

## Cursul X

### **TUBERCULOZA PULMONARĂ**

Tuberculoza secundară. Pleurezia tuberculoasă. Tuberculoza și infecția HIV.

#### **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. .

## TUBERCULOZA SECUNDARĂ

### 1. Caractere generale

Tuberculoza secundară este o **boală a vârstei adulte**. În zonele cu endemie severă ftizia poate fi întâlnită însă și mai devreme (la 10-15 ani). În aceste zone incidența maximă a tuberculozei se înregistrează la tineri (vârș de supramorbiditate juvenilă) aflați la clasa "vârșă ftiziogenă" (15-35 de ani). Prin contrast, în țările cu declin marcat al endemiei tuberculoase, ftizia afectează preponderent persoanele mature sau vârstnice. Este o **boală izolată a plămânului** în care metastazele hematogene la distanță sunt rare, caracteristică fiind extensia exclusiv locală (bronhogenă) iar adenopatia hilară lipsește. Are o **evoluție cronică**, cu alternanță de pusee evolutive și intervale de remisiune, progresiune apico-caudală a leziunilor și letalitate ridicată în absența terapiei. Se localizează cu predilecție în părțile superioare ale plămânilor și mai ales în zona apico-subapicală iar aspectul morfologic al leziunilor este de leziuni mixte: distructive (cazeos-cavitare) și reparatorii (granulativ-fibroase), care tind să limiteze extensia leziunilor necrotice prin încapsulare sau organizare productiv-fibroasă.

### 2. Diagnostic

**Clinic.** Cel mai frecvent, în formele incipiente de boală, **debutul** anatomic precede pe cel clinic iar acesta din urmă nu reflectă decât imperfect stadiul leziunilor care l-au declanșat. Când bolnavul se adresează medicului, leziunile pot fi incipiente, dar de cele mai multe ori ele au atins deja stadiul ftiziei manifeste. Decalajul variază amplu de la zile la luni în funcție de potențialul evolutiv al leziunilor și de percepția simptomelor de către bolnav. Modalitățile de debut clinic sunt variabile, mergând de la un debut asimptomatic (20-40%) cu semne exclusiv radiologice, cu depistare ocazională sau întâmplătoare, până la un debut brusc (30-40%) cu hemoptizie (mergând de la spute hemoptoice până la hemoptizii severe) sau cu o simptomatologie ce mimează alte afecțiuni acute: debut pseudogripal, pseudopneumonic, pleuretic, cu pneumotorax spontan. Cele mai frecvente cazuri (aprox. 40%) debutează insidios, lent progresiv, cu tuse minimală la debut, seacă sau slab productivă, cu expectorație redusă cantitativ, mucoasă apoi mucopurulentă. Clasicul "sindrom de impregnație bacilară" trebuie întotdeauna căutat, chiar dacă nu este patognomonic și nici prezent în toate situațiile: subfebră, astenie, inapetență, slăbire, transpirații nocturne, insomnie, nervozitate, disconfort subiectiv, ș.a.

Simptomele sunt prezente însă în peste 90% din cazurile cavitare netratate sau cu depistare tardivă. Ele constau în: tuse productivă cu spută mucoasă, mucopurulentă sau purulentă, hemoptizie (spută hemoptoică sau hemoptizie patentă), semne generale (febră, astenie, inapetență, slăbire, transpirații nocturne), ocazional "răceli" frecvente, durere toracică, dispnee.

Semnele fizice sunt sărace, nu urmează întotdeauna aspectul radiologic (aprox. 50% dintre caverne sunt "mute"): focare de raluri umede sau uscate după tuse în "zona vulnerabilă" (subclavicular), semne incomplete de condensare parenchimatousă (submatitate percutorie).

**Radiologic.** Aspectul radiologic nu oferă certitudinea diagnosticului de tuberculoză, indiferent de experiența medicului care interpretează radiografiile. Suspiciunea de tuberculoză este crescută de următoarele argumente:

- localizarea preferențială pentru tuberculoza secundară – segmentele apico-dorsale ale lobilor superiori, segmentul apical al lobului inferior, segmentul supero-extern al lobului mediu; localizarea dominantă în jumătățile inferioare se întâlnește doar în 15% din cazuri;
- asocierea de leziuni diferite pe aceeași radiografie;
- asocierea de leziuni la distanță, în doi lobi sau chiar în ambii plămâni;
- dinamica lentă în timp a leziunilor radiologice.

Leziunile caracteristice din punct de vedere radiologic sunt **“infiltratul”** și **“caverna”**.

Infiltratul asociază în proporții variate opacități de intensitate redusă (**“moi”**), rău delimitate, cu opacități nodulare de regulă multiple, mai dense radiologic, izolate sau parțial confluențe, bine delimitate sau cu **“halou”** infiltrativ în jur (Figura 20). La începutul secolului al XX-lea, pe măsură ce tehnicile radiologice au progresat, s-au descris multiple forme de infiltrate, variate în funcție de formă, extensie, delimitare.



Figura 20. Infiltrat nodular poliulcerat lob sup. bilateral, bK pozitiv microscopic, caz nou

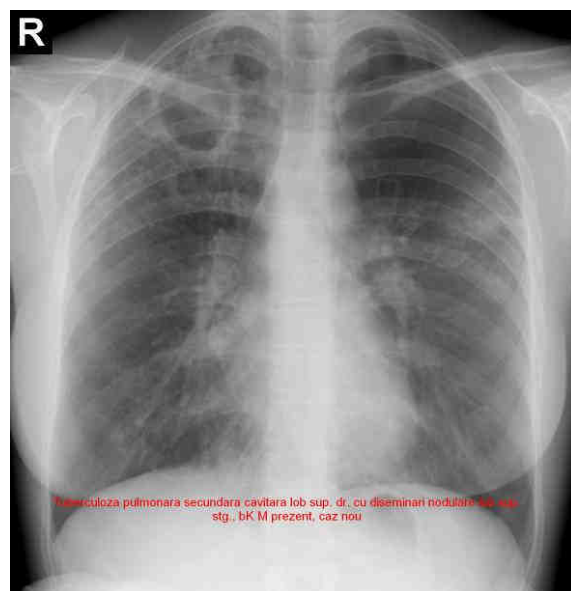


Figura 21. TBC pulmonar secundar cavitara lob sup. dr. cu diseminări nodulare stg., bK pozitiv microscopic, caz nou

Caverna tuberculoasă este, ca leziune elementară radiologică, o hipertransparență circumscrișă cu contur clar și periferie opacă (Figura 21). Cavernele pot fi unice sau multiple, uni-sau bilaterale, constituite în **“sisteme policavitare”**. Volumul este variabil, mergând de la microulceratii, până la caverne gigante cu evidări lobare sau chiar pulmonare; cel mai obișnuit au 1-4 cm diametru. Forma lor este rotundă sau ovalară (aspectul comun), iar cavernele cronicizate sunt anfractuoză, multiloculare (Figura 22).



Figura 22. Cavernă gigantică, veche, cu pereții anfractuozii lob sup. stg., la o bolnavă cronică ce se menține bK pozitivă la microscopie, cu repetate tratamente reluate și abandonate

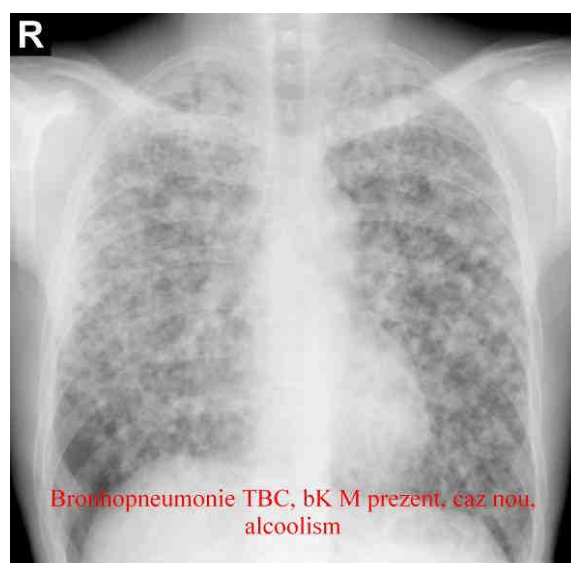


Figura 23. Leziuni mixte, extinse, de tuberculoză pulmonară, aflate în diferite stadii de evoluție, la un bolnav alcoolic, cu baciloscopie pozitivă, caz nou

Morfopatologic leziunile sunt complexe: exudative, proliferative, mixte (imaginea radiologică din Figura 23 ilustrează acest substrat), cu grade variate de remanieră. Evoluția lor progresivă este spre cazeificare, cu lichefierea centrilor de necroză cazeoasă și eliminarea cazeumului fluid prin efracție bronșică, producând într-un prim moment ulcerarea. Ulcerarea este o "pierdere de substanță" din aria pneumonică a infiltratului, fără pereți proprii (substratul anatomic al aspectului radiologic de „infiltrat neomogen”). Prin constituirea unei bariere granulativ-fibroase în jurul ulcerării se produce leziunea caracteristică a tuberculozei manifeste: **caverna tuberculoasă**.

Caverna este constituită, de la centru spre exterior, dintr-un strat intern de cazeum lichefiat (cazeumul lichefiat din caverna TBC conține cantități enorme de bacili,  $10^7 - 10^9$ , aflați în multiplicare și eliminați prin expectorație), strat mediu de țesut granulativ-fibros, strat atelectatic, leziuni pericavitare, bronșii de drenaj.

Evoluția leziunilor este dependentă de variațiile calibrului bronșiei de drenaj putând conduce fie spre extensie bronhogenă (omo- sau contra-laterală), atunci când bronșia își menține permeabilitatea, fie spre vindecare prin ocluzia bronșiei de drenaj cu atelectazie cavitară (cicatrici cavitare sau caverne pline).

O formă de vindecare vicioasă este cea “deschisă” cu bronșie de drenaj permeabilă (caverne *deterjate, buloase, chistice*). Dacă se produce ocluzia bronșiei de drenaj înainte de evacuarea integrală a cazeumului ia naștere *tuberculomul*, o formă chirurgicală de tuberculoză, sursa posibilă a unor recăderi. Cavernele cronicizate se prezintă sub formă de caverne fibroase, anfractuozitate.

Bacteriologic caverna tuberculoasă netratată este o leziune intens baciliferă ( $10^6 - 10^9$  bacili), ce se exteriorizează constant prin pozitivitate microscopică.

### 3. Evoluție, complicații

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

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

**Complicațiile** pot apărea în cursul tratamentului:

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

După vindecarea tuberculozei pot persista *sechele* cu complicații ce constituie *sindromul post-tuberculos* („boala se vindecă, dar nu se vindecă bolnavul”):

- Hemoptizie prin ruperea anevrismelor cicatriciale.
- Bronșiectazii secundare fibrozei cicatriciale; pot determina episoade infecțioase repetitive și/sau hemoptizii.
- Insuficiență respiratorie cronică secundară distrucției extensive, fibrozei consecutive și bronșiectaziilor (Figura 24).
- Aspergilom prin colonizarea cu *Aspergillus fumigatus* într-o cavitate restantă. Poate produce hemoptizii și necesită rezecție chirurgicală.

- Cancerul bronho-pulmonar pe cicatrice de tuberculoză (Figura 25). Inflamația asociată cu infecția bacteriană este un factor carcinogenetic major. Relația dintre *Mycobacterium tuberculosis* și cancerul pulmonar a atras întotdeauna atenția și o mulțime de lucrări au încercat să elucideze mecanismele moleculare patologice, dar încă fără succes. Totuși, multe studii epidemiologice au găsit o creștere a riscului de cancer la bolnavii cu tuberculoză.

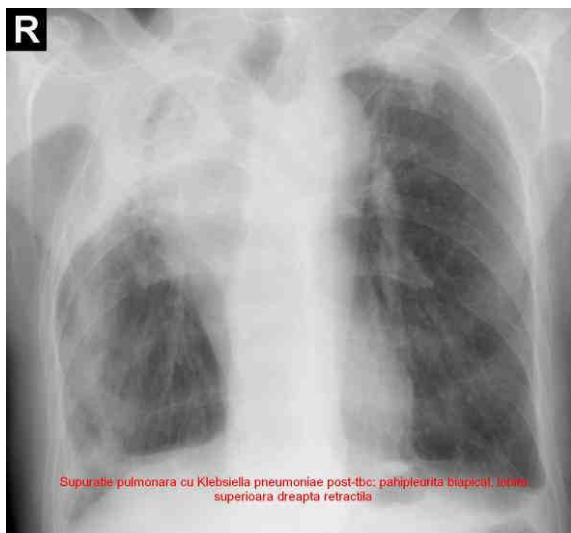


Figura 24. Lobita superioară dreaptă retractilă post-TB, pahipleurită biapicală, supurație pulmonară secundară cu *Klebsiella*, insuficiență respiratorie

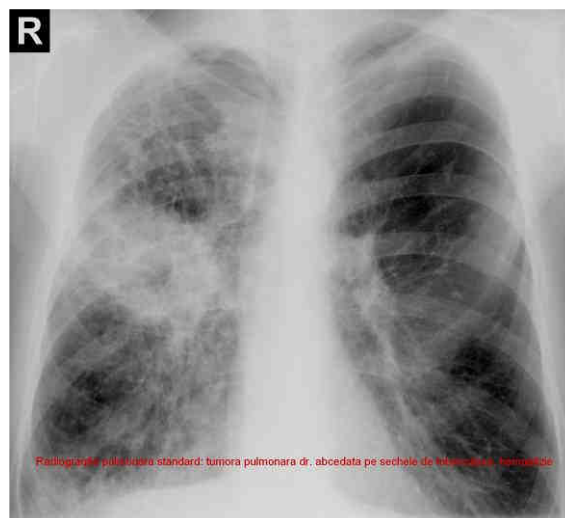


Figura 25. Neoplasm pulmonar dr. necrozat la un bolnav cu sechele de tuberculoză

#### 4. Diagnosticul diferențial al ftiziei

Baciloscopia pozitivă este patognomonică pentru diagnosticul de tuberculoză. Numai în absența acesteia diagnosticul diferențial, descris mai jos, pe forme radiologice, este important.

Infiltratul trebuie diferențiat în primul rând de alte pneumonii acute bacteriene, virale, micoplasmice. Pledează pentru dg. de pneumopatie bacteriană: prezența în anamneza apropiată a unui episod patologic cu germeni menționați, punerea în evidență a aceluiași germen în spută, sânge, lichid pleural, dinamismul imaginilor radiologice atât în sens extensiv cât și în sens regresiv, baciloscopie constant negativă, evoluție favorabilă sub tratament antibiotic.

În cazul infiltratului fugace cu eozinofile (Loffler), pe lângă faptul că este o entitate rară, există și alte indicii de suferință alergică, hipereozinofilie sanguină (10-60%), labilitatea imaginii radiologice.

Neoplaziile benigne sau maligne, chistul hidatic închis, aseptice, pun probleme de diagnostic diferențial numai cu tuberculomul sau cu infiltratele nodulare, localizate și necesită de multe ori pentru elucidare toracotomie exploratorie.

Caverna se diferențiază în primul rând de entitățile patologice mai frecvente: pneumonii bacteriene abcedate și abcese pulmonare, cancerul excavat, bronșiectaziile chistice.

În *pneumopatiile microbiene abcedate și abcesele pulmonare* simptomatologia este mai zgomotoasă decât în tuberculoză, debutul acut cu stare generală alterată, febră, leucocitoză cu neutrofilie și radiologic – imagine hidro-aerică, cu axul mare orientat vertical, cu nivel de lichid, vomica purulentă, fetidă, edifică diagnosticul.

În *cancerul bronhopulmonar*, abcedează de obicei formele diferențiate de cancer epidermoid. Din punct de vedere radiologic caverna are pereții groși, anfractuoși, încadrată sau “înramată” (“cavernă în chenar”) de masa periferică încă neabcedată a procesului malign; alteori imaginea poate fi hidroaerică, datorată unui nivel de lichid, destul de abundent ce apare în cavernă.

*Bronșiectaziile chistice* sunt sugerate clinic de bronhoreea purulentă în cadrul unor bronhopneumopatii recidivante, hipocratism digitalic, sediul de elecție medio-inferior, tablou radiologic fără anomalii semnificative, baciloscopie negativă, diagnosticul se precizează CT.

Restul entităților patologice pe care le vom descrie pun probleme de diagnostic diferențial cu mult mai rar. *Chisturile aeriene (congenitale sau dobândite, unice sau multiple)* se prezintă ca formațiuni inelare de obicei multiple, cu perete subțire și uniform, în parenchim indemn și nereacționat. De regulă asimptomatice, devin manifeste clinic în cazul complicațiilor: infectare, balonizare prin mecanism de ventil (semne de pneumotorax sufocant), hemoptizii. *Emfizemul bulos sau pseudochistic* este situat de obicei apical și superior, rar bazal și din punct de vedere radiologic se prezintă ca hipertransparență întinsă, uneori fin septată, fără delimitare netă de parenchimul din jur. Poate genera un pneumotorax dacă se rupe în pleură. *Chistul hidatic pulmonar evacuat* se exteriorizează prin vomită; lichidul este limpede, clar, transparent. Radiologic se evidențiază o hipertransparență circumscrișă, bine delimitată, cu pereții relativ îngroșați. În caz de chist hidatic suprainfectat și supurat domină elementele de supurație pulmonară tip abces. *Infarctul pulmonar excavat* se bazează pe următoarele elemente de diagnostic pozitiv: punerea în evidență a unui focar emboligen, tabloul clinic cu mult mai sever decât într-o tuberculoză pulmonară sau abces (junghi, tahicardie, dispnee, febră, tuse cu expectorație hemoptoică, oligurie), semne de insuficiență ventriculară dreaptă, EKG de cord pulmonar acut, etc (v. cursul privind “Tromboembolismul pulmonar”). *Micozele pulmonare excavate* sunt rare și se întâlnesc numai la persoane cu afecțiuni imunodeprimante severe. *Granulomatoza Wegener* se manifestă clinic prin febră, dureri toracice, tuse, hemoptizie uneori masivă, modificări de rinită, epistaxis și simptome corespunzând proceselor de degenerescență fibrinoidă glomerulară (hematurie, dureri lombare). Modificările radiologice sunt: opacități macronodulare multiple, de intensitate subcostală, cu contur șters, omogene, situate pe un fond de opacități lineare și areolare. Uneori parte din opacități se excavează realizând aspectul de caverne în chenar. Diagnosticul poate fi precizat prin biopsia mucoasei nazale.

## PLEUREZIA TUBERCULOASĂ

Încadrare, epidemiologie, morfopatologie. Pleurezia reprezintă cea mai importantă localizare extrapulmonară a tuberculozei și incidența ei variază de la o țară la alta. În România incidența este maximă la 20-24 ani, când poate constitui revelația unei primoinfecții tardive, și este mai mare la bărbați (aproximativ de două ori).

Biopsiile pleurale efectuate în cursul stadiului acut de boală, evidențiază granulații miliariiforme, repartizate uniform pe toată pleura, ce conțin limfocite și celule epitelioide gigante; formațiunile giganto-foliculare sunt în general necazeificate. Cu excepția formei rare de pleurezie care se întâlnește în sarcoidoză, tuberculoza este unica boală care produce un granulom de tipul descris și un revărsat sero-fibrinos (rar hemoragic) în același timp.

Patogenie și imunologie. Punctul de origine pentru diseminarea infecției la pleură îl reprezintă leziunile tuberculoase subpleurale (cel mai frecvent) și adenopatia din tuberculoza primară. Transportul bacililor se face pe cale limfatică sau sanguină, precum și prin contiguitate. Antigenele micobacteriene intră în spațiul pleural și interacționează cu celulele T anterior sensibilizate la micobacterii, fapt care conduce la apariția unei reacții de hipersensibilitate întârziată și acumularea de lichid.

Pleurezia exsudativă de origine tuberculoasă poate fi privită astfel ca un *eveniment imunologic*, ea fiind datorată mai degrabă unei reacții de hipersensibilitate întârziată decât infecției tuberculoase (culturile din lichidul pleural al bolnavilor cu tuberculoză pleurală sunt ades negative). Se întâlnește frecvent în faza precoce a post-infecției (forma clasică), când starea imunologică a gazdei pare a fi favorabilă dezvoltării exsudatului.

Pleurezia poate însoți și tuberculoza secundară, situație în care se poate produce prin contiguitate, deversare de conținut cazeos în cavitatea pleurală, diseminare limfatică.

Diagnostic clinic. Debutul afecțiunii este de obicei acut, eventual cu prodrome (“impregnație bacilară”), poate fi însă și insidios în unele cazuri. Durerea este frecvent manifestarea pleuritei “uscate” și de regulă diminuează cu acumularea lichidului. De cele mai multe ori ea este accentuată de inspirul profund, tuse și poziție (poziție antalgică – pacienții preferă să se culce pe partea bolnavă pentru a reduce mișcările costale). Tusea uscată, exacerbată de poziție, poate deveni productivă dacă se asociază și leziuni parenchimatoase. Dispneea este caracteristică revărsatelor mari.

Examinarea fizică evidențiază un hemitorace hipo- sau imobil, eventual dilatat, cu matitate sau submatitate la percuție și diminuarea sau absența murmurului vezicular la auscultație. Semnul de cea mai mare importanță diagnostică este matitatea. Suflul pleuretic sau tubo-pleuretic este perceput la limita superioară a matității. Frecăturile pleurale pot să apară fie în faza inițială preexsudativă, când sunt însoțite de durere, fie în perioada de resorbție, când durerile sunt mai estompate. Deplasarea mediastinală care apare în revărsatele mari poate provoca insuficiență respiratorie acută cu dispnee severă, disfagie, jugulare turgescențe, hepatomegalie și edem al extremităților superioare; toracenteza este urmată de regresia rapidă a acestor semne și simptome.

Diagnostic imagistic. Alături de examenul clinic, radiografia toracică evidențiază numai prezența lichidului în cavitatea pleurală, oferind rar, dacă nu chiar niciodată, relații asupra caracterului lichidului aflat în spațiul pleural (transudat, exsudat, puroi, sânge, lichid chilos, etc.). Volumul de lichid necesar pentru ca o pleurezie să poată determina o opacitate vizibilă radiologic variază între 200-400 ml. Existența unui revărsat lichidian mic poate fi vizualizată cel mai ades numai pe imaginea de profil, când



lichidul refulat către sinusul costo-frenic posterior realizează o opacitate sub formă de menisc concav în sus, mobil cu respirația.

Pleurezia tuberculoasă este aproape întotdeauna unilaterală și numai rar masivă, opacifiind cel mai adesea numai baza hemitoracelui. Limita superioară a acestei opacități este estompată, oblică supero-extern și concavă spre hil pe imaginea de față, iar pe profil orizontală și concavă în sus realizând aspectul clasic al curbei Damoiseau (Figura 26). O pleurezie masivă opacifiază întregul hemitorace care este dilatat, păstrând adesea numai transparența vârfului pulmonar; mediastinul este împins de partea sănătoasă (Figura 27).



Figura 26. Pleurezie bacilară stg. în cantitate medie, care descrie superior curba Damoiseau la un bărbat tânăr

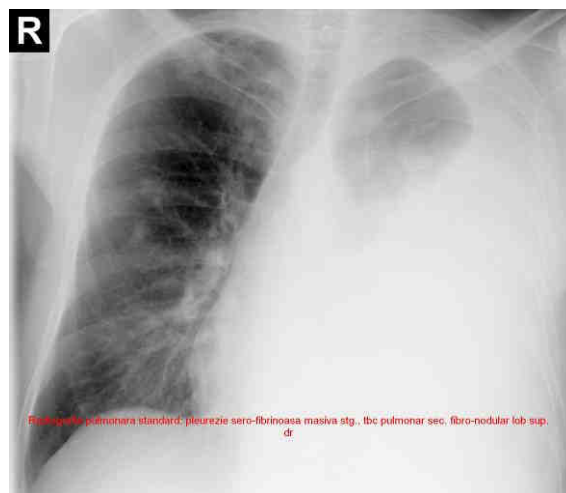


Figura 27. Pleurezie masivă stg. cu deplasarea mediastinului spre dreapta, la un bolnav care prezintă concomitent și leziuni bacilare parenchimatose sub formă de infiltrat lob sup. dr

**Diagnostic paraclinic.** Examenul clinico-radiologic trebuie urmat de toracenteză (cu examinarea citologică, bacteriologică și biochimică a lichidului pleural), biopsie pleurală și în final toracoscopie.

Lichidul extras prin toracenteză în tuberculoză este de obicei clar, colorat galben pai, uneori serohemoragic, rar lichid purulent (empiem tuberculos) presupunându-se că mecanismul patogenetic în acest caz ar fi deversarea de conținut cazeos din leziunile pulmonare subpleurale.

Este un **exsudat**, conținând mai mult de 3g proteine/dl. Conținutul lichidului pleural în glucoză este scăzut (glicopleurie între 0,40-0,90 g/l). Lizozimul este mai crescut în lichidele pleurale de etiologie bacilară decât în cele netuberculoase, fiind secretat de către celulele epitelioide. Raportul lizozim pleural/lizozim plasmatic peste 2 diferențiază pleurezia neoplazică de cea tuberculoasă. Dintre noile tehnici diagnostice, extrem de interesantă s-a dovedit **dozarea adenozin-deaminazei (ADA)**. ADA este enzima ce catalizează conversia adenozinei și deoxiadenozinei în inozină și respectiv deoxiinozină. Lichidul din tuberculoza pleurală conține cantități mai mari de ADA decât cele mai multe dintre exudate. Valoarea dozării ADA în diagnosticul tuberculozei pleurale depinde de prevalența tuberculozei în diferite regiuni ale globului, atât sensibilitatea cât și specificitatea ei fiind mai mari în zonele cu o prevalență înaltă a pleureziei tuberculoase decât în țările cu o prevalență scăzută a tuberculozei pleurale. *La pacienții sub 35 de ani proveniți din regiuni cu endemie ridicată a tuberculozei, un nivel al ADA > 45 u/l, excluzând empiemul, poate fi semnalul începerii tratamentului antituberculos.* Biopsia pleurală ar putea fi omisă în aceste cazuri deoarece probabilitatea unei malignități este extrem de rară.

**Celularitatea** este de 1000-2000 celule/mm<sup>3</sup> din care peste 80% sunt limfocite. Deși polimorfonuclearele pot fi destul de numeroase în stadiul inițial, exsudatul ce conține mai mult de 50% PMN nu este de etiologie bacilară. În lichidul din tuberculoza pleurală procentul de limfocite T este mai mare și de



limfocite B mai mic decât în sânge. Analiza subpopulațiilor de limfocite T relevă faptul că această creștere este cauzată de creșterea selectivă a limfocitelor T-helper, procentul de celule supresoare fiind similar în lichidul pleural celui din sângele periferic.

Etiologia bacilară este improbabilă dacă procentul de celule mezoteliale este peste 5% la bolnavii imunocompetenți.

IFN- $\gamma$  este unul dintre testele diagnostice comparabile ca specificitate și sensibilitate cu ADA. Totuși, întrucât determinarea IFN- $\gamma$  este cu mult mai scumpă decât ADA, nu există încă motive de a recomanda utilizarea sa curentă.

Diagnosticul de certitudine de tuberculoză pleurală se obține prin izolarea în culturi a *M.tuberculosis* (din spută, lichid pleural, fragmente bioptice de pleură parietală) și pe prezența în fragmentele biopsiate a granuloamelor cazeoase.

*Cel mai bun randament diagnostic pentru tuberculoza pleurală îl au puncția bioptică și toracosopia cu prelevări bioptice.* În zonele cu o prevalență înaltă a tuberculozei pleurale, biopsia pleurală este necesară numai la bolnavii peste 35 de ani, cu ADA < 47 u/l, citologia lichidului pleural negativă și când se suspectează existența unei neoplazii.

Diagnostic pozitiv. Pleurezia tuberculoasă în forma ei clasică la bolnavul imunocompetent, prezintă următoarele caracteristici:

- vârstă tânără, sub 35 de ani;
- frecvență mai mare la bărbați;
- de obicei unilaterală, rar bilaterală, fără preferință pentru partea dreaptă sau stângă;
- lichid în cantitate medie;
- în general neacompaniată de leziuni pulmonare;
- IDR la PPD negativă nu exclude etiologia bacilară;
- exudat;
- predominanță limfocitară;
- ADA crescută în lichidul pleural;
- IFN- $\gamma$  crescut;
- puncția bioptică pleurală poate confirma diagnosticul prin evidențierea de granuloame cazeoase și culturi pozitive din fragmentele biopsate;
- culturile pozitive din lichidul pleural nu depășesc 10%;
- vindecare cu sechele în absența tratamentului;
- evoluție favorabilă sub chimioterapie specifică.

Există și câteva forme clinico-radiologice de pleurezie TB particulare, forme care fac mai dificil diagnosticul etiologic și diferențial: pleurita uscată, empiemul TB, pleurezia hemoragică, pleurezia închistată (interlobară, diafragmatică, mediastinală, marginală), pleureziile TB de acompaniament.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rând cu restul exudatelor (v. Cursul privind „Patologia pleurală”).

Evoluție, complicații, prognostic. Pleurezia TB este numai aparent o formă simplă de boală; fiind expresia unei diseminări hematogene post-primare, diseminare care se produce concomitent și în alte organe, inclusiv în plămân, reprezintă "semnalul de alarmă" pentru aceste localizări. Pleurezia tuberculoasă netratată sau tratată incorect, chiar dacă evoluează favorabil, prezintă un risc ftiziogen remarcabil, 65% din pacienți făcând o tuberculoză pulmonară în următorii 5 ani. *Tratamentul curativ corect și complex al pleureziei înseamnă astfel și tratamentul profilactic al ftiziei!*

Cel mai ades evoluția pleureziei TB este spre resorbție integrală cu sechele pleurale minime. În majoritatea cazurilor fibroza pleurală se localizează într-o singură zonă relativ mică și nu are repercursiuni clinico-funcționale. Se evidențiază radiologic prin opacifierea sau rotunjirea sinusului costo-frenic lateral și posterior. Astfel de aderențe pleurale sunt uneori numai o "găselniță" radiologică, indicând existența unui exsudat asimptomatic în antecedente.

Rar, și mai ales dacă pleurezia nu este corect tratată, "vindecarea" se produce cu sechele pleurale majore: simfiză și îngroșări pleurale, calcificări pleurale, închistare sub formă de exsudat cronic, fibroze pleurogene. Grosimea pleurei poate să ajungă la 2 cm sau chiar peste în jurul întregului plămân, conducând la o marcată scădere de volum a întregului hemitorace având drept consecință tulburări severe de ventilație. Calcificările pleurale apar frecvent în această pleură groasă care practic încarcerează și imobilizează plămânul. Prognosticul acestor forme sechelare este mai rezervat datorită perspectivei supurațiilor pulmonare secundare și cordului pulmonar cronic.

Empiemul tuberculos este o complicație rară a tuberculozei. Bolnavii asociază de obicei și leziuni pulmonare de tuberculoză iar puroiul pleural conține un mare număr de micobacterii. În plus față de regimurile antituberculoase standard, acești bolnavi necesită și variate tipuri de intervenții chirurgicale.

## TUBERCULOZA ȘI INFECȚIA HIV

Tuberculoza este cea mai comună și mai frecventă infecție la pacienții HIV pozitivi din întreaga lume, cele două infecții fiind o asocieră reciproc dezavantajoasă. Infecția HIV/SIDA accelerează evoluția infecției tuberculoase, recentă sau latentă, către tuberculoza boală, în timp ce tuberculoza este cea mai frecventă cauză de deces pentru infecția HIV. Persoanele infectate HIV au un risc de 20-30 ori mai mare de îmbolnăvire TB, comparativ cu persoanele HIV negative.

Din 1993 tuberculoza pulmonară reprezintă unul din criteriile de definire a cazului HIV/SIDA la adulți, în timp ce tuberculozele extrapulmonare și micobacteriozele atipice diseminate erau considerate criterii de definire a stadiului clinic IV de boală HIV/SIDA încă din 1987.

Susceptibilitatea crescută la tuberculoză a infecțiilor HIV se datorează în principal limfopeniei T CD4, alături de alterarea funcționalității macrofagelor alveolare.

Tuberculoza pulmonară sau extrapulmonară poate fi evenimentul revelator al unei infecții HIV sau poate să apară la indivizi cunoscuți ca fiind infectați HIV.

Semnele clinice înalt sugestive pentru prezența infecției HIV/SIDA sunt:

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

Aceste semne sunt cu atât mai sugestive, cu cât ele apar la:

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

Cunoscând aceste date, s-a inițiat un protocol de colaborare între Comisia Națională de Luptă anti-SIDA și PNCT, care stipulează obligativitatea testării HIV pentru toate cazurile de TB pulmonară și extrapulmonară. Testarea HIV a acestor pacienți se face conform legislației în vigoare, după consiliere prealabilă. De asemenea, toate persoanele infectate HIV vor fi investigate bacteriologic bK și radiologic în vederea depistării precoce a TB, în spitalele de boli infecțioase.

Formele clinico-radiologice de tuberculoză la infecția HIV depind de vârsta bolnavului, de gradul de imunosupresie indusă de HIV (tabelul 16), precum și de nivelul endemiei TB în zona respectivă.

Tabelul 16. Formele clinico-radiologice de tuberculoză la infecția HIV în funcție de gradul de imunosupresie

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

În stadiile precoce ale infecției HIV la adulți (>200 CD4/ mm<sup>3</sup>), exprimarea clinico-radiologică a tuberculozei nu este diferită față de bolnavii non-HIV. În stadiile avansate însă (<200 CD4/ mm<sup>3</sup>) există unele particularități de diagnostic ale tuberculozei la infecția HIV:

- *Diagnosticul bacteriologic* este facilitat de aspiratul bronșic și lavajul bronhioloalveolar. Deoarece metoda clasică de cultivare pe medii solide aduce confirmarea tardivă a diagnosticului, sunt de preferat metodele moderne de izolare a germenilor pe medii lichide și detectarea lor radio-colorimetrică, precum și tehnologiile bazate pe genetica micobacteriilor (PCR, sonde de hibridizare, etc.). Hemocultura pentru micobacterii este utilă pentru confirmarea diagnosticului clinic și aprecierea prognosticului pentru bolnavii cu TB diseminată.
- *Aspectul radiologic* este cu atât mai puțin sugestiv cu cât gradul imunosupresiei este mai avansat. Forma clasică de TB cazeos-cavitară este mai frecventă în teritoriile cu endemie TB ridicată și la bolnavii cu CD4 >200 / mm<sup>3</sup>. Localizarea leziunilor de TB secundară nu mai este preferențială în lobi superiori, leziunile repartizându-se în mod egal între lobi superiori și cei inferiori. Imaginea radiologică poate fi uneori chiar normală. Stadiile se intrică, pe aceeași imagine radiologică coexistând leziuni de tuberculoză primară (adenopatia simplă sau complicată) cu leziuni de diseminare bronhogenă (infiltrate, caverne), caracteristice tuberculozei secundare. Sunt prezente într-o proporție mai mare următoarele forme clinice de TB: adenopatiile mediastino-hilare, diseminările miliare și interstițiale, revărsatele pleurale.
- Frecvență crescută a *localizărilor extrapulmonare* cu tendință marcată de diseminare limfohematogenă. Localizările preferențiale: pentru adulți - la nivel hepatosplenic și ganglionar periferic, cel mai frecvent asociate TB pulmonare, pentru copii - ganglionare, osteo-articulare și meningo-encefalitice.
- Frecvență crescută a *micobacteriilor atipice* (*M. avium complex*, *M. kansasii*, etc).
- Număr crescut de recăderi, eșecuri terapeutice și cazuri cronice, în principal prin non-complianță la tratament.
- *Testul tuberculinic* este considerat pozitiv când diametrul transversal al indurației  $\geq 5$  mm.
- *Morfologia leziunilor tuberculoase* este diferită: aspect non-reactiv cu granuloame slab organizate sau chiar absente, absența necrozei de cazeificare, absența celulelor gigantice, foarte puține celule epitelioidice, foarte multe macrofage și monocite.

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