat de *diseminare hematogenă* și reactivitate hiperergică față de antigenele bacilare. Are de cele mai multe ori o evoluție benignă (cu fibro-calcificarea elementelor complexului primar) și mai rar evoluția sa se complică fie prin extensie locală (pneumonii, bronhopneumonii), fie prin diseminări hematogene localizate sau generalizate (TB miliare, meningo-encefalite, TB extrapulmonare, etc.)

### Forme radio-clinice

Tuberculoza primară ocultă (nemanifestă) se întâlnește mai ales după vârsta de 3 ani, cu o frecvență de 80-90% și se evidențiază numai prin pozitivarea IDR la PPD, semnele radio-clinice fiind absente.

Tuberculoza primară manifestă are o frecvență sub 10-20%, IDR este pozitivă (sau viraj), prezintă manifestări radio-clinice. .

### Forme necomplicate ale tuberculozei primare manifeste.

*Complexul primar simplu* este constituit din: afectul primar, limfangita, adenopatia. Adenopatia, elementul cel mai important al complexului primar, semnează atât diagnosticul cât și prognosticul tuberculozei primare, fiind elementul responsabil al majorității complicațiilor complexului primar malign.

*Afectul primar* (șancru de inoculare) are dimensiuni între 1-2 mm până la 2-3 cm, este situat de regulă în segmentele periferice, mai bine ventilate, în apropiere de pleură și scizura interlobară, unic sau mai rar multiplu, uneori bilateral (în legătură cu infecții repetate în perioada antealergică), se poate localiza și în peretele unei bronhii, nu numai în parenchim. Afectul primar este deseori greu de pus în evidență, astfel că diagnosticul de primoinfecție se bazează mai ales pe identificarea adenopatiei.



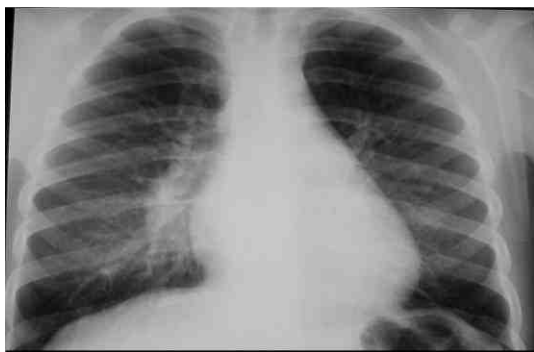


Figura 16. Adenopatie hiliară dr. bacilară la un copil cu boală HIV/SIDA

În cadrul *adenopatiei*, ganglionii cei mai afectați sunt de regulă cei din regiunea hiliară, eventual și cea paratraheală, de obicei unilateral (Figura 16). Mai rar, pot exista și adenopatii bilaterale, generatoare de mari dificultăți de diagnostic diferențial. Radiologic se prezintă ca opacități rotunde sau ovalare, de dimensiuni variate, de obicei unilaterale, dar și bilaterale, de intensitate crescută, cu contur net, rar policiclic când sunt interesate mai multe grupe ganglionare.

### Forme complicate ale tuberculozei primare manifeste

*Focarele hematogene discrete (focare post-primare)* sunt însămânțări micronodulare, produse în urma unor descărcări bacilemice episodice, cantitativ reduse, unice sau repetate, limitate ca extindere și paucibacilare, dar care pot găzdui vreme îndelungată bacili vii, "dormanți", a căror reintrare în multiplicare constituie sursa viitoarelor tuberculoze de organ (important factor de risc patogen). Caracterele comune ale acestor focare sunt: sediul apical, aspect nodular, potențial variabil fiziogen.

*Complicațiile bronșice de vecinătate ale adenopatiei tuberculoase* sunt: compresia bronșică extrinsecă, fistula ganglio-bronșică și caverna ganglionară.

*Compresia bronșică extrinsecă* poate conduce în stadii mai avansate la stenoza bronșică. Dacă obstrucția bronșică este completă se poate dezvolta *atelectazie* (opacitate sistematizată, pe un lob sau segment, omogenă, retractilă), dacă este incompletă produce *hiperventilație*, iar printr-un mecanism de supapă se poate dezvolta un *emfizem obstructiv* (hipertransparență difuză într-un segment sau lob, distensie asupra elementelor învecinate, diminuarea diametrului patului vascular).

*Tuberculizarea peretelui bronșic cu perforația lui și fistula gangliobronșică* se produce ca și consecință a perforației unei adenopatii tuberculoase care își evacuează cazeumul în lumenul bronșic vecin, necesitând tratament bronhologic. Ca semnificație patologică perforația gangliobronșică poate reprezenta un mecanism de vindecare locală prin eliminarea cazeumului, dar și un factor de agravare prin obstacolul pe căile naturale ale ventilației și prin diseminarea bronșică a cazeumului infectat.

*Caverna ganglionară* (Figura 17) ia naștere prin evacuarea cazeumului lichefiat dintr-un ganglion prin intermediul unei fistule ganglio-bronșice. Ea are semnificația unei interferențe de stadii, cu diseminări bronhogene parenchimotoase care schimbă brusc aspectul clinic, evolutiv și prognosticul TB primare.

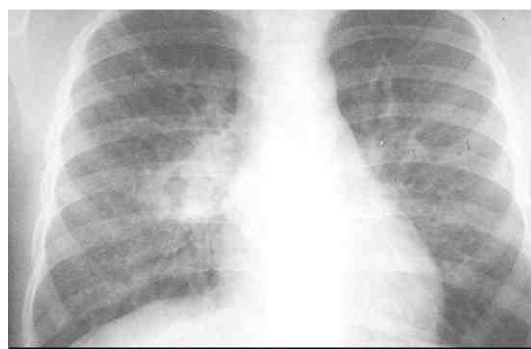


Figura 17. Cavernă ganglionară hiliară dr. la un copil cu boală HIV/SIDA



*Formele maligne* sunt identificate drept categorie diagnostică aparte sub numele de “*forme grave de tuberculoză la copil*”. Survin de obicei pe un teren imunitar deficitar, la copilul mic, malnutrit, în caz de infecție masivă. Fac parte din această formă clinică, pneumoniile și bronhopneumoniile cazeoase, miliara și meningo-encefalita TB, precum și alte forme de tuberculoză extrapulmonară.

*Pneumoniile și bronhopneumoniile* iau naștere prin diseminare bronhogenă din elementele complexului primar, mai ales de la nivelul adenopatiei traheo-bronșice fistulizate. Evoluază la fel ca o tuberculoză pulmonară a adultului, în condițiile în care radiologic se mai evidențiază încă semne de tuberculoză primară (adenopatia) producându-se de fapt o intricare de stadii. Pneumonia TB are la debut aspect de lobită exudativă, fără nici un semn de specificitate (opacitate cu contur net, dat de scizură, de intensitate din ce în ce mai mare); în etapa următoare apar în opacitatea pneumonică imagini de hipertransparentă, neregulate, cu contur interior dificil de delimitat (aspect “în miez de pâine”), cu dinamică vie și tendința la extindere și la cavernizare. Bronhopneumonia TBC se prezintă în focare nodulare multiple, de dimensiuni variabile, diseminate asimetric în ambele câmpuri pulmonare, mai frecvente parahilar și în câmpurile mijlocii, cu contur șters, multe neomogene prin prezența de microulceratii, însoțind ades adenopatia hilară sau paratraheală (Figura 18).



Figura 18. Adenopatie hilară dr. bacilară fistulizată cu diseminare bronhogenă bilat. (intricare de stadii) la un copil cu boală HIV/SIDA

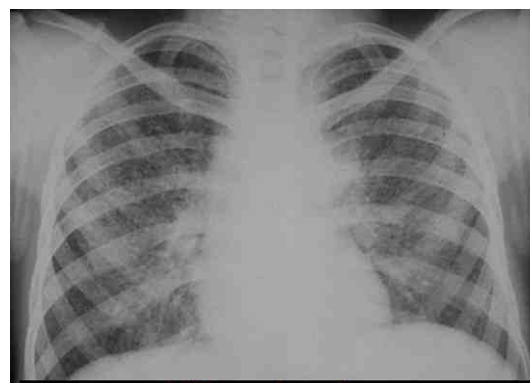


Figura 19. Miliară tuberculoasă (diseminare hematogenă) la un copil cu boală HIV/SIDA la care se vede concomitent și adenopatia hilară și paratraheală bilateral

*Miliara* (Figura 19) și *meningo-encefalita* sunt rezultatul penetrației masive a bK în torentul sanguin la un organism cu apărare deficitară, prin intermediul circulației mici în cazul miliarelor pulmonare, sau al mării circulații în cazul miliarelor generalizate, dând naștere la numeroase focare micronodulare etichetate drept “miliare” (dimensiunea bobului de mei). În cazul miliarei pulmonare opacitățile micronodulare împânzesc relativ uniform ambele arii pulmonare. Persistența acestor forme are o semnificație epidemiologică negativă, în special pentru vârsta 0-4 ani.

### Diagnosticul pozitiv al tuberculozei copilului

Diagnosticul tuberculozei copilului este foarte dificil, deoarece de cele mai multe ori lipsește examenul bacteriologic pozitiv, singurul patognomonic în diagnosticul tuberculozei. Din acest motiv, în diagnosticul tuberculozei copilului se ține seama de criterii variate, după cum sunt eșalonate mai jos:

- Identificarea sursei de infecție - practic ancheta ascendentă la copiii primoinfectați poate conduce în 60-70% din cazuri la stabilirea sursei. Procentul depistărilor este cu atât mai mare cu cât vârsta copiilor este mai mică (arealul de mișcare al copiilor este foarte redus și ușor de definit).

- Testarea tuberculinică cuplată cu identificarea unei cicatrici postvaccinale cu BCG, poate oferi argumente de diagnostic, ierarhizate astfel:
  - copil nevaccinat BCG cu viraj tuberculinic recent;
  - copil vaccinat BCG (cicatricea vaccinală  $\geq 3$  mm) cu salt tuberculinic ( $> 10$  mm între două testări succesive).
- Context clinic
  - tusea prelungită peste 3 săptămâni, la care nu se identifică alt motiv;
  - dispneea fără cauză demonstrată încă;
  - deficitul ponderal mai mare de 10%;
  - subfebrilitate sau febră prelungită, fără cauză evidentă;
  - prezența unei kerato-conjunctivite flictenulare (fotofobie, lăcrimare, flictene pe conjunctiva bulbară);
  - prezența unui eritem nodos sau polimorf (noduli roșii-violacei, dureroși, pe fața antero-internă a gambelor, mai rar pe coapse sau antebrățe).
- Imagine radiologică/CT
  - adenopatii hilare sau mediastinale;
  - imagini de condensare de tip pneumonic sau bronhopneumonic, cu sau fără reacție pleurală, cu hipertransparențe incluse;
  - condensări pulmonare de tip atelectatic-retractil;
  - imagini miliare;
  - hipertransparențe traducând hiperinflații localizate.
- Aspecte bronhoscopice sugestive
  - fistule ganglio-bronșice;
  - compresii sau stenoze bronșice;
  - țesut de granulație perifistular.
- Examen histopatologic pozitiv (punții biopsice și aspirative, biopsii chirurgicale).
- Examen bacteriologic pozitiv - într-un număr redus de cazuri și numai după investigații insistente (aspirat gastric matinal, aspirat bronșic, spută indusă sau emisă spontan).
- Examen imunologic IGRA pozitiv pentru diferențiere infecției TBC latente de imunizarea BCG.
- Teste de amplificare genetică.

### Diagnostic diferențial al tuberculozei primare

Diagnosticul diferențial, la fel ca și cel pozitiv, este dificil și se face în funcție de forma radio-clinică de manifestare a tuberculozei.

Adenopatiile traheo-bronșice tuberculoase trebuie diferențiate de adenopatiile din alte boli infecțioase, dar și de cele din sarcoidoză și limfoame. Uneori acest diagnostic diferențial este atât de dificil, încât multe dintre adenopatii se decontează la tuberculoză, crescând în mod artificial incidența tuberculozei copilului.

*Adenopatiile infecțioase nespecifice* din tusea convulsivă, pneumonii micoplasmice, rubeolă, varicelă dau aspectul de "hil mărit", arborescent, mai rar de hipertrofie a unui ganglion izolat și regresează spontan în 1-2 săptămâni.

În *sarcoidoză* adenopatia este de regulă bilaterală, simetrică, cu contur net, policiclic, atingând uneori dimensiuni tumorale. În stadiile tardive tinde să dispară sau să se deformeze datorită fibrozei locale. Se asociază cu localizări extratoracice.

În *limfoamele maligne* sau *leucemii* adenopatiile au un caracter tumoral, sunt bilaterale, policiclice, asimetrice, cu tendință la invazie masivă a mediastinului și parenchimului pulmonar.

Procesele pneumonice tuberculoase se diferențiază de alte pneumonii și bronhopneumonii nespecifice cu tendință necrotică (v. Tabelul 9).

*Staph. aureus* determină abcese pulmonare multiple, evidențiabile radiologic ca infiltrate bilaterale, ades abcedate, cu predilecție în lobii superiori. Empiemul apare în 3-10% din cazuri. Bolnavul poate prezenta în plus leucocitoză, hematurie, anemie, tulburări ale funcției renale.

În infecțiile cu *Klebsiella* aspectul este de bloc pneumonic, cu microclarități, demonstrând necroză a parenchimului afectat, de predilecție la nivelul lobului superior drept, dar și bilateral. Empiemul este și în această situație o complicație frecventă.

Radiografia pulmonară făcută la debutul pneumoniilor cu *Pseudomonas* arată modificări minime. În evoluție însă, infiltratele de tip bronhopneumonic, cu tendința la necroză și abcedare, afectează mai ales lobii inferiori. Empiemul survine des.

Tuberculoza miliară se diferențiază în primul rând de *alte infecții* care dau același aspect radiologic, cele pe care le-am descris la capitolul de "Pneumonii și supurații pulmonare" ca infecții "atipice": tusea convulsivă, rujeola, varicela, gripa, infecția cu *CMV*, cu *Pneumocystis carinii*, cu *Toxoplasma*, etc.

*Edemul pulmonar* (hipertensiune pulmonară venoasă, staza pulmonară, plămânul cardiacilor) se prezintă ca opacități miliare, predominant în jumătățile inferioare ale câmpurilor pulmonare, pe un fond de opacități areolare (edemul țesutului conjunctiv interstițial), hiluri de dimensiuni și opacitate crescute și contur șters, uneori hiluri amputate. În unele cazuri apare revărsat pleural în sinusurile costodiafragmatice, bilateral sau unilateral (în dreapta).

*Sarcoidoza în stadii avansate* se caracterizează prin opacități reticulonodulare, cu noduli miliari de intensitate costală și subcostală, contur net, situați în părțile medii și inferioare pulmonare. Adenopatia hilară de regulă a dispărut în această etapă.

Transformarea colagenului din țesutul conjunctiv interstițial în *colagenoze* determină modificări lineare și reticulare, dar mai ales noduli, la început de dimensiuni mici, punctiformi și miliari, pentru ca apoi, prin conglomerare, să apară și opacități mai întinse. Dacă nu se intervine terapeutic, are loc transformarea fibroasă cu amputații funcționale severe, iar radiologic cu aspecte chistice și opacități retractile întinse.

Aspectul radiologic în *carcinomatoza pulmonară* este de multiple opacități miliare, diseminate pe toată aria pulmonară bilateral, simetric, pe un fond de opacități lineare și reticulare cu sau fără adenopatie hilară. Uneori neoplasmul primitiv este foarte dificil de depistat.